

Obat *Off-label* pada Pasien Pediatri Rawat Jalan: Penelitian Observasi Retrospektif di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung

Cheri F. A. Dera¹, Nurma Suri^{1,2}

¹Program Studi Farmasi, Universitas Tulang Bawang, Bandar Lampung, Indonesia,

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

Abstrak

Informasi pada pelabelan obat data khasiat dan keamanan pada populasi anak terbatas. Keterbatasan informasi mengakibatkan persepsian obat *off-label* banyak terdapat pada pasien pediatri. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri. Metode penelitian yang digunakan yaitu deskriptif observasional dengan pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling* dan pengumpulan data secara retrospektif pada Poli Anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari–Juni 2019. Brosur obat, Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas), *British National Formulary for Children* (BNF), dan Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan dari Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) digunakan untuk identifikasi obat *off-label*. *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) digunakan sebagai rujukan dalam penggolongan obat. Hasil penelitian memperlihatkan ada 120 sampel dengan persentase terbanyak adalah pasien laki-laki (56%) dan karakteristik usia terbanyak pada rentang 6–12 tahun (42%). Diagnosis terbanyak pada sampel penelitian adalah Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) diikuti dengan epilepsi dan anemia. Ada 393 obat yang diresepkan dan pola persepsian terbanyak merupakan obat golongan analgesik-antipiretik. Hasil analisis memperlihatkan 19,6% obat diresepkan *off-label*. *Off-label* kategori usia adalah yang tertinggi, yaitu 16,29% dari total resep *off-label* yang ada diikuti *off-label* indikasi 2,81% dan *off-label* dosis 0,5%. Obat sistem kardiovaskular merupakan golongan obat yang banyak diresepkan secara *off-label*, diikuti dengan golongan obat sistem pernafasan dan pencernaan-metabolisme. Simpulan penelitian ini yaitu terdapat 19,6% penggunaan obat *off-label* untuk pasien pediatri dan *off-label* kategori usia adalah yang terbanyak. Obat sistem kardiovaskular adalah golongan obat yang banyak diresepkan *off-label*.

Kata kunci: Obat *off-label*, pediatri, rawat jalan

Off-label Medication Use in Pediatric Outpatients: A Retrospective Observational Study at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital in Lampung

Abstract

Several medications are prescribed for infants and children, but adequate information about these drugs are unavailable. Previous studies also revealed that the use of off-label drug is prevalent among pediatric outpatients. Therefore, this study aimed to determine the prevalence of off-label drug use in pediatric outpatients at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Hospital from January–June 2019. This observational descriptive was conducted using simple random and retrospective sampling methods. Drugs were identified using a brochure, British National Formulary for Children (BNF), and Specialist Health Science Formulary from the Indonesian Pediatrician Association (IDAI), followed by classification with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). The results showed that there were 120 samples, of which 56% are males, while 42% are within the age range of 6–12 years. The most common diagnoses were SNRS, followed by epilepsy and anemia. A total of 393 drugs were used in this study and analgesic-antipyretic was the most prescribed. The prevalence of off-label drug usage in pediatric patients was 19.6%, where the off-label age was higher (16.29%) than indication (2.81%) and doses (0.5). Furthermore, most of these medications were for the cardiovascular, respiratory, digestive, and metabolic systems. There has been a 19.6% prevalence in the use of off-label drug among pediatric outpatients, where off-label age was the highest, and most of the medication are used for the treatment of the cardiovascular system.

Keywords: Off-label drug, outpatients, pediatric

Korespondensi: Cheri F. A. Dera, S.Farm., Program Studi Farmasi, Universitas Tulang Bawang, Bandar Lampung, Lampung 35128, Indonesia, *email:* cherifadilah@gmail.com

Naskah diterima: 18 Juli 2020, Diterima untuk diterbitkan: 22 Juni 2022, Diterbitkan: 30 Juni 2022

Pendahuluan

Uji klinis di populasi khusus, salah satunya pasien pediatri, tidak dilakukan. Hal ini dilakukan dengan pertimbangan uji klinis pada pasien pediatri memiliki risiko yang tinggi dan adanya pertimbangan etik jika uji klinis menggunakan populasi tersebut sebagai sampel.¹ Karenanya, pada label dan kemasan obat, data khasiat dan keamanan populasi pasien pediatri terbatas. Akan tetapi, kondisi klinis yang berisiko meningkatkan keparahan atau mengancam jiwa pasien menjadi faktor seorang tenaga medis memberikan terapi di luar informasi yang ada pada label obat. Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan informasi yang ada di label obat, kemasan atau literatur resmi berdasarkan rekomendasi izin edar yang ada dapat mengakibatkan kerugian atau efek yang tidak diinginkan pada pasien pediatri yang sistem metabolisme masih rentan. Obat yang diberikan tidak berdasarkan atas informasi pelabelan obat yang ditetapkan oleh lembaga berwenang didefinisikan sebagai obat *off-label*.²

Penggunaan obat *off-label* dikelompokkan menjadi beberapa kategori, yaitu resep obat yang diberikan di luar indikasi, penggunaan obat di luar dosis atau di luar bentuk sediaan obat yang telah disetujui oleh lembaga berwenang.^{1,2} Pustaka lain menyatakan bahwa penggunaan *off-label* dibagi menjadi kategori pemberian obat untuk usia, dosis, rute, dan indikasi yang berbeda dengan rekomendasi yang tercantum dilabel sesuai dengan persetujuan yang diberikan oleh lembaga berwenang.³ Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) adalah lembaga yang berwenang memberikan izin edar obat di Indonesia.

