

# Profil Penggunaan Obat *Off-Label* pada Pasien Obstetri Ginekologi di RSUD Blambangan Banyuwangi

Ika Norcahyanti<sup>1\*</sup>, Sinta Rachmawati<sup>1</sup>, Shafira Putri Pertiwi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Drug Utilization Research Group* Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia  
Email: [norcahyanti.farmasi@unej.ac.id](mailto:norcahyanti.farmasi@unej.ac.id)

## ABSTRAK

Setiap obat yang beredar harus memiliki izin edar yang dikeluarkan dan disetujui oleh FDA atau lembaga yang berwenang seperti BPOM. Obat yang diresepkan, tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi, usia pasien, dan rute pemberian disebut sebagai *off-label drug*. Alasan suatu obat digunakan secara *off-label* diantaranya adalah obat tersebut memiliki lebih dari satu macam indikasi dan indikasi tersebut belum terdaftar atau belum mendapat persetujuan dari FDA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien serta profil penggunaan *off-label drug* pada pasien obstetri ginekologi di RSUD Blambangan Banyuwangi. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif menggunakan catatan rekam medis pasien periode bulan Januari-Juni 2018. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 233 orang pasien rawat inap. Pengolahan data dianalisis secara statistik deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada karakteristik pasien didominasi oleh pasien dengan kelompok usia 20-35 tahun (64%), pasien dengan diagnosis dan tindakan *partus section caesarean* (44,2%), serta kelompok pasien BPJS (71,7%). Sedangkan pada profil penggunaan *off-label drug* didominasi oleh penggunaan misoprostol tablet (60,28%); asam traneksamat injeksi (20,57%); serta dexamethasone injeksi (17,38%) dengan kategori sebagai *off-label* indikasi. Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *off-label drug* pada pasien obstetri ginekologi di RSUD Blambangan Banyuwangi tetap didasarkan pada keuntungan dan manfaat dari setiap obat saat digunakan.

**Kata Kunci:** Misoprostol, Asam Traneksamat, Deksametason, *Partus Section Caesarean*, *Off-label*

## ABSTRACT

*Every drug must be issued a distribution permit that is approved by the FDA or an authorized agency such as BPOM. Medications prescribed for indications, patient age, and*

*route of administration not accordance with the official information are referred to as off-label drugs. The reasons for using a drug off-label may include the drug having multiple indications or the indication has not been registered approved by the FDA. This study aimed to determine the characteristics of patients and the profile of off-label drug use in gynecological obstetrics patients at Blambangan Hospital. This retrospective study analyzed patient medical records from January-June 2018, and included 233 patients who met the inclusion criteria. Descriptive statistics were used for data analysis. The results showed that the patients age group of 20-35 years accounted for the majority (64%) of the sample, with a cesarean diagnosis (44.2%), and the BPJS patient group (71.7%). The off-label drug usage profile was primarily composed of misoprostol tablets (60.28%), tranexamic acid injection (20.57%) and dexamethasone injection (17.38%), all of which were used with the category of off-label indications. It can be concluded that the use of off-label drugs in gynecological obstetric patients at Blambangan Hospital was found to be based on the potential advantages and benefits of each drug when used.*

**Keywords:** *Misoprostol, Tranexamic Acid, Dexamethasone, Partus Section Caesarean, Off-label*

## I. PENDAHULUAN

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 Tahun 2016, obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Berdasarkan ketentuan yang berlaku, semua obat yang beredar harus memiliki izin untuk diedarkan atau izin penjualan yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) (Pemerintah Republik Indonesia, 2017).

Tujuan diberikannya izin edar pada suatu obat adalah untuk menjamin bahwa obat tersebut telah diuji keamanan, efikasi, dan kualitasnya. Obat yang telah beredar

dan memiliki izin akan dijelaskan mengenai indikasi khusus, dosis, rute pemberian obat dan obat semacam ini disebut sebagai *on-label*. Sedangkan obat yang dalam penggunaannya diresepkan, tetapi tidak sesuai dengan informasi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan izin edar serta dosis, usia pasien, dan rute pemberian yang tidak sesuai disebut sebagai *off-label* (FDA, 2018).

Terdapat beberapa hal yang mendasari digunakannya obat secara *off-label* diantaranya adalah satu macam obat dapat memiliki lebih dari satu macam indikasi atau tujuan penggunaan obat (Golocorbin-Kon *et al.*, 2015). Jika suatu obat memiliki lebih dari satu indikasi, maka semua indikasi yang dimiliki harus diujikan secara klinik dan dimintakan persetujuan kepada *Food Drug Administration* (FDA) atau lembaga yang berwenang di setiap

negara. Dalam setiap pengujian klinik pada suatu obat dibutuhkan biaya yang besar, dan pengujian klinik tersebut hanya ditujukan untuk satu macam indikasi penyakit tertentu. Sehingga jika suatu obat memiliki lebih dari satu indikasi dan indikasi lain pada obat tersebut tidak diujikan, maka penggunaan obat tersebut termasuk dalam penggunaan secara *off-label*. Hal lain yang terjadi, suatu obat sudah memiliki bukti-bukti klinis, akan tetapi tidak dimintakan persetujuan kepada lembaga yang berwenang karena berbagai alasan (misalnya alasan finansial), maka penggunaan obat tersebut juga termasuk ke dalam penggunaan secara *off-label* (Rusz *et al.*, 2021).

Salah satu kelompok pasien yang menggunakan obat adalah kelompok pasien obstetri ginekologi (obgyn), termasuk para ibu hamil. Penggunaan obat pada ibu hamil memerlukan suatu perhatian khusus, hal ini dikarenakan obat dapat melintasi plasenta. Dalam plasenta, obat dapat bersifat menguntungkan atau justru sebaliknya dapat bersifat teratogenik, obat dapat menyebabkan terjadinya kecacatan pada janin (Mao & Chen, 2022). Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia oleh Erisa (2015) tentang penggunaan obat *off-label* pada pasien ibu hamil diperoleh hasil bahwa terdapat kejadian *off-label* indikasi (58,65%), *off-label* kontraindikasi (27%) serta *off-label*

dosis (14,35%). Penggunaan obat *off-label* yang banyak terjadi pada pasien obgyn diantaranya adalah penggunaan misoprostol, lidocain, dan ondansetron (Murdiana, 2016).

Peresepan obat *off-label* tidak dapat dikategorikan sebagai peresepan yang melanggar hukum, tetapi termasuk dalam peresepan yang berisiko. Salah satu risiko yang sering dijumpai adalah sangat sedikitnya data mengenai efek samping penggunaan obat secara *off-label*, sementara efek samping sering terjadi (Gray & McGuire, 2019). Beberapa negara telah memiliki aturan mengenai penggunaan obat *off-label* dalam pelayanan kesehatan diantaranya Austria, Perancis, Jerman, Italia, Spanyol, Swiss, Inggris, dan Singapura (Lenk & Duttge, 2014). Pembeneran mengenai penggunaan obat *off-label* hingga saat ini hanya berdasarkan laporan dokter dan persetujuan dari pasien. Meskipun demikian, meluasnya penggunaan obat *off-label* akan memengaruhi peningkatan penggunaan obat *off-label* terutama di rumah sakit (PATH, 2017).

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien serta profil penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri ginekologi di RSUD Blambangan Banyuwangi.

## II. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif non eksperimental menggunakan desain *cross-sectional* dengan pengumpulan data bersifat retrospektif menggunakan informasi data rekam medis pasien. Penelitian dilakukan di RSUD Blambangan Banyuwangi pada bulan Maret-April 2019. Pada penelitian ini, obat *off-label* didefinisikan sebagai obat yang diresepkan untuk pasien obgyn di RSUD Blambangan Banyuwangi periode Januari-Juni 2018 yang dalam peresepannya obat ini digunakan di luar ketentuan dosis, ketentuan indikasi serta bersifat kontraindikasi selain yang telah disetujui oleh BPOM dan tertera pada brosur obat.

Populasi dalam penelitian merupakan keseluruhan pasien obstetri ginekologi yang menjalani rawat inap pada periode Januari-Juni 2018. Kriteria inklusi pada penelitian meliputi pasien obgyn yang menerima peresepan *off-label*, pasien dinyatakan pulang dengan kondisi membaik, data status pasien lengkap dan dapat terbaca. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah pasien obgyn yang meninggal dunia atau pasien dengan data status tidak lengkap.

Sampel yang digunakan dalam penelitian diambil menggunakan metode

*total sampling* dimana dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi akan diperhitungkan sebagai sampel dan diperoleh 233 sampel yang sesuai dari total 396 sampel. Selanjutnya, data yang telah disalin ke dalam Lembar Pengumpul Data dianalisis secara statistik deskriptif untuk melihat karakteristik pasien dan kesesuaian penggunaan obat *off-label* setelah dibandingkan dengan informasi penggunaan *off-label* yang tertera dalam *Drug Information Handbook* (DIH) Edisi 23, aplikasi *MedScape*, dan *website PIONAS*.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan menggunakan data yang diperoleh dari rekam medis pasien obgyn di RSUD Blambangan Banyuwangi periode Januari-Juni 2018 diperoleh 233 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil karakteristik pasien berdasarkan kelompok usia didominasi oleh pasien usia 20-35 tahun yaitu sebesar 64% (n=149), berdasarkan diagnosis dan tindakan, yang paling banyak adalah pasien *partus section caesarean* sebesar 44,2% (n=103), dan berdasarkan status pembayaran, pasien yang paling banyak adalah pasien BPJS sebesar 71,7% (n=167) (Tabel I).

**Tabel I.** Karakteristik Pasien Obgyn

	<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah Pasien n = 233</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Usia</b>	< 20 Tahun	36	15,4
	20-35 Tahun	149	64
	> 35 Tahun	48	20,6
<b>Diagnosis dan tindakan</b>	<i>Partus sectio caesarean</i>	103	44,2
	<i>Partus spontan</i> serta persalinan normal	86	37
	Kuretase	28	12
	Pasien dengan diagnosis lain (mioma uteri, mioma Geburt, dan perdarahan)	16	6,8
<b>Status pembayaran</b>	BPJS	167	71,7
	Umum	27	11,6
	Asuransi selain BPJS dan Umum*	39	16,7
<b>Total</b>		<b>233</b>	<b>100</b>

\*Asuransi perusahaan atau jaminan kesehatan lainnya

Terdapat tiga rentang usia pada kondisi hamil yaitu usia <20 tahun, 20-35 tahun dan >35 tahun. Persentase tertinggi berdasarkan rentang usia adalah rentang usia 20-35 tahun (64%). Rentang usia ini merupakan rentang usia aman untuk hamil. Hal ini disebabkan pada rentang usia ini pertumbuhan organ, sel serta kematangan emosi dari calon ibu telah cukup. Perempuan yang hamil pada usia <20 tahun belum memiliki kematangan mental dan emosional yang cukup, serta organ-organ reproduksi, rahim dan panggul ibu belum berfungsi secara sempurna. Hal ini tentunya akan berpengaruh buruk pada kondisi kesehatan ibu dan kandungannya

(Mubasyiroh, *et al.*, 2016). Sedangkan pada usia >35 tahun, kondisi sel telur dan dinding rahim mulai mengalami penurunan kualitas. Pada rentang usia ini wanita sudah mendekati fase menopause dan mulai muncul proses degeneratif. Oleh karena itu, perempuan yang hamil pada usia <20 tahun dan >35 tahun memiliki risiko tinggi mengalami *abortus spontan*.

Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis dan tindakan yang diterima oleh pasien dikelompokkan menjadi empat yaitu pasien *partus spontan* serta persalinan normal, pasien *partus sectio caesarean*, pasien kuretase, dan pasien dengan diagnosis lain seperti mioma uteri, mioma

Geburt, dan perdarahan. Berdasarkan data hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI), persentase persalinan dengan bedah caesar meningkat dari 7% pada tahun 2007 menjadi 17% pada tahun 2017 (BKKBN, 2018). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang diperoleh bahwa persentase kasus persalinan berdasarkan diagnosis dan tindakan mulai dari yang tertinggi yaitu pasien dengan diagnosis dan tindakan *partus section caesarean* (44,2%), disusul oleh *partus spontan* serta persalinan normal (37%), pasien kuretase (12%) serta pasien dengan diagnosis lain seperti mioma uteri, mioma Geburt, dan perdarahan (6,8%).

Pada penelitian ini, beberapa kondisi yang menyebabkan pasien melakukan persalinan melalui bedah sesar diantaranya adalah adanya *chepalo-pelvic disproportion*, *fetal distress*, kehamilan kembar, kondisi bayi sungsang, berat bayi kurang menjelang persalinan, serta kondisi fisik dan psikologis dari ibu. Pasien yang sebelumnya memiliki riwayat persalinan sesar, maka pada persalinan selanjutnya juga akan mengalami persalinan sesar terutama jika kondisi ibu tidak mampu melahirkan secara normal. Hal ini tentunya juga berpengaruh pada penggunaan obat *off-label* pada pasien *partus caesarean* (Batieha *et al.*, 2017).

Pada kelompok pasien *partus spontan* serta persalinan normal terdapat

induksi dengan misoprostol. Beberapa faktor yang mendasari diperlukannya induksi misoprostol diantaranya adalah adanya faktor risiko preeklamsia pada usia kehamilan 37 minggu atau lebih, penyakit yang diderita oleh ibu sejak sebelum kehamilan, kondisi *premature rupture of membrane*, dan korioamnionitis (Chatsis & Frey, 2018). Selain diagnosis dan tindakan berupa proses persalinan juga terdapat diagnosis lain yaitu kuretase yang menempati urutan tertinggi ketiga. Kuretase atau abortus merupakan tindakan pengeluaran janin dengan usia kandungan <22 minggu berdasarkan ketetapan dari WHO IMPAC (WHO, 2017a). Faktor predisposisi menyebabkan dilaksanakannya tindakan kuretase. Faktor tersebut bisa berasal dari janin karena adanya kelainan genetik (kromosom), faktor dari ibu berupa infeksi, kelainan hormonal, diabetes melitus, malnutrisi, penggunaan obat-obatan, merokok, faktor imunologis dan defek anatomis seperti uterus didelphys, inkompetensi serviks (penipisan dan pembukaan serviks sebelum waktu *in partum*, umumnya pada trimester kedua) dan sinekia uteri karena sindrom Asherman. Serta faktor dari ayah berupa kelainan sperma (Norwitz & Schorge, 2013).

Selanjutnya, karakteristik pasien berdasarkan status pembayaran didominasi oleh pasien dengan status BPJS.

Pemeriksaan terhadap ibu hamil, nifas, ibu menyusui dan bayi merupakan cakupan kesehatan yang juga dilayani oleh BPJS (BPJS Kesehatan, 2013). RSUD Blambangan merupakan rumah sakit kelas B milik pemerintah Kabupaten Banyuwangi dan sejak tahun 2009 telah memberikan layanan kepada pasien-pasien dengan jaminan kesehatan milik pemerintah.

Pada profil penggunaan obat *off-label* (Tabel II), diketahui bahwa pada penelitian ini yang banyak digunakan adalah kategori obat *off-label* indikasi. Penggunaan obat *off-label* indikasi yang paling banyak ditemukan adalah penggunaan misoprostol tablet sebesar 60,28% (n=170).

**Tabel II.** Penggunaan obat *off-label* pada pasien obgyn

<b>Nama Obat</b>	<b>Jenis <i>off-label</i></b>	<b>Frekuensi penggunaan (%)</b>	<b>Keterangan <i>on-label</i></b>	<b>Keterangan <i>off-label</i></b>
Misoprostol tablet	<i>Off-label</i> indikasi	170 (60,28%)	Mencegah dan mengatasi tukak lambung	Penginduksi kelahiran dan kuretase
Asam traneksamat injeksi	<i>Off-label</i> indikasi	58 (20,57%)	Menoragia dan ekstraksi gigi	Obat perdarahan pasca SC dan perdarahan pada mioma
Dexamethasone injeksi	<i>Off-label</i> indikasi	49 (17,38%)	Supresi inflamasi dan gangguan alergi	Pematang paru pada janin yang belum cukup bulan
Ondansetron injeksi	<i>Off-label</i> indikasi	5 (1,77%)	Mual muntah akibat kemoterapi, radiasi, anastesi dan pasca operasi	Antiemetik pada kondisi <i>hyperemesis gravidarum</i>
<b>Total</b>		<b>282 (100%)</b>		

Misoprostol merupakan sintetik analog prostaglandin E1, yang memiliki efek dapat menyebabkan induksi terhadap kontraksi uterus, sehingga misoprostol dapat digunakan secara *off-label* sebagai penginduksi kelahiran dan kuretase. Dalam

penggunaannya secara *on-label*, misoprostol merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi dan mencegah terjadinya tukak lambung (APhA, 2014).

