

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Karakteristik Data Pasien

Hasil penelitian yang dilakukan selama empat bulan (Oktober 2017-Januari 2018) terdapat 243 total sampel yang masuk dalam kriteria inklusi. Dari 243 sampel diantaranya, pasien perempuan berjumlah 117 (48.1 %) dan pasien laki-laki berjumlah 126 (51.9 %). Rentang usia pada semua sampel, antara 1 hari-16 tahun. Kategori pediatrik berdasarkan penggolongan usia dibagi menjadi 4 bagian menurut Departemen Kesehatan (2009) diantaranya, 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). Berdasarkan penggolongan usia terdapat bahwa persentase jumlah pasien terbesar ada pada golongan usia anak-anak, kemudian diikuti golongan bayi, remaja, dan neonatus. Distribusi jumlah sampel berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi jumlah sampel berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia.

<b>Kategori</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	126	51.9
Perempuan	117	48.1
<b>Penggolongan Usia</b>		
Neonatus	1	0.41
Bayi	51	20.99
Anak-anak	163	67.08
Remaja	28	11.52

## B. Distribusi Diagnosis Pasien

Berdasarkan hasil analisis distribusi diagnosis dari 243 pasien pediatrik di Rumah Sakit Jogja yang masuk dalam kriteria inklusi, didapat tiga diagnosis dengan persentase terbesar yakni DF (*Dengue Fever*), diikuti DHF (*Dengue Hemoragic Fever*), dan kemudian GEA (*Gastroenteritis Akut*). Rincian distribusi diagnosis pasien dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi diagnosis pasien.

Diagnosis	Jumlah	Persentase (%)
<i>Dengue Fever</i>	75	30.86
<i>Dengue Hemoragic Fever</i>	50	20.58
Gastroenteritis Akut	29	11.93
Infeksi Bakteri	17	7.00
Demam <i>Tifoid</i>	15	6.17
Kejang Demam	14	5.76
Bronkopneumonia	12	4.94
ISPA <i>Pneumonia</i> dan <i>non Pneumonia</i>	12	4.94
<i>Pneumonia</i>	5	2.00
Cedera Kepala	3	1.23
Infeksi Saluran Kemih	3	1.23
Asma	3	1.23
Campak	1	0.41
<i>Apendicitis</i>	1	0.41
<i>Henoch Schonlein Purpura</i>	1	0.41
Anemia	1	0.41
	<b>243</b>	<b>100</b>

Pada penelitian ini ditemukan DF (*dengue fever*) dan DHF (*dengue hemoragic fever*) merupakan diagnosis dengan persentase terbesar dari 243 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi dengan proporsi masing-masing sebesar 30.86 % dan 20.58 % . Menurut WHO selama tiga dekade terakhir, telah terjadi peningkatan pada insidensi

penyakit DF, dan dalam bentuk parahnya DHF dan DSS (WHO, 2011). Angka insidensi DF dan DHF terbesar dari tahun 1993 sampai tahun 1998 berdasarkan kelompok usia adalah kelompok usia < 15 tahun namun pada tahun 1999 - 2009 kelompok usia terbesar kasus DHF cenderung pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun (Kemenkes RI, 2010). Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta merilis data bahwa pada tahun 2016 lalu terdapat 1.706 kasus DBD di Yogyakarta (DINKES, 2016).

Gastroenteritis akut termasuk diagnosis dengan persentase terbesar ketiga pada 243 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi dalam penelitian ini yakni sebesar 11.93 %. Menurut Riset Kesehatan Dasar berdasarkan kelompok usia, prevalensi tertinggi terjadinya gastroenteritis akut terdeteksi pada anak-anak usia 1-4 tahun sebesar 16.7 %. Gastroenteritis akut juga merupakan penyebab kematian terbanyak pada bayi (usia 29 hari-11 bulan) sebesar 31.4 % dan anak balita (usia 12-59 bulan) sebesar 25.2 % (Kemenkes, 2007).

### **C. Penggolongan Obat Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)**

Dari 243 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi terdapat sejumlah 886 peresepan obat yang diberikan. Dari peresepan tersebut, kemudian digolongkan menurut kelas terapetikanya berdasarkan klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Adapun detail peresepan obat berdasarkan klasifikasi ATC dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi persepan obat berdasarkan kategori ATC.

