



Gambaran Penggunaan Obat *Off-Label* Pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di Rumah Sakit

Teti Sutriati Tuloli^{1*}, Nur Rasdianah², Andi Makkulawu³, Dizky Ramadani Putri Papeo⁴, Maimun Datau⁵

^{1,2,3,4,5} Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo

*E-mail: tetisutriyati@gmail.com

Article Info:

Received: 16 Maret 2022

in revised form: 12 April 2022

Accepted: 25 April 2022

Available Online: 30 April 2022

Keywords:

Off-Label Drugs;

Marketing Authorisation (MA);

Pediatric Patients;

purposive sampling

Corresponding Author:

Teti Sutriati Tuloli

Jurusan Farmasi

Fakultas Olahraga dan

Kesehatan

Universitas Negeri Gorontalo

E-mail:

tetisutriyati@gmail.com

ABSTRACT

Off-label drugs can be interpreted as drugs that are used not in accordance with drug information, distribution permits and sales licenses from the Marketing Authorization (MA) related to indications, age, dosage, route of administration and contraindications. The use of off-label drugs in children occurs because of incomplete data on pharmacokinetics, pharmacodynamics and side effect of a drug. It is because clinical research in children is quite difficult and not in accordance with research ethics and morals, so it has the potential to cause errors in treatment and unwanted drug reactions. This study aims to describe the use of off-label drugs in hospitalized pediatric patients at RSUD of Dr. M.M Dunda Limboto, Gorontalo District, Gorontalo Province. This is an observational study using cross sectional design and retrospective data collection. The sampling technique applies a purposive sampling technique with a total of 155 patients who meet the inclusion criteria during the January-June 2020 period. The finding shows that from 155 patient medical records, there are 172 (16,51%) off-label drug used with a total of 1042 drugs. The off-label drugs used in the indication category are 64,53%, the off-label drugs used in dose category are 17,44%, the off-label drugs used in age category are 14,53%, the off-label drugs used in route of administration category are 3,49% and the off-label drugs used in contraindications category are not found. The are the most off-label drugs used in each category, including domperidone (off-label in indications and dose), rhinofed (off-label in age) and salbutamol (off-label in route of administration).



Copyright © 2022 IJPE-UNG
This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Tuloli.T.S., Rasdianah.N.,Makkulawu.A.,Pappeo,D.R.P.,Datau.M., (2022). *Gambaran Penggunaan Obat Off-Label Pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di Rumah Sakit. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*,2(2), 130-142.

ABSTRAK

Obat *off-label* dapat diartikan sebagai obat yang digunakan tidak sesuai dengan informasi obat, izin edar dan izin ketentuan penjualan dari *Marketing Authorisation* (MA), yang berhubungan dengan indikasi, usia, dosis, rute pemberian dan kontraindikasi. Penggunaan obat *off-label* pada anak terjadi karena tidak lengkapnya data farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek samping dari suatu obat karena penelitian klinik pada anak cukup sulit dan tidak sesuai dengan etika dan moral penelitian sehingga berpotensi menimbulkan kesalahan dalam pengobatan dan reaksi obat yang tidak diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik rawat inap di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto, Kabupaten Gorontalo, Provinsi Gorontalo. Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan rancangan *cross sectional* dan pengambilan data secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dengan jumlah pasien sebanyak 155 sampel yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari-Juni 2020. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 155 data rekam medik pasien didapatkan 172 (16,51%) penggunaan obat *off-label* dengan total penggunaan obat sebanyak 1042 obat. Penggunaan obat *off-label* kategori indikasi sebanyak 64,53%, *off-label* dosis 17,44%, *off-label* usia 14,53%, *off-label* rute pemberian 3,49% dan *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan. Terdapat penggunaan obat *off-label* terbanyak tiap kategori yaitu domperidon (*off-label* indikasi dan dosis), rhinofed (*off-label* usia) dan salbutamol (*off-label* rute pemberian).

Kata Kunci: Obat *Off-Label*; *Marketing Authorisation* (MA); Pasien Pediatrik; *purposive sampling*

1. Pendahuluan

Obat yang beredar di pasaran harus melalui persetujuan dan lisensi dari *Food and Drug Administration* (FDA). Berdasarkan prosedur dari FDA (*Food and Drug Administration*), obat yang sudah mendapatkan izin edar dari FDA dikenal dengan obat berizin (*licensed*) namun ada beberapa obat yang sudah diakui oleh FDA tapi tidak masuk dalam kelompok terdaftar, obat ini biasa disebut dengan obat tidak berlisensi (*unlicensed*) atau biasa dikenal juga dengan obat *off-label*. Obat *off-label* didefinisikan sebagai obat yang tidak lolos dalam proses persetujuan dari beberapa lembaga izin edar seperti *Food and Drug Administration* (FDA) dan BPOM (Badan Pengawasan Obat dan Makanan) atau penggunaan obat diluar ketentuan dari MA (*Marketing Authorisation*) yang berkaitan dengan dosis, rute pemberian, usia, kontraindikasi dan indikasi [1].

