USULAN PENELITIAN DOSEN



**PERESEPAN OBAT *OFF-LABEL* PADA ANAK DI APOTEK SARAS SEHAT KABUPATEN TEGAL**

Diajukan Untuk Mendapatkan Dana Penelitian dari Institusi

**Tim Pengusul**

* 1. **apt. Susiyarti., M. Farm (NIPY 09.017.359)**
  2. **apt. Muladi Putra Mahardika M.Farm (NIPY 03.021.488)**

**PROGRAM STUDI DIPLOMA III FARMASI**

**POLITEKNIK HARAPAN BERSAMA TEGAL**

**JANUARI 2022**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENELITIAN**

**PERESEPAN OBAT *OFF-LABEL* PADA ANAK DI APOTEK SARAS SEHAT KABUPATEN TEGAL**

Disusun Oleh:

1. apt. Susiyarti, M.Farm, (NIPY 09.017.359)
2. apt. Muladi Putra Mahardika M.Farm (NIPY 03.021.488)

Tegal, 10 Oktober 2021

Mengusulkan Menyetujui

Ketua Prodi DIII Farmasi Ketua P3M

Apt., Sari Prabandari, S.Farm, M.M Kusnadi, M.Pd

NIPY. 10.007.038 NIPY.04.015.217

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PROPOSAL PENELITIAN**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Judul Penelitian** | : | PERESEPAN OBAT *OFF-LABEL* PADA ANAK DI APOTEK SARAS SEHAT KABUPATEN TEGAL |
| **Ketua Peneliti**  a. Nama Lengkap  b. NIDN  c. Jabatan Fungsional  d. Program Studi  e. Nomor Hp  f. Alamat e-mail | :  :  :  :  :  : | apt., Susiyarti, M.Farm,  0627057502  Asisten Ahli  Farmasi |
| **Anggota Peneliti (I)**  a. Nama Lengkap  b. NIDN/NIPY | :  :  :  : | apt. Muladi Putra Mahardika M.Farm 0617089202/03.021.488 |
|  | : |  |
| **Biaya** | : | **Rp. 3.030.000** |

Tegal, Oktober 2021

Reviewer I Reviewer II

Iroma Maulida, S.K.M., M.Epid Inur Tivani, S.Si, M.Pd

NIPY 10.009.058 NIPY. 09.015.239

Menyetujui,

Ka. Prodi D III Farmasi Ketua Tim Pelaksana

Apt., Sari Prabandari, S.Farm, M.MSusiyarti, M.Farm

NIPY. 08.015.223 NIPY. 09.017.359

Mengesahkan, Mengetahui

Ketua P3M Direktur,

**Kusnadi, M.Pd Nizar Suhendra, Amd, S.E, MPP**

NIPY. 04.015.217 NIPY. 08.020.008

**DAFTAR ISI**

Halaman Sampul i

Halaman Persetujuan ii

Halaman Pengesahan iii

Daftar Isi iv

BAB I PENDAHULUAN

* 1. Latar Belakang 1
  2. Rumusan Masalah 3
  3. Tujuan Penelitian 3
  4. Manfaat Penelitian 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

* 1. Obat Off-label 5
  2. Rasionalitas Peresepan 7
  3. Peresepan pada anak 10

BAB III METODE PENELITIAN

* 1. Objek Penelitian 11
  2. Sampel dan Teknik Sampling Penelitian 12
  3. Variabel Penelitian 13
  4. Teknik Pengumpulan Data 13
  5. Cara Kerja 14
  6. Analisis Hasil 15

BAB IV DAFTAR PUSTAKA 16

BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN

4.1Biaya Penelitian 17

4.2 Jadwal Penelitian 18

**PERESEPAN OBAT *OFF-LABEL* PADA ANAK DI APOTEK SARAS SEHAT KABUPATEN TEGAL**

***PRESCRIPTION OF OFF-LABEL MEDICINE FOR CHILDREN AT SARAS SEHAT PHARMACY IN TEGAL CITY***

**Abstrak**

Penggunaan yang tidak sesuai dengan informasi obat dan izin edarnya disebut sebagai peresepan obat *off-label*. Populasi anak sangat beresiko mendapatkan peresepan obat *off-label* disebabkan kekhususan kondisinya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana prevalensi penggunaan obat *off-label* pada anak di apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal.

Penelitian ini merupakan penelitian diskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Subyek penelitian berupa resep dan data rekam medik anak usia 0 -12 tahun periode bulan November 2021. Klasifikasi obat *off-label* dikelompokkan dengan sistem ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Identifikasi obat *off-label* menggunakan BNFC, DIH, PDH, dan IONI.

Total peresepan anak selama periode penelitian yaitu 1.495 resep, sejumlah 368 resep memenuhi kriteria inklusi. Total penggunaan obat dari 368 peresepan adalah 2.743 obat dengan 67 jenis obat. Berdasarkan hasil penelitian dari 368 resep ditemukan sejumlah 177 lembar resep (48,10%) teridentifikasi *off-label*. Prevalensi peresepan obat *off-label* dikategorikan sebagai *off-label* indikasi sejumlah 40 (1,45%), *off-label* usia 341 (12,43%), *off-label* kontraindikasi 22 (0,80%), *off-label* dosis 3 (0,11%), dan tidak ditemukan kategori *off-label* rute pemberian. Obat *off-Label* paling banyak diresepkan adalah obat golongan *Dekongestan* yaitu Triprolidin dan Pseudoefedrin sebanyak 124 (4,52%). Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahwa peresepan obat *off-label* pada anak masih cukup tinggi sehingga pengawasan terkait risiko penggunaan obat perlu dilakukan.

***Kata kunci: obat off-label, anak, peresepan, apotik***

***Abstract***

*Use that does not correspond to drug information and marketing authorization is referred to as off-label drug prescribing. The child population is particularly at risk of off-label drug prescribing due to the specificity of the condition. This study was conducted to find out how the prevalence of off-label drug use in children in Saras Sehat Pharmacy in Tegal City..*

*This study is a descriptive study with data retrieval retrospectively. The study subjects in the form of recipes and medical record data of children aged 0-12 years in november 2021. Classification of off-label drugs is grouped with the ATC (AnatomicalTherapeutic Chemical)system. Identify off-label drugs using BNFC, DIH, PDH, and IONI.*

*The total prescribing of children during the study period was 1,495 prescriptions, a total of 368 prescriptions met the inclusion criteria. The total drug use of 368 prescribing was 2,743 drugs with 67 types of drugs. Based on the results of a study of 368 recipes found a total of 177 prescription sheets (48.10%) identified off-label. The prevalence of off-label drug prescribing categorized as off-label indications amounted to 40 (1.45%), off-label age 341 (12.43%), off-label contraindications 22 (0.80%), off-label dose 3 (0.11%), and no off-label category of route giving was found. The most widely prescribed off-label drugs are Decongestant drugs, namely Triprolidin and Pseudoephedrine as much as 124 (4.52%). Based on the results of this study it is known that off-label drug prescribing in children is still high enough that supervision related to the risk of drug use needs to be done.*

***Keywords: off-label drugs, children, prescription, pharmacy***

**BAB I**

**PENDAHULUAN**

**A. Latar Belakang**

Dalam pemilihan atau rejimen obat harus berdasarkan pada penyakit, usia, jenis kelamin, berat badan, dan karakteristik pasien. Namun, terkadang dokter meresepkan obat diluar indikasi yang tertera dalam label, atau lebih dikenal obat *off-label*. Obat *off-label* merupakan obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat. Ketidaksesuaian tersebut seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh izin edar serta dosis, umur pasien, dan rute pemberian (Pratiwi, *et al*., 2013). Salah satu alasan penggunaan obat *off-label* adalah kurangnya respon klinis pada pengobatan sebelumnya, kontraindikasi dengan obat alternatif lain seperti tersedianya obat yang disetujui sesuai indikasi serta pasien dengan pengobatan alternatif karena alasan klinis. (Burkle, et al., 2012).

Pada penelitian Eri Destin *et al* (2020) ialah didapatkan penggunaan *off-label* pada peresepan penyakit infeksi saluran pernapasan akut untuk pasien anak sebesar 23% dengan kategori off-label usia (15,67%), off-label dosis (5,70%), off-label rute pemberian (1,22%) dan off-label indikasi (0,40%) dan tidak ditemukan adanya kasus off-label kategori kontraindikasi. Jenis obat off-label paling banyak diresepkan untuk ISPA anak adalah klorfeniramin maleat.

Penilaian keamanan dan efektivitas merupakan salah satu aspek kunci dari penggunaan resep *off-label*. FDA mengakui bahwa, dalam keadaan tertentu, penggunaan produk obat *off-label* disetujui jika rasional, dan dapat diterima oleh praktek medis. Dalam konteks ini, penting bahwa dokter harus memiliki akses informasi yang akurat tentang obat yang digunakan merupakan obat yang tidak sesuai indikasi atau *off-label* (Schultz, 2009).

Pengetahuan seputar obat *off-label* dirasa penting untuk menghindari terjadinya *medication error* atau hal-hal yang tidak diinginkan. Pemilihan obat pada pasien harus berhati-hati karena tidak semua obat yang tidak diberikan tanpa indikasi dapat digunakan, selain memiliki keuntungan penggunaan obat *off-label* juga memiliki kerugian. Maka sebaiknya tenaga medis khususnya apoteker diharuskan untuk memiliki pengetahuan lebih mengenai obat.

Sebelum mempertimbangkan obat *off-label* yang digunakan, aspek pendukung keselamatan dan bukti kemanjuran perlu dievaluasi untuk menentukan risiko dan manfaat yang terjadi, terutama obat yang telah disetujui BPOM. Mempertimbangkan atau meninjau penggunaan obat *off-label*, seorang tenaga kesehatan atau tenaga medis harus berdasarkan bukti ilmiah (*evidence based*) yang ada terkait penggunaan obat yang rasional.

Penggunaan obat *off-label* di Indonesia sendiri masih sedikit yang memiliki bukti data prevalensi serta diketahui keberadaan penggunaannya. Pada penelitian sebelumnya menjelaskan penggunaan obat *off-label* pada peresepan penyakit infeksi saluran pernapasan akut sebanyak 23% pada pasien pediatri. Salah satu apotek di kabupaten Tegal yang terdapat praktek dokter spesialis anak adalah apotek Saras Sehat, yang mana pasien anak banyak melakukan pemeriksaan di tempat tersebut. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan mengidentifikasi seberapa banyak peresepan obat *off-label* di Indonesia khususnya pasien pediatri di Apotek Saras Sehat di Kabupaten Tegal.

1. **Perumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran peresepan obat *off-label* pada pasien pediatri di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal?
2. Bagaimana prevalensi peresepan obat *off label* yang paling banyak diresepkan di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal?
3. **Batasan Masalah**

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pengambilan data secara retrospektif, dengan menelaah resep anak pada bulan November 2021
2. Sumber data yang ditelaah adalah yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi
3. Resep anak yang ditelaah adalah resep anak usia 0 – 12 tahun
4. Kategori obat off label yang ditelaah adalah *off label* indikasi, usia, dosis, kontraindikasi dan cara pemberian.

**D. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pola peresepan obat *off label* pasien pediatri di Apotek Saras Sehat kabupaten Tegal
2. Untuk mengetahui berapa prevalensi peresepan obat *off label* yang paling banyak diresepkan di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal

**E. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Sebagai bahan pertimbangan bagi farmasis (khususnya di Apotek Saras Sehat) ketika akan melayani peresepan obat *off-label* dan memberikan konseling khususnya pada pasien pediatri.
2. Bahan informasi bagi tenaga kesehatan lainnya mengenai penggunaan obat *off-label.*
3. **Keaslian Penelitian**

Banyak penelitian mengenai identifikasi peresepan obat *off-label* pada pasien pediatri atau anak-anak telah dilakukan, sedangkan penelitian terkait *off-label* pada pasien pediatri belum ditemukan. Beberapa diantaranya dapat dilihat pada tabel 1, yakni:

**Tabel 1. Penelitian Peresepan Obat *Off-label***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **No.** | **Judul Penelitian** | **Nama**  **Peneliti** | **Metode** | **Hasil** |
| 1. | *Effects of the Off-Label Drug Prescription in the Paediatric* | Irene *et al*.,  2021. | Studi observasi resep off-label pada populasi di bawah 18 tahun di perawatan kesehatan primer di Spanyol | Salah satu kelompok populasi yang paling rentan adalah neonatus dan bayi hingga 1 tahun, di mana tingkat resep off-label menunjukkan peningkatan tertinggi selama periode pasca tindak lanjut, yang secara statistik signifikan |
| *Population in Spain from the Adoption of the Latest* |
| *European Regulation: A Pre-Post Study* |
| *Effects of the Off-Label Drug Prescription in the Paediatric* |
|  |
|  |
|  |
|  |
| 2. | *Evolution of pediatric*  *off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994–2007.* | [Lindkvist*et*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindkvist%20J%5Bauth%5D) | Membandingk | Penggunaan *off-* |
| *al*., 2011. | an pemberian | *label* meningkat |
|  | resep obat | menjadi 1119 |
|  | Sumatriptan | (61% dari resep |
|  | pada anak dari | Sumatriptan |
|  | waktu ke | anak) pada tahun |
|  | waktu. | 2007. |

**BAB II**

**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1 Obat *Off-label***

**2.1.1 Definisi Obat *Off-label***

Obat *off-label* adalah penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui oleh lembaga yang berwenang. Lembaga berwenang itu yang di maksud *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika, sedangkan di Indonesia adalah Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Penggunaan obat kategori *off-label* untuk tujuan terapi harus diperlukan suatu proses pembuktian efikasi dan risiko efek samping sehingga ketika obat tersebut digunakan untuk tujuan terapi tertentu aman (Rusli, 2018). Sebagian orang mungkin akan khawatir dengan maraknya dokter yang meresepkan obat *off-label* jika mengetahui bahwa obat *off-label* diluar persetujuan oleh badan yang berwenang (Dresser dan Frader, 2009).

Tujuan pemberian izin edar adalah untuk menjamin bahwa obat telah diuji keamanan, efikasi dan kualitasnya. Obat yang beredar ditujukan untuk orang dewasa memiliki izin yang menjelaskan indikasi khusus, dosis dan rute pemberian obat, atau disebut *on-label.* Namun demikian, beberapa obat yang digunakan untuk pasien dewasa tidak memiliki izin penggunaan pada pasien anak atau penggunaan diluar ketentuan izin yang diberikan untuk obat, atau disebut *off-label* (Victor, 2007).

Ketentuan yang berlaku bahwa semua obat yang. beredar harus memiliki izin untuk diedarkan atau izin penjualan**,** yang dikeluarkan oleh Badan POM. Seperti telah dijelaskan diatas sistem perizinan dirancang untuk menjamin bahwa obat telah diuji efikasi, keamanan dan kualitasnya. Perusahaan farmasi mengajukan permintaan izin edar obat dan dalam pengajuan dijelaskan indikasi, dosis, cara pemberian dan kelompok usia pasien yang akan menggunakan obat tersebut. Di dalam permintaan izin, informasi mengenai penggunaan pada pasien dewasa mungkin terbatas atau belum ada. Sebetulnya obat yang tidak diberi izin untuk penggunaan yang tidak dicantumkan pada labelnya tidak berarti obat tidak aman (belum dibuktikan keamanannya), kadang-kadang penggunaan *off-label* hanya dianggap sebagai ketidakpatuhan produsen obat terhadap izin yang diberikan (Victor, 2007).

Penggunaan obat *off-label* adalah penggunaan umum yang biasa digunakan untuk praktik klinik dan tersebar luas di seluruh dunia. Namun, penggunaan obat-obatan di luar indikasi dapat menyebabkan beberapa masalah. Bukti tentang penggunaan obat-obatan ini yang tidak sesuai indikasi sangat tidak disetujui, dan dokter memiliki sedikit informasi tentang bagaimana menggunakannya. Selain itu, penggunaan obat *off-label* dapat menyebabkan efek samping dan risiko yang mungkin lebih besar daripada manfaat potensial. Masalah etika dan hukum yang berkaitan dengan promosi komersial penggunaan obat *off-label* ini juga telah meningkat (Danés, *et al*., 2014).

Sejak tahun 2009, undang-undang Spanyol mengatur dan mengklasifikasikan ketersediaan penggunaan obat dalam situasi khusus, yaitu penggunaan obat-obatan dalam kondisi yang tidak disetujui, penggunaan obat harus diteliti dan penggunaan obat-obatan yang tidak dipasarkan di dalam negeri. Saat ini, hanya laporan dokter yang digunakan untuk membenarkan penggunaan obat *off-label* dan diperlukan persetujuan pasien. Namun demikian, meluasnya penggunaan obat *off-label* ini mungkin sering meningkatkan pemakaian obat, terutama di rumah sakit. Untuk menghindari risiko yang tidak beralasan dan efikasi biaya obat yang terbatas, *Catalan Health Service* telah menempatkan prosedur internal di tempat. Peraturan ini menyatakan bahwa komite obat dan terapi dari setiap rumah sakit perlu melakukan evaluasi dari semua kasus penggunaan obat *off- label* dalam situasi khusus, dan direktur medis dari setiap rumah sakit harus memberikan otorisasi individu untuk setiap pasien (Danés, *et al*., 2014).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi penggunaan obat *off-label*, tetapi mereka sering berfokus pada kelompok-kelompok tertentu dari obat atau obat-obatan, seperti obat anti kanker, rituximab, atau pada populasi tertentu, seperti anak- anak. Namun, sangat sedikit penelitian yang telah mengevaluasi hasil klinis obat *off-label* dalam hal efektivitas dan keamanan serta biaya yang terkait (Danés, *et al*.,2014).

Jika tidak ada bukti klinis yang mendukung penggunaan *off-label*, penggunaan tersebut tidak direkomendasikan. Menurut beberapa penulis, prinsip *Evidence Based Medicine* (EBM) yang diterapkan dalam membuat keputusan klinis tentang *off-label*, maka seharusnya terdapat etika dan hukumnya, bahkan dalam kasus ini sering timbul adanya dilema mengenai penggunaan obat *off-label*. Namun, telah ditemukan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* dan *unlicensed drug* dengan izin edar. Hal ini penting untuk pemegang izin edar dan pihak peraturan nasional dan internasional yang berwenang untuk memantau setiap masalah keamanan dan untuk mengambil tindakan yang tepat, serta untuk mengidentifikasi prioritas penelitian dan studi klinis untuk menyelesaikan pertanyaan penting tentang penggunaan *off-label* dan obat tanpa izin. Pihak berwenang harus menggunakan bukti klinis yang ada pada penggunaan *off-label* dan obat tanpa izin dalam pengambilan keputusan dan dukungan melakukan uji klinis yang ketat (Palcevski, *et al*., 2012).

**2.1.2 Klasifikasi Obat *Off-label***

Obat *off-label* yang tidak sesuai ketentuan lisensi produk pada indikasi, rentang usia, dosis atau rute pemberian (WHO, 2018). Obat dalam penggunaannya dikategorikan dalam labelnya yaitu *off-label* dan *on-label*. Obat kategori *on-label* adalah obat yang mempunyai izin edar yang dikeluarkan oleh BPOM atau kementerian kesehatan. Obat kategori *on-label* oleh pihak berwenang dapat menjamin bahwa obat telah diuji keamanan, efikasi dan kualitasnya sehingga risiko yang terjadi dapat diatasi atau diminimalkan. Penggunaan obat kategori *off-label* dapat menyebabkan efek samping dan risiko yang mungkin lebih besar daripada manfaat potensial. Penggunaan obat *off-label* diklasifikasikan (Rusli, 2018):

**1) *Off-label* Usia**

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia apabila obat tersebut digunakan diluar daripada rentang umur yang telah disetujui oleh badan POM. Contoh kecil dalam hal ini adalah parasetamol yang diberikan kepada bayi prematur untuk tujuan analgesik antipiretik. Parasetamol merupakan salah satu contoh penggunaan obat kategori *off-label* usia/berat (bayi prematur atau bayi dengan berat badan rendah) (Rusli, 2018).

**2) *Off-label* Dosis**

Dosis obat merupakan nilai yang sangat penting dalam penggunaan obat. Sebab profil farmakokinetika dan farmakodinamika pada setiap orang berbeda-beda. Hal ini dapat dibedakan berdasarkan usia, berat badan, penyakit penyerta dan faktor lainnya. Ketika suatu obat diberikan dengan dosis lain, atau di luar pedoman dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan, maka obat tersebut dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis. Penggunaan obat diklasifikasikan sebagai *off-label* jika dosis, dosis frekuensi, atau umur/berat pasien tidak sesuai dengan keterangan khusus dalam pelabelan obat. Berkaitan dengan kategori *off-label* Dosis obat ipratropium bromida nebulizer diberikan lisensi untuk penggunaan sampai tiga kali sehari tetapi di rumah sakit digunakan lebih dari tiga kali (Rusli, 2018).

**3) *Off-label* Indikasi**

Selain dari 2 kategori obat *off-label* di atas, Indikasi merupakan contoh penggunaan obat kategori *off-label* yang paling sering. Obat dikategorikan sebagai kategori *off-label* indikasi jika digunakan di luar indikasi yang tertera pada brosur obat. Contoh obat adalah Misoprostol adalah obat golongan Prostaglandin analog sebagai sitoprotektif pada ulkus peptikum sementara untuk kategori *off-label* obat tersebut dapat digunakan untuk tujuan terapi penginduksi partus (persalinan) (Rusli, 2018).

**4) *Off-label* Rute Pemberian**

Obat dikatakan *off-label* rute pemberian yaitu pemberian yang tidak diizinkan. Contoh: obat suntik Vitamin K sering diberikan secara oral kepada bayi baru lahir untuk menghindari penyakit dengan manifestasi pendarahan sebab tidak ada sediaan yang tersedia yang sesuai yang diberikan izin (Rusli, 2018).

**5) *Off-label* kontraindikasi**

Tidak hanya terbatas dari penggunaan kategori *off-label* berdasarkan dosis, usia, indikasi dan rute pemberian. Namun penggunaan *off label* berdasarkan kontraindikasi juga sering terjadi. Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya. Contoh obat adalah Aspirin kontraindikasi pada anak karena terkait dengan sindrom Reyes (suatu kondisi serius yang dapat menyebabkan pembengkakan pada organ hati dan otak). Namun Aspirin digunakan pada penderita jantung untuk tujuan sebagai anti platelet (antitromboxan) (Rusli, 2018).

**2.1.3 Contoh Penggunaan Obat *Off-label***

Berikut beberapa contoh obat *off-label* (AHFS, 2005):

1) Actiq (*oral transmucosal fentanyl citrate),* digunakan secara *off-label* untuk mengatasi nyeri kronis yang bukan disebabkan oleh kanker, meskipun indikasi yang disetujui oleh FDA adalah untuk nyeri kanker.

2) Carbamazepine, suatu obat anti epilepsi, banyak dipakai sebagai *mood stabilizer*.

3) Gabapentin, disetujui sebagai anti kejang dan neuralgia (nyeri saraf) post herpes, banyak dipakai secara *off-label* untuk gangguan bipolar, tremor/gemetar, pencegah migrain, nyeri neuropatik, dll.

4) Sertraline, yang disetujui sebagai *anti-depressant*, ternyata banyak juga diresepkan *off-label* sebagai pengatasan ejakulasi dini pada pria.

**2.1.4 Alasan Penggunaan Obat *Off label***

Alasan penggunaan obat *off-label* adalah kurangnya respon klinis pada pengobatan sebelumnya, intoleransi atau kontraindikasi dengan alternatif atau alasan lain seperti tersedianya obat yang disetujui sesuai indikasi atau pasien dengan pengobatan alternatif karena alasan klinis atau logistik (Danés, *et al*., 2014).

Pengobatan *off-label* tidak selalu buruk dan merugikan, pengobatan ini sangat bermanfaat terutama ketika pasien telah kehabisan opsi dalam terapinya, misal dalam kasus kanker. *American* Society *Cancer* menyatakan bahwa pengobatan kanker sering melibatkan penggunaan obat kemoterapi *off-label*, hal ini disebabkan karena satu jenis obat kanker hanya disetujui untuk satu jenis kanker saja. Penggunaan obat kanker *off-label* secara kombinasi sering digunakan untuk terapi standar kanker (Dresser dan Frader, 2009)

*Beta blocker* adalah salah satu contoh obat *off-label* yang menguntungkan. FDA menyetujui obat ini digunakan sebagai terapi hipertensi, namun secara luas obat ini diakui oleh ahli kardiologi/jantung sebagai standar perawatan/terapi pada pasien gagal jantung (*heart failure*). Pada kenyataannya saat ini, beberapa *beta blocker* secara resmi telah disetujui oleh FDA sebagai standar perawatan/terapi pasien gagal jantung (Dresser dan Frader, 2009).

**2.1.5 Ketentuan Secara Hukum**

Obat-obat *off-label* ini beberapa sudah banyak diresepkan dan digunakan oleh dokter/klinisi dan sudah mulai menunjukkan hasilnya. Namun pabrik obat yang memproduksinya, terutama pabrik inovator belum mengajukan tambahan informasi indikasi baru dari produk obatnya. Jika sudah mengajukan ke badan regulasi yang berwenang, tentunya badan tersebut akan mengevaluasi hasil uji klinik yang diajukan bersama para pakar sesuai bidang keahliannya. Bila disetujui, maka informasi indikasi baru bisa ditambahkan dalam brosur atau leaflet produk paten tersebut (Danés, *et al*., 2014).

Di Indonesia semua obat yang beredar harus memiliki izin untuk diedarkan atau izin penjualan yang dikeluarkan oleh Badan POM. Sistem perizinan ini dirancang untuk menjamin bahwa obat telah diuji terhadap efikasi, keamanan dan kualitasnya. Pada prosesnya perusahaan farmasi mengajukan permintaan ijin edar obat yang akan dipasarkannya dan dalam pengajuannya itu dijelaskan usia pasien, indikasi, dosis dan rute pemberian dalam menggunakan obat tersebut. Informasi obat yang dimiliki perusahaan farmasi tersebut diberikan kepada masyarakat melalui brosur obat yang didalamnya berisi tentang informasi mengenai penggunaan obat (BPOM, 2009).

**2.2 Pasien Anak (*Pediatri*)**

Perkembangan bayi dan anak-anak sangat dinamis dan bisa sangat mempengaruhi metabolisme obat. Seiring pertumbuhan terus pada anak – anak hingga mencapai kondisi matang (dewasa), terdapat perubahan drastis dalam bentuk dan proporsi tubuh yang mempengaruhi kinetika obat dalam tubuh (Jacqz- Aigrain dan Choonara, 2006). Pada neonatus, farmakokinetika obat dipengaruhi oleh perubahan fisik dan fisiologis yang dinamis dan dinamis (misalnya kenaikan berat badan atau peningkatan GFR), sehingga sulit untuk menggunakan banyak obat selama periode neonatal (Stolk, *et. al*., 2002).

Beberapa penyakit memerlukan penanganan khusus pada pasien pediatri untuk menentukan dosis obat. Perkembangan penanganan klinik penyakit untuk pasien pediatri sangat berarti. Ada banyak prinsip farmakoterapi yang harus dipertimbangkan dalam penanganan pasien pediatri. Beberapa definisi yang berhubungan dengan pediatri adalah (DITJEN BINFAR, 2008):

1) pediatri: anak yang berumur lebih muda dari 12 tahun

2) Prematur: bayi yang dilahirkan sebelum berumur 37 minggu

3) Neonatus: umur 1 hari sampai 1 bulan

4) Bayi: umur 1 bulan sampai 1 tahun

5) Anak: umur 1 tahun sampai 11 tahun

6) Remaja: umur 12 tahun sampai 18 tahun

Telah diakui bahwa sebagian besar resep yang dilakukan untuk pengobatan alergi pada pediatri dalam praktik klinis sehari-hari merupakan obat *off-label* (Silva, et al., 2014). Dalam sebuah penelitian yang baru-baru ini mengenai penggunaan obat *off-label* di klinik rawat jalan, terdapat 422 (34,5%) kejadian penggunaan obat *off-label* untuk usia (62,6%), dosis (31,7%), dan indikasi klinis (5,7%). Penggunaan *off-label* lebih sering terjadi pada anak-anak berusia <2 tahun (Morais-Almeida dan Cabral, 2014).

**2.3 Definisi Sistem Klasifikasi ATC**

Sistem Klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) merupakan sistem yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini membagi obat ke dalam kelompok yang berbeda sesuai dengan organ atau sistem di mana mereka memberikan aktivitas atau karakteristik terapi dan kimia obat tersebut. Setiap kode ATC berisi singkatan zat farmasi yang digunakan, atau kombinasi dari zat, dalam sebuah indikasi tunggal atau penggunaan. Ini berarti bahwa satu obat dapat memiliki lebih dari satu kode. Contohnya asam asetilsalisilat (aspirin), misalnya, memiliki A01AD05 sebagai obat untuk pengobatan oral lokal, B01AC06 sebagai inhibitor  platelet, dan N02BA01 sebagai analgesik dan antipiretik. Kode ATC tercantum dalam beberapa katalog obat internasional seperti Martindale, European Drug Index, Index Nominum) dan dalam beberapa katalog obat nasional (WHOCC, 2011).

Dalam sistem klasifikasi ATC, obat diklasifikasikan dalam kelompok di lima tingkat yang berbeda. Obat-obatan dibagi menjadi empat belas kelompok utama (tingkat ke-1), dengan sub kelompok farmakologi /terapeutik (tingkat ke-2). Tingkat ke-3 dan ke-4 sub kelompok bahan kimia/farmakologi/terapeutik dan tingkat ke-5 adalah zat kimia. Tingkat ke-2, 3 dan 4 yang sering digunakan untuk mengidentifikasi sub farmakologis dianggap lebih tepat daripada sub kelompok terapi atau kimia. Indeks A-Z dalam sistem klasifikasi ATC:

**Tabel. 2. Klasifikasi Sistem ATC**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kategori** | **Sistem Anatomi** |
| A | Saluran Pencernaan dan Metabolisme |
| B | Darah dan Organ Pembentukan Darah |
| C | Sistem Kardiovaskuler |
| D | Dermatologis |
| G | Sistem Urinaria dan Hormon Sex |
| H | Sediaan Sistem Hormon Kecuali Hormon Sex |
| J | Antiinfeksi Untuk Penggunaan Sistemik |
| L | Agen Antineoplastik dan Imunomodulasi |
| M | Sistem Musculoskeletal |
| N | Sistem Saraf |
| P | Produk Antiparasit, Insektisida, dan repellents |
| R | Sistem Pernafasan |
| S | Sensor Organ |
| V | Variasi |

**BAB III**

**METODE PENELITIAN**

1. **Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif berupa resep dari dokter spesialis anak. Penelitian ini *mereview* atau menelaah peresepan obat *off-label* dan pola penggunaannya. Identifikasi obat yang diresepkan termasuk kategori *off-label* atau tidak berdasarkan *Drug Information Handbook* (2009), *Pediatric Dosage Handbook* (2009), *British National Formulary Childrens* (2015), serta *Informatorium Obat Nasional Indonesia* (2015).

1. **Tempat dan Waktu**

Penelitian ini dilaksanakan di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal, dengan periode waktu pengambilan data penelitian selama tiga bulan yaitu dari bulan Oktober - Desember tahun 2021.

1. **Jenis dan Sumber Data**

Jenis data dalam penelitian ini adalah berupa data sekunder yang diambil secara retrospektif. Sumber data berupa resep dokter spesialis anak periode bulan November 2021 yang memenuhi kriteria inklusi.

1. **Populasi dan Sampel (Subyek Penelitian)**
2. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua resep pasien anak periode bulan November tahun 2021 yang diresepkan oleh Dokter Spesialis Anak di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi resep anak periode bulan November 2021 berjumlah 1.495 lembar resep, dan yang memenuhi kriteria inklusi adalah 368 lembar resep.

1. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah semua populasi resep pasien anak di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal periode bulan November tahun 2021 yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik sampling dilakukan dengan metode *Total Sampling,* dimana semua anggota populasi yang telah memenuhi syarat, digunakan sebagai sampel (Sugiyono, 2014).

Kriteria Inklusi dan Ekslusi dalam populasi maupun sampel penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi
2. Resep Pasien anak periode November 2021
3. Resep pasien anak usia 0 -12 tahun
4. Resep yang lengkap meliputi nama, usia, nama obat, dosis, kekuatan sediaan, aturan pakai, durasi penggunaan obat dan kelengkapan data diagnosa
5. Kriteria eksklusi

Subjek penelitian yang tidak memenuhi kriteria inklusi kita eksklusikan diantaranya jika resep tersebut tidak lengkap dan rusak atau tidak terbaca.

1. **Identifikasi Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

1. Variabel Penelitian

Variabel penelitian dalam kajian ini adalah Peresepan Obat *Off-Label* pada pasien pediatri di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal.

2. Definisi operasional

1. Resep adalah permintaan tertulis seorang dokter, dokter gigi atau dokter hewan yang diberi ijin berdasarkan peraturan perundang-undangan yang berlaku kepada apoteker pengelola apotek untuk menyediakan dan menyerahkan obat-obatan bagi penderita.
2. Obat *off-label* merupakan obat yang diresepkan oleh dokter di luar indikasi dalam brosur atau label yang telah disetujui oleh lembaga atau badan yang berwenang (BPOM atau FDA) atau diberikan dalam bentuk sediaan yang berbeda dengan yang disetujui.
3. *Off - label* Usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui
4. *Off - label* dosis jika digunakan dengan dosis yang berbeda dari dosis yang telah disetujui
5. *Off - label* Indikasi jika digunakan di luar indikasi yang tertera pada label atau brosur yang disetujui
6. *Off-label* kontraindikasi jika penggunaannya menimbulkan kontraindikasi bagi pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukkan obatnya.
7. *0ff – label* rute pemberian Obat dikatakan *off-label* rute pemberian yaitu jika obat diberikan melalui cara atau rute pemberian yang tidak diizinkan atau tidak semestinya seperti yang tertera dalam label.
8. Klasifikasi obat sistem ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical*) merupakan sistem yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat dalam lima tingkatan yang berbeda. Obat-obatan dibagi menjadi empat belas kelompok utama.
9. **Instrumen Penelitian**

Untuk mengetahui prevalensi peresepan obat *off-label* pada pasien pediatri di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal, instrumen penelitian yang digunakan adalah resep dokter anak periode bulan November tahun 2021.

Obat diklasifikasikan dengan sistem ATC, dan referensi untuk menentukan peresepan obat *off-label* pada anak antara lain *Drug Information Handbook* (2009), *Pediatric Dosage Handbook* (2009), *British National Formulary Childrens* (2015), serta *Informatorium Obat Nasional Indonesia* (2015)

1. **Cara Kerja**
2. Persiapan

Pada tahap persiapan ini meliputi membuat proposal penelitian sesuai dengan judul yang diajukan, kemudian studi pendahuluan untuk mengetahui prevalensi penggunaan obat secara *off-label,* kemudian dilanjutkan dengan sidang proposal dan pengurusan surat izin penelitian.

1. Perizinan

Perizinan untuk melakukan penelitian di Apotek Saras Sehat. Surat izin dikeluarkan oleh bagian Pusat Penelitian dan Pengembangan Politeknik Harapan Bersama Tegal, kemudian diserahkan kepada Apoteker Penanggung jawab Apotek.

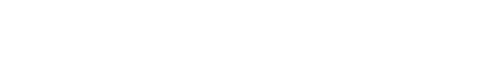
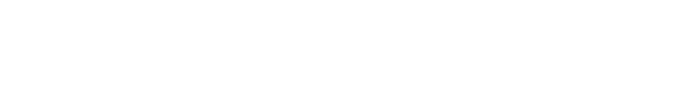
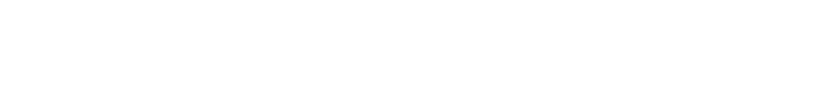
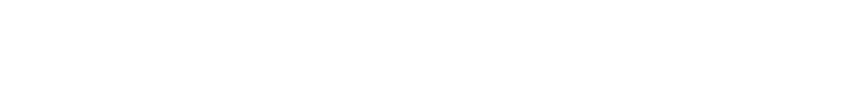
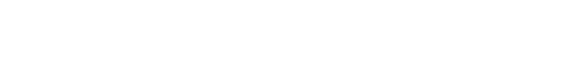
1. Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan dengan melakukan *screening* resep dan data rekam medik yaitu mengidentifikasi nama pasien, usia, jenis kelamin dan diagnosa penyakit. Obat-obat yang ada dalam resep ditelaah untuk mengetahui jumlah penggunaannya dan identifikasi obat yang tergolong *off-label*.Tanya jawab juga dilakukan dengan petugas farmasis di Apotek Saras Sehat untuk menanyakan hal-hal terkait resep yang tidak bias terbaca oleh peneliti.

1. Pengelolaan Data

Data *screening* resep dan rekam medik kemudian dikarakteristikkan sesuai jenis kelamin, usia dan diagnosa. Penggunaan Obat-obat yang diresepkan diklasifikasikan dengan sistem ATC dan dipersentasekan, obat golongan apa yang paling banyak diresepkan. Peresepan obat *off-label* diidentifikasi berdasarkan kategori *off-label* (Usia, indikasi, dosis, kontraindikasi, dan rute pemberian) dengan referensi *DIH, PDH, BNFC, IONI* dan referensi lain yang mendukung.

**H. Skema Langkah Kerja**



Pengajuan Proposal

Perijinan Dari Prodi Farmasi

Perijinan ke apotek

Resep pasien Anak

Pengambilan data : nama, usia anak, diagnosa, nama obat, dan nama dokter

Identifikasi Obat *Off-Label* Kategori Indikasi

Analisa dan Pembahasan

Kesimpulan

**Gambar 2.** Skema Langkah Kerja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **I.** | **Analisis Data** |  |

Analisa data berupa data demografi pasien, profil penggunaan obat, kategori obat berdasarkan ATC dan peresepan obat *off-label* kategori indikasi, usia, dosis, kontraindikasi dan rute pemberian disajikan dalam bentuk tabel dan diagram. Identifikasi obat *off-label* mengacu pada referensi *DIH, PDH, BNFC, IONI*.

Pengambilan kesimpulan dilakukan untuk mengetahui prevalensi peresepan *off-label drugs* dengan memprosentasekan kategori *off-label* apa yang paling banyak digunakan.

**BAB IV**

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

* 1. **Karakteristik Subyek Penelitian dan Diagnosa Penyakit**

Pada penelitian ini diperoleh jumlah populasi resep anak periode bulan November 2021 sejumlah 1.495 lembar resep. Sesuai dengan kriteria inklusi diperoleh 368 lembar resep dan 1.127 lembar resep dikeluarkan dari penelitian karena data umur pasien tidak lengkap. Resep yang memenuhi kriteria inklusi dijadikan sebagai sampel.

**Tabel. 3. Karakteristik Subyek Penelitian**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NO | Karakteristik Pasien | Jumlah (%) |
| 1. | **Jenis Kelamin**  Laki-laki  Perempuan | 195 (52,99%)  173 (47,01%) |
| 2. | **Usia**  0 – 5 tahun  5,1 tahun – 12 tahun | 271 (73,64%)  97 (26, 36%) |

Hasil penelitian ditemukan jumlah pasien anak laki-laki lebih dominan (52,99%) dibanding perempuan (47,01%). Dominasi pasien usia balita (umur 0-5 tahun) lebih besar yaitu 271 pasien (73,64). Pada dasarnya usia balita sebagai tahap perkembangan cukup rentan terhadap berbagai serangan penyakit. Beberapa faktor yang memicu penyakit pada balita antara lain struktur dan anatomi organ tubuh, sistem kekebalan tubuh berlebihan sehingga mudah alergi maupun kekurangan sehingga mudah terinfeksi, penyakit infeksi yang tidak diobati dengan tuntas, faktor genetik dan kondisi geografis (Kemenkes RI, 2015).

* 1. **Diagnosa Penyakit**

Hasil observasi ditemukan sebaran diagnosa penyakit adalah ISPA (25,54%), Bronkhitis (11,41%), Diare (11,41%), Asma (11,14%). Populasi anak rentan mengalami penyakit saluran pernafasan disebabkan infeksi patogen (bakteri maupun virus) dan alergen.

**Tabel 4. Diagnosa Penyakit**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NO | DIAGNOSA | JUMLAH(%) |  | NO | DIAGNOSA | JUMLAH(%) |
| 1 | ISPA | 94 (25,54%) | 16 | Demam | 4 (1,09%) |
| 2 | Bronkhitis | 42 (11,41%) | 17 | Sariawan | 3 (0,82%) |
| 3 | Diare | 42 (11,41%) | 18 | Konjungtivitis | 3 (0,82%) |
| 4 | Asma | 41 (11,14%) | 19 | Imunodefisiensi | 2 (0,54%) |
| 5 | Demam Thypoid | 26 (7,06%) | 20 | Gastritis | 2 (0,54%) |
| 6 | Commond Cold | 21 (5,71%) | 21 | Scabies | 2 (0,54%) |
| 7 | Epilepsi | 18 (4,89%) | 22 | TB Paru | 1 (0,27%) |
| 8 | GastroEnteritis Akut | 15 (4,08%) | 23 | Anemia | 1 (0,27%) |
| 9 | GERD | 13 (3,53%) | 24 | Astenia | 1 (0,27%) |
| 10 | Dermatitis | 11 ((2,99%) | 25 | CHF | 1 (0,27%) |
| 11 | ISK | 5 (1,36%) | 26 | Haemoraghia | 1 (0,27%) |
| 12 | Faringitis | 4 (1,09%) | 27 | Infeksi jamur | 1 (0,27%) |
| 13 | Kejang demam | 4 (1,09%) | 28 | Alergi | 1 (0,27%) |
| 14 | Anorexia | 4 (1,09%) | 29 | Varicella | 1 (0,27%) |
| 15 | Konstipasi | 4 (1,09%) |  |  |  |

Persentase anak umur 1–5 tahun lebih banyak yang berobat ke klinik dibandingkan anak umur 6–12 tahun dan anak laki-laki lebih banyak dari pada anak perempuan (Tabel 3). Hal ini disebabkan karena anak umur 1–5 tahun lebih rentan terkena infeksi dari pada anak usia 6–12 tahun. Pada umumnya anak umur 1–5 tahun memiliki sistem kekebalan tubuh yang rendah dibandingkan anak yang lebih tua(Jadhav S dkk, 2018).. Pada bayi sampai dengan balita umumnya ISPA merupakan kejadian infeksi yang pertama serta proses kekebalan tubuh belum terbentuk secara optimal sehingga imunitasnya belum sempurna. Selain itu, anak balita sering memasukkan sesuatu ke dalam mulut yang dapat menjadi perantara masuknya kuman ke dalam tubuh (Maakh YF dkk, 2017).

Berdasarkan data diagnosa tersebut, kecenderungan pasien anak laki-laki lebih sering terserang penyakit saluran pernafasan. Perbedaan jenis kelamin pada insidensi penyakit pernafasan bervariasi, tergantung usia dan perbedaan karakter biologi. Peran genetik sangat penting dalam mempengaruhi sistem kekebalan tubuh terutama pada usia dini. Jumlah kromosom X pada perempuan lebih banyak dibandingkan pada laki-laki, sehingga mempengaruhi jumlah *micro RNA* yang berperan penting dalam kekebalan tubuh. Faktor lain anak laki-laki cenderung lebih aktif dibandingkan perempuan sehingga memungkinkan lebih sering terpapar agen penyebab ISPA. Insidensi penyakit pernapasan pada anak laki-laki usia 2-5 tahun ternyata 2 kali lebih sering dibandingkan anak perempuan (Gina, 2021).

Hasil penelitian kami sejalan dengan penelitian Maakh dkk, maupun hasil penelitian Sujata Jadhav dimana pasien ISPA non pneumonia lebih banyak terjadi pada anak laki-laki usia 1-5 tahun dibandingkan anak perempuan.

* 1. **Distribusi Penggunaan Obat Pasien**

Selama penelitian dari 368 lembar resep ditemukan obat sejumlah 67 item dengan total penggunaan sebanyak 2.743 kali penggunaan.

**Tabel. 5. Distribusi Penggunaan Obat**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| OBAT | N (%) |  | OBAT | N (%) |  | OBAT | N (%) |
| Cefixime | 300 (10,93) | Vitamin A | 28 (1,02) | Neomycin eye drop | 3 (0,11) |
| Cyproheptadin | 222 (8,09) |  | Multivitamin & kalsium | 25 (0,91) |  | Zink sulfat | 3 (0,11) |
| Triamcinolon | 212 (7,73) |  | Claritomicin | 25 (0,91) |  | Clordiazepokside | 2 (0,07) |
| Codein HCl | 205 (7,47) |  | Eritromicin | 23 (0,84) |  | Dextrometorfan | 2 (0,07) |
| Triprolidin&Pseudoefedrin | 204 (7,44) |  | Cobamamide | 17 (0,62) |  | Nephrolite | 2 (0,07) |
| Ibuprofen | 168 (6,12) |  | Clobazam | 17 (0,62) |  | Furosemid | 2 (0,07) |
| Azytromicin | 163 (5,95) |  | Mometason furoate | 15 (0,55) |  | Dexchlorfeniramin | 1 (0,036) |
| Erdostein | 130 (4,74) |  | Asam valproat | 14 (0,51) |  | Lansoprazole | 1 (0,036) |
| Procaterol HCl | 114 (4,16) |  | Ketorolac | 13 (0,47) |  | Cotrimoxazole | 1 (0,036) |
| Cetirizin HCl | 109 (3,97) |  | Donperidone | 13 (0,47) |  | Loratadin | 1 (0,036) |
| Ambroxol | 92 (3,35) |  | Phenitoin | 13 (0,47) |  | Permethrin | 1 (0,036) |
| Paracetamol | 56 (2,04) |  | Mupirocin | 13 (0,47) |  | Vitamin zat besi | 1 (0,036) |
| Dexametason | 52 (1,90) |  | Omeprazole | 12 (0,44) |  | Rifampicin | 1 (0,036) |
| Thyamfenicol | 51 (1,88) |  | Diazepam | 10 (0,36) |  | Vitamin B6 | 1 (0,036) |
| Loperamide | 50 (1,82) |  | Sucralfat | 9 (0,33) |  | Co-amoxiclav | 1 (0,036) |
| Theofilin | 46 (1,68) |  | Piracetam | 8 (0,29) |  | Prednison | 1 (0,036) |
| Ondansetron | 42 ((1,53) |  | Metilprednisolon | 6 (0,22) |  | Captopril | 1 (0,036) |
| Lactobacillus | 41 (1,49) |  | Pipemidic acid | 5 (0,18) |  | Asam tranexamat | 1 (0,036) |
| Nifuroxazide | 39 (1,42) |  | Hyosin butil bromid | 5 (0,18) |  | Ofloxacin ear drop | 1 (0,036) |
| Luminal | 37 (1,35) |  | Carbamazepin | 5 (0,18) |  | Ketokonazole topical | 1 (0,036) |
| Metampiron | 34 (1,24) |  | Echinaceae | 4 (0,15) |  | Acyclovir | 1 (0,036) |
| Salbutamol | 30 (1,09) |  | Lactulosa | 4 (0,15) |  |  |  |
| Metronidazole | 30 (1,09) |  | Triamcinolon oral base | 3 (0,11) |  |  |  |

Obat dengan penggunaan terbanyak adalah Cefixime yaitu sebesar (10,93%) yang diindikasikan sebagai antibakteri. Cefixime merupakan antibiotik *Broad Spectrum* golongan sefalosporin generasi ketiga yang digunakan untuk mengobati sejumlah infeksi bakteri seperti otitis media, infeksi saluran kemih, radang tenggorokan, pneumonia, gonore, dan penyakit *Lyme* ( BPOM, 2017).

* 1. **Klasifikasi Obat Berdasar Sistem ATC**

Penggunaan obat kemudian dikelompokkan berdasarkan sistem ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) yaitu sistem yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini membagi obat ke dalam kelompok yang berbeda sesuai dengan organ atau sistem di mana mereka memberikan aktivitas atau karakteristik terapi dan kimia obat tersebut (WHOCC, 2011).

**Tabel. 6. Klasifikasi Obat Berdasarkan Sistem ATC**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| No | Kategori Sistem ATC | N Total (%) | Obat | Jumlah (%) |
| 1. | Sistem Pernapasan | 950  (34,63%) | Cyproheptadin HCl | 222 (23,37%) |
| Triprolidin & Pseudoefedrin | 204 (21,47%) |
| Erdostein HCl | 130 (13,68%) |
| Procaterol HCl | 114 (12%) |
| Cetirizin HCl | 109 (11,47%) |
| Ambroxol | 92 (9,68%) |
| Theophylin | 46 (4,84%) |
| Salbutamol | 30 (3,18%) |
| Dextrometorfan HBr | 2 (0,21%) |
| Dexklorfeniramin HCl | 1 (0,10%) |
| 2. | Antiinfeksi untuk penggunaan sistemik | 635  (23,15%) | Cefixime | 300 (47,24%) |
| Azytromicin | 163 (25,67%) |
| Thyamfenicