

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik Pasien

Data pasien ibu hamil pada penelitian ini di klasifikasikan menjadi usia pasien, usia kehamilan, diagnosa, dan penyakit penyerta yang dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Karakteristik Pasien Ibu Hamil

Karakteristik Pasien		Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
Sub Variabel	Kategori		
Usia Pasien (Tahun)	20-30	50	55,56
	31-40	40	44,44
	Total	90	100
Usia Kehamilan (Minggu)	Trimester 3 (29-40)	71	78,89
	Trimester 2 (13-28)	10	11,11
	Trimester 1 (0-12)	9	10,00
	Total	90	100
Diagnosa	Persalinan Sesar	48	53,93
	<i>Partus prematurus imminens</i> (PPI)	24	26,97
	Hiperemesis gravidarum (HEG)	13	14,61
	IUFD	4	4,49
	Total	90	100
Penyakit Penyerta	Tanpa Penyakit Penyerta	70	77,78
	Dengan Penyakit penyerta	20	22,22
	Total	90	100

Berdasarkan tabel 7 menunjukkan bahwa pasien ibu hamil pada penelitian ini mayoritas usia 20-30 tahun (55,56%) dengan usia kehamilan trimester 3 (78,89%). Pasien ibu hamil dengan diagnosa persalinan sesar (53,93%) dan disusul dengan *partus prematurus imminens* (26,97%). Pasien ibu hamil dalam penelitian didominasi tanpa penyakit penyerta (77,78%).

2. Karakteristik Obat *Off-label*

Analisis karakteristik obat yang digunakan ibu hamil dalam penelitian ini meliputi nama obat, golongan obat, bentuk sediaan, dan jumlah obat. Pada penelitian ini didapatkan 95 obat *off-label* dari 90 pasien.

Tabel 8. Karakteristik Obat Off-label

Karakteristik Obat		Jumlah (n)	Persentase (%)
Sub Variabel	Kategori		
Nama Obat	Ketorolak	46	48,42
	Nifedipin	24	25,26
	Ondansetron	15	15,79
	Deksametason	5	5,26
	Misoprostol	5	5,26
	Total	95	100
Golongan obat	Antiinflamasi nonsteroid	46	48,42
	<i>Calcium Channel Blocker</i>	24	25,26
	Antiemetika	15	15,79
	Kortikosteroid	5	5,26
	Analog Prostaglandin	5	5,26
	Total	95	100
Bentuk Sediaan obat	Injeksi	51	53,68
	Tablet	44	46,32
	Total	95	100
Jumlah Obat	Tunggal	85	94,44
	Kombinasi	5	5,56
	Total	90	100

Berdasarkan tabel 8 dapat diketahui bahwa penggunaan obat pada ibu hamil didominasi oleh obat ketorolak (48,42%) disusul dengan nifedipin (25,26%), dan ondansetron (15,79%). Prevalensi tertinggi pada golongan obat adalah antiinflamasi nonsteroid (48,42%) diikuti oleh obat golongan *Calcium Channel Blocker* (25,26%) dan obat golongan antiemetika (15,79%). Bentuk sediaan yang paling banyak diberikan dalam penelitian ini adalah injeksi (53,68%), dan mayoritas pemberian obat pada ibu hamil diberikan secara tunggal (94,44%).

3. Kategori Obat Off-label

Hasil penelitian ini diperoleh obat *off-label* yang diberikan pada pasien ibu hamil terbagi menjadi 4 kategori, antara lain obat *off-label* kategori indikasi, kontraindikasi, dan rute pemberian. Dari 95 obat *off-label* yang digunakan, ditemukan 106 kasus obat *off-label*.

Tabel 9. Kategori Obat *Off-label*

Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
Indikasi	49	48,04
Kontraindikasi	46	45,10
Rute pemberian	5	4,90
Dosis	2	1,96
Total	102	100

Kategori obat *off-label* yang paling banyak diberikan pada ibu hamil adalah kategori obat *off-label* indikasi (48,04%) disusul dengan kategori kontraindikasi (45,10%), rute pemberian (4,90%) dan dosis (1,96%).

a. *Off-label* Indikasi

Tabel 10. Kategori Obat *Off-label* Indikasi

Nama Obat	Jumlah (n)	Persentase (%)
Nifedipin	24	48,98
Ondansetron	15	30,61
Deksametason	5	10,20
Misoprostol	5	10,20
Total	49	100

Penggunaan obat *off-label* kategori indikasi didominasi nifedipin (48,98%) diikuti dengan ondansetron (30,61%) lalu deksametason (10,20%), misoprostol (10,20%).

b. *Off-label* Kontraindikasi

Obat *off-label* kategori kontraindikasi dalam penelitian ini yaitu obat ketorolak, hasil analisis yang dilakukan didapatkan 46 pasien.

Tabel 11. Kategori Obat *Off-label* Kontraindikasi

Nama Obat	Jumlah (n)	Persentase (%)
Ketorolak	46	100
Total	46	100

c. *Off-label* Rute Pemberian

Kategori obat *off-label* rute yang diberikan pada pasien dalam penelitian ini terdapat 2 rute yaitu per-rektal dan per-vagina.

Tabel 12. Kategori Obat *Off-label* Rute

Nama Obat	Rute	Jumlah (n)	Persentase (%)
Misoprostol	Per-rektal	3	60
	Per-vagina	2	40
Total		5	100

Analisis penggunaan obat *off-label* kategori rute yaitu obat misoprostol. Obat misoprostol diberikan per-rektal (60%) dan per-vagina (40%).

d. *Off-label* Dosis

Kategori obat *off-label* dosis dalam penelitian ini yaitu obat misoprostol. Misoprostol diberikan pada 2 pasien dengan dosis yang diberikan pada ibu hamil yaitu 200 mcg.

Tabel 13. Kategori *Off-label* Dosis

Nama Obat	Dosis	Jumlah (n)	Persentase (%)
Misoprostol	Per-vagina	2	100
Total		2	100

B. Pembahasan

1. Gambaran Karakteristik Pasien

a. Usia Pasien

Berdasarkan hasil penelitian data rekam medis pasien ibu hamil, terapi obat *off-label* paling banyak diberikan pada pasien dengan rentang usia 20-30 tahun sebanyak 90 pasien (55,56%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Murdiana pada tahun 2016 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Kahyangan dengan jumlah 39 pasien. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wibowo *et al.*, (2021), pada pasien ibu hamil di salah satu Rumah Sakit di Banyumas, terapi obat *off-label* pada ibu hamil paling banyak diberikan pada usia 21-30 tahun (53,08%).

Menurut Liu & Zhang (2014), usia yang optimal untuk kehamilan adalah 20-30 tahun karena pada usia ini organ reproduksi berada pada titik puncak kesuburan sedangkan untuk usia 40 tahun ke atas, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kehamilan yang merugikan seperti risiko hipertensi kronis, hipertensi gestasional, preeklamsia, dan diabetes mellitus.

b. Usia Kehamilan

Karakteristik usia kehamilan pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 3 yaitu trimester 1 (0-12 minggu), trimester 2 (13-28 minggu), dan trimester 3 (29-40 minggu). Dalam penelitian ini penggunaan obat *off-label* paling dominan dialami oleh pasien dengan usia kehamilan trimester 3 (78,89%). Hal ini sejalan dengan penelitian Wibowo *et al.*, (2021) bahwa penggunaan obat *off-label* mayoritas berada pada trimester 3 (63,56%). Penggunaan obat pada trimester 3 tidak memiliki risiko yang tinggi dibanding trimester 1 dan 2 dikarenakan pada usia kehamilan trimester 3 kondisi ibu hamil telah siap untuk melahirkan dan penggunaan obat akan mengakibatkan risiko pada janin menjadi lebih minim (Muchid, 2006).

c. Diagnosa

Karakteristik diagnosa pasien pada penelitian ini terbagi menjadi diagnosa hiperemesis gravidarum, *partus prematurus imminens*, IUFD, dan persalinan sesar. Lebih dari separuh ibu hamil pada penelitian ini memiliki diagnosa persalinan sesar (53,93%), hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Murdiana (2016) di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Kahyangan menemukan bahwa persalinan sesar dilakukan pada 42 pasien dari 71 pasien yang menerima obat *off-label*. Berdasarkan penelitian ini dilakukannya persalinan sesar karena sebelumnya memiliki riwayat persalinan sesar, mengalami ketuban pecah dini, hipertensi, preeklamsia berat, *partus preterm*, dan kejadian kehamilan dengan janin kembar.

Persalinan sesar dapat terjadi karena beberapa kondisi seperti gagal induksi, kemungkinan bayi terlalu besar sehingga tidak dapat melewati jalan lahir, ketuban pecah dini, dan posisi bayi yang tidak representatif (Murdiana, 2016). Beberapa kondisi inilah yang menyebabkan penggunaan obat *off-label* pada penelitian ini digunakan. Hal ini untuk membantu mengurangi risiko kejadian yang tidak diinginkan saat dilakukan persalinan sesar.

d. Penyakit Penyerta

Karakteristik penyakit penyerta pada penelitian ini dibagi menjadi 2 yaitu disertai penyakit penyerta dan tanpa disertai penyakit penyerta. Karakteristik pasien dalam penelitian ini didominasi oleh kelompok pasien tanpa penyakit penyerta (77,78%). Penyakit penyerta pada pasien ibu hamil di RSUD Bantul tahun 2021 sebanyak 20 pasien yang terdiri dari 4 pasien mengalami ketuban pecah dini, 3 pasien mengalami anemia, 2 pasien mengalami preeklamsia, 2 pasien mengalami preeklamsia berat, 2 pasien mengalami hipertensi, dan pasien lainnya mengalami GERD, hepatitis, hipertiroid, dan *partus preterm*. Pada penelitian ini ditemukan bahwa kelompok pasien yang memiliki penyakit penyerta tidak diresepkan obat *off-label* dikarenakan penyakit yang terjadi masih memiliki pilihan obat *on-label* pada ibu hamil.

2. Gambaran Karakteristik Obat *Off-label*

Karakteristik obat dalam penelitian ini terbagi menjadi nama obat, golongan obat, bentuk sediaan, dan jumlah obat. Dari tabel 8 menunjukkan nama obat terdiri dari ketorolak, nifedipin, ondansetron, deksametason, dan misoprostol, Obat *off-label* yang diberikan pada ibu hamil paling banyak yaitu ketorolak sebanyak 46 pasien (47,92%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan Murdiana (2016) di mana penggunaan ketorolak sebagai obat *off-label* pada ibu hamil sebesar 59,1%. Ketorolak yang merupakan golongan antiinflamasi nonsteroid dalam penelitian ini digunakan sebagai analgetik pada pasien pasca persalinan sesar secara *off-label* disebabkan karena ketorolak dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus.

Analisis selanjutnya dalam penelitian ini yaitu obat nifedipin yang termasuk golongan *calcium channel blocker* ditemukan pada 25 pasien (25,00%). Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Rahmi *et al.*, (2019) di mana penggunaan nifedipin jumlahnya lebih besar yaitu digunakan pada 105 pasien (38,75%). Penggunaan nifedipin diberikan pada pasien berinisial YN, DR, IN, dan NR sebagai tokolitik pada uterus atau penguat kandungan. Nifedipin dikatakan cukup efektif untuk menghambat *preterm labor* dan memiliki efek samping yang minim serta tidak mempengaruhi tekanan darah pada pasien normotensi (Putu *et al.*, 2019). Analisis penggunaan obat ondansetron dalam penelitian ini menunjukkan sebesar 15,63%, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Fadhilah *et al.*, (2022) yang menunjukkan penggunaan obat ondansetron yaitu 27,27% (9 pasien). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Murdiana (2016) menunjukkan persentase ondansetron yang lebih besar sebanyak 59,1%. Obat ondansetron termasuk golongan antiemetika dan digunakan untuk mengatasi hiperemesis gravidarum pada penelitian ini.

Berdasarkan tabel 8 bentuk sediaan obat *off-label* yang diberikan pada ibu hamil dalam penelitian ini terbagi menjadi 2 yaitu tablet dan injeksi. Bentuk sediaan yang paling banyak diberikan yaitu dalam bentuk injeksi (53,68%) dikarenakan pasien dalam penelitian ini mayoritas adalah pasien rawat inap sehingga penggunaan injeksi akan lebih efektif dan mudah di monitoring oleh tenaga kesehatan. Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah obat yang diberikan pada ibu hamil terbagi menjadi 2 yaitu tunggal dan kombinasi. Ibu hamil dalam penelitian ini mayoritas diberikan obat *off-label* secara tunggal (94,44%). Pemilihan obat *off-label* secara tunggal dikarenakan pasien dalam penelitian ini mayoritas hanya memiliki satu diagnosa sehingga obat *off-label* lebih sederhana dalam bentuk tunggal.

3. Kategori Obat *Off-label*

Berdasarkan hasil penelitian penggunaan obat *off-label* pada tabel 9 menunjukkan bahwa kategori obat *off-label* indikasi menduduki peringkat pertama (48,04%) disusul dengan kategori obat *off-label* kontraindikasi

sejumlah (45,10%), kategori obat *off-label* rute pemberian (4,90%) dan kategori obat *off-label* dosis 2 pasien (1,96%).

a. *Off-label* indikasi

(1) Nifedipin

Hasil penelitian yang diperoleh berdasarkan tabel 10 menunjukkan bahwa penggunaan obat nifedipin sebesar 48,98%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmi *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa penggunaan nifedipin sebanyak 52,50%. Nifedipin digunakan sebagai pengobatan *off-label* indikasi pada ibu hamil yang terdiagnosa *partus prematurus imminens* sebagai tokolitik. Tokolitik merupakan agen farmakologi yang digunakan untuk mencegah kelahiran prematur dengan merelaksasi dinding uterus sehingga dapat memperpanjang masa kehamilan. Penyebab terjadinya kontraksi pada uterus dikarenakan adanya kalsium bebas yang berada di intraseluler. Nifedipin bekerja dengan memblok kanal kalsium, pengeluaran kalsium akan terhambat dan sejumlah kalsium bebas pada intraseluler menjadi menurun (Hamzah *et al.*, 2017).

(2) Ondansetron

Hasil analisis obat ondansetron berdasarkan tabel 10 memiliki persentase 30,61%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Fadhilah *et al.*, (2022) yang menunjukkan ondansetron (27,27%) 9 pasien. Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh Utami *et al.*, (2021) yaitu penggunaan obat ondansetron hanya ditemukan sebanyak 3 resep (3,06%). Pada penelitian ini pasien ibu hamil yang mengalami mual muntah diberikan obat ondansetron contohnya pasien dengan inisial SU, dan AY. Selama kehamilan mual muntah dapat terjadi berkepanjangan dan mengakibatkan ketidakseimbangan cairan elektrolit sehingga dalam penelitian ini pasien diberikan ondansetron sebagai terapi *off-label* mual muntah (Efrizal, 2021). Alasan penggunaan ondansetron sebagai obat *off-label* adalah penggunaan ondansetron pada ibu hamil tidak disetujui FDA (2011) dikarenakan

dapat menyebabkan pemanjangan gelombang QT dan aritmia jantung, serta dapat menyebabkan efek teratogenik akibat ondansetron terabsorpsi sawar plasenta (Koren, 2012). Disamping itu, ondansetron yang diberikan pada trimester 1 (0-12 minggu) berisiko mengakibatkan kelainan kongenital (Zambelli-Weiner *et al.*, 2019). Berdasarkan *Medscape.com* penggunaan *on-label* ondansetron ditujukan sebagai terapi mual muntah pasca operasi dan kemoterapi.

(3) Deksametason

Pemberian obat deksametason dalam penelitian ini dikategorikan sebagai obat *off-label* indikasi sebesar 10,20% dengan tujuan untuk maturitas paru-paru pada janin. Dalam penelitian ini pasien yang diberikan deksametason contohnya pasien berinisial IK yang terdiagnosa *partus prematurus imminens*. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utami *et al.*, (2021) di mana penggunaan obat deksametason digunakan lebih banyak sebesar 16,33%. Mekanisme deksametason sebagai obat *off-label* adalah dapat memberikan peningkatan sintesis fosfolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki kematangan paru janin. Deksametason adalah glukokortikoid yang memiliki efek fisiologis untuk meningkatkan kemampuan volume paru-paru dengan menurunkan tegangan di permukaan pembuluh darah dan memperbaiki struktur parenkim serta memperbaiki fungsi respirasi (Ayu & Sari, 2017).

(4) Misoprostol

Berdasarkan analisis data rekam medis pada penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan misoprostol kategori obat *off-label* indikasi sebesar 10,20%. Misoprostol dalam penelitian ini digunakan sebagai induksi persalinan pada kasus IUFD, contohnya pada pasien no. berinisial NI dan GA. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wibowo *et al.*, (2021) dikatakan bahwa misoprostol dipilih sebagai induksi persalinan pada kasus IUFD sebesar 4%.

Menurut Wibowo *et al.*, (2021) misoprostol dipilih karena dinilai lebih baik daripada oksitosin. Hal ini dikarenakan misoprostol bekerja lebih baik pada serviks yang belum matang sedangkan oksitosin sebaiknya diberikan pada serviks yang matang (Putri *et al.*, 2019). Namun untuk saat ini penggunaan misoprostol yang disetujui oleh FDA hanya untuk pencegahan dan pengobatan tukak lambung yang diinduksi OAINS pada pasien dan yang berisiko tinggi ulserasi (Krug & Maani, 2022)

b. *Off-label* Kontraindikasi

Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan obat ketorolak sejumlah 46 pasien yang digunakan sebagai analgetik pada pasien ibu hamil yang melakukan persalinan sesar. Obat ketorolak dikontraindikasikan pada pasien dengan risiko perdarahan pasca persalinan sesar sehingga penggunaan ketorolak dalam kondisi tersebut disebut sebagai *off-label* kontraindikasi (*Food and Drug Administration*, 2015). Sebagai contoh pasien berinisial ES mendapatkan terapi ketorolak pasca persalinan sesar yang kemudian mengalami perdarahan. Berdasarkan *Medscape.com* ketorolak yang diberikan pada akhir kehamilan dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus.

c. *Off-label* Rute pemberian

Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan misoprostol diberikan secara *off-label* rute yaitu per-rektal sebanyak 3 kasus dan per-vagina 2 kasus. Contohnya pada pasien berinisial ES dan DA di mana obat misoprostol diberikan per-rektal dan pasien pasien berinisial NI diberikan per-vagina. Pada penelitian lain mengatakan bahwa penggunaan obat misoprostol per vagina maupun per rektal tidak disetujui FDA (Murdiana, 2016). Menurut BPOM penggunaan misoprostol yang disetujui adalah oral. Tujuan penggunaan misoprostol per-rektal setelah persalinan adalah agen yang dapat menurunkan kejadian PPH (*Post Partum Hemorrhage*) (Liando *et al.*, 2016). Hal ini terdapat dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Anggriani *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa sebanyak 9% pasien bersalin diberikan misoprostol dengan kondisi berisiko perdarahan

pasca persalinan dan sebanyak 1% diberikan misoprostol karena kondisi tulang panggul pasien belum sempurna.

d. *Off-label* Dosis

Obat yang termasuk *off-label* dosis pada penelitian ini adalah misoprostol. Dosis misoprostol sebagai *off-label* yang dalam penelitian ini yaitu 200 mcg. Menurut DIH edisi 28 tahun 2019 penggunaan dosis obat misoprostol secara *off-label* untuk induksi persalinan yaitu 25mcg tiap 3-6 jam atau setara dengan 100-200 mcg perhari. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan obat misoprostol pada pasien dengan inisial NI dan GA yang mengalami IUFD diberikan dosis 200 mcg sebagai induksi persalinan. Menurut BPOM dosis misoprostol yang disetujui adalah 800mcg sehari dalam 2-4 dosis terbagi untuk indikasi tukak lambung, tukak duodenum dan tukak karena OAINS per-oral. Mekanisme kerja misoprostol yang merupakan golongan analog prostaglandin untuk induksi persalinan adalah pengikatan prostaglandin pada otot polos di uterus sehingga hal ini menyebabkan efek aborsi seperti kemampuan untuk melahirkan dan pelebaran jalan lahir (Bakker *et al.*, 2017; Stephenson & Wing, 2015).