Data memperlihatkan adanya peningkatan efek samping obat sebesar 2,53–19,9% pada penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri. Penggunaan tersebut tidak merujuk kepada informasi pada label izin edar yang diberikan oleh pihak berwenang.³ Penelitian

prospektif di India dan Britania Raya melaporkan adanya peningkatan efek samping pada peresepan obat *off-label*.^{4,5} Pada pasien pediatri di rumah sakit tersier di Britania Raya, khususnya pada pasien onkologi, efek samping meningkat pada penggunaan obat *off-label*.⁶ Pasien pediatri di ruang ICU di Rumah Sakit di Amerika Serikat yang memperoleh terapi fentanyl secara *off-label* mengalami peningkatan frekuensi terjadinya penekanan sistem pernafasan.⁷ Hal ini memperlihatkan penggunaan terapi yang tidak berdasarkan bukti-bukti ilmiah memberikan risiko yang tinggi untuk timbulnya reaksi obat yang tidak diharapkan.⁴⁻⁶ Pemberian obat *off-label* bukan berarti tidak diperbolehkan.²

Obat *off-label* dapat diresepkan apabila terdapat bukti efektivitas yang setara dengan tetap memperhatikan faktor keamanan serta adanya rasio biaya lebih besar pada manfaat yang dihasilkan.^{8,9} Evaluasi penggunaan obat *off-label* pada kelompok pasien pediatri perlu dilakukan, khususnya penggunaan yang telah dilakukan dalam jangka panjang. Hasil evaluasi penggunaan obat tersebut merupakan salah satu pendekatan ilmiah untuk dijadikan rujukan saat obat *off-label* dipilih untuk digunakan dalam terapi.^{9,10} Informasi terkait evaluasi penggunaan obat *off-label* juga menjadi bahan rujukan untuk penelitian lebih lanjut terkait manfaat dan keamanan obat dan bahan rujukan dalam pembuatan kebijakan oleh lembaga berwenang.²

Sebuah *systematic review* yang dilakukan terkait penggunaan obat *off-label* di Indonesia, yakni di Jakarta, Bandung, Sleman, Mataram, dan Banjarmasin memperlihatkan hasil bahwa peresepan obat *off-label* umum diberikan pada pasien pediatri.¹¹ Persentase peresepan obat *off-label* di Indonesia berada dalam rentang 32,6–89,9%.¹¹ Penelitian terkait penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri di Provinsi Lampung belum dilakukan hingga saat ini. Gambaran penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri di Provinsi Lampung perlu

dilakukan sebagai informasi, evaluasi, dan bahan masukan untuk meningkatkan kualitas pelayanan terhadap pasien pediatri.

Metode

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Oktober 2019 secara deskriptif observasional menggunakan metode retrospektif dengan rekam medis dan resep periode Januari–Juni tahun 2019 sebagai instrumen. Perhitungan data untuk jumlah sampel minimal dihitung dengan tingkat kesalahan yang dikehendaki yaitu 0,1 menggunakan rumus Slovin. Sampel dipilih secara *simple random sampling* setelah memenuhi kriteria inklusi yaitu resep pasien usia 1 bulan sampai 12 tahun dengan atau tanpa penyakit komplikasi dan pasien memperoleh terapi obat, sedangkan kriteria eksklusi adalah rekam medik pasien yang tidak lengkap.

Data yang diperoleh lalu diidentifikasi berdasarkan penggolongan obat menggunakan literatur Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas), Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan dari Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), *British National Formulary* (BNF) *for Children*, dan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Data dianalisis terkait pola penggunaan obat, karakteristik pasien yang memperoleh obat *off-label*, persentase kejadian penggunaan obat *off-label*, serta kategori dan jenis obat yang digunakan secara *off-label*. Kategori *off-label* berdasarkan pustaka dibagi menjadi empat, yaitu *off-label* kategori usia, *off-label* kategori indikasi, *off-label* kategori dosis, dan *off-label* kategori rute pemberian. *Off-label* kategori usia adalah penggunaan obat tidak sesuai dengan rentang usia yang tercantum pada izin edar. *Off-label* indikasi adalah obat yang digunakan tidak sesuai dengan indikasi yang tercantum pada izin edar. *Off-label* dosis jika penggunaannya

tidak sesuai dengan dosis yang tercantum pada izin edar. *Off-label* rute pemberian jika rute penggunaannya tidak sesuai dengan izin edar.^{3,11–13} Izin kelaikan etik penelitian telah diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Malahayati dengan nomor 577/EC/KEP-UNMAL/X/2019.

Hasil

Subjek penelitian

Populasi penelitian berjumlah 940 resep pasien anak dengan rentang usia 1 bulan–12 tahun. Pada penelitian, terdapat 280 sampel resep pasien dalam rentang usia 1 bulan–12 tahun dengan atau tanpa penyakit komplikasi. Sebanyak 160 sampel tidak dimasukkan karena tidak memperoleh terapi obat, sehingga diperoleh total 120 sampel dalam penelitian ini.