Penggunaan obat secara *off-label* dapat berpotensi menimbulkan kesalahan dalam pengobatan (*Medication Error*) atau menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reaction*). Peresepan obat diluar label (*Off-Label Drug*) lebih sering terjadi pada pasien anak-anak (pediatrik) karena sediaan formulasi khusus untuk anak masih sangat terbatas sedangkan uji klinis untuk obat-obat yang berlisensi lebih banyak dilakukan pada pasien dewasa. Penelitian penggunaan obat pada anak cukup sulit dan jarang dilakukan karena tidak sesuai dengan etika dan moral penelitian, hal ini disebabkan karena kurang

lengkapnya data farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek samping suatu obat sehingga pemberian obat pada anak berdasarkan penggunaan obat untuk dewasa [2].

Sejumlah negara maju telah meningkatkan keamanan dan efikasi dari penggunaan obat pada pasien bayi dan anak. Namun demikian tetap ditemukan prevalensi adanya penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik di sejumlah negara baik pada pasien pediatrik rawat inap maupun pasien rawat jalan. Berdasarkan laporan hasil analisis di Rumah Sakit Anak Prancis 2015 didapatkan sebanyak 315 resep obat yang diperiksa pada 120 pasien anak, setengah dari pasien menerima obat diluar label (*Off-Label Drug*) sekitar 36% sedangkan berdasarkan laporan hasil analisis di Apotek Kota Yogyakarta pada tahun 2015 didapatkan sekitar 21% penggunaan obat *off-label* pada pasien anak dari 828 resep obat hal ini menimbulkan adanya efek samping dan kejadian yang serius dari dampak penggunaan obat *off-label* [3],[4].

Berdasarkan hasil observasi awal di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo didapatkan data pasien pediatrik rawat inap selama periode bulan Januari-Juni 2020 sebanyak 416 pasien dengan berbagai jenis diagnosa penyakit. Selain itu, didapatkan penggunaan obat secara *off-label* di rumah sakit tersebut untuk pasien pediatrik. Hal ini sesuai dengan ulasan diatas dimana pasien anak (pediatrik) lebih rentan diresepkan obat diluar label (*Off-Label Drug*) dikarenakan sediaan formulasi khusus untuk anak masih sangat terbatas.

Mengetahui banyaknya jumlah pasien pediatrik dan sejauh ini belum ada yang melakukan penelitian tentang penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait penggunaan obat *off-label* baik untuk kategori dosis, usia, indikasi, kontraindikasi dan rute pemberian dengan tujuan untuk mengetahui persentase pasien pediatrik yang mendapatkan obat *off-label* dan untuk memastikan pemberian obat yang tepat bagi pasien pediatrik.

2. Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah deskriptif kuantitatif dengan pendekatan *cross sectional* dimana proses pengambilan data menggunakan metode retrospektif yang diperoleh dari data rekam medik pasien pediatrik rawat inap di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo selama periode bulan Januari-Juni 2020. Tempat yang akan digunakan dalam pengambilan data yaitu RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo dan waktu pengambilan data dilaksanakan pada bulan April 2021. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu *Purposive Sampling* dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

Kriteria Inklusi

- a) Pasien pediatrik yang berusia 0-12 tahun
- b) Pasien pediatrik yang menjalani perawatan di instalasi rawat inap RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo
- c) Pasien pediatrik yang menerima resep dari bulan Januari-Juni 2020

- d) Pasien pediatrik yang mempunyai data rekam medik lengkap meliputi identitas pasien (nama, usia, jenis kelamin dan berat badan), nama obat, dosis obat, aturan pakai, bentuk sediaan, cara pemberian, keluhan pasien dan diagnosa dokter.

Kriteria Eksklusi

- Pasien pediatrik yang mempunyai data rekam medik tidak dapat dibaca
- Pasien pediatrik yang pulang paksa
- Pasien pediatrik yang data rekam mediknya hilang

Variabel dalam penelitian ini menggunakan variabel tunggal yang memiliki sub variabel dengan mengklasifikasikan obat *off-label* pada resep pasien anak menjadi *off-label* dosis, *off-label* indikasi, *off-label* kontraindikasi, *off-label* usia dan *off-label* rute pemberian. Analisis data yang digunakan adalah *univariate*. Data yang diperoleh kemudian disajikan dan dilaporkan dalam bentuk persentase yang memuat tabel, diagram dan narasi.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan adalah sejumlah pasien pediatrik yang ada di instalasi rawat inap RSUD Dr. M.M Dunda Limboto Kabupaten Gorontalo Provinsi Gorontalo selama periode bulan Januari-Juni 2020 dengan jumlah pasien sebanyak 416.

Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien pediatrik yang memenuhi kriteria inklusi yang telah ditentukan oleh peneliti. Adapun untuk menentukan besar sampel dalam penelitian ini digunakan rumus Lemeshow sebagai berikut [5]:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2 \cdot p \cdot q}{d^2 (N - 1) + Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2 \cdot p \cdot q}$$

Keterangan :

n : Jumlah sampel

p : Perkiraan proporsi (0.2)

q : 1 - p

d : Presisi absolut (5%)

Z 1- α /2 : Statistic Z (Z= 1.96 untuk α = 0.05)

N : Besar populasi

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2 \cdot p \cdot q}{d^2 (N - 1) + Z^2 \cdot 1 - \alpha / 2 \cdot p \cdot q}$$

$$n = \frac{416 \times (1,96)^2 \times (0,2) \times (1-0,2)}{(0,05)^2 \times (416 - 1) + (1,96)^2 \times (0,2) \times (1-0,2)}$$

$$n = \frac{416 \times 3,8416 \times 0,2 \times 0,8}{0,0025 \times 415 + 3,8416 \times 0,2 \times 0,8}$$

$$n = \frac{255,697}{1,6525} = 154,73 \text{ dibulatkan } 155$$

Jadi jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 155 pasien.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpulan data yang berisikan informasi tentang nomor rekam medik, nama pasien, usia, berat badan, jenis kelamin, nama obat, dosis obat, aturan pakai, bentuk sediaan, cara pemberian, keluhan pasien dan diagnosis dokter. Buku-buku resmi seperti *Drug Information Handbook* 2015, *Pediatric Dosage Handbook* 2010, *British National Formulary Children* 2020, *Informatorium Obat*

Nasional Indonesia (IONI) 2015, brosur obat, serta jurnal-jurnal terkait penggunaan obat *off-label* pada anak-anak digunakan sebagai referensi untuk menentukan penggunaan obat *off-label* pada anak-anak.

3. Hasil Dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien pediatrik di instalasi rawat inap RSUD Dr. M.M Dunda Limboto. Berdasarkan tabel 1, terdapat 87 (56%) pasien pediatrik berjenis kelamin laki-laki dan 68 (44%) berjenis kelamin perempuan dari jumlah total pasien pediatrik sebanyak 155 pasien.

Tabel 1. Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-Laki	87	56
Perempuan	68	44
Total	155	100

Anak dengan jenis kelamin laki-laki pada umumnya lebih banyak beraktivitas di luar rumah, lebih suka bermain di tempat kotor dan berdebu sehingga lebih rentan terhadap penyakit sedangkan anak perempuan mempunyai 17 hormon *Beta-estradiol* yang akan menstabilisasi dan meningkatkan reaksi imunitas bila terpapar suatu penyakit. Meskipun demikian penelitian lain menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan secara signifikan dengan timbulnya suatu penyakit pada anak laki-laki [4].

Tabel 2. Karakteristik Berdasarkan Usia

Usia	Jumlah	Persentase (%)
1 Tahun	14	9,03
2 Tahun	29	18,71
3 Tahun	22	14,19
4 Tahun	9	5,81
5 Tahun	10	6,45
6 Tahun	13	8,39
7 Tahun	11	7,10
8 Tahun	10	6,45
9 Tahun	7	4,52
10 Tahun	9	5,81
11 Tahun	11	7,10
12 Tahun	10	6,45
Total	155	100

Berdasarkan tabel 2, dapat dilihat bahwa pasien usia 2 tahun sebanyak 29 (18,17%) usia 3 tahun sebanyak 22 (14,19%), usia 4 tahun sebanyak 9 (5,80%), usia 5 tahun sebanyak 10 (6,45%), usia 6 tahun sebanyak 12 (7,74%), usia 7 tahun sebanyak 11 (7,16%), usia 8 tahun

sebanyak 10 (6,45%), usia 9 tahun sebanyak 8 (5,16%), usia 10 tahun sebanyak 9 (5,80%), usia 11 tahun sebanyak 11 (7,16%) dan usia 12 tahun sebanyak 10 (6,45%) pasien dari jumlah total pasien pediatrik sebanyak 155 pasien. Dalam penelitian ini pasien yang berusia 1-3 tahun merupakan pasien yang paling banyak. Karakteristik usia ini dilihat berdasarkan klasifikasi usia pediatrik. Hal ini karena pada rentang usia 1-12 tahun merupakan rentang usia anak yang banyak mendapatkan terapi. Anak pada rentang usia 1-12 tahun merupakan masa anak yang aktif melakukan aktivitas diluar ruangan sehingga apabila tidak diimbangi dengan gizi yang cukup maka akan mudah sekali terserang penyakit. Hal ini juga dikaitkan dengan struktur dan anatomi organ tubuh serta sistem kekebalan tubuh yang belum berkembang sempurna [4].

