

IDENTIFIKASI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* INDIKASI PADA WANITA HAML DI RUMAH SAKIT JOGJA

Pinasti Utami, Widhy Hariyadi
Program Studi Farmasi

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

INTISARI

Penggunaan obat *off-label* adalah penggunaan obat diluar informasi yang tertera pada label atau *leaflet* obat. Banyak ditemukan bukti dan laporan mengenai penggunaan obat *off-label* khususnya dalam kategori indikasi. Wanita hamil merupakan populasi khusus yang memerlukan perhatian terkait pemberian obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan obat *off-label* indikasi pada wanita hamil di Rumah Sakit Jogja.

Penelitian ini dilakukan menggunakan studi deskriptif observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif pada rekam medis wanita hamil di Rumah Sakit Jogja. Sampel rekam medis berjumlah 298 yang diambil menggunakan teknik *systematic random sampling* pada bulan Januari sampai Desember 2016. Sampel kemudian dianalisis berdasarkan informasi yang tertera pada PIO Nas (Pusat Informasi Obat Nasional) dan jurnal terkait.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya 2075 jumlah peresepan obat yang di dalamnya terdapat 98 peresepan obat (4,72%) dengan kategori *off-label* indikasi. Penggunaan obat *off-label* indikasi meliputi misoprostol sebanyak 79 peresepan (3,81%), deksametason sebanyak 16 peresepan (0,77%), dan ondansetron sebanyak 3 peresepan (0,14%).

Kata kunci : Obat *off-label*, indikasi, wanita hamil, Rumah Sakit Jogja

IDENTIFICATION OF OFF-LABEL DRUG INDICATION USE IN PREGNANT WOMAN OF RUMAH SAKIT JOGJA

Pinasti Utami, Widhy Hariyadi
School of Pharmacy
Muhammadiyah University of Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

The off-label drug use is drug used not in accordance with the information listed on the label or product leaflet. There were found evidences and reports on the off-label drug use especially in the category of indication. Pregnant woman are special population that need attention related to the drug administration. This study aims to discover the representation of off-label indication in pregnant woman of Rumah Sakit Jogja.

This study conducted using descriptive observational design with cross-sectional approach. The sampling in this study used retrospective method on medical records of pregnant woman of Rumah Sakit Jogja. The medical record samples of 298 were taken using systematic random sampling technique from January to December 2016. The samples were then analyzed based on the information of drugs listed on the PIO Nas [National Drug Information Center] and related journals.

The result showed that there were 2075 prescribed drugs in which there were 98 prescribed drugs (4,72%) categorized as off-label drug indication. The off-label drug indication use included misoprostol 79 (3,81%), dexamethasone 16 prescribed (0,77%), and ondansetron 3 prescribed (0,14%).

Keywords: off-label drug, indication, pregnant woman, Rumah Sakit Jogja

PENDAHULUAN

Penggunaan obat secara *off-label* adalah penggunaan obat diluar informasi yang tertera pada label atau *leaflet* obat. Informasi tersebut meliputi indikasi, kontraindikasi, rentang usia pasien, dosis, dan rute pemberian (Purba, 2007).

Sebuah studi yang dilakukan di *United States*, telah ditemukan 6276 resep yang di dalamnya terdapat 2199 peresepan (35%) dengan kategori *off-label*. Pada peresepan *off-label* tersebut terbagi menjadi obat yang bekerja pada sistem saraf pusat dan hormon. Contoh dari obat *off-label* yang digunakan yaitu haloperidol (33%), klorpromazin (13%), deksametason (13%), glikopirolat (8%), hidromorfon (7%), dan morfin (7%) (Kwon *et al.*, 2017).

Penelitian tentang *off-label* di Indonesia pernah dilakukan oleh Rahajeng (2018). Penelitian tersebut membahas tentang penggunaan antikonvulsan sebagai *off-label* di salah satu rumah sakit yang berada di Jawa. Hasil dari penelitian yang telah dilakukan, penggunaan antikonvulsan sebagai *off-label* meliputi okskarbazepin 67,27%, karbamazepin 46,15%, pregabalin 45,45%, fenitoin

37,62%, asam valproat 25,34%, dan gabapentin 18,28%.