Karakteristik data pasien

Berdasarkan Tabel 1, diperoleh jumlah pasien laki-laki sebanyak 56% dan pasien perempuan sebanyak 44%. Pada karakteristik usia, pasien dengan rentang usia 6–12 tahun memiliki jumlah yang paling tinggi yaitu sebanyak 42%, diikuti dengan rentang usia 2–6 tahun sebanyak 35% dan rentang usia 1 bulan–2 tahun sebanyak 23%. Diagnosis terbanyak adalah Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) sebanyak 20% (24 kasus), epilepsi sebanyak 12,5% (15 kasus), anemia sebanyak 8,33% (10 kasus), hipertiroid sebanyak 6,67% (8 kasus), dan *Autism Spectrum Disorder* (ASD) dan Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA) sebanyak 5,85% (masing-masing 7 kasus).

Pola penggunaan obat

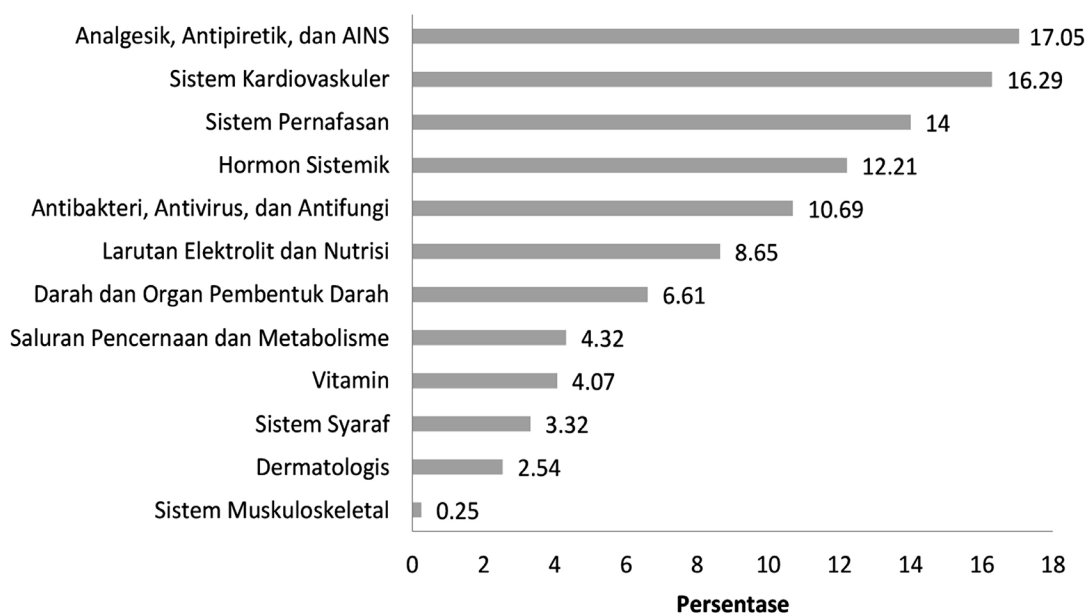
Berdasarkan hasil penelitian, terdapat 393 jenis obat yang diresepkan. Merujuk pada sistem klasifikasi ATC, jenis obat diklasifikasikan ke dalam 12 golongan yang dapat dilihat pada Gambar 1. Golongan analgesik-antipiretik

Tabel 1 Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah Pasien (N=120)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	67	56,00
Perempuan	53	44,00
Usia		
1 bulan–2 tahun	28	23,00
2–6 tahun	42	35,00
6–12 tahun	50	42,00
Diagnosis Utama		
Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS)	24	20,00
Epilepsi	15	12,50
Anemia	10	8,33
Hipertiroid	8	6,67
<i>Autism Spectrum Disorder</i> (ASD)	7	5,83
Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA)	7	5,83
<i>Rheumatic Heart Disease</i> (RHD)	5	4,17
<i>Congenital Heart Disease</i> (CHD)	5	4,17
<i>Broncopneumonia</i>	4	3,33
<i>Ventricular Septal Defect</i> (VSD)	4	3,33
Kejang demam	3	2,50
<i>Patent Ductus Arteriosus</i> (PDA)	3	2,50
Thalasemia	3	2,50
Tuberkulosis	3	2,50
Fibris	2	1,67
Hemofilia	2	1,67
Sindrom Nefrotik (SN)	2	1,67
<i>Autoimmune Anemia Hemolytic</i> (AIHA)	1	1,67
Asma	1	0,83
<i>Cerebral Palsy</i> (CP)	1	0,83
<i>Tumor Cerebellopontine Angle</i> (CPA)	1	0,83
Hepatitis B	1	0,83
<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (AIDS)	1	0,83
Infeksi Saluran Kemih (ISK)	1	0,83
<i>Testis Enhanced Gene Transcript</i> (TEGT)	1	0,83
<i>Rheumatoid Arthritis</i>	1	0,83
Rhinitis alergi	1	0,83
<i>Renal Tubular Acidosis</i> (RTA)	1	0,83
<i>Systemic Lupus Erythematosus</i> (SLE)	1	0,83
<i>Transposition of the Great Arteries</i> (TGA)	1	0,83

merupakan obat yang paling banyak digunakan pada pasien pediatri yaitu sebanyak 17,05%. Antipiretik yang digunakan yaitu parasetamol dan ibuprofen. Penggunaan obat golongan sistem kardiovaskuler dan sistem pernafasan menempati urutan kedua dan ketiga, yaitu berturut-turut sebanyak 16,29% dan 14%.

Persentase penggunaan obat *off-label* Berdasarkan hasil analisis, diperoleh jumlah penggunaan obat *off-label* sebesar 19,6% dan obat *on-label* sebesar 80,40% (Tabel 2). Persentase penggunaan obat *off-label* kategori usia merupakan persentase terbanyak, yaitu 16,29% (64 kasus), diikuti dengan *off-label*



Gambar 1 Profil Penggunaan Obat di Poli Anak RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Berdasarkan Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* dari *World Health Organization*

kategori indikasi sebanyak 2,81% (11 kasus) dan *off-label* kategori dosis sebanyak 0,5% (2 kasus). Tidak ditemukan penggunaan obat *off-label* kategori rute pemberian.

Merujuk kepada kategori obat berdasarkan ATC yang dikeluarkan *World Health Organization* (WHO), pada Tabel 3, 4, dan 5, dapat dilihat bahwa kelompok obat yang banyak digunakan secara *off-label* adalah obat golongan sistem kardiovaskular sebanyak 54,54% (42 kasus), obat sistem pernafasan sebanyak 36,36% (28 kasus), dan obat sistem pencernaan-metabolisme sebanyak 9,09% (7 kasus). Obat terbanyak yang digunakan secara *off-label* adalah obat kaptopril sebanyak 28 kasus pada kategori usia (Tabel 3), salbutamol sebanyak 18 kasus pada kategori usia 10

kasus dan kategori indikasi 8 kasus (Tabel 3 dan 4), serta obat lisinopril sebanyak 11 kasus diperoleh pada kategori usia (Tabel 3).

Pembahasan

Rasio jenis kelamin laki-laki pada sampel penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan perempuan. Hasil ini sejalan dengan data Badan Pusat Statistik (BPS) yang memperlihatkan bahwa jumlah penduduk laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan hingga rentang usia 54 tahun.^{14,15} Rasio ini berubah pada rentang usia di atas 54 tahun, jumlah penduduk perempuan pada rentang usia tersebut lebih besar dibandingkan laki-laki. Karakteristik usia pada penelitian ini

Tabel 2 Kategori Penggunaan Obat *Off-label*

Kategori <i>Off-label</i>	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
Usia	64	16,29
Indikasi	11	2,81
Dosis	2	0,50
Rute pemberian	0	0,00
Total	77	19,60

Tabel 3 Penggunaan Obat *Off-label* Usia

Obat	Penggunaan Resmi Merujuk pada Brosur Obat	Penggunaan Obat <i>Off-label</i> Merujuk pada Hasil Penelitian	Jumlah Kejadian
Kaptopril	Penggunaan terbatas untuk pasien dewasa	Digunakan pada anak usia 1 bulan, 3 bulan, 5 bulan, 6 bulan, 7 bulan, 9 bulan, 1 tahun, 2 tahun, 5 tahun, 7 tahun, 8 tahun, 9 tahun, 10 tahun, 12 tahun	28
Lisinopril	Penggunaan terbatas untuk pasien dewasa	Digunakan pada anak usia 3 tahun, 6 tahun, 10 tahun, 11 tahun, 12 tahun	11
Salbutamol	Penggunaan terbatas untuk anak usia kurang 2 tahun	Digunakan pada anak usia 1 bulan, 5 bulan, 7 bulan, 1 tahun	10
Setirizin	Penggunaan terbatas untuk anak usia 12 tahun ke atas	Digunakan pada anak usia 1 bulan, 5 bulan, 7 bulan, 1 tahun, 2 tahun	8
Ramipril	Penggunaan terbatas untuk pasien dewasa	Digunakan pada anak usia 2 dan 4 tahun	3
Deksametason	Penggunaan terbatas untuk anak usia di bawah 6 tahun	Digunakan pada anak usia 1 tahun	2
Omeprazol	Penggunaan terbatas untuk pasien dewasa	Digunakan pada anak usia 9 tahun dan 12 tahun	2
Total			64

Tabel 4 Penggunaan Obat *Off-label* Indikasi

Obat	Penggunaan Resmi Merujuk pada Brosur Obat	Penggunaan Obat <i>Off-label</i> Merujuk pada Hasil Penelitian	Jumlah Kejadian
Salbutamol (ISPA, ASD, TEGT, rhinitis alergi, VSD, kejang demam, dan PDA)	Asma bronkial, bronkitis kronis, dan emfisema	Digunakan untuk gangguan pernafasan tanpa gejala sesak pada pasien dengan diagnosis ISPA, ASD, TEGT, rhinitis alergi, VSD, kejang demam, dan PDA	8
Domperidon	Terbatas pada mual muntah akibat kemoterapi dan radioterapi	Digunakan untuk mual muntah pada pasien dengan diagnosis thalasemia, anemia, dan hipertiroid dengan gejala tambahan GEA dan fibrilis	3
Total			11

Keterangan: ISPA=Infeksi Saluran Pernafasan Atas, ASD=Autism Spectrum Disorder, TEGT=Testis Enhanced Gene Transcript, VSD=Ventricular Septal Defect, PDA=Patent Ductus Arteriosus, GEA=Gastroenteritis Akut

Tabel 5 Penggunaan Obat *Off-label* Dosis

Obat	Penggunaan Resmi Merujuk pada Brosur Obat	Penggunaan Obat <i>Off-label</i> Merujuk pada Hasil Penelitian	Jumlah Kejadian
Asam ursodeoksikolat	8–10 mg	500 mg	2
Total			2

diklasifikasi menjadi tiga kategori merujuk kepada Profil Kesehatan Indonesia, yaitu 1 bulan–2 tahun, 2–6 tahun, dan 6–12 tahun. Berdasarkan hasil penelitian, sampel terbanyak pasien anak ada pada rentang usia 6–12 tahun.^{14,15} SNRS, epilepsi dan anemia

adalah tiga diagnosis tertinggi pada sampel penelitian. Data *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF) memperlihatkan pneumonia, penyakit bawaan dan diare adalah penyebab kematian terbanyak pada anak. Diagnosis pneumonia dan diare

banyak diperoleh pada Rawat Jalan Tingkat Pertama (RJTP), yaitu puskesmas sedangkan data diagnosis penyakit bawaan banyak ditangani pada Rawat Jalan Tingkat Lanjut (RJTL), yaitu rumah sakit.

Pola penggunaan obat terbanyak pada pasien pediatri di penelitian ini merujuk kepada kategori ATC yang dikeluarkan oleh WHO adalah obat golongan analgesik-antipiretik, yaitu parasetamol dan ibuprofen. Pemberian terapi analgesik dan antipiretik banyak diberikan untuk indikasi demam dan rasa nyeri pada beberapa diagnosis penyakit. Sebuah penelitian memperlihatkan nyeri kronis memengaruhi 11–38% anak-anak, lebih lanjut 1–40% anak-anak dan remaja mengeluh nyeri yang terjadi setidaknya sekali dalam 1 minggu.¹⁶ Hal ini memperlihatkan bahwa pola kejadian nyeri pada anak-anak dan remaja cukup tinggi, sehingga persentase penggunaan obat golongan analgesik antipiretik besar pada usia tersebut. Parasetamol dan ibuprofen adalah obat lini pertama untuk nyeri ringan hingga nyeri sedang.¹⁷ Penggunaan parasetamol dan ibuprofen memperlihatkan penurunan suhu dan nyeri dengan keamanan yang sama.^{17,18} Parasetamol paling sering diresepkan untuk gejala demam, sedangkan ibuprofen paling sering diresepkan pada pediatri untuk gejala nyeri dan inflamasi.¹⁷

Pada penelitian ini penggunaan obat *off-label* ada 19,6%. Penggunaan obat *off-label* pada penelitian ini termasuk rendah jika dibandingkan dengan penggunaan obat *off-label* di daerah Indonesia lainnya, tetapi termasuk tinggi jika dibandingkan dengan penggunaan pada negara lain. Hasil *literature review* menggunakan sampel 31 penelitian di Asia, Australia, Eropa, dan Amerika pada rentang tahun 2007–2017 memperlihatkan penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri berada pada rentang 3,2–59% dan penggunaan terbanyak yakni pada pasien neonatal.¹⁹ Penelitian lain di Eropa memperlihatkan hasil yang lebih tinggi pada kasus peresepan *off-*

label, yaitu 45–60%. Kasus peresepan *off-label* meningkat mencapai 90% pada pasien neonatal dan bayi.²⁰ Penggunaan obat *off-label* di India berada di atas rentang yang ada, yaitu mencapai 70%.¹⁹ Berdasarkan hasil sebuah *systematic review* mengenai penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri di beberapa daerah di Indonesia, dapat diketahui bahwa penggunaan obat *off-label* berada dalam rentang 32,6–89,9% dengan peresepan obat *off-label* terbanyak di Sleman yaitu 89,9%.¹¹ Persentase penggunaan *off-label* kategori usia merupakan penggunaan terbanyak dari total peresepan obat *off-label* yang ada, yaitu 16,29%. Beberapa penelitian memperlihatkan hasil yang sama terkait dengan hasil peresepan obat *off-label* kategori usia sebagai kategori terbanyak dari total peresepan obat *off-label* yang ada. Persentase peresepan *off-label* kategori usia mencapai 19,8–92,9% di beberapa penelitian.^{8,9,11} Berdasarkan sistem klasifikasi ATC, pada penelitian ini, obat golongan sistem kardiovaskular merupakan golongan obat yang banyak diresepkan secara *off-label* (54,54%), diikuti obat golongan sistem pernafasan (36,36%) dan obat sistem pencernaan dan metabolisme (9,09%).

Peresepan obat *off-label* tidak ilegal, namun tidak selalu dapat dibenarkan.^{11,19} Saat dibutuhkan pemberian terapi pada pasien pediatri namun data pada label obat tidak ditemukan, umumnya dilakukan ekstrapolasi dari sediaan obat pada usia dewasa. Hal ini memiliki risiko ketidaksesuaian dengan hasil terapi yang diharapkan.⁸ Adanya perbedaan perkembangan organ dan fisiologi yang dimiliki antara orang dewasa dan pediatri akan menghasilkan farmakodinamika dan farmakokinetika obat yang berbeda pada dua kelompok usia.²¹ Data memperlihatkan adanya peningkatan efek samping obat 2,53–19,9% pada penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri yang tidak merujuk kepada informasi label izin edar yang diberikan oleh pihak berwenang.^{3,6,7,12} Beberapa penggunaan

obat *off-label* memperlihatkan timbulnya efek samping yang tidak diharapkan, seperti demam, diare, dan ruam.¹¹ Beberapa faktor lain yang harus dipertimbangkan saat melakukan terapi menggunakan sediaan dewasa pada pasien pediatri antara lain kesulitan menelan tablet berukuran konvensional, keamanan dengan eksipien tertentu yang dapat diterima dalam formulasi dewasa namun tidak pada anak-anak, dan kepatuhan dengan obat-obatan yang memiliki rasa tidak enak.²⁰

Obat golongan sistem kardiovaskular banyak diresepkan *off-label* pada penelitian ini. Secara umum, golongan obat yang diresepkan *off-label* pada pasien pediatri antara lain golongan antiaritmia, antihipertensi, proton pump inhibitors, H2-reseptor antagonis, antiasma, dan antidepresan.²⁰ Penelitian lain menunjukkan bahwa antihipertensi merupakan golongan obat yang banyak diresepkan *off-label*.^{8,22} Sebuah penelitian di Italia melaporkan terdapat 64,86% obat antihipertensi yang diresepkan *off-label* dari total resep *off-label* yang ada.²² Pada penelitian ini, obat golongan sistem kardiovaskular yang banyak diresepkan *off-label* adalah kaptopril, lisinopril, dan ramipril.

Keamanan dan efektivitas penggunaan kaptopril, lisinopril, dan ramipril pada anak-anak tidak tertera pada label obat, oleh karena itu obat-obat tersebut termasuk dalam *off-label* kategori usia. Kaptopril, lisinopril, dan ramipril pada penelitian ini diresepkan dengan indikasi terbanyak ditujukan pada pasien SNRS, beberapa pasien ASD, dan *Rheumatic Heart* (RHD). Kaptopril, lisinopril, dan ramipril merupakan obat antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) *Inhibitors* yang bekerja dengan cara menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II.²³ Jika merujuk kepada PIONAS BPOM, obat golongan ACE *inhibitor* merupakan obat hipertensi yang paling aman dan merupakan obat utama pada bayi dan anak-anak dengan indikasi gagal jantung.²³

ACE *inhibitor* adalah antihipertensi yang paling sering diresepkan untuk hipertensi primer dan sekunder. ACE *inhibitor* memiliki efek anti-proteinuria dan sangat bermanfaat pada anak-anak dengan penyakit ginjal kronis.²⁴ Lisinopril disetujui untuk hipertensi pada pasien pediatri oleh FDA pada tahun 2003. Lisinopril aman dan ditoleransi dengan baik dalam empat minggu percobaan tanpa efek samping yang serius.²⁴ Kaptopril sebagai obat golongan pertama ACE inhibitors pada beberapa uji coba telah menunjukkan adanya kemanjuran klinis.²⁴ Sebuah studi uji klinis prospektif terhadap 73 anak yang diobati dengan kaptopril menunjukkan bahwa terjadi penurunan tekanan darah yang signifikan.²⁵ Sebuah penelitian menyatakan bahwa belum terdapat data mengenai kemanjuran ramipril yang dipublikasikan.²⁶

SNRS merupakan diagnosis terbanyak pada penelitian ini. SNRS adalah sindrom nefrotik yang gagal mencapai remisi setelah pemberian kortikosteroid dosis penuh dan alternatif. Pasien dengan diagnosis SNRS mengalami penurunan proteinuria sehingga mengakibatkan penurunan fungsi ginjal.²⁷ ACE *inhibitors* diketahui memiliki efek pada ginjal dengan meningkatkan aliran darah ginjal dan menurunkan resistensi arterioler eferen dan fraksi filtrasi. Sebuah penelitian memperlihatkan adanya pengurangan 60–70% dalam ekskresi protein urin pada pasien dengan proteinuria persisten yang disebabkan oleh berbagai penyakit ginjal, tetapi tidak memperlihatkan ada perubahan signifikan pada tekanan darah dan *creatinine clearance*.²⁷ Enalapril, salah satu obat golongan kelompok ACE *inhibitor* yang diketahui menurunkan proteinuria dan meningkatkan protein plasma pada SRNS pediatrik.²⁷

Salbutamol, deksametason, dan setirizin merupakan obat golongan sistem pernafasan yang diresepkan secara *off-label* pada penelitian ini. Deksametason dan setirizin pada penelitian ini diresepkan dalam kategori *off-*

label usia. Salbutamol tidak hanya diresepkan dalam kategori *off-label* usia namun juga kategori resep *off-label* indikasi. Salbutamol dan deksametason sering digunakan secara *off-label*.^{4,19} Pada anak, penggunaan kortikosteroid diketahui dapat menghambat dan memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak, sehingga penggunaan dosis efektif terendah adalah pilihan terbaik apabila dibutuhkan. Pemberian berselang sehari terbukti dapat mengurangi efek penurunan perkembangan anak.²³ Penggunaan setirizin terbatas pada anak usia 12 tahun dan tidak dilisensikan pada anak usia kurang dari 2 tahun.²⁸ Jika merujuk pada Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI), penggunaan pada anak di bawah 2 tahun tidak dianjurkan kecuali atas petunjuk dokter.²⁹ Efek samping dari penggunaan obat setirizin adalah mengantuk, sakit kepala, faringitis, sakit perut, diare, dan batuk.³⁰ Setirizin diindikasikan untuk mengobati rinitis alergi, obat ini direkomendasikan untuk anak-anak dengan ekstrapolasi dari data farmakologis dan klinis pada orang dewasa. Penyerapan, distribusi dan metabolisme pada anak-anak berbeda dari orang dewasa, namun diketahui pasien pediatri memiliki toleransi yang baik pada pemberian terapi setirizin.^{30,31}