Tabel 3. Karakteristik Berdasarkan Diagnosis

No.	Diagnosis Penyakit	Jumlah	Persentase (%)
1	Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)	83	24,05
2	Demam Tifoid	71	20,58
3	Dehidrasi Sedang	42	12,17
4	Diare Akut	25	7,25
5	Demam Berdarah Dengue (DBD)	22	6,38
6	Kejang Demam	19	5,51
7	Infeksi Bakterial Akut	17	4,93
8	Demam Paratifoid	12	3,48
9	Sindrom Dispepsia	6	1,74
10	Stomatitis	5	1,45
11	Infeksi Saluran Kemih (ISK)	5	1,45
12	Tuberkulosis	4	1,16
13	Gastritis	4	1,16
14	Erupsi Gigi	3	0,87
15	Konstipasi	3	0,87
16	Epilepsi	2	0,58
17	Epitaxis Anterior	2	0,58
18	Candidiasis Oral	2	0,58
19	Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK)	2	0,58
20	Anemia	2	0,58
21	Gastroenteritis Akut	2	0,58
22	Asma	2	0,58
23	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> (ADHD)	1	0,29
24	Penyakit Jantung Bawaan	1	0,29
25	<i>Abses Regio Colli Sinistra</i>	1	0,29
26	Furunkulosis	1	0,29
27	<i>Hand Mouth And Diseases</i> (HMFD)	1	0,29
28	Mastoiditis	1	0,29
29	Pendarahan Gusi	1	0,29

30	Limfoma Non Hodkin	1	0,29
31	Dermatitis Akut	1	0,29
32	Bengkak/Edema	1	0,29
	Total	345	100

Berdasarkan tabel 3, terdapat 32 jenis diagnosis penyakit yang dialami pasien dengan keterangan satu pasien dapat memiliki lebih dari satu diagnosis penyakit. Dalam penelitian ini terdapat 3 diagnosis penyakit terbanyak yaitu infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) sebanyak 83 (24,05%), demam tifoid sebanyak 71 (20,58%) dan dehidrasi sedang sebanyak 42 (12,17%) dari jumlah total diagnosis penyakit pada pasien pediatrik sebanyak 345 diagnosis penyakit.

Sebagian besar anak-anak sering menderita infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) hal ini karena sistem kekebalan tubuh anak belum berkembang sempurna, respon imunitas yang masih berkembang dan dilihat dari faktor lingkungan berupa gizi dan polusi udara dimana dalam kelompok usia yang tergolong masih anak-anak lebih banyak beraktivitas diluar rumah, lebih suka bermain di tempat kotor dan berdebu sehingga lebih rentan terhadap penyakit [5]. Demam tifoid da dehidrasi (kekurangan cairan) juga sering terjadi pada anak-anak [6],[7].

Tabel 4. Karakteristik Penggunaan Obat Pada Pasien Pediatrik Berdasarkan Metode ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)

No.	ATC	Jumlah	Persentase (%)
1	Anti Infeksi	280	26,87
2	Saluran Cerna dan Metabolisme	275	26,40
3	Analgesik Antipiretik dan Antiinflamasi Non Steroid	152	14,59
4	Sistem Respirasi	143	13,72
5	Antihistamin/ Antialergi	69	6,62
6	Vitamin, Mineral dan Suplemen	56	5,37
7	Kortikosteroid (Sistem Hormonal)	34	3,26
8	Sistem Saraf	33	3,17
	Total	1042	100

Berdasarkan tabel 5, menunjukkan bahwa dari 1042 resep atau penggunaan obat ditemukan sebanyak 870 (83%) penggunaan obat *on-label* dan 172 (17%) penggunaan obat *off-label*. Hal ini sesuai dengan laporan hasil analisis di Rumah Sakit Anak Prancis pada tahun 2015 dimana terdapat sebanyak 315 resep obat yang diperiksa pada 120 pasien anak, setengah dari pasien menerima obat diluar label (*Off-Label Drug*) sekitar 36% hal ini menimbulkan kesalahan pengobatan (*Medication Error*) dan reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) [3].