Bukti dan laporan mengenai penggunaan obat *off-label* khususnya dalam kategori indikasi banyak ditemukan dari beberapa sumber literatur. Contoh bukti penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu metformin golongan biguanid dengan indikasi meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin pada diabetes, namun digunakan sebagai terapi PCOS (*Polycystic Ovary Syndrome*) (Vitek *et al.*, 2015). Contoh selanjutnya seperti misoprostol yang seharusnya diindikasikan sebagai penanganan tukak lambung, namun digunakan sebagai induksi persalinan pada kehamilan preterm (Voigt *et al.*, 2015).

Off-label dapat digunakan apabila keamanan dan efektivitasnya sudah terbukti dengan adanya uji klinik yang dilakukan sebelumnya. Meskipun terdapat cukup bukti yang membenarkan penggunaan *off-label*, FDA (*Food and Drug Administration*) dinilai lamban dalam memperbarui informasi obat *off-label*. Bukti ilmiah yang membuktikan efektivitas dari penggunaan *off-label* masih memerlukan persetujuan dari FDA

terkait temuan indikasi terbaru dari obat yang diteliti (Radley *et al.*, 2006).

Menurut Girardi (2006) wanita hamil merupakan populasi dengan kondisi khusus yang akan mengalami perubahan fisiologi pada masa kehamilannya. Perubahan fisiologi tersebut akan berpengaruh pada profil farmakokinetika obat. Perubahan farmako-kinetika obat pada wanita hamil akan mempengaruhi kualitas kesehatannya. Pemilihan obat pada wanita hamil harus memperhatikan keamanan dan keefektivitasan berdasarkan bukti ilmiah yang ada (*evidence based*). Oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui seberapa luas penggunaan obat *off-label* indikasi khususnya pada wanita hamil.

Studi mengenai penggunaan obat misoprostol sebagai induksi persalinan kepada wanita hamil, yang diketahui sebagai *off-label* indikasi telah dilakukan di beberapa daerah di Indonesia (Wulandari, 2012). Oleh karena itu dalam penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai penggunaan obat *off-label* indikasi pada wanita hamil di Rumah Sakit Jogja. Pemilihan tempat penelitian di Rumah Sakit Jogja karena belum adanya penelitian terkait

penggunaan obat *off-label* indikasi pada wanita hamil di rumah sakit tersebut, serta Rumah Sakit Jogja merupakan salah satu rumah sakit rujukan yang diharapkan terdapat banyak populasi wanita hamil.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional dengan pendekatan *cross-sectional* dan pengambilan sampel secara retrospektif pada rekam medis wanita hamil di Rumah Sakit Jogja.

Populasi dan Sampel

Populasi :

Populasi pada penelitian ini berjumlah 1203 yang didapatkan dari pasien wanita hamil rawat inap Rumah Sakit Jogja pada bulan Januari-Desember 2016.

Sampel :

Sampel pada penelitian ini berjumlah 298 yang didapatkan berdasarkan hasil perhitungan dari rumus lemeshow dengan sampel minimal 292.

$$n = \frac{1203 \cdot 1.96^2 \cdot 0.5 \cdot (1-0.5)}{(1203-1) \cdot 0.05^2 + 1.96^2 \cdot 0.5 \cdot (1-0.5)} = 291.4$$

Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *systematic random sampling*.

Analisis Data

Dalam melakukan analisis data, peneliti menggunakan persentase data untuk menghitung penggunaan obat *off-label* indikasi pada wanita hamil yaitu dengan menggunakan rumus sebagai berikut $P = \frac{f}{n} \times 100\%$

Rumus persentase *off-label* indikasi

Keterangan :

P= Persentase obat *off-label* indikasi

f= Jumlah persepan obat *off-label* indikasi

n= Jumlah total persepan obat pada sampel

100%= Bilangan tetap

HASIL & PEMBAHASAN

Gambaran Peresepan Sampel

Penelitian ini mengikutsertakan 298 sampel rekam medis yang berasal dari 1203 populasi wanita hamil. Terdapat sebanyak 2075 jumlah persepan obat yang didapatkan dari 298 rekam medis. Distribusi sampel digambarkan pada tabel 1