Salbutamol digunakan untuk pengobatan asma, namun pada penelitian ini salbutamol ditujukan untuk gangguan pernafasan tanpa gejala sesak pada pasien dengan rata-rata usia 1 tahun. Salbutamol tidak dilisensikan untuk digunakan pada anak dengan usia di bawah 2 tahun secara oral.²⁷ Penggunaan salbutamol pada anak kurang dari 2 tahun belum diketahui keamanannya. Penggunaan salbutamol secara inhalasi memiliki efek lebih cepat dan dosis yang diperlukan lebih rendah jika dibandingkan dengan pemberian secara oral.^{23,32} Pada penelitian ini, obat sistem pencernaan dan metabolisme yaitu omeprazol, domperidon, serta asam ursodeoksikolat digunakan secara *off-label*. Omeprazol merupakan obat golongan penghambat pompa

proton yang berfungsi untuk pengobatan jangka pendek tukak lambung.²³ Menurut informasi resmi obat, belum ada pengalaman pemakaian omeprazol pada anak-anak. Omeprazol dapat digunakan pada anak untuk pengobatan *gastroesophageal reflux disease* (GERD). Hasil sebuah studi di New Zealand menunjukkan prevalensi penggunaan PPI yang tinggi pada pasien anak yang diindikasikan mengalami GERD, termasuk penggunaan omeprazol. Penggunaan omeprazol tidak direkomendasikan untuk anak usia di bawah 1 tahun, akan tetapi pedoman terapi lokal di New Zealand merekomendasikan omeprazol dapat dipertimbangkan dalam kasus pasien anak dengan indikasi esofagitis refluks infantil yang parah atau jika GERD menyebabkan komplikasi seperti gagal tumbuh.³³

Pada hasil *systematic review* di Indonesia, obat sistem pencernaan yaitu domperidon merupakan salah satu obat yang banyak diresepkan secara *off-label*.¹¹ Pada penelitian ini, domperidon diindikasikan untuk mual muntah akibat demam. Domperidon bekerja pada *chemoreceptor trigger zone*, obat ini digunakan untuk menghilangkan mual dan muntah akut pada orang dewasa terutama yang disebabkan oleh terapi sitotoksik. Penggunaan domperidon pada anak terbatas pada mual dan muntah akibat sitotoksik atau radioterapi.²³ Sebuah studi acak *double-blind* melakukan uji coba keamanan dan kemanjuran domperidon pada anak. Hasil studi ini menunjukkan bahwa pemberian domperidon dengan dosis rendah (0,25 mg/kg hingga dosis maksimum 10 mg) pada pasien anak dengan mual/muntah dan dehidrasi tidak membuat lebih banyak anak bebas muntah.³⁴

Penggunaan obat asam ursodeoksikolat diberikan kepada pasien dengan indikasi Hepatitis B dan TB sebanyak 2 kali sehari 250 mg yang artinya dalam sehari pasien mengkonsumsi 500 mg. Sebuah telusur pustaka memperlihatkan hasil hubungan yang positif dari asam ursodeoksikolat terhadap

aktivitas serum transaminase dan indeks kolestasis pada pasien yang terdiagnosis hepatitis, namun bukti yang didapat kurang memadai hingga perlu dilakukan uji klinis untuk memperoleh hasil yang lebih baik.³⁵ Obat asam ursodeoksikolat bekerja untuk mengurangi kejenuhan kolesterol empedu dengan cara mengurangi sekresi kolesterol dan meningkatkan sekresi asam empedu. Aturan pakai obat ini yaitu 8–10 mg/kg bobot badan perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi.²³ Sebuah penelitian menyatakan bahwa asam ursodeoksikolat efektif untuk digunakan pada bayi dan anak-anak dalam meningkatkan aliran empedu. Dosis yang direkomendasikan untuk bayi dan anak-anak berdasarkan uji klinis yaitu 5–30 mg/kg/hari, diberikan dalam dua atau tiga dosis terbagi.²³

Penggunaan obat antituberkulosis diketahui dapat menginduksi terjadinya hepatotoksik. Efektivitas hepatoprotektor dari obat asam ursodeoksikolat dalam sebuah penelitian diketahui dapat menjadi pilihan untuk mencegah induksi hepatotoksik dari penggunaan obat antituberkulosis.³⁶

Sebuah upaya perlu dilakukan untuk memenuhi ketersediaan obat yang berlabel dan diindikasikan pada pasien pediatri terutama golongan obat kardiovaskular, sistem pernafasan, pencernaan, serta metabolisme. Penelitian lebih lanjut dengan melakukan evaluasi secara spesifik pada tiap jenis obat *off-label* sangat diperlukan untuk dijadikan bahan rujukan bagi praktisi dalam pemberian terapi berdasarkan bukti. Pemerintah, khususnya BPOM, memiliki peran dalam ketercukupan informasi obat untuk penggunaan pada pediatri. Hasil evaluasi yang ada untuk tiap obat *off-label* dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan BPOM dalam pemberian informasi di label obat.

Pengambilan data penelitian ini dilakukan secara retrospektif, oleh sebab itu, terdapat keterbatasan dalam mengakses data. Selain itu, tidak adanya diskusi lebih lanjut bersama

dokter menyebabkan tidak diketahuinya pertimbangan dalam penggunaan obat *off-label*.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa persentase obat yang digunakan *off-label* pada pasien pediatri sebesar 19,60%, dan *off-label* kategori usia merupakan yang terbanyak (16,29%). Obat golongan sistem kardiovaskular merupakan golongan obat yang banyak diresepkan *off-label*.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Tulang Bawang Lampung dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008.
2. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982–90. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017

3. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: A narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):21–8. doi: 10.1007/s00228-011-1097-1
4. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(1):45–53. doi: 10.3233/JRS-150642
5. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: A nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013;11:238. doi: 10.1186/1741-7015-11-238
6. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: A prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):545–53. doi: 10.1111/bcp.12222
7. Oshikoya KA, Wharton GT, Avant D, van Driest SL, Fenn NE, Lardieri A, et al. Serious adverse events associated with off-label use of azithromycin or fentanyl in children in intensive care units: A retrospective chart review. *Paediatr Drugs*. 2019;21(1):47–58. doi: 10.1007/s40272-018-0318-9
8. dos Santos SLF, Nogueira Borges RN, Neto EMR, Pessoa CV, Barros KBNT. Off label use of drug in pediatrics: A systematic review. *J Chem Pharmaceut Res*. 2018;10(1):180–4.
9. Andrade SRA, Santos PAN de M, Andrade PHS, da Silva WB. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children in primary health care: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2020;13(4):292–300. doi: 10.1111/jebm.12402
10. Hafeez M, Bukhari NI, Abbas N, Hussain K, Hussain A, Saleem Z. Use of off-label and unlicensed drugs in pediatric patients: A longitudinal prevalence survey from Lahore, Pakistan. *Trop J Pharmaceut Res*. 2019;18(10):2197–201. doi: 10.4314/tjpr.v18i10.28
11. Ilma DL, Endriastuti NE. Off-label pediatric drug use in Indonesia: A systematic review. *J Farmasi Sains Prakt*. 2020;6(1):39–50. doi: 10.31603/pharmac.v6i1.3407
12. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: A prospective observational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr*. 2014;2014:415815. doi: 10.1155/2014/415815
13. Tukayo BLA, Sunderland B, Parsons R, Czarniak P. High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug–Oct. 2014. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227687. doi: 10.1371/journal.pone.0227687
14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2019. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
15. Pusat Data dan Informasi. Kondisi capaian program kesehatan anak Indonesia 2014 [Diakses pada 2022 April 19]. Tersedia dari: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id>
16. Lundgren M, Steed LJ, Tamura R, Jonsdottir B, Gesualdo P, Crouch C, et al. Analgesic antipyretic use among young children in the TEDDY study: No association with islet autoimmunity. *BMC Pediatrics*. 2017;17(1):1–9. doi: 10.1186/s12887-017-0884-y
17. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3
18. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD,

- Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10): e2022398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398
19. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-label medication use in children, more common than we think: A systematic review of the literature. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):776–83.
20. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361–72. doi: 10.1542/peds.2013-3225
21. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53–72. doi: 10.3390/pharmaceutics3010053
22. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):12. doi: 10.1186/1824-7288-40-12
23. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Pusat informasi nasional [Diakses pada 2019 April 20]. Tersedia dari: <http://pionas.pom.go.id/>
24. Chu PY, Campbell MJ, Miller SG, Hill KD. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol*. 2014; 6(5): 234–44. doi: 10.4330/wjc.v6.i5.234
25. Snauwaert E, Walle JV, de Bruyne P. Therapeutic efficacy and safety of ACE inhibitors in the hypertensive paediatric population: A review. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):63–71. doi: 10.1136/archdischild-2016-310582.
26. Flynn JT. Management of hypertension in the young: Role of antihypertensive medications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58(2):111–20. doi: 10.1097/FJC.0b013e31820d1b89.
27. Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Tancharoen W, Pattaragarn A, Sumboonnanda A. Combined renin angiotensin blockade in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2012;54(6):793–7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03668.x.
28. Paediatric Formulary Committee. British national formulary for children 2018–2019 [Diakses pada 2019 April 20]. Tersedia dari: www.sps.nhs.uk/ukdilas
29. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Informatorium obat nasional Indonesia (IONI). Jakarta: Sagung Seto; 2017.
30. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, del Giudice MM, et al. Cetirizine use in childhood: An update of a friendly 30-year drug. *Clin Mol Allergy*. 2020;18:2. doi: 10.1186/s12948-020-00118-5
31. Pampura AN, Papadopoulos NG, Špičák V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 155(4):367–78. doi: 10.1159/000321181
32. 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):37–45. doi: 10.25077/jsfk.6.1.37-45.2019
33. Blank M-L, Parkin L. National study of off-label proton pump inhibitor use among New Zealand infants in the first year of life (2005–2012). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):179–84. doi: 10.1097/MPG.0000000000001596
34. Leitz G, Hu P, Appiani C, Li Q, Mitha E, Garces-Sanchez M, et al. Safety and

-
- efficacy of low-dose domperidone for treating nausea and vomiting due to acute gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(4):425–30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002409
35. Wijaya I. The role of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis: An evidence-based case report. *Acta Med Indones.* 2015;47(4):352–7.
36. Lang SM, Al-Nemnem E, Schiff H. Anti-tuberculosis drug induced liver injury and ursodeoxycholic acid. *J Tuberc Res.* 2020;8(02):66–72. doi: 10.4236/jtr.2020.82007