<b>Distribusi persepan obat berdasarkan ATC</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Sistem cerna dan metabolisme</b>	<b>255</b>	<b>28.78</b>
Vitamin	136	15.35
Probiotik	39	4.40
Domperidon	35	3.95
Zinc	32	3.61
Ranitidine	5	0.56
Ondansetron	3	0.34
Paromomycin	3	0.34
Oralit	2	0.23
<b>Sistem saraf</b>	<b>240</b>	<b>26.98</b>
Paracetamol	215	24.27
Diazepam	13	1.47
Piracetam	4	0.45
Asam valproate	3	0.34
Fenobarbital	3	0.34
Citikolin	1	0.11
Metamizol	1	0.11
<b>Anti infeksi</b>	<b>217</b>	<b>24.6</b>
Cefixime	66	7.45
Ampicillin	51	5.76
Ceftriaxone	31	3.50
Amoxicillin	27	3.05
Gentamicin	27	3.05
Cefotaxime	10	1.13
Kloramfenikol	3	0.34
Cefadroxil	1	0.11
Metronidazole	1	0.11
<b>Sistem pernapasan</b>	<b>162</b>	<b>18.28</b>
Salbutamol	72	8.13
Metil prednisolone	24	2.71
Cetirizine	23	2.60
Procaterol	23	2.60
Triamsinolon	7	0.79
Pseudoefedrin	6	0.68
Ambroxol	4	0.45

<b>Distribusi persebaran obat berdasarkan ATC</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase (%)</b>
Pipazetat	2	0.23
CTM	1	0.11
<b>Sistem darah</b>	<b>7</b>	<b>0.79</b>
Asam folat	4	0.45
Asam traneksamat	1	0.11
B 12	1	0.11
Heparin	1	0.11
<b>Dermatologi</b>	<b>2</b>	<b>0.23</b>
Asiklofir	1	0.11
Nistatin	1	0.11
<b>Sistem sensori</b>	<b>2</b>	<b>0.23</b>
Acetazolamide	1	0.11
Ketorolac	1	0.11
<b>Sistem kardiovaskular</b>	<b>1</b>	<b>0.11</b>
Furosemide	1	0.11
	<b>886</b>	<b>100</b>

Pada penelitian ini persebaran obat yang paling banyak diberikan terdapat pada golongan sistem pencernaan dan metabolisme sebesar 28.78 % diikuti obat golongan sistem saraf sebesar 26.98 %.

Obat golongan sistem cerna dan metabolisme yang paling banyak digunakan pada pasien yang masuk dalam kriteria inklusi penelitian ini adalah vitamin (15.35 %). Vitamin banyak digunakan pada pasien diantaranya dengan diagnosis DF dan DHF, yang mana memiliki persentase paling tinggi dibandingkan dengan diagnosis lainnya pada penelitian ini. Pada penyakit DF dan DHF tidak ada pengobatan spesifik yang dapat digunakan, namun penanganan yang tepat dan intake oral yang baik dapat memperbaiki kondisi pasien dan dapat menyelamatkan kehidupan pasien sehingga

pemberian vitamin diharapkan dapat memperbaiki kondisi kesehatan pasien (WHO, 2011). Obat golongan sistem saraf yang paling banyak digunakan dari hasil penelitian ini adalah obat paracetamol (24.27 %). Paracetamol digunakan sebagai antipiretik pada demam.

#### D. Pereseapan Obat *off-label* Indikasi

Hasil penelitian ini menggambarkan persentase pereseapan obat *off-label* indikasi dari semua pereseapan obat dan persentase pasien yang mendapatkan obat *off-label*. Dari 243 pasien terdapat 16.05 % (39) pasien yang mendapatkan obat *off-label* indikasi dan dari 886 obat yang diresepkan terdapat 4.63 % (41) pereseapan obat *off-label* indikasi. Distribusi pereseapan obat *off-label* indikasi dikelompokkan berdasarkan kategori usia dan jenis kelamin.

Tabel 5. Persentase pereseapan obat *off-label*.