Tabel 5. Karakteristik Penggunaan Obat Pada Pasien Pediatrik Berdasarkan Jumlah Penggunaan Obat/Resep

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
<i>On-Label</i>	870	83
<i>Off-Label</i>	172	17
Total	1042	100

Penggunaan obat *off-label* lebih sering terjadi pada pasien anak-anak dikarenakan penelitian penggunaan obat pada anak cukup sulit dan jarang dilakukan sebab tidak sesuai dengan etika dan moral penelitian. Hal ini juga dapat ditimbulkan karena kurang lengkapnya data farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek samping suatu obat sehingga pemberian obat pada anak berdasarkan penggunaan obat untuk dewasa. Penggunaan obat *off-label* dapat dikategorikan menjadi 5 kelompok yaitu berdasarkan indikasi, dosis, usia, rute pemberian dan kontraindikasi [2].

Tabel 6. Karakteristik Penggunaan Obat *Off-Label* Pada Pasien Pediatrik

No.	Kategori <i>Off-Label</i>	Jumlah	Persentase (%)
1	Indikasi	111	64,53
2	Dosis	30	17,44
3	Usia	25	14,53
4	Rute Pemberian	6	3,49
5	Kontraindikasi	0	0
	Total	172	100

Berdasarkan tabel 6, menunjukkan bahwa terdapat penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik yang meliputi *off-label* indikasi sebanyak 111 (64,53%), *off-label* dosis sebanyak 30 (17,44%), *off-label* usia sebanyak 25 (14,53%), *off-label* rute pemberian sebanyak 6 (3,49%) dan *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan. Hasil ini didapatkan dari jumlah total penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik sebanyak 172 penggunaan obat.

Off-Label Indikasi

Suatu obat dikategorikan sebagai obat *off-label* indikasi jika obat tersebut digunakan di luar indikasi yang tertera pada brosur obat atau tidak sesuai dengan izin edar yang telah ditetapkan oleh lembaga yang berwenang [8]. Berdasarkan tabel 7, dapat dilihat bahwa penggunaan obat *off-label* indikasi sebanyak 111, yang meliputi obat domperidon sebanyak 83 (74,77%), salbutamol sebanyak 17 (15,31%), ondansetron sebanyak 8 (7,21%), inolin sebanyak 2 (1,81%) dan ranitidin sebanyak 1 (0,90%). Domperidon digunakan untuk indikasi mual muntah akut pada dewasa, dan pada anak hanya diindikasikan untuk mual muntah akibat kemoterapi dan radioterapi [9]. Pada penelitian ini domperidon digunakan untuk pengobatan pada pasien yang didiagnosa demam, ISPA, bronkopneumonia, gastroenteritis akut, konstipasi dan lainnya yang mempunyai keluhan mual muntah tanpa akibat kemoterapi dan radioterapi [10]. Selain domperidon, penggunaan obat *off-label* indikasi dalam penelitian ini yaitu salbutamol. Salbutamol diindikasikan untuk meredakan bronkospasme pada asma dan obstruksi saluran napas reversibel [9]. Pada penelitian ini salbutamol digunakan untuk pengobatan ISPA dan diagnosis penyakit lain yang tidak memiliki keluhan batuk, sesak napas dan bahkan tidak memiliki gejala atau riwayat asma. Salbutamol yang diberikan secara oral tidak dapat mengurangi frekuensi dan durasi batuk

pada anak non-asma. Salbutamol memiliki beberapa efek samping jika tidak digunakan dengan benar [11].

Tabel 7. Karakteristik Penggunaan Obat *Off-Label* Indikasi Pada Pasien Pediatrik

Kategori <i>Off-Label</i>	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Indikasi	Domperidon	83	74,77
	Salbutamol	17	15,31
	Ondansetron	8	7,21
	Inolin	2	1,81
	Ranitidin	1	0,90
Total		111	100

Ondansetron dalam penelitian ini juga masuk dalam kategori penggunaan obat *off-label* indikasi karena digunakan untuk pasien yang didiagnosa demam, bronkopneumonia, gastroenteritis akut, infeksi bakteri dan konstipasi tanpa adanya riwayat pengobatan pasca operasi, kemoterapi ataupun radioterapi. Ondansetron diindikasikan pada anak untuk mual muntah yang disebabkan oleh pasca operasi, kemoterapi dan radioterapi [9],[12]. Inolin merupakan obat yang memiliki kandungan trimetoquinol HCL yang termasuk dalam golongan obat antiasmatik serta berfungsi sebagai bronkodilator.. Pada penelitian ini inolin digunakan untuk pengobatan demam tifoid tanpa adanya keluhan batuk dan sesak napas serta tidak memiliki riwayat penyakit asma sehingga dapat dikategorikan sebagai penggunaan obat *off-label* indikasi karena tidak digunakan sesuai dengan indikasi yang tertera pada brosur atau izin edar yang telah ditetapkan [13]. Penggunaan obat *off-label* indikasi dalam penelitian ini juga ditemukan adanya penggunaan ranitidin hal ini karena ranitidin digunakan untuk pasien anak yang didiagnosis bronkopneumonia tanpa adanya keluhan mual atau muntah yang merupakan gejala umum dari penyakit refluks asam lambung (GERD). Ranitidin merupakan golongan antagonis reseptor H-2 yang diindikasikan untuk pengobatan tukak lambung, tukak duodenum, refluks esofagitis dan hipersekresi [9].

Off-Label Dosis

Obat diberikan dengan dosis lain, atau di luar pedoman dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis. Penggunaan obat diklasifikasikan sebagai *off-label* dosis jika frekuensi dosis, atau umur/berat pasien tidak sesuai dengan keterangan khusus dalam pelabelan obat. Kategori penggunaan obat *off-label* dosis ketika dosis obat $\pm 10\%$ yang didapatkan berbeda dari sumber acuan [2].

Tabel 8. Karakteristik Penggunaan Obat *Off-Label* Dosis Pada Pasien Pediatrik

Kategori <i>Off-Label</i>	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Dosis	Domperidon	21	70
	Paracetamol	9	30
Total		30	100

Berdasarkan tabel 8, terdapat penggunaan obat *off-label* dosis yang meliputi obat domperidon sebanyak 21 (70%) dan paracetamol sebanyak 9 (30%). Dosis domperidon untuk anak yaitu 0,25-0,5 mg/kg BB sampai 3 kali sehari sedangkan dosis paracetamol untuk anak yaitu 10-15 mg/kg BB tiap 4-6 jam. Jika dilihat pada brosur obat maka dosis penggunaan paracetamol untuk anak 0-1 tahun adalah 60 mg, 1-2 tahun 120 mg, 2-6 tahun 120-240 mg yang diberikan 3-4 kali dalam satu hari [9]. Pada penelitian ini domperidon sering diresepkan dalam bentuk sediaan sirup sedangkan paracetamol sering diresepkan dalam bentuk sediaan tablet, puyer, sirup, drops dan suppositoria. Domperidon dan paracetamol termasuk dalam kategori penggunaan obat *off-label* dosis karena pemberiannya tidak sesuai dengan dosis yang telah dicantumkan untuk penggunaan anak-anak dimana terdapat pemberian dengan dosis yang lebih kecil (*underdose*) dan dosis yang lebih besar (*overdose*). Pernyataan bahwa obat tersebut masuk dalam kategori *underdose* dan *overdose* dihitung berdasarkan berat badan pasien [14].

Off-Label Usia

Obat memiliki batasan-batasan usia dalam penggunaannya dimana tidak semua obat boleh digunakan terutama dalam penggunaan obat untuk anak-anak harus lebih diperhatikan. Suatu obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia apabila obat tersebut digunakan diluar daripada rentang umur yang telah disetujui oleh lembaga yang berwenang misalnya FDA ataupun BPOM [2].

Tabel 9. Karakteristik Penggunaan Obat *Off-Label* Usia Pada Pasien Pediatrik

Kategori <i>Off-Label</i>	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Usia	Rhinofed	12	48
	Domperidon	4	16
	Sukralfat	3	12
	Cetirizin	3	12
	Asam Valproat	2	8
	Vitamin B6	1	4
	Total	25	100

Berdasarkan tabel 9, terdapat penggunaan obat *off-label* usia yang meliputi obat rhinofed sebanyak 12 (48%), domperidon sebanyak 4 (16%), sukralfat sebanyak 3 (12%), cetirizin sebanyak 3 (12%), asam valproat sebanyak 2 (8%) dan vitamin B6 sebanyak 1 (4%). Rhinofed merupakan obat yang digunakan untuk meringankan pilek dan gangguan pernapasan akibat alergi. Obat ini mengandung zat pseudoefedrin dan triprolidin. Rhinofed tidak dianjurkan penggunaannya untuk anak usia dibawah 6 tahun karena dapat menimbulkan beberapa efek samping yaitu mengantuk, gugup, pusing, mulut kering, gangguan pencernaan, halusinasi (terutama pada anak-anak) dan gangguan detak jantung [13]. Akan tetapi pada penelitian ini digunakan pada anak usia 2, 3 dan 5 tahun. Dalam penelitian ini domperidon juga dikategorikan sebagai *off-label* usia karena diberikan pada anak usia 1 tahun dengan berat badan dibawah 35 kg. Domperidon merupakan obat yang diindikasikan untuk terapi mual muntah, obat ini belum disetujui penggunaannya oleh FDA dalam peresepan pada anak usia dibawah 2 tahun dengan berat badan dibawah 35 kg [9]. Efek samping domperidon yang sering terjadi pada lebih dari satu kasus untuk 100 orang pasien adalah nyeri kepala dan mulut kering [10].