Diketahui bahwa penggunaan drip oksitosin secara kontinyu dinilai kurang

efektif terlebih lagi jika pembukaan serviks yang belum matang, hal ini dapat menyebabkan terjadinya kegagalan induksi. Penggunaan oksitosin atau prostaglandin E2 untuk pematang serviks dan induksi persalinan pada kasus-kasus dimana skor Bishop kurang dari 7 telah terbukti efektif. Skor Bishop merupakan suatu metode yang digunakan dalam menilai kesiapan serviks untuk diinduksi (Department for Health and Wellbeing Government of South Australia, 2021). Namun, penggunaan oksitosin masih memiliki keterbatasan karena biaya yang tinggi dan instabilitas terhadap suhu, sehingga menyulitkan penyimpanan serta kebutuhan penggunaan oksitosin yang tinggi setelah serviks berhasil dimatangkan (Yunitra *et al.*, 2019).

Penggunaan misoprostol pada pasien obgyn di RSUD Blambangan Banyuwangi diketahui digunakan dalam bentuk tablet dan diberikan secara peroral dengan dosis 25 µg sebagai penginduksi persalinan dan 600 µg pada proses kuretase, sehingga berdasarkan kondisi ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan misoprostol sebagai penginduksi persalinan dan kuretase telah sesuai dengan informasi yang dinyatakan dalam literatur yang digunakan yaitu DIH Edisi 23, aplikasi *MedScape*, *website* PIONAS serta didukung oleh informasi ilmiah yang disediakan oleh *The International*

*Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO).

Saat ini, penggunaan misoprostol sebagai penginduksi pada kondisi persalinan, kelahiran dan aborsi belum disetujui oleh FDA (FDA, 2015). Diperoleh laporan mengenai efek samping penggunaan misoprostol secara *off-label* sebagai pematang serviks atau induksi persalinan. Efek samping yang ditimbulkan berupa takisistol, demam, nyeri abdomen, diare, dan mual (Pierce *et al.*, 2018). Efek yang ditimbulkan dari penggunaan misoprostol sebagai pematang serviks atau induksi persalinan terhadap pertumbuhan, perkembangan dan kematangan fungsi pada anak kedepannya belum ditegaskan dan informasi mengenai efek penggunaan misoprostol pada persalinan *forceps* atau intervensi lain tidak diketahui (FDA, 2015). Berdasarkan penelitian penggunaan misoprostol yang pernah dilakukan oleh Murdiana (2016), berbagai efek samping yang diketahui dari penggunaan misoprostol tidak ditemukan. Persentase yang kecil dari efek samping penggunaan misoprostol terhadap pasien obgyn juga ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Rahman *et al.* (2013) di India.

Beberapa alasan misoprostol masih banyak digunakan secara *off-label* meski telah diketahui memiliki berbagai efek samping diantaranya adalah penggunaan misoprostol peroral maupun pervaginal



lebih efektif daripada prostaglandin E2 atau oksitosin sebagai penginduksi persalinan dalam 24 jam. Selain efektivitas, juga terdapat beberapa alasan lain seperti harga misoprostol yang relatif terjangkau, memiliki daya simpan yang lama, lebih stabil terhadap suhu daripada prostaglandin E2 atau oksitosin, dan ketersediaan obat di seluruh dunia (Pierce *et al.*, 2018).

Berdasarkan wawancara yang telah dilakukan bersama salah satu apoteker RSUD Blambangan Banyuwangi dinyatakan bahwa kajian keamanan terhadap obat *off-label* termasuk pada penggunaan misoprostol dilakukan terlebih dahulu oleh semua apoteker menggunakan literatur yang sesuai. Selain penggunaan misoprostol tablet, pada penelitian ini juga diketahui adanya penggunaan asam traneksamat, *dexamethasone*, dan ondansetron.

Menurut DIH (2014) penggunaan asam traneksamat secara intravena sebagai antihemoragik pada kasus perdarahan pasca operasi sesar dan perdarahan pada mioma termasuk dalam penggunaan secara *off-label*. Penggunaan asam traneksamat yang telah disetujui oleh FDA adalah sebagai obat antihemoragik pada kasus menoragia dan ekstraksi gigi pada pasien hemofilia. Mekanisme asam traneksamat sebagai antihemoragik berperan sebagai inhibitor kompetitif *reversible* bagi lisin pada plasminogen. Ikatan antara reseptor

mencegah plasmin (bentuk tidak aktif dari plasminogen) dari ikatan yang nantinya akan menstabilkan matrix fibrin. Asam traneksamat digunakan sebagai herediter angioderma yang secara tidak langsung menurunkan aktifitas komplemen (Chauncey & Wieters 2018).

Penggunaan asam traneksamat pada pasien obgyn di RSUD Blambangan Banyuwangi diberikan dalam bentuk parenteral dengan dosis 1 g dalam 10 mL (100 mg/mL) intravena pada 1 mL permenit serta diberikan selama 10 menit. Dosis kedua sebanyak 1 g intravena dapat diberikan jika perdarahan berlanjut setelah 30 menit atau jika perdarahan dimulai kembali dalam 24 jam setelah menyelesaikan dosis pertama. Penggunaan asam traneksamat dengan dosis tersebut telah sesuai dengan panduan yang ditetapkan oleh WHO. Beberapa pertimbangan lain dari penggunaan asam traneksamat secara *off-label* pada kondisi perdarahan pasca *partus caesarean* adalah harga yang relatif terjangkau, ketersediaannya yang umum dijumpai di fasilitas pelayanan kesehatan, serta kondisi penyimpanannya pada suhu ruang (WHO, 2017b)

Secara *on-label*, dexamethasone merupakan obat antiinflamasi golongan steroid atau kortikosteroid, sedangkan penggunaan dexamethasone secara *off-label* pada kondisi persalinan berperan

dalam pematangan paru pada janin yang belum cukup bulan (APhA, 2014). Mekanisme kerja dari *dexamethasone* secara *off-label* sebagai pematang paru pada janin yang belum cukup bulan adalah menstimulasi pneumosit atau epitelial alveolar tipe II pada paru untuk memproduksi surfaktan karena metabolisme surfaktan pada janin yang baru lahir terutama pada janin prematur lebih rendah dibandingkan orang dewasa (Kemp *et al.*, 2016). Seluruh permukaan alveolar paru dilapisi oleh *alveolar lining layer* yang di dalamnya mengandung surfaktan paru. Surfaktan merupakan materi kompleks yang terdiri dari fosfolipid (PL) dan protein (SP) yang disekresi oleh pneumosit tipe II yang melapisi alveoli. Sel ini mulai muncul pada usia kehamilan 21 minggu dan mulai memproduksi surfaktan pada usia kehamilan 28 dan 32 minggu. Surfaktan berperan penting dalam fisiologi paru. Terdapat beberapa fungsi dari surfaktan diantaranya yaitu menurunkan tegangan permukaan pada antar-muka air udara lapisan cairan alveoli, sehingga mekanisme normal pernapasan dapat terus berlangsung. Fungsi kedua adalah mempertahankan stabilitas dan mencegah alveoli menjadi kolaps. Fungsi ketiga, surfaktan dapat mencegah terjadi udem pada paru. Selain itu, surfaktan juga memiliki fungsi tambahan yang berkaitan dengan imunologi dalam hal melindungi

paru dari cedera dan infeksi yang disebabkan oleh partikel serta mikroorganisme ketika bernapas (Suardana, 2013). Pada salah satu pasien, bayi yang akan dilahirkan adalah bayi kembar yang mengalami *pre maturus imminens* (PPI) atau kemungkinan bayi lahir prematur dengan usia kehamilan 33/34 minggu, sedangkan usia kehamilan normal berada pada rentang 37-42 minggu. Maka pada kondisi ini diperlukan *dexamethasone* sebagai pematang paru. FDA belum menyetujui penggunaan *dexamethasone* secara *on-label* sebagai pematang paru pada janin yang belum cukup bulan karena *dexamethasone* adalah golongan kortikosteroid. Penggunaan kortikosteroid pada kehamilan termasuk dalam kategori C dan D yang artinya obat ini hanya boleh diberikan ketika keuntungan yang diberikan lebih besar daripada risiko yang muncul dan obat ini juga terbukti menimbulkan efek samping terhadap janin (Johnson *et al.*, 2023).

Obat yang masuk dalam kategori *off-label* indikasi selanjutnya adalah ondansetron. Penggunaan ondansetron sebagai antiemetik pada kondisi hamil termasuk dalam penggunaan secara *off-label* (Griddine & Bush, 2019). Ondansetron adalah obat antiemetik yang diindikasikan untuk mual muntah pada kondisi kemoterapi. Penggunaan ondansetron juga disetujui pada kondisi

mual muntah yang disebabkan oleh terapi radiasi, anastesi dan operasi. Namun, karena tidak adanya obat antiemetik yang telah mendapatkan persetujuan dari FDA pada kehamilan dimana kondisi yang dimaksud adalah *hyperemesis gravidarum*, maka ondansetron sering digunakan pada kondisi ini (Slattery *et al.*, 2022). Pada salah satu pasien yang mengalami *hyperemesis gravidarum* selain diberikan ondansetron pasien juga diberikan ranitidin sebagai terapi tambahan untuk mengatasi kondisi mual dan muntah. Ranitidin merupakan golongan *H2-blocker* yang memiliki kemampuan mengurangi produksi asam lambung dengan cara memblok histamin. Kombinasi antara ranitidin dengan ondansetron dapat mengatasi mual dan muntah yang dialami oleh ibu hamil lebih cepat (Tan *et al.*, 2016).

Penggunaan obat *off-label* pada pasien-pasien obgyn merupakan penggunaan obat yang memiliki risiko, namun di sisi lain dapat memberikan manfaat bagi yang bersangkutan. Dibutuhkan kerjasama yang baik antara tenaga kesehatan yang menangani pasien serta didukung oleh kebijakan rumah sakit, sehingga penggunaan obat *off-label* dapat memberikan hasil yang optimal dan dapat dipertanggungjawabkan.

#### IV. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa berdasarkan karakteristik pasien obgyn di RSUD Blambangan Banyuwangi periode Januari-Juni 2018, diketahui pasien dengan persentase tertinggi berdasarkan usia adalah pasien dengan usia 20-35 tahun, dengan diagnosis dan tindakan adalah pasien *partus section caesarea* serta berstatus sebagai pasien BPJS. Pada profil penggunaan obat *off-label* didominasi oleh penggunaan misoprostol tablet, asam traneksamat injeksi serta *dexamethasone* injeksi dengan kategori sebagai *off-label* indikasi. Melalui penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri ginekologi di RSUD Blambangan Banyuwangi tetap didasarkan pada keuntungan dan manfaat dari setiap obat saat digunakan.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Kami menyatakan bahwa dalam penelitian dan penulisan artikel ilmiah ini tidak ada konflik kepentingan diantara masing-masing penulis.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada pihak RSUD Blambangan Banyuwangi atas kesempatan yang diberikan untuk melakukan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Pharmacist Association. (2014). *Drug Information Handbook 23th Edition*. Pennsylvania: Wolters Kluwer.
- Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional. (2018). *Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia Tahun 2017*. Jakarta: Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2014). *Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS)*. <http://pionas.pom.go.id/ioni>.
- Batieha, A.M., Al-Daradkah, S.A., Khader, Y.S., Basha, A., Sabet, F., Athamneh, T.Z., Gharaibeh, F.N.A., & Sheyyab, M. (2017). Cesarean section: incidence, causes, associated factors and outcomes: a national prospective study from Jordan. *Gynaecology & Obstetrics Case Report*, 3(3), 1-11. <http://doi:10.21767/2471-8165.1000055>
- BPJS Kesehatan. (2013). *Panduan Praktis Pelayanan Kesehatan*, (12), 1-78.
- Chatsis, V., & Frey, N. (2018). *Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: a Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Chauncey, J.M., & Wieters, J.S. (2018). *NCBI Bookshelf: Tranexamic Acid*. StatPearls Publishing LLC.
- Department for Health and Wellbeing Government of South Australia. (2021). *South Australian Perinatal Practice: Guideline Induction and Augmentation of Labour*. Australia: Department for Health and Wellbeing.
- Food and Drug Administration. (2015). *Misoprostol (Marketed as Cytotec) Information*. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/misoprostol-marketed-cytotec-information>
- Food and Drug Administration. (2018). *Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label"*. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
- Golocorbin-Kon, S., Ilickovic I., & Mikov, M. (2015). Reasons for and frequency of off-label drug use. *Medicinski Pregled*, 68(1-2), 35-40. <https://doi.org/10.2298/MPNS1502035G>
- Gray, S.G., & McGuire, T.M. (2019). Navigating off-label and unlicensed medicines use in obstetric and paediatric clinical practice. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 49, 389-395. <http://doi.org/10.1002/jppr.1605>
- Griddine, A., & Bush, J.S. (2019). *NCBI Bookshelf: Ondansetron*. StatPearls Publishing LLC.
- Johnson, D.B., Lopez, M.J., & Kelley, B. (2023). *NCBI Bookshelf: Dexametahsone*. StatPearls Publishing LLC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2016). *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemp, M.W., Newnham, J.P., Challis, J.G., Jobe, A.H., & Stock, S.J. (2016). The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Human Reproduction Update*, 22(2), 240-259. <http://doi:10.1093/humupd/dmv047>
- Lenk, C., & Duttge, G. (2014). Ethical and legal framework and regulation for off-label use: european perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10, 537-546. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S40232>
- Lundberg, G.D. (2019). <https://www.medscape.com/>
- Mao, Q., & Chen, X. (2022). An update on

- placental drug transport and its relevance to fetal drug exposure. *Medical Review-De Gruyter*, 2(5), 501-511. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0025>
- Mubasyiroh, R., Tejayanti, T., & Senewe, F.P. (2016). Hubungan kematangan reproduksi dan usia saat melahirkan dengan kejadian bayi berat lahir rendah (BBLR) di Indonesia tahun 2010. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 7(2), 109-118. <http://dx.doi.org/10.22435/kespro.v7i2.4854.109-118>
- Murdiana, H.E. (2016). Penggunaan obat *off-label* di instalasi rawat inap rumah sakit kahyangan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(1), 1-11.
- Norwitz, E.R., & Schorge, J.O. (2013). *Obstetrics and Gynecology at a Glance*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- PATH. (2017). *Review of Laws, Regulations, and Uses of Off-Label Drugs in Indonesia*.
- Pemerintah Republik Indonesia. (2017). *Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan*. Jakarta: Pemerintah Republik Indonesia.
- Pierce, S., Bakker, R., Myers, D.A., & Edwards, R.K. (2018). Clinical insights for cervical ripening and labor induction using prostaglandins. *American Journal of Perinatology*, (8), 307-314. <https://doi.org/10.1055/s-00381675351>.
- Pratiwi, E.A. (2015). *Penggunaan Obat Off-Label pada Pasien Hamil di Instalasi Rawat Inap dan Gawat Darurat Kebidanan Kandungan RSUP Fatmawati Periode Maret 2015*. Skripsi. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Rahman, H., Pradhan, A., Kharka, L., Renjhen, P., Kar, S., & Dutta, S. (2013). Comparative evaluation of 50 microgram oral misoprostol and 25 microgram intravaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomized trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(5), 408-416. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30931-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30931-2)
- Rusz, C.M., *et al.* (2021). Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10447), 1-15. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>
- Slattery, J., Quinten, C., Candore, G., Pinheiro, L., Flynn, R., Kurz, X., & Nordeng, H. (2022). Ondansetron use in nausea and vomiting during pregnancy: a descriptive analysis of prescription patterns and patient characteristics in UK general practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88, 4526-4539. <http://DOI:10.1111/bcp.15370>
- Suardana, K. (2013). Kerja surfaktan pada pematangan paru bayi preterm. *E-Journal Obstetri and Gynecology Udayana*, 1(2).
- Tan, A., Foran, T., & Henry, A. (2016). Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting. *Australian Family Physician*, 45(8), 564-568.
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics. (2019). <https://www.figo.org/>
- World Health Organization. (2017a). *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A guide for midwives and doctors*. Malta: World Health Organization.
- World Health Organization. (2017b). *Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage*.
- Yunitra, I., Lasmini, P.S., & Bachtiar, H. (2019). Differences of misoprostol and oxytocin effect on cervical ripening. *Andalas Obstetrics and*

*Gynecology Journal*, 3(2), 112-115.  
<http://jurnalobgin.fk.unand.ac.id/inde>

x.php/JOE