Kategori	Jumlah Pasien	Pasien yang mendapat obat <i>off-label</i>		Jumlah Pereseapan	Pereseapan obat <i>off-label</i> (%)	
		Jumlah	Persentase (%)		Jumlah	Persentase (%)
<b>Usia</b>						
Neonatus	1	0	0	2	0	0
Bayi	51	8	15.69	247	8	3.24
Anak-anak	163	26	15.95	551	28	5.08
Remaja	28	5	10.71	86	5	5.81
<b>Jenis Kelamin</b>						
Laki-laki	126	21	16.67	484	22	4.54
Perempuan	117	18	15.38	402	19	4.77

Berdasarkan kategori usia, pada penelitian ini anak-anak merupakan kategori dengan persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* indikasi. Terdapat

penelitian yang menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* pada kategori usia anak-anak yang dilakukan di Kluge *Children's Rehabilitation Center*, terdapat 93% pasien anak-anak yang diberikan setidaknya 1 obat *off-label* selama tinggal di rumah sakit (Luedtke & Buck, 2014). Penelitian lain menunjukkan bahwasanya kelompok usia remaja (46,8%) dan anak-anak (45%) adalah kelompok usia yang menerima obat *off-label* paling banyak (Descout *et al.*, 2015). Carnovale *et al* (2013) menunjukkan bahwasanya terdapat 20.7% bayi dan 16.4% neonatus yang menerima obat *off-label*, jumlah ini cenderung tinggi dibandingkan dengan kategori lainnya. Berdasarkan kategori jenis kelamin, pada penelitian ini laki-laki merupakan kategori dengan persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* indikasi. Terdapat penelitian yang menunjukkan kecenderungan pasien laki-laki lebih banyak mendapatkan obat *off-label* dibandingkan pasien perempuan. Pada penelitian Czarniak *et al* (2015) terdapat sejumlah 221 pasien laki-laki yang mendapatkan obat *off-label*, jumlah ini lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien perempuan yakni 122 pasien. Penelitian lain menunjukkan persebaran obat *off-label* secara signifikan lebih banyak pada anak perempuan daripada anak laki-laki (Langerová *et al.*, 2014).

Adapun detail persebaran obat yang masuk dalam kategori obat *off-label* indikasi dapat dilihat pada tabel 6 diantaranya adalah obat anti emetik, yaitu obat ondansetron dan domperidone dan obat anemia yaitu asam folat.

Tabel 6. Peresepan obat *off-label* indikasi.

<b>Nama Obat</b>	<b>Indikasi <i>On-label</i></b>	<b>Indikasi <i>Off-label</i></b>	<b>Jumlah Peresepan</b>	<b>Persentase (%)</b>
Asam Folat	Anemia megaloblastik, profilaksis dialysis	Anemia nutrisi	3	0.34
Domperidon	Anti emetik kemoterapi	Anti emetik Gastroenteritis Akut & infeksi	35	3.95
Ondansetron	Anti emetik kemoterapi	Anti emetik Gastroenteritis Akut & infeksi	3	0.34
<b>Jumlah</b>			<b>41</b>	<b>4.63</b>

Keterbatasan uji klinik suatu obat pada populasi khusus terutama pediatrik, meningkatkan penggunaan obat *off-label*. Namun, terdapat argumen yang mendukung tentang penggunaan obat *off-label*, bahwasanya dalam penggunaan obat *off-label* harus berdasarkan bukti ilmiah (Carneiro & Costa, 2013). Berikut penjelasan terkait obat *off-label* indikasi yang diresepkan :

#### 1. Asam Folat

Dari hasil penelitian terdapat 3 (0.34 %) peresepan asam folat dari 886 peresepan. Pusat Informasi Obat Nasional (PIONas) menyebutkan bahwa penggunaan asam folat diindikasikan untuk anemia megaloblastik dan untuk profilaksis pada hemolisis kronis atau dialisis ginjal. *Pediatric Formulary* edisi 9 menyebutkan hal yang sama bahwa asam folat diindikasikan untuk profilaksis *dialysis*, pengobatan anemia megaloblastik dan untuk penggunaan setelah pengobatan metotrexat.



Malnutrisi masih menjadi masalah global terutama pada pediatrik, yang pada akhirnya asupan gizi akan mempengaruhi perkembangan tubuh anak (Surkan *et al.*, 2014). Malnutrisi merupakan faktor yang berkontribusi hampir 60% dari kematian pada anak-anak. Malnutrisi juga terkait dengan peningkatan risiko kematian pada anak-anak, apabila malnutrisi tidak dikelola dengan baik akan menyebabkan terjadinya peningkatan angka kematian anak karena malnutrisi berat (Bhan K *et al.*, 2003). Mikronutrien adalah nutrisi yang dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah tertentu. Sebagian besar dari mikronutrient tidak dihasilkan di dalam tubuh tetapi dapat ditemukan pada bahan-bahan makanan. Mikronutrien termasuk vitamin A, B12, zat besi, asam folat, yodium, dan seng. Asupan makanan yang tidak cukup kaya akan mikronutrien akan mengakibatkan kekurangan gizi dan menyebabkan malnutrisi (Uchendu, 2011).

Kekurangan vitamin A dan B12, zat besi, asam folat dan seng adalah penyebab yang dapat dicegah dari pertumbuhan anak yang buruk dan masa produktif pendidikan. Dampak negatif dari kekurangan gizi dan vitamin akan terlihat pada pertumbuhan dan pendidikan masa kanak-kanak (Uchendu, 2011). Asam folat adalah vitamin B yang sangat penting untuk pembentukan sel darah merah. Asam folat juga penting dalam pembentukan DNA (materi genetik) di dalam setiap sel tubuh, memungkinkan setiap sel bereplikasi sempurna. Sumber asam folat ditemukan secara alami dalam berbagai macam makanan (Tolkachjov & Bruce, 2017).

Salah satu penyebab utama anemia di negara-negara tropis adalah gizi buruk (Saad *et al.*, 2016). Karakteristik sosio-demografi dan pola makan memiliki hubungan dengan kejadian anemia di daerah pedesaan provinsi Shaanxi. Selain itu, terdapat hubungan yang kuat antara malnutrisi dan anemia pada bayi di daerah pedesaan ini. Pendidikan tentang kesehatan yang berfokus pada praktik pemberian makan dan nutrisi dapat menjadi strategi dalam mencegah anemia dan kekurangan gizi pada anak-anak (Yang *et al.*, 2012).

Sebuah studi *cohort* meneliti tentang hubungan defisiensi vitamin B12 dan asam folat dengan kejadian anemia. Hasil studi menunjukkan bahwasanya defisiensi vitamin B12 dan asam folat merupakan faktor dalam etiologi anemia. Defisiensi vitamin B12 dan asam folat juga merupakan alasan ketidakefektifan pemberian suplemen besi dalam penanganan kejadian anemia pada penduduk India (Kishore *et al.*, 2013).

Anemia nutrisi dapat disebabkan oleh kekurangan zat besi, asam folat, atau vitamin B12. Asam folat adalah nutrisi utama yang terlibat dalam anemia nutrisi setelah zat besi. Asam folat merupakan kofaktor dalam sintesis DNA dan salah satu nutrisi yang diperlukan untuk hematopoiesis. Sebuah studi dilakukan untuk menilai respon terapeutik dan profilaksis (sulfat besi dan asam folat) terhadap prevalensi anemia pada anak-anak. Pemberian suplemen berlangsung sekitar tiga bulan. Setelah dilakukan pemberian suplemen untuk pengobatan, hasil menunjukkan prevalensi anemia pada kelompok asam folat lebih rendah dibandingkan pada kelompok

plasebo. Setelah dilakukan pemberian suplemen untuk profilaksis pada anak-anak non-anemia, kejadian anemia tidak berbeda antara kelompok, namun terjadi peningkatan kadar hemoglobin pada kelompok asam folat. Dapat dikatakan bahwa pemberian asam folat efektif untuk pengobatan anemia dan peningkatan kadar hemoglobin pada anak-anak yang tidak anemia (Hadler *et al.*, 2008).

## 2. Domperidon dan Ondansetron

Hasil penelitian didapatkan sebanyak 35 (3.95%) persepan untuk obat domperidone dan 3 (0.34 %) persepan untuk obat ondansetron. Domperidone adalah turunan benzimidazol dan antagonis dopamin yang bekerja pada zona pemicu kemoreseptor. Domperidon secara luas digunakan untuk pengelolaan muntah pada anak-anak. Pusat Informasi Obat Nasional dan *Pediatric Formulary* edisi 9 menyebutkan penggunaan domperidon diindikasikan untuk pengobatan kemoterapi yang menginduksi mual dan muntah. Penggunaan domperidone pada anak dalam PIONas terbatas pada mual dan muntah akibat sitotoksik atau radioterapi. Ondansetron adalah antagonis serotonin (subtipe 3) yang telah disetujui untuk pengobatan mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi atau radioterapi serta untuk mual dan muntah pasca operasi (Rerksuppaphol, 2013).

Gastroenteritis merupakan penyakit umum yang banyak terjadi pada pediatrik. Gastroenteritis pada pediatrik memerlukan manajemen yang tepat untuk menghindari dehidrasi. Oral Rehidrasi Terapi (ORT) adalah pengobatan yang lebih disukai untuk kondisi kehilangan cairan dan elektrolit yang disebabkan oleh diare pada anak-anak

dengan dehidrasi ringan sampai sedang. Berdasarkan beberapa hasil uji klinis, pemberian ORT memiliki efektifitas yang baik dalam penyembuhan Gastroenteritis (SA Child Health Clinical Network, 2016). Pada rehidrasi, apabila rute enteral dapat dilakukan maka dapat diberikan lewat enteral, namun jika tidak dapat diberikan melalui rute parenteral.

Meski kebanyakan anak-anak dengan gastroenteritis memiliki gejala ringan dan sedikit atau tidak ada dehidrasi, sejumlah besar akan memiliki gejala yang lebih parah. Dalam kondisi Gastroenteritis Akut (GEA) mual muntah yang terjadi dapat mengganggu keberhasilan terapi rehidrasi oral (ORT). Keberhasilan pengelolaan gejala muntah pada GEA tidak hanya memberikan kenyamanan bagi pasien, tetapi memungkinkan anak untuk diberi makan secara enteral sehingga berpotensi mengurangi kebutuhan untuk terapi melalui parenteral dan rawat inap yang berkepanjangan (NSW Government, 2014).

Penatalaksanaan mual muntah pada pediatrik dengan GEA dapat diberikan beberapa obat anti emetik seperti dimenhidrinat dan metoklorpamid, namun sebuah analisis menunjukkan bahwa metoklorpamid kurang mendukung dalam pengurangan episodik mual muntah pada GEA. Sebuah studi *Randomized Controlled Trial double-blind*, menegaskan bahwa dibandingkan dengan plasebo, dimenhydrinate oral tidak mempengaruhi frekuensi muntah pada anak-anak usia 1 hingga 12 tahun dengan GEA (Guarino *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Albano *et al* (2006) yang berjudul *Antiemetics for Children With Gastroenteritis: Off-label but Still On in Clinical Practice*, mendapatkan bahwa obat anti emetik pilihan yang paling banyak digunakan pediatrik dengan gastroenteritis adalah domperidone. Alasan yang terbanyak pada pemakaian anti emetik adalah untuk kesuksesan rehidrasi terapi oral. Hasil survey penelitian tersebut didapati bahwasanya penggunaan domperidon lebih disukai sebagai anti emetik karena memiliki profil efektifitas yang baik dan menunjukkan frekuensi yang rendah terhadap efek samping.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Das *et al* (2013) tentang *The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis* memberikan hasil bahwa anti emetik (dalam penelitian ini menggunakan ondansetron, dexamethasone dan dimenhydrinate) efektif untuk pengelolaan gastroenteritis pada anak-anak dan memiliki potensi untuk mengurangi morbiditas dan beban mortalitas akibat diare (Das *et al.*, 2013).

Sebuah penelitian mengemukakan bahwa ondansetron meningkatkan keberhasilan rehidrasi oral pada anak-anak yang mengalami dehidrasi pada gastroenteritis. Dibandingkan dengan anak-anak yang menerima plasebo, anak-anak yang menerima ondansetron mengalami lebih sedikit episode muntah, dan dapat menerima asupan cairan oral yang lebih banyak, dan masa inap yang lebih singkat di unit gawat darurat. Dalam penelitian ditemukan bahwa dosis tunggal ondansetron oral mengurangi muntah dan kebutuhan untuk cairan intravena tanpa efek samping yang signifikan secara klinis (Freedman *et al.*, 2006).

Penelitian lain yang berjudul *Randomized Study of Ondansetron Versus Domperidone in the Treatment of Children With Acute Gastroenteritis* yang dilakukan oleh Rerksuppaphol (2013) membandingkan efektifitas ondansetron dengan domperidon dalam pengatasan muntah pada GEA memberikan hasil bahwa ondansetron dan domperidone dapat digunakan untuk mengobati anak-anak yang menderita gejala muntah pada GEA. Keduanya menunjukkan efektifitas yang dapat diterima serta profil keamanan yang baik. Sebagian besar gejala muntah yang dialami pasien dengan GEA akan hilang dalam waktu 72 jam setelah dimulainya pengobatan. (Rerksuppaphol, 2013).

#### **E. Kelemahan Penelitian**

Kurangnya informasi dari data yang dikumpulkan, yang hanya terbatas pada rekam medis pasien saja, menjadi keterbatasan pada penelitian ini. Beberapa keluhan pasien dan beberapa obat yang diterima oleh pasien kemungkinan ada yang tidak tertulis dalam rekam medis pasien.