



Penggunaan *off-Label* Misoprostol pada Pasien Obstetri-Ginekologi di Rumah Sakit Swasta Kabupaten Banyumas

(Off-label use of misoprostol in obstetrics-gynecology patients in a private hospital in banyumas regency)

Much Ilham Novalisa Aji Wibowo*, Michelia Prastika Sugiri, Bella Arrista & Didik Setiawan

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Kampus I Dukuwaluh Gedung O, Jl. KH. Ahmad Dahlan, Dusun III, Dukuwaluh, Kec. Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah

ABSTRACT: Off-label drug use in obstetrics-gynaecology patients requires vigilance because of the risk for pregnancy. Although there is still debate, data on its use profile in clinical practice is still lacking. This study investigates off-label drugs in obstetric and gynaecological patients in private hospitals, especially Misoprostol. This study used a descriptive observational approach to hospital medical record data. Retrospective research data collection at RSU Bunda (RS X) for July 2017- December 2017 and RS Sinar Kasih (RS Y) for the period January 2018- December 2018. The number of samples was determined using the Slovin formula, with a sampling technique systematic random sampling at RS X and total sampling at Y Hospital. The total sample size was 220 RM at RS X 130 and RS Y 90. It was conducted between January 2019 and March 2019, and the results were analyzed univariately using several related references. The results showed that 26.92% of the off-label drug misoprostol was used at X Hospital and 4% at Y Hospital. The off-label drug found was Misoprostol which was included in the off-label indication category (Missed Abortion, Incomplete Abortion, Blighted ovum, and labour induction in Serotinus, PROM, and IUFD cases), off-label doses (50 µg, 100 µg and 400 µg), and off-label routes of administration (sublingual and vaginal).

Keywords: off-label; obstetrics; gynecology; misoprostol; abortion; hospital.

ABSTRAK: Penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri-ginekologi memerlukan kewaspadaan karena berisiko tinggi bagi kehamilan. Meskipun masih terjadi perdebatan, data profil penggunaannya pada praktik klinik masih kurang. Penelitian ini bertujuan untuk mengobservasi penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri dan ginekologi di rumah sakit swasta, khususnya obat Misoprostol. Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif observasional terhadap data rekam medis rumah sakit. Pengambilan data penelitian secara retrospektif di RSU Bunda (RS X) periode Juli 2017 – Desember 2017 dan RS Sinar Kasih (RS Y) periode Januari 2018 – Desember 2018. Jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Slovin, dengan teknik sampling *systematic random sampling* di RS X dan *total sampling* di RS Y. Jumlah keseluruhan sampel adalah 220 RM di RS X 130 dan RS Y 90. Penelitian dilakukan pada rentang waktu bulan Januari 2019 – Maret 2019. Hasil dianalisis secara univariat menggunakan beberapa referensi terkait. Hasil penelitian menunjukkan adanya penggunaan obat *off-label* misoprostol sebanyak 26,92% di RS X dan sebanyak 4% di RS Y. Obat *off-label* yang ditemukan adalah Misoprostol yang tergolong ke dalam kategori *off-label* indikasi (*Missed Abortion*, *Abortus Incomplete*, *Blighted Ovum*, dan Induksi persalinan pada kasus Serotinus, KPD, dan IUFD), *off-label* dosis (50 µg, 100 µg dan 400 µg), dan *off-label* rute pemberian (sublingual dan vaginal).

Kata kunci: Off-label; obstetri; ginekologi; misoprostol; aborsi; rumah sakit.

Pendahuluan

Penggunaan obat *off-label* dianggap legal, tetapi 73% penggunaan obat *off-label* tidak memiliki bukti efikasi yang memadai [1]. Penggunaan obat selain ketentuan lisensinya beresiko besar jika tidak didukung dengan bukti efikasi yang memadai. Meskipun demikian, obat *off-label* masih umum digunakan karena regimen pengobatan standar tidak berhasil dalam mengobati atau bahkan tidak tersedia [2,3]. Penelitian terkait penggunaan obat *off-label* di Indonesia

mayoritas terfokus pada pasien pediatri [4-6] daripada pasien obstetri dan ginekologi [7]. Padahal penggunaan *off-label* pada pasien obstetri dan ginekologi perlu mendapat perhatian khusus karena perlu memperhatikan banyak aspek kondisi pasien [8,9]. Pada kondisi hamil umumnya obat-obatan dapat melintasi plasenta sehingga dapat memengaruhi kondisi janin [9]. Penelitian di Inggris menemukan

Article history

Received: 16 Sept 2020

Accepted: 04 Des 2020

Published: 30 April 2021

Access this article



*Corresponding Author: Much Ilham Novalisa Aji Wibowo

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. KH. Ahmad Dahlan, Dusun III, Dukuwaluh, Kec. Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, 55584 | Email: aji.wibowo_ump@gmail.com

mayoritas resep yang digunakan secara *off-label* beresiko tinggi bagi pasien dan dokter yang meresepkan [10].

Penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri dan ginekologi bisa terjadi karena minimnya data penelitian berkaitan dengan farmakokinetika, farmakodinamika dan efek samping dari obat yang digunakan [1,2]. Penelitian tersebut dianggap sulit karena berhubungan dengan etika dan moral penelitian [11]. Obat *off-label* yang banyak digunakan pada pasien obstetri dan ginekologi adalah Misoprostol [10]. Obat ini merupakan sintesis analog prostaglandin E1 yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) juga *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat sebagai pencegahan dan pengobatan tukak lambung [12,13]. Penggunaan *off-label* Misoprostol dimulai pada awal 1990 di beberapa negara maju sebagai induksi persalinan [14]. Saat ini BPOM RI dan FDA belum melisensi obat ini sebagai obat yang digunakan untuk pasien obstetri dan ginekologi dikarenakan tidak ada produsen yang mendaftarkan lisensinya [12,13]. Padahal lisensi suatu produk obat menunjukkan keamanan terhadap populasi pasien tertentu pada kondisi tertentu [2,3]. Meskipun masih terjadi perdebatan terkait penggunaan *off-label* obat ini, data profil penggunaannya pada praktek klinik di Kab. Banyumas masih kurang khususnya di rumah sakit swasta.

Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh stakeholder terkait sebagai dasar informasi penggunaan obat *off-label* Misoprostol pada pasien obstetri dan ginekologi. Berdasarkan uraian permasalahan tersebut, maka diperlukan studi untuk untuk mengobservasi penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri dan ginekologi khususnya

obat Misoprostol berkaitan dengan indikasi, dosis, dan rute pemberiannya.

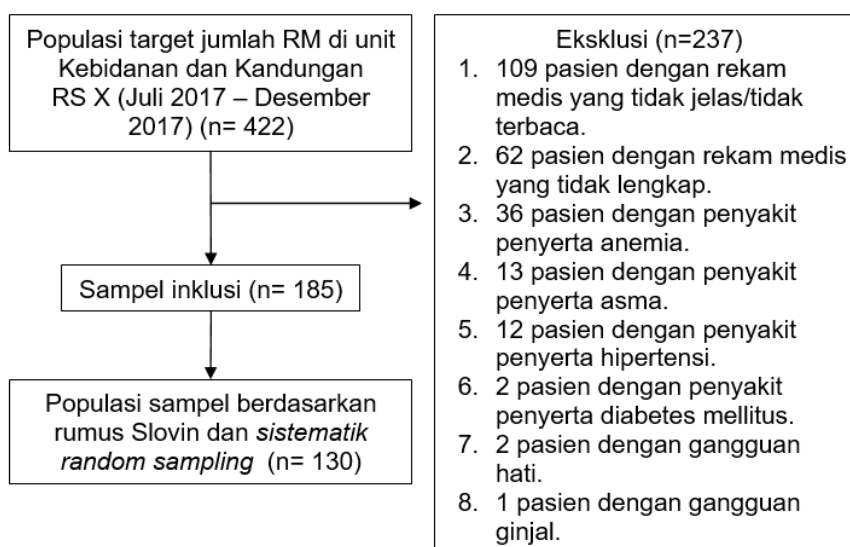
Metode Penelitian

Desain Studi

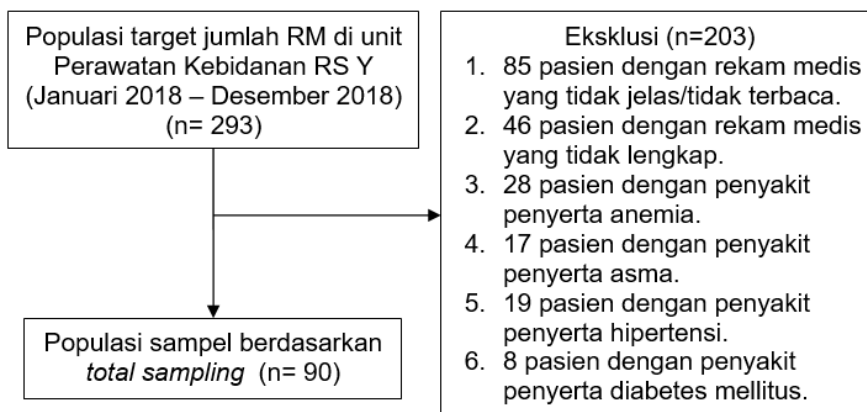
Penelitian ini menggunakan desain studi deskriptif observasional [15]. Teknik pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis (RM) pasien obstetri dan ginekologi di 2 rumah sakit (RS) swasta di Kab. Banyumas. Penelitian dilakukan pada rentang waktu tiga bulan (Januari 2019 – Maret 2019). Semua pertimbangan etis penelitian dilakukan dan RM pasien diproses secara anonim. Penelitian ini telah mendapatkan ijin *ethical clearance* dari Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman, Purwokerto ref.No 0277/UN23.07.5.1/PN.1/2019 dengan status telaah exemted.

Sumber Data

Data primer penelitian adalah RM pasien obstetri dan ginekologi di RSUD Bunda (RS X) periode Juli 2017 – Desember 2017 dan RS Sinar Kasih (RS Y) periode Januari 2018 – Desember 2018. Perbedaan periode RM didasarkan pada izin yang diberikan RS untuk mengakses RM dari 2 RS swasta tersebut. Data RM diambil oleh petugas RM pada masing-masing RS, selanjutnya ditelaah kelengkapannya oleh peneliti sesuai kriteria inklusi. Peneliti mengkonfirmasi kepada Apoteker dan Perawat ruangan jika terdapat RM yang sulit dibaca. Data yang diambil disesuaikan dengan kriteria inklusi yaitu: Data RM pada periode yang telah ditetapkan, RM mencantumkan



Gambar 1. Proses sampling berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi, dan rumus Slovin di RS X



Gambar 2. Proses sampling berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi, dan total sampling di RS Y

kelengkapan biodata pasien (nama, nomor rekam medis, umur pasien, dan umur kehamilan jika pasien obstetri), RM mencantumkan keterangan obat yang diberikan (nama obat, frekuensi, dosis, dan rute pemberian), dan RM mencantumkan keterangan anamnesis dan diagnosis. Data dieksklusi jika RM tidak terbaca dan tidak memenuhi kelengkapan informasi yang diperlukan.

Sampel Penelitian

Sampel diambil secara *systematic random sampling* di RS X sesuai dengan jumlah sampel minimal berdasarkan rumus Slovin (n= 126,4 dibulatkan menjadi 130 sampel RM) (Gambar 1). Sampel di RS Y diambil secara *total*

sampling karena jumlah sampel relatif sedikit, berdasarkan rumus Slovin (n= 73,4 dibulatkan menjadi 90 sampel RM) (Gambar 2) [15]. Berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi, perhitungan sampel, dan teknik sampling didapatkan sejumlah sampel penelitian di RS X dan RS Y sebesar 220 RM (Gambar 1 dan 2).

Analisis Data

Peneliti dan Apoteker masing-masing RS berdiskusi untuk menentukan kategori off label atau on label pada penggunaan Misoprostol melalui telaah referensi yang sesuai. Telaah tersebut menggunakan beberapa referensi terkait yaitu: *Drug Information Handbook* (DIH) Edisi 27

Tabel 1. Karakteristik demografi pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Konsentrasi (µg/mL)	RS X N (%)	RS Y N (%)
Kategori Pasien		
Obstetri	118 (90,77%)	83 (92,22%)
Ginekologi	12 (9,23%)	7 (7,78%)
Usia		
≤20 tahun	3 (2,31%)	5 (5,56%)
21-30 tahun	69 (53,08%)	42 (46,67%)
31-40 tahun	52 (40%)	33 (36,67%)
>40 tahun	6 (4,62%)	10 (11,10%)
Usia Kehamilan		
(Pasien Obstetri)		
Trimester 1	33 (27,97%)	38 (45,78%)
Trimester 2	10 (8,47%)	17 (20,48%)
Trimester 3	75 (63,56%)	28 (33,73%)

Sumber: Data primer, 2019

Tabel 2. Profil penggunaan obat pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Pasien yang Menggunakan N (%)	
		RS X	RS Y
Analgesik opioid	Tramset	7	
Obat Saluran Pencernaan	Lansoprazole	1	
	Misoprostol	35	4
	Omeprazole	6	
	Ranitidine HCl	17	4
	Sanmag®	1	
	Gitas Plus		4
Anti ansietas	Alprazolam	33	
Antibiotik	Ampicillin	14	
	Cefadroxil	50	2
	Cefixime	8	
	Cefotaxime	6	1
	Ciprofloxacin	3	25
	Clindamycin	21	
	Metronidazole	9	24
Anti emetik	Chlorpromazine	2	
	Ondansetron	16	5
	Anvomer		1
Mukolitik	Ambroxol		1
Anti spasmodik	Braxidin®	1	
Hemostatik	Asam Traneksamat	4	
	Carbazochrome Na Sulfonat	1	
Hormon	Didrogesterone	5	
	Norethisterone	1	
	Progesterone	12	
	Allylestrenol		7
Kortikosteroid	Dexamethasone		
OAINS*	Analsik®	1	
	Asam Mefenammat	36	80
	Dexketoprofen	25	
	Ibuprofen	1	
	Kalium Diclofenac	3	
	Ketoprofen	51	7
	Ketorolac	17	
	Metamizole Na	10	
	Paracetamol		1
Vasodilator Perifer	Isoxsuprine HCl	12	
Uterotonik	Metil Ergometrin	27	81

Vitamin dan Suplemen	Oksitosin	12	2
	Asam Folat	1	
	Cal-95®	13	
	Fe-Sulfat heptahidrat	5	
	FS sulfat tetrahidrat		46
	Feromex®	1	
	Furamin®	7	
	Lactamor®	18	
	Neurobion 5000®	15	
	Promavit®	12	
	Vitamin C	6	
	Fondazen		3
	Inbion		2
	Vitamin B complex		29
Neurosanbe		7	

Keterangan:

*OAINS: Obat anti-inflamasi nonsteroid

Sumber: Data primer, 2019

Tahun 2018-2019 [16], Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) Cetakan 2017 [17], *Management of Labor and Delivery* Tahun 2016 [18], dan *Clinical Practice Handbook for Safe Abortion* 2014 [19]. Data dianalisis secara univariat dalam persentase penggunaan obat off-label yang ditemukan pada masing-masing RS (Tabel 1 - 8) [20].

Hasil dan Diskusi

Karakteristik Demografi Pasien

Selama periode penelitian didapatkan sampel RM pasien obstetri dan ginekologi yang sesuai kriteria inklusi sebesar 220 RM di RS X (130) dan RS Y (90). Hasil analisis menggambarkan karakteristik pasien berdasarkan kategori pasien, usia, dan usia kehamilan. Sebagian besar pasien merupakan pasien obstetri pada kedua RS yang mayoritas berusia pada rentang 21 – 40 tahun dengan usia kehamilan pada trimester 1 dan trimester 3 (Tabel 1). Rentang usia optimal pada kehamilan dan melahirkan adalah 20 –

30 tahun. Usia tersebut merupakan puncak kesuburan wanita sehingga organ reproduksi telah berfungsi dengan baik [21,22]. Sedangkan perempuan dengan usia >35 tahun kemungkinan telah disertai dengan penyakit kronis, serta kondisi sel telur dan rahim yang telah mengalami penurunan [23].

Penggunaan Obat Off-Label pada Pasien Obstetri dan Ginekologi

Profil penggunaan obat pasien obstetri dan ginekologi di ke-2 RS Swasta Kab. Banyumas disajikan pada (Tabel 2). Penelitian ini menemukan 13 golongan obat yang diresepkan kepada pasien obstetri dan ginekologi di ke-2 RS. Berdasarkan data RM dan referensi pembandingan mayoritas penggunaan obat telah sesuai antara diagnosis dan terapi yang diberikan serta sesuai dengan label obatnya. Ditemukan penggunaan obat off-label Misoprostol pada pasien obstetri dan ginekologi pada ke-2 RS tersebut dengan jumlah relatif sedikit jika dibandingkan dengan

Tabel 3. Kategori penggunaan obat pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Kategori	RS X N (%)	RS Y N (%)
On-Label	95 (73,08%)	86 (96%)
Off-Label	35 (26,92%)	4 (4%)

Sumber: Data primer, 2019

Tabel 4. Kategori penggunaan obat *off-label* pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Kategori <i>Off-Label</i>	RS X N (%)	RS Y N (%)
<i>Off-Label Indikasi</i>	1 (2,86%)	-
<i>Off-Label Indikasi dan Dosis</i>	24 (68,57%)	-
<i>Off-Label Indikasi dan Rute Pemberian</i>	1 (2,86%)	-
<i>Off-Label Indikasi, Dosis dan Rute Pemberian</i>	9 (25,71%)	4 (100%)

Sumber: Data primer, 2019

penggunaan on-label (Tabel 3). Penggunaan obat *off-label* Misoprostol pada RS X relatif lebih tinggi (26,92%), dimungkinkan karena jumlah pasien lebih banyak daripada RS Y (4%). Selain itu RS X dikenal oleh masyarakat sebagai RS khusus ibu dan anak, karena pelayanan spesialis obstetri dan ginekologi yang lebih banyak daripada RS Y [24].

Penelitian lain juga menemukan penggunaan obat *off-label* relatif lebih sedikit daripada obat on-label [8,10]. Jumlah tersebut dikarenakan obat yang digunakan sebagai pengobatan *off-label* tidak direkomendasikan oleh produsen obat, sehingga dokter akan lebih berhati-hati dalam meresepkannya [10]. Meskipun demikian, penggunaan obat *off-label* masih umum digunakan karena regimen pengobatan standar tidak berhasil mengobati atau bahkan tidak tersedia pada instalasi farmasi RS [2,3]. Selain itu, lisensi BPOM dan FDA untuk menyetujui indikasi baru pada obat yang telah beredar memerlukan waktu yang lama dan biaya yang besar sehingga produsen tidak melakukan pendaftaran lisensi indikasi baru pada obat tersebut [2,12]. Beberapa negara telah melegalkan peresepan obat *off-label*, kecuali jika melanggar pedoman etika atau tidak berdasarkan bukti ilmiah yang kuat. Peresepan ini dikategorikan sebagai peresepan yang beresiko karena minimnya data penelitian berkaitan dengan efek sampingnya [14].

Kategori Penggunaan Obat *Off-Label* Misoprostol

Terdapat 4 kategori obat *off-label* yang diamati dari RM ke-2 RS yaitu *off-label* indikasi, *off-label* indikasi dan dosis, *Off-Label* indikasi dan rute pemberian dan *off-label* indikasi, dosis dan rute pemberian (Tabel 4). Kategori *off-label* yang tidak ditemukan dalam penelitian ini adalah kategori *off-label* usia baik di RS X dan RS Y. Misoprostol merupakan analog prostaglandin E1 yang memberikan efek perlindungan pada saluran pencernaan dengan menghambat sekresi asam lambung dan pepsin sehingga dapat meningkatkan ketahanan mukosa lambung [25]. Misoprostol diindikasikan sebagai obat tukak lambung, tukak duodenum, dan tukak yang disebabkan karena OAINS terutama pada pasien yang beresiko tinggi mengidap komplikasi tukak lambung [25]. Pada penelitian ini Misoprostol dikategorikan sebagai obat *off-label* indikasi karena penggunaannya untuk beberapa indikasi yang disajikan pada (Tabel 5). Mayoritas penggunaan *off-label* Misoprostol di ke-2 RS adalah sebagai induksi persalinan.

Penelitian ini diperkuat oleh hasil beberapa penelitian lain yang menemukan hal serupa, bahwa mayoritas penggunaan *off-label* Misoprostol adalah untuk menginduksi persalinan [26,27]. Hal tersebut dikarenakan Misoprostol memberikan efek uterotonik dan pelembutan pada rahim [28]. Misoprostol juga diketahui dapat mematangkan

Tabel 5. Off-label indikasi pada penggunaan misoprostol pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

<i>Off-Label</i> Indikasi	RS X N (%)	RS Y N (%)
<i>Missed Abortion</i>	1 (3%)	-
<i>Abortus Incomplete</i>	4 (11%)	-
<i>Blighted Ovum</i>	5 (14%)	-
<i>Induksi Persalinan</i>	25 (72%)	4 (100%)

Sumber: Data primer, 2019

Tabel 6. Indikasi yang memerlukan induksi persalinan pada pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Indikasi	RS X N (%)	RS Y N (%)
<i>Serotinus</i>	16 (64%)	-
<i>Ketuban Pecah Dini (KPD)</i>	8 (32%)	-
<i>Intrauterine fetal Death (IUFD)</i>	1 (4%)	4 (100%)

Sumber: Data primer, 2019

serviks, kecuali pada wanita dengan riwayat operasi sesar dan operasi besar pada rahim [28,29]. Terdapat obat-obatan on-label yang umum digunakan sebagai tata laksana induksi persalinan antara lain Oksitosin dan Dinoprostone, tetapi pada ke-2 RS ditemukan hanya obat oksitosin yang diresepkan (Tabel 2) [29,30].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Misoprostol relatif sedikit digunakan pada indikasi *blighted ovum*, *abortus incomplete* dan *missed abortion* (Tabel 5). Indikasi *Blighted Ovum* merupakan indikasi tertinggi ke-2 yang diberikan off-label Misoprostol (Tabel 5). Menurut penelitian yang dilakukan di Bahrain, Misoprostol dinyatakan aman dan efektif untuk indikasi *Blighted Ovum* pada trimester pertama [31]. Misoprostol juga diberikan pada beberapa kasus *Abortion Incomplete* karena telah terdapat bukti efektif, aman dan dapat diterima bagi pasien yang tidak memungkinkan dilakukan pembedahan atau menghindari prosedur invasif [32]. Pada kasus *missed abortion* hanya ditemukan 1 pemberian di RS X. Walaupun sedikit, penggunaan off-label Misoprostol pada indikasi ini memiliki keberhasilan yang paling tinggi diantara kasus abortus lainnya [33]. Selain itu, penanganan menggunakan obat juga dinilai lebih berhasil daripada penanganan secara natural pada kasus keguguran pada trimester pertama [32,34]. Dokter dan pasien cenderung lebih memilih menggunakan Misoprostol untuk menangani berbagai indikasi abortus daripada melakukan prosedur invasif [34]. Beberapa penelitian menyatakan obat ini aman, efektif dan diterima oleh pasien [26,31,32].

Misoprostol juga memiliki harga yang relatif lebih murah dan bersifat stabil dalam suhu ruang sehingga dijadikan pilihan terapi pada berbagai kasus *Abortus* [35].

Indikasi yang memerlukan induksi persalinan

Mayoritas pasien yang diinduksi persalinannya adalah pasien dengan indikasi *Serotinus* (Tabel 6). Penelitian lain juga menemukan mayoritas penggunaan off-label Misoprostol sebagai penginduksi adalah pada indikasi *Serotinus* [26]. Keberhasilan penggunaan Misoprostol pada indikasi ini dikarenakan obat ini memiliki efek pematangan serviks melalui mekanisme penurunan kadar kolagen total, peningkatan kelarutan kolagen, dan peningkatan aktivitas kolagenolitik [28]. Indikasi ketuban pecah dini (KPD) pada penelitian ini juga menggunakan induksi Misoprostol. Induksi persalinan dengan Misoprostol pada kasus KPD mayoritas memberikan keberhasilan persalinan dengan metode persalinan normal [36]. Keberhasilan Misoprostol dinilai lebih baik daripada Oksitosin karena Oksitosin hanya bekerja dengan meningkatkan kontraktilitas rahim dengan cara memengaruhi otot miometrium tanpa efek pematangan serviks [28,37].

Indikasi *Intrauterine fetal Death* (IUFD) pada penelitian ini ditemukan 1 kasus (Tabel 6). Pada indikasi ini janin telah meninggal di dalam kandungan setelah kehamilan berusia 20 minggu [30]. Pilihan terapi yang dapat digunakan untuk menginduksi persalinan pada kasus IUFD dengan usia kehamilan 16-28 minggu antara lain Misoprostol,

Tabel 7. Off-label dosis misoprostol pada pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Tempat	Dosis	Kegunaan
RS X	50 µg/6 jam	Induksi Persalinan pada <i>Serotinus</i> dan KPD
	400 µg	Abortus Incomplete dan <i>Blighted Ovum</i>
RS Y	100 µg	Induksi Persalinan pada IUFD

Sumber: Data primer, 2019

Tabel 8. Off-label rute pemberian pasien obstetri-ginekologi di RS X dan RS Y

Tempat	Rute Pemberian	Kegunaan
RS X	Sublingual	Blighted Ovum dan Abortus Incomplete
RS Y	Vaginal	Induksi Persalinan pada IUFD

Sumber: Data primer, 2019

Prostaglandin E2 (PGE2) dan Oksitosin [38]. Terdapat beberapa penelitian yang menyatakan bahwa penggunaan Misoprostol efektif dan aman untuk induksi persalinan pada kejadian IUFD [38–40]. Mayoritas pasien dapat melahirkan secara normal setelah diinduksi menggunakan Misoprostol daripada menggunakan induksi Oksitosin [36]. Onset Misoprostol sebagai induksi persalinan dinilai lebih cepat dengan komplikasi yang lebih sedikit dibandingkan dengan Oksitosin [36]. Jika dibandingkan dengan PGE2 (Dinoprostone), selain onset yang lebih cepat Misoprostol juga menghasilkan pematangan serviks yang lebih baik [29].

Off-Label Dosis Misoprostol

Dosis Misoprostol yang disetujui oleh BPOM dan FDA adalah 800 µg sehari dalam 2-4 dosis terbagi untuk indikasi tukak lambung, tukak duodenum dan tukak karena OAINS [12,13,16]. Pada penelitian ini, Misoprostol digunakan dengan besaran dosis yang disajikan pada (Tabel 7). Data penelitian menunjukkan rentang *off-label* dosis Misoprostol adalah 50 µg - 400 µg. Masing-masing *off-label* dosis memiliki fungsi pada indikasi yang berbeda-beda. Pada rentang dosis 50 - 100 µg Misoprostol digunakan secara *off-label* untuk induksi persalinan [35]. Misoprostol dengan dosis 100 µg ditemukan di RS Y pada pasien IUFD. Penggunaan dosis ini didukung oleh penelitian yang menyatakan bahwa Misoprostol 100 µg efektif untuk menghentikan kehamilan pada trimester kedua karena terdapat kelainan kongenital janin dan IUFD [41].

Off-Label Rute Pemberian Misoprostol

Rute pemberian Misoprostol yang disetujui oleh BPOM dan FDA adalah pemberian oral [12,13]. Pada penelitian ditemukan *off-label* rute penggunaan Misoprostol secara sublingual dan vaginal pada ke-2 RS (Tabel 8). Pada rute sublingual Misoprostol telah terbukti memiliki tingkat keberhasilan yang lebih tinggi daripada secara oral dalam menangani kasus keguguran di trimester pertama dan kedua [9,42]. Bila Misoprostol diberikan secara oral maka absorpsi akan berlangsung cepat dan hampir seluruhnya

diserap pada saluran pencernaan, namun Misoprostol mengalami metabolisme lintas pertama yang cepat berupa deesterifikasi menjadi asam Misoprostol [28]. Walaupun dibuat untuk penggunaan oral, tetapi tablet Misoprostol bersifat sangat mudah larut ketika digunakan di bawah lidah [12]. Misoprostol sublingual memiliki waktu untuk mencapai konsentrasi puncak yang lebih singkat (Tmax) dan mencapai konsentrasi puncak (Cmax) lebih tinggi serta memiliki bioavailabilitas yang lebih baik diantara rute pemberian lainnya [28].

Misoprostol yang diberikan secara vaginal berhasil menginduksi persalinan pada wanita dengan IUFD lebih singkat dan dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian Misoprostol secara oral [9,36]. Penggunaan Misoprostol secara vaginal dinyatakan aman dan efektif untuk mengakhiri kehamilan pada kasus IUFD yang terjadi pada saat umur kehamilan berada pada trimester 2 dan 3 [40,41]. Tablet Misoprostol yang dimasukkan ke dalam vagina mungkin lebih baik dibandingkan dengan gel prostaglandin E2, namun dapat menyebabkan peningkatan bermakna takisistol uterus, pengeluaran dan aspirasi mekonium, dan sesar atas dasar hiperstimulasi uterus jika menggunakan dosis yang tinggi (50 µg atau lebih) [38]. Penggunaan Misoprostol secara vaginal dapat diserap dengan cepat, sehingga konsentrasi plasma akan meningkat secara bertahap. Misoprostol yang diberikan secara vaginal bekerja lebih lama di dalam tubuh dibandingkan Misoprostol yang diberikan secara peroral dengan kadar obat yang masih terdeteksi setelah 6 jam [28]. Walaupun konsentrasi puncak pemberian secara oral lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian secara vaginal, bioavailabilitas Misoprostol yang diberikan secara vaginal lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian secara peroral [28].

Penggunaan *off-label* Misoprostol pada pasien obstetri-ginekologi menunjukkan implementasi yang tidak sesuai dari peraturan perizinan ke dalam bidang praktik klinis. Ketika meresepkan suatu obat biasanya dokter berpedoman pada pedoman klinis yang dikeluarkan resmi oleh WHO atau badan resmi nasional daripada lisensi obat. Hal ini

dimungkinkan karena perizinan tersebut hanya mengatur industri farmasi, tidak mengatur pada praktik profesi medis dan karena alasan biaya untuk melakukan uji klinik suatu obat pada populasi ibu hamil oleh industri farmasi. Kolaborasi antara BPOM sebagai otoritas perizinan suatu obat dengan para klinisi dan pembuatan formularium nasional khusus pada obstetri-ginekologi mungkin akan mengurangi inkonsistensi antara kedua bidang tersebut.

Penelitian ini tidak lepas dari keterbatasan berkaitan dengan pendekatan desain studinya yang mengambil data retrospektif. Data tersebut memungkinkan tidak lengkap dan tidak terbaca dengan baik serta tidak dapat mengkonfirmasi peresepannya kepada dokter yang meresepkan. Begitu juga dengan riwayat kehamilan pasien sehingga dokter meresepkan obat *off-label*. Kelebihan penelitian ini terletak pada pemilihan dua RS swasta dan pasien obstetri-ginekologi, dimana penelitian lain sebelumnya cenderung meneliti penggunaan *off-label* pada anak di Apotek dan klinik, sehingga dapat menjadi gambaran para stakeholder untuk merumuskan kebijakan penggunaannya [4–7]. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan pendekatan prospektif dan kombinasi dengan penelitian kualitatif sehingga data yang didapatkan lebih komprehensif.

Kesimpulan

Terdapat penggunaan obat *off-label* pada pasien obstetri dan ginekologi di RS X sebesar 26,92% dan di RS Y sebesar 4%. Obat *off-label* yang digunakan yaitu Misoprostol pada kategori *off-label* indikasi, *off-label* dosis, dan *off-label* rute pemberian. *Off-label* indikasi obat Misoprostol di RS X antara lain digunakan untuk *Missed Abortion*, *Abortus Incomplete*, *Blighted Ovum*, dan Induksi persalinan pada kasus Serotinus, KPD, dan IUFD. Sedangkan di RS Y Misoprostol digunakan sebagai *off-label* indikasi untuk induksi persalinan pada kasus IUFD.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Apoteker, Perawat dan petugas rekam medis di RSU Bunda dan RS Sinar Kasih Kab. Banyumas serta Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah mendukung penelitian ini.

Referensi

[1]. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>

[2]. Tabarrok AT. Assessing the FDA via the Anomaly of Off-Label Drug Prescribing. In: *Assessing the FDA.* The Independent Institute; 2000. p. 30.

[3]. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>

[4]. Setyaningrum N, Khamsani H, Mulyawati R. Obat Off-Label Pada Anak di Pelayanan Rawat Jalan Klinik Pratama Swasta Kabupaten Sleman Yogyakarta. *J Sains Farm Klin.* 2019;6(1):37. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.1.37-45.2019>

[5]. Setyaningrum N, Gredynadita V, Gartina S. Penggunaan Obat Off-Label pada Anak di Apotek Kota Yogyakarta. *JSainsFarKlin.* 2017;4(1):30. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.169>

[6]. Abdulah R, Khairinisa MA, Pratiwi AA, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, et al. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):409–12. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12276>

[7]. Anggriani A, Lisni I, Muttaqien W. Kajian penggunaan obat misoprostol sebagai off-label pada pelaksanaan persalinan di Klinik Utama Al-Islam Bandung. *kjif.* 2019;7(2):53. <https://doi.org/10.26874/kjif.v7i2.161>

[8]. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2015;187:85–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.026>

[9]. Zahran KM, Shahin AY, Abdellah MS, Elsayh KI. Sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labor at term: A randomized prospective placebo-controlled study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2009;35(6):1054–60. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01030.x>

[10]. Herring C, McManus A, Weeks A. Offlabel prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *International Journal of Pharmacy Practice.* 2010;18(4). <https://doi.org/10.1211/ijpp.18.04.0007>

[11]. Tangwa GB. Ethical principles in health research and review process. *Acta Tropica.* 2009;112:S2–7.

[12]. BPOM RI. Misoprostol [Internet]. PIONAS. 2019 [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/monografi/misoprostol>

[13]. FDA. Misoprostol (marketed as Cytotec) Information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/misoprostol-marketed-cytotec-information>

[14]. Legro RS. Introduction: On-label and off-label drug use in reproductive medicine. *Fertility and Sterility.* 2015;103(3):581–2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.028>

[15]. Wibowo A. Metodologi penelitian praktis bidang kesehatan. Jakarta: Rajawali Pers; 2014. 1–298 p.

[16]. Staffs of Lexi-Comp. *Drug Information Handbook.* 27th ed. LexiComp; 2018.

[17]. BPOM RI. *Informatorium Obat Nasional Indonesia (Cetakan tahun 2017).* Jakarta: Sagung Seto; 2014.

[18]. Macones GA. *Management of Labor and Delivery.* 2nd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2016.

[19]. WHO. *Clinical Practice Handbook for Safe Abortion [Internet].* Switzerland: WHO Press; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97415/1/9789241548717_eng.pdf?ua=

[20]. Riwidikdo H. *Statistik Kesehatan Belajar Mudah Teknik Analisis Data Dalam Penelitian Kesehatan.* Yogyakarta: Mitra Cendekia Press; 2015.

[21]. Mubarak WI. *Promosi Kesehatan untuk Kebidanan.* Jakarta: Salemba Medika; 2013.

[22]. Xiaoli L, Weiyuan Z. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Chinese Medical Journal.* 2014;12(127):6.

[23]. Prihandini SR, Pujiastuti W, Hastuti TP. Usia Reproduksi Tidak Sehat Dan Jarak Kehamilan Yang Terlalu Dekat Meningkatkan Kejadian Abortus Di Rumah Sakit Tentara Dokter Soedjono Magelang. *JURNAL KEBIDANAN.* 2016;(9):12.

- [24]. Anonim. Profil RSU Bunda Purwokerto [Internet]. RSU Bunda Purwokerto. 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <http://rsubundapurwokerto.co.id/profil/>
- [25]. Drina M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr*. 2017;40(3):91–3. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.037>
- [26]. Acharya T, Devkota R, Bhattarai B, Acharya R. Outcome of misoprostol and oxytocin in induction of labour. *SAGE Open Medicine*. 2017;5:205031211770080. <https://doi.org/10.1177/2050312117700809>
- [27]. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):167–71. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1329284>
- [28]. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99:S160–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.004>
- [29]. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):167–79. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4418-5>
- [30]. Weaver E, Soong B, Anantharm H, Aziz R, Becker J, Bolton E, et al. Guideline: Perineal care. *Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland)*; 2018.
- [31]. Zaidan A, Al-Juffairi ZA. The Effectiveness of Misoprostol in Causing a Complete Miscarriage in a Blighted Ovum Pregnancy. *Bahrain Medical Bulletin*. 2019;41(2):4.
- [32]. Petersen SG, Perkins AR, Gibbons KS, Bertolone JJ, Mahomed K. The medical management of missed miscarriage: outcomes from a prospective, single-centre, Australian cohort. *Medical Journal of Australia*. 2013;199(5):341–6. <https://doi.org/10.5694/mja12.11813>
- [33]. Gurung G, Rana A, Baral J. Use of Misoprostol in the Management of Early Pregnancy Loss. *Nepal j obstet gynaecol*. 2014;7(2):9–13. <https://doi.org/10.3126/njog.v7i2.11133>
- [34]. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, Medical, or Surgical Management of First-Trimester Miscarriage: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(5, Part 1):1104–13. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000158857.44046.a4>
- [35]. Blum J, Bynum J, Dabash R, Diop A, Durocher J. *Misoprostol for Treatment of Incomplete Abortion: An Introductory Guidebook*. USA: Gynuity Health Projects; 2010.
- [36]. Abediasl Z, Sheikh M, Pooransari P, Farahani Z, Kalani F. Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for the management of second-trimester pregnancies with intrauterine fetal death: A randomized clinical trial: Misoprostol vs oxytocin in IUFD. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):246–51. <https://doi.org/10.1111/jog.12910>
- [37]. Harandi R, Karamali M, Moein A. Induction of labor with titrated oral misoprostol solution versus oxytocin in term pregnancy: randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013;35(2). <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000200004>
- [38]. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Spong C, Dashe JS. *William Obstetrics*. 24th ed. Mc Graw Hill Education; 2014.
- [39]. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;99:S190–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.010>
- [40]. Tharihalli C, Bhat S. Study of vaginal misoprostol for labour induction in intra uterine fetal demise. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(2):479. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170366>
- [41]. Shrestha SD, Singh A, Rc L, Pradhan B, Shah W, Shrestha R. Misoprostol for Termination of Second Trimester Pregnancy. *J Patan Acad Health Sci*. 2015;1(1):16–9. <https://doi.org/10.3126/jpahs.v1i1.13010>
- [42]. Nautiyal D, Mukherjee K, Perhar I, Banerjee N. Comparative Study of Misoprostol in First and Second Trimester Abortions by Oral, Sublingual, and Vaginal Routes. *J Obstet Gynecol India*. 2015;65(4):246–50. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0587-3>



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)