Tabel 1. Gambaran Peresepan Sampel

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

Gambaran Peresepan Obat

Tabel 2. Gambaran Peresepan Obat

Distribusi Peresepan Obat	Jumlah	Persentase
Vitamin	600	28,92%
Promavit	257	12,39%
Vitamin A	218	10,51%
Sianokobalamin	37	1,78%
Magnesium Sulfat	31	1,49%
Ferofort	20	0,96%
Asam Folat	8	0,39%
Lactamor	7	0,34%
Alinamin F	6	0,29%
Ossoral	6	0,29%
Kalium Klorida	4	0,19%
Folamil	1	0,05%
Mecobalamin	1	0,05%
Venofer	1	0,05%
Kalium Glukonat	1	0,05%
Kalsium Karbonat	1	0,05%
Curcuma	1	0,05%
Antibiotik & Antifungi	421	20,29%
Cefadroxil	160	7,71%
Amoxicillin	132	6,36%
Cefim	112	5,40%
Metronidazol	13	0,63%
Eritomycin	1	0,05%
Erlamycitin	1	0,05%
Meropenem	1	0,05%
Ketoconazole salep	1	0,05%
Analgesik, Antipiretik, NSAID	403	19,42%
Asam Mefenamat	253	12,19%
Ketorolac	83	4,00%
Paracetamol	50	2,41%
Deksketoprofen	14	0,67%
Ibuprofen	2	0,10%
Asam Asetilsalisilat	1	0,05%
Hormon	252	12,14%
Oksitosin	127	6,12%
Metilergometrin	116	5,59%
Progesteron	9	0,43%

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

Penggunaan Obat *Off-Label* Indikasi

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

Tabel 3. Gambaran Penggunaan *Off-label*

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

1. Misoprostol

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat 79 peresepan (3,81%) misoprostol sebagai obat kategori *off-label* indikasi. Penggunaan misoprostol pada penelitian ini dikategorikan *off-label* indikasi sebagai penginduksi persalinan pada kehamilan preterm (Voigt *et al.*, 2015).

Induksi persalinan adalah proses menstimulasi terjadinya kontraksi uterus sebagai usaha melahirkan melalui vagina. Stimulasi kontraksi uterus dapat dilakukan baik dengan tindakan medis

maupun medisasi sebelum onset persalinan secara spontan (Permana *et al.*, 2014). Induksi persalinan memiliki potensi yang baik bagi wanita yang akan melahirkan dan janinnya. Namun induksi persalinan juga memiliki beberapa risiko yaitu intoksikasi ibu, abnormalitas denyut jantung janin, prolaps tali pusat, hiperstimulasi uterus, ruptur uteri, dan peningkatan risiko persalinan *section sesarea* (Wulandari, 2012). Terdapat dua metode dalam penatalaksanaan induksi persalinan yaitu secara mekanis dan farmakologis.

Metode mekanis yaitu menggunakan dilatator higroskopik (*laminaria*) dengan menggunakan *ballon catheter* dan amniotomi. Induksi persalinan secara farmakologis yaitu menggunakan obat-obatan seperti oksitosin dan prostaglandin (Puspa, 2016).

Pada sebagian besar negara di Afrika obat yang disetujui digunakan sebagai induksi persalinan adalah oksitosin dan ergometrin. Penggunaan kedua obat ini dibatasi oleh sejumlah faktor. Pertama, memiliki sejumlah kontraindikasi dan efek samping yang berpotensi serius. Kedua, perlu diberikan secara intravena (melalui sistem infus yang diatur) atau intramuskular, dan idealnya disimpan dalam lemari es. Semua kondisi ini sulit dipenuhi jika sumber daya yang dimiliki terbatas. Beberapa faktor tersebut menyebabkan kedua obat ini tidak selalu efektif karena dipengaruhi faktor lingkungan. Meskipun kedua obat

tersebut efektif dalam merangsang kontraksi uterus, keduanya tidak memiliki efek langsung pada leher rahim. Hal ini berbeda dengan prostaglandin yang efektif di kedua tempat aksi dengan menginduksi kontraksi uterus dan pematangan serviks (Weeks *et al.*, 2005).

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

Pada sebagian besar negara, misoprostol belum diberikan lisensi atau label untuk digunakan pada kehamilan. Namun karena harga yang lebih murah, stabil pada suhu kamar, dan efektif dalam membantu meningkatkan

kontraksi uterus menjadikan misoprostol digunakan secara umum dan digunakan secara tidak sesuai dengan informasi yang tertera pada label obat. Meskipun efektif menyebabkan kontraksi uterus, penggunaan misoprostol dosis tinggi dapat menyebabkan hiperstimulasi uterus dan ruptur uterus yang dapat membahayakan wanita hamil beserta janinnya (Alfirevic *and* Weeks 2010).

Sebuah studi di Jerman mengenai penggunaan misoprostol sebagai *off-label* untuk induksi persalinan, didapatkan hasil sebanyak 355 responden (66%) melaporkan menggunakan misoprostol untuk induksi persalinan dan 183 responden (34%) melaporkan tidak pernah menggunakan misoprostol untuk induksi persalinan. Alasan penggunaan misoprostol untuk induksi persalinan adalah terkait efektivitas (40%), dapat diterima dengan baik oleh pasien (35%),

terbukti dengan baik dalam praktik klinis (35%), dan efektivitas biaya (32%). Alasan tidak menggunakan misoprostol sebagai induksi persalinan karena penggunaannya sebagai *off-label* (69%) dan ketidaksesuaian dalam pemberian legalitas (27%) (Voigt *et al.*, 2015).

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

dapat menyebabkan terjadinya kontraksi uterus (Puspa, 2016).

2. Deksametason

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

Proses persalinan pada wanita hamil secara preterm atau prematur berisiko memiliki masalah kesehatan seperti gangguan pada pernapasan pada bayi atau disebut RDS (*Respiratory Distress Syndrome*). RDS merupakan gangguan pernapasan pada bayi yang lahir secara preterm dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius seperti cacat neonatal serta dapat menyebabkan kematian. Gangguan pernapasan yang terjadi pada bayi dapat disebabkan

karena defisiensi surfaktan, abnormalitas perkembangan anatomi paru dan ketidakmatangan (*immaturity*) pada organ lain. Surfaktan adalah suatu campuran kompleks yang berasal dari lipid dan apoprotein yang berfungsi untuk menjaga stabilitas ketika bernapas dan mencegah kerusakan pada alveoli. Bayi prematur berisiko mengalami defisiensi surfaktan yang dapat menyebabkan terjadinya RDS. Volume paru-paru yang rendah pada saat ekspirasi berdampak pada tegangan permukaan menjadi tinggi. Hal tersebut menyebabkan terjadinya atelaktasis, ketidaksesuaian perfusi ventrikel dan akhirnya menyebabkan kegagalan pernapasan (Roberts *et al.*, 2017).

Menurut PIO Nas (2018), deksametason merupakan kortikosteroid yang memiliki efek supresi inflamasi dan gangguan alergi. Namun terdapat penelitian yang menyatakan pemberian deksametason pada wanita dengan

risiko persalinan preterm dapat mengatasi insiden RDS (*Respiratory Distress Syndrome*) (Shahzad and Umar 2016).

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

(pengurangan 31%) dan morbiditas (34% penurunan RDS) (Shahzad and Umar 2016).

Deksametason merupakan kortikosteroid yang berpotensi sebagai glukokortikoid dan memiliki sifat mineralokortikoid yang tidak bermakna. Deksametason sebagai glukokortikoid memiliki efek fisiologis pada paru seperti meningkatkan kemampuan volume paru, menurunkan tegangan permukaan vaskuler, serta memperbaiki struktur parenkim dan fungsi respirasi. Deksametason bersifat *long acting glucocorticoids* yang mampu menembus plasenta dalam bentuk aktif yaitu *deksamethasone phosphate solution*. Mekanisme deksametason berpotensi mengatasi RDS berkaitan dengan efek yang dihasilkan dalam peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II serta meningkatkan perbaikan maturitas paru. Sintesis fosfolipid surfaktan

membutuhkan enzim lipogenik yang diinduksi oleh kortikosteroid. Fungsi lain dari enzim lipogenik yang dihasilkan adalah menstimulasi produksi antioksidan dan protein surfaktan (Ayu *and* Sari, 2017).

3. Ondansetron

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

NVP (*Nausea and vomiting of pregnancy*) adalah suatu kondisi mual muntah yang terjadi pada masa kehamilan. Lebih dari 90% wanita hamil mengalami NVP dengan tingkat keparahan yang bervariasi (Ebrahimi, 2010). Tingkat keparahan mual muntah pada kehamilan dapat dikategorikan menjadi 3 yaitu ringan, sedang, hingga

berat. Hiperemesis Gravidarum (HG) merupakan kejadian mual muntah berat yang membutuhkan perawatan karena dapat menyebabkan komplikasi serius bahkan kematian (Murdiana, 2016). HG dapat menyebabkan ketidakseimbangan cairan dan elektrolit yang ditandai dengan muntah berkepanjangan selama masa kehamilan. Diagnosa mual muntah pada kehamilan bersifat klinis, meskipun penyebab mual muntah pada kehamilan jarang ditemui. Beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan NVP yaitu sekresi hormon hCG (*Human Chorionic Gonadotropin*) berlebih, perubahan fisiologi sistem organ pada ibu hamil seperti gastrointestinal, peningkatan masa plasenta, infeksi bakteri *helicobacter pylori*, predisposisi genetik, multipara, dan riwayat HG (Ebrahimi, 2010).

Penatalaksanaan terapi pada wanita hamil harus memperhatikan risiko

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

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

Ondansetron merupakan obat yang bekerja secara selektif pada reseptor antagonis 5-Hidroksi-Triptamin atau disebut reseptor 5-HT₃ dan bekerja pada aferen vagal saluran cerna. Pemberian antagonis serotonin dinilai efektif menurunkan kejadian mual muntah selama kehamilan (Ebrahimi, 2010). Mekanisme aksi ondansetron sebagai antagonis serotonin pada kasus NVP adalah dengan memblokir aksi reseptor serotonin di usus halus, saraf vagus, dan *chemoreceptor trigger zone*. Mekanisme aksi tersebut akan

menurunkan stimulasi *chemoreceptor trigger zone* dan aferen visceral dari pusat muntah di medula. Antagonis serotonin menjadi farmakoterapi pilihan dalam menangani gejala mual dan muntah yang disebabkan oleh berbagai penyebab karena sifatnya yang memblokir serotonin secara menyeluruh (Widiasari *et al.*, 2017).

Studi penelitian dilakukan oleh Murdiana (2016) mengenai tatalaksana terapi mual muntah pada kehamilan di salah satu rumah sakit kelas D. Pada penelitiannya didapatkan hasil 1,96% pemberian vitamin B6 (lini pertama) dan 27,4% pemberian ondansetron (lini ketiga) sebagai terapi mual muntah pada kehamilan. Pemberian vitamin B6 atau piridoksin dan ondansetron sebagai terapi mual muntah pada kehamilan dinilai sesuai dengan rekomendasi ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*).

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

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Penelitian ini menghasilkan 2075 jumlah peresepan obat yang di dalamnya terdapat 98 peresepan obat (4,72%) dengan kategori *off-label* indikasi. Obat yang dikategorikan *off-label* indikasi meliputi misoprostol 79 peresepan (3,81%), deksametason 16

peresepan (0,77%), dan ondansetron 3 peresepan (0,14%).

Saran

1. Peneliti

Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai kategori *off-label* lainnya seperti *off-label* dosis, rute pemberian, serta usia pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfirevic, Zarko, and Andrew Weeks. 2010. Oral Misoprostol for Induction of Labour. *The Cochrane Library*, 78. <https://doi.org/doi.org/10.1002/14651858.CD001338.pu> b3.
- Almatsier S. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, and Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 122 (5): 1122–31. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
- Ayu, Rembulan, and Ratna Dewi Puspita Sari. 2017. Peran Kortikosteroid dalam Pematangan Paru Intrauterin. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, June, 6.
- Colvin, Lyn, Andrew W. Gill, Linda Slack-Smith, Fiona J. Stanley, and Carol Bower. 2013. Off-Label Use of Ondansetron in Pregnancy in Western Australia. *BioMed Research International* 2013: 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/909860>.
- Danés, I., A. Agustí, A. Vallano, C. Alerany, J. Martínez, J. A. Bosch, A. Ferrer, et al. 2014. 'Outcomes of Off-Label Drug Uses in Hospitals: A Multicentric Prospective Study'. *European Journal of Clinical Pharmacology* 70 (11): 1385–93. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1746-2>.
- Dawes, Matthew, and Philip J. Chowienczyk. 2001. Pharmacokinetics in Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 15 (6): 819–26. doi:10.1053/beog.2001.0231.
- Deksametason | PIO Nas. 2018. [Versi elektronik] Accessed 5 April 2018. <http://pionas.pom.go.id/monografi/deksametason>.
- Depkes. 2009. Panduan-Suplementasi-VitA.Pdf. <http://gizi.depkes.go.id/wp-content/uploads/2012/08/panduan-suplementasi-vitA.pdf>.
- Ebrahimi, Neda. 2010. Optimal Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *International Journal of Women's Health*, August, 241. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S6794>.
- Feghali, Maisa N., and Donald R. Mattison. 2011. Clinical Therapeutics in Pregnancy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011: 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/783528>.
- ### 2. Tenaga Kesehatan
- Perlu meningkatkan pengetahuan mengenai obat-obatan bagi tenaga medis khususnya pada pemberian obat *off-label*, sehingga menjamin kerasionalitasan dalam pemberiannya.
- Girardi, Guillermina, Roberta Bulla, Jane E. Salmon, and Francesco Tedesco. 2006. The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy. *Molecular Immunology* 43 (1–2): 68–77. doi:10.1016/j.molimm.2005.06.017.
- Golocorbin-Kon, Svetlana, Ivana Ilickovic, and Momir Mikov. 2015. Reasons for and Frequency of off - Label Drug Use. *Medicinski Pregled* 68 (1–2): 35–40. doi:10.2298/MPNS1502035G.
- Gota, Vikram, and JigeeshuV Divatia. 2015. Off-Label Use of Drugs: An Evil or a Necessity?. *Indian Journal of Anaesthesia* 59 (12): 767. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.171555>.
- Hanafiah, T M. 2006. Perawatan Antenatal dan Peranan Asam Folat dalam Upaya Meningkatkan Kesejahteraan Ibu Hamil dan Janin. *Pidato Pengukuhan*. Universitas Sumatera Utara, 29.
- Institute of Obstetricians & Gynaecologists. 2015. Guidelines-Ireland-Hyperemesis Nausea Vomiting in Pregnancy. November. [https://www.hyperemesis.ie/documents/Guidelines-Ireland-Hyperemesis Nausea-Vomiting-in-Pregnancy.pdf](https://www.hyperemesis.ie/documents/Guidelines-Ireland-Hyperemesis-Nausea-Vomiting-in-Pregnancy.pdf).
- Khan, Yasir, and Zulfiqar A. Bhutta. 2010. Nutritional Deficiencies in the Developing World: Current Status and Opportunities for Intervention. *Pediatric Clinics of North America* 57 (6): 1409–41. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.09.016>.
- Kwon, Jung Hye, Min Ji Kim, Sebastian Bruera, Minjeong Park, Eduardo Bruera, and David Hui. 2017. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. *Journal of Pain and Symptom Management*, May. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.014.
- Mattison, Donald R., ed. 2013. *Clinical Pharmacology during Pregnancy*. 1st ed. London ; Waltham, MA: Academic Press.
- MIMS (2018, 27 April). Promavit Dosage & Drug Information. [Versi elektronik] Accessed 27 April 2018. <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/promavit?lang=id>.
- Misoprostol | Pio Nas. 2018. [Versi Elektronik] Accessed 5 April 2018. [Http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Misoprostol](http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Misoprostol).
- Murdiana, Happy Elda. 2016. Terapi Mual Muntah pada Kehamilan di Rawat Jalan Rumah Sakit Klas D. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, December, 6.
- Nahum, Gerard G., Kathleen Uhl, and Dianne L. Kennedy. 2006. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is and Is Not Known about Teratogenic and Toxic Risks. *Obstetrics & Gynecology* 107 (5): 1120–1138.

- Niebyl, Jennifer R. 2010. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *New England Journal of Medicine* 363 (16): 1544–50. doi:10.1056/NEJMc1003896.
- Ondansetron | PIO Nas. 2018. [Versi elektronik] Accessed 5 April 2018. <http://pionas.pom.go.id/monografi/ondansetron>.
- Permana, Gede Angga, Putera Kemara, and I Wayan Megadhana. 2014. Misoprostol untuk Induksi Persalinan pada Kehamilan Aterm. *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Udayana, Denpasar, 16.
- Purba, Anny Victor. 2007. Penggunaan Obat Off-Label pada Pasien Anak. *Buletin Penelitian Kesehatan* 35 (2 Juni 2007). <http://ejournal.litbang.kemkes.go.id/index.php/BPK/article/viewFile/2141/1142>.
- Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas) | PIO Nas. 2018. [Versi elektronik] Accessed 5 April 2018. <http://pionas.pom.go.id/>.
- Puspa, Irene. 2016. Evaluasi Penggunaan Misoprostol Pada Kehamilan Postterm Di Bangsal Kebidanan RSUD Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Iptek Terapan* 10 (3). <https://doi.org/10.22216/jit.2016.v10i3.578>.
- Putri, Rismi Tri. 2018. Penggunaan Obat pada Pasien Ibu Hamil di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Royal Prima Medan Tahun 2016. *Skripsi*. Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara.
- Radley, David C., Stan N. Finkelstein, and Randall S. Stafford. 2006. Off-Label Prescribing among Office-Based Physicians. *Archives of Internal Medicine* 166 (9): 1021–1026. <https://doi.org/DOI: 10.1001/archinte.166.9.1021>.
- Rahajeng, Bangunawati, Zullies Ikawati, Tri Murti Andayani, and Iwan Dwiprahasto. 2018. A Retrospective Study: The Off-Label Use of Anticonvulsants at A Private Hospital in Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 10 (5): 119. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i5.25388>.
- Roberts, Devender, Julie Brown, Nancy Medley, and Stuart R Dalziel. 2017. Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. Edited by Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, March. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
- Rumah Sakit Jogja | RSUD Kota Yogyakarta. 2017. Accessed June 3. http://rumahsakitjogja.jogjakota.go.id/index.php/visit_us.
- Safitri, Mei Rini, and Dodik Briawan. 2014. Hubungan Antara Suplementasi Vitamin A pada Ibu Nifas dan Morbiditas Bayi Umur 0–6 Bulan di Kecamatan Ciampea, Kabupaten Bogor. *Jurnal Gizi Dan Pangan* 8 (2): 89. <https://doi.org/10.25182/jgp.2013.8.2.89-94>.
- Shahzad, Fazeela, and Naima Umar. 2016. Impact of Antenatal Corticosteroids on Frequency and Mortality Due to Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, August, 4.
- Stafford, Randall S. 2008. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107>.
- Stewart, Derek, Abdul Rouf, Ailsa Snaith, Kathleen Elliott, Peter J. Helms, and James S. McLay. 2007. “Attitudes and Experiences of Community Pharmacists towards Paediatric Off-Label Prescribing: A Prospective Survey.” *British Journal of Clinical Pharmacology* 64 (1): 90–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02865.x>.
- Tabarrok, Alexander T. 2000. Assessing the FDA via the Anomaly of Off-Label Drug Prescribing. *The Independent Review* 5 (1): 25–53.
- Talaulikar, Vikram, and Sabaratnam Arulkumaran. 2013. ‘Folic Acid in Pregnancy’. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 23 (9): 286–88. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2013.06.007>.
- Vitek, Wendy, Snigdha Alur, and Kathleen M. Hoeger. 2015. Off-Label Drug Use in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility* 103 (3): 605–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.019>.
- Voigt, F., T.W. Goecke, L. Najjari, U. Pecks, N. Maass, and W. Rath. 2015. Off-Label Use of Misoprostol for Labor Induction in Germany: A National Survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 187 (April): 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.026>.
- Weeks, Andrew D., Christian Fiala, and Peter Safar. 2005. Misoprostol and the Debate over Off-Label Drug Use. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112 (3): 269–72. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00490.x>.
- Widiasari, Ni Putu Ayu, I Gusti Made Surya, and Chandra Trapika. 2017. Pola Pemberian Terapi Mual dan Muntah pada Ibu Hamil oleh Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Serta Bidan Di Kota Denpasar. *E-JURNAL MEDIKA* 6 (5): 8.
- Wulandari, Isnabaya Kartika. 2012. Perbandingan Keberhasilan Persalinan antara Misoprostol dan Foley Kateter Pada Postterm. *Skripsi*, Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, 8.