Sukralfat tidak dilisensikan untuk anak usia dibawah 15 tahun karena belum ada penelitian yang relevan. Akan tetapi dalam penelitian ini sukralfat diberikan pada anak usia 11 tahun. Sukralfat merupakan kelompok obat yang bekerja di lambung atau golongan obat sistem pencernaan dan metabolisme yang digunakan dalam mengobati tukak lambung, ulkus duodenum dan gastritis (peradangan pada lambung). Penggunaan sukralfat yang tidak tepat khususnya pada anak-anak dapat menyebabkan beberapa efek samping diantaranya konstipasi, diare, mual, gangguan pencernaan, gangguan lambung, mulut kering, ruam, reaksi hipersensitivitas, nyeri punggung, pusing, sakit kepala, vertigo, mengantuk dan pembentukan bezoar [9]. Cetirizin dalam penelitian ini juga dikategorikan sebagai *off-label* usia karena diberikan untuk anak usia 1 tahun. Cetirizin adalah antihistamin yang diindikasikan untuk rinitis menahun, rinitis alergi seasonal, konjungtivitis, pruritus, urtikaria dan idiopati kronis. Selain itu, cetirizin juga efektif dalam pengobatan batuk karena alergi. Obat ini tidak dilisensikan untuk anak dibawah 2 tahun karena masuk dalam golongan obat keras sehingga dalam pemerianya membutuhkan pengawasan khusus dari dokter atau tenaga medis [9].

Asam valproat merupakan golongan obat anti konvulsi (anti-kejang) yang digunakan untuk mencegah dan mengobati bangkitan epilepsi dan bangkitan non epilepsi yang bekerja dengan menyeimbangkan substansi alami dalam otak (neurotransmitter). Asam valproat menyebabkan peningkatan bilirubin serum dan perubahan abnormal fungsi hati sebagai tanda terjadinya hepatotoksitas [16]. Dalam penelitian ini asam valproat dikategorikan sebagai *off-label* usia karena diberikan pada anak usia 6 dan 8 tahun. Tingkat *evidence* dari penelitian ini adalah *high evidence* sehingga dapat disimpulkan dengan kuat bahwa pemberian asam valproat pada *neonatus*, bayi dan anak belum mempunyai *evidence* yang mendukung [17]. Vitamin B6 juga masuk dalam kategori *off-label* usia dalam penelitian ini karena digunakan secara tunggal pada anak usia 10 tahun. Vitamin B6 tidak dilisensikan untuk digunakan pada anak-anak dibawah 12 tahun dengan pemakaian tunggal [9],[18].

Off-Label Rute Pemberian

Obat dikatakan *off-label* rute pemberian jika obat tersebut digunakan atau diberikan dengan cara pemberian yang tidak diizinkan oleh lisensi produknya [8]. Berdasarkan tabel 10, terdapat penggunaan obat *off-label* rute pemberian yaitu salbutamol sebanyak 6 (100%). Salbutamol merupakan obat golongan Beta 2-agonis yang berperan pada tatalaksana asma atau *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) [9]. Pada penelitian ini salbutamol dikategorikan sebagai *off-label* rute pemberian karena diberikan secara oral untuk anak usia dibawah 2 tahun. Salbutamol dilisensikan pada anak dibawah 2 tahun secara inhalasi [9]. Hal ini juga sesuai dengan salah satu monografi obat dari Inggris, yang menyebutkan bahwa salbutamol secara per oral tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 2 tahun dan secara intravena tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 12 tahun [17]. Selain itu, salbutamol untuk anak usia <18 bulan masih diragukan sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian salbutamol pada pasien populasi bayi dan *neonatus* belum atau tidak memiliki *evidence* [13].

Tabel 10. Karakteristik Penggunaan Obat *Off-Label* Rute Pemberian Pada Pasien Pediatrik

Kategori <i>Off-Label</i>	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
---------------------------	-----------	--------	----------------

Rute Pemberian	Salbutamol	6	100
	Total	6	100

Salbutamol yang diberikan secara per oral memiliki efek bronkodilator yang lebih lambat sehingga memiliki risiko tertelan secara tidak sengaja oleh anak dibawah 2 tahun. Terapi dengan oral bronkodilator tidak dianjurkan karena mula kerja obat (*onset of action*) yang lebih lambat dan kejadian efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan rute inhalasi. Penggunaan salbutamol oral untuk mengatasi asma kurang direkomendasikan mengingat efek samping yang dapat ditimbulkan. Efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan salbutamol oral yaitu gemetar, takikardia, dan vasodilatasi [11].

4. Kesimpulan

Penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik rawat inap di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto, Kabupaten Gorontalo, Provinsi Gorontalo, tahun 2020, dari 155 data rekam medik pasien didapatkan 172 (16,51%) penggunaan obat *off-label* dengan total 1042 penggunaan obat. Penggunaan obat pada pasien pediatrik rawat inap di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto, Kabupaten Gorontalo, Provinsi Gorontalo, tahun 2020, ditemukan adanya penggunaan obat kategori *off-label* yaitu *off-label* indikasi sebanyak 111 (64,53%), *off-label* dosis sebanyak 30 (17,44%), *off-label* usia sebanyak 25 (14,53%), *off-label* rute pemberian sebanyak 6 (3,49%) dan untuk *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan. Terdapat penggunaan obat *off-label* terbanyak tiap kategori yaitu domperidon (*off-label* indikasi dan dosis), rhinofed (*off-label* usia) dan salbutamol (*off-label* rute pemberian).

Referensi

- [1] Wittich, Christopher M et al. "Ten common questions (and their answers) about off-label drug use." *Mayo Clinic proceedings* vol. 87,10 (2012): 982-90. doi:[10.1016/j.mayocp.2012.04.017](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017)
- [2] Pratiwi, Ami A., et al. "Peresepan Obat-obat Off-Label pada Pasien Anak Usia 0 Hingga 2 Tahun di Apotek Kota Bandung." *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* 2.2 (2013): 39-50.
- [3] Teigen, Arna, et al. "Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 69.4 (2017): 432-438.. <https://doi.org/10.1111/jphp.12581>.
- [4] Setyaningrum, Ndaru, Viara Gredynadita, and Suci Gartina. "Penggunaan obat off-label pada anak di apotek kota Yogyakarta." *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 4.1 (2017): 30-35. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.169>.
- [5] Tefera, Yonas G., et al. "Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia." *Pharmacology research & perspectives* 5.2 (2017): e00304. <https://doi.org/10.1002/prp2.304>.
- [6] Zaidan, Zaidan, and Santriani Hadi. "Karakteristik Penderita Demam Tifoid di RS. Ibnu Sina Kota Makassar Tahun 2016-2017." *UMI Medical Journal* 5.1 (2020): 57-68. <https://doi.org/10.33096/umj.v5i1.81>.

- [7] [Christy, Meivi Yusinta. "Faktor yang berhubungan dengan kejadian dehidrasi diare pada balita di wilayah kerja Puskesmas Kalijudan." *Jurnal berkala epidemiologi* 2.3 \(2014\): 297-308.](#)
- [8] [Rusli. *Bahan Ajar Farmasi: Farmasi Klinik Edisi 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia : Makasar. \(2018\).](#)
- [9] [Eyers, Sally, et al. "British National Formulary for Children: the risk of inappropriate paracetamol prescribing." *Archives of disease in childhood* 97.3 \(2012\): 279-282. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300464>.](#)
- [10] [Marchetti, Federico, et al. "Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial." *BMC pediatrics* 11.1 \(2011\): 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-15>.](#)
- [11] [Global Initiative for Asthma \(GINA\). "Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger." \(2009\).. \[Citting Internet Source URL https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention-in-children-5-years-and-younger/\]\(https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention-in-children-5-years-and-younger/\).](#)
- [12] [Zanon, Davide, et al. "Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy." *European journal of pediatrics* 172.3 \(2013\): 361-367. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1894-2>.](#)
- [13] [IONI. *Informasi Obat Nasional Indonesia*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Citting Internet \(Mei 01, 2020\). Source URL <http://pionas.pom.go.id/ioni>.](#)
- [14] [Ramatillah, Diana Laila, and Aprilita Rinayanti Eff. "DRUG RELATED PROBLEMS THAT OCCURRED IN PATIENT SEPSIS MACROVASCULAR DISEASE COMPLICATIONS GENERAL HOSPITAL TREATMENT ROOM CENTRAL OF THE ARMY \(ARMY HOSPITAL\) GATOT SUBROTO." *Wood Industry/Drona Industrija* 6.1 \(2015\).](#)
- [15] [Pappas, Diane E., and J. Owen Hendley. "The common cold and decongestant therapy." *Pediatrics in review* 32.2 \(2011\): 47-55. <https://doi.org/10.1542/pir.32-2-47>.](#)
- [16] [Agustina, Sri, Johannes Singoreto Widjaja, and Riska Puspasari. "Penggunaan Asam Valproat pada Pasien Epilepsi di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Tingkat III Brawijaya Surabaya Periode Maret-Agustus 2021." *Cermin Dunia Kedokteran* 49.3 \(2022\): 126-128.](#)
- [17] [Ogden, Joy. "The British National Formulary: past, present and future." *Prescriber* 28.12 \(2017\): 20-24. <https://doi.org/10.1002/psb.1632>.](#)
- [18] [Ikawati, Zullies. "Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat." \(2011\). Hal 85-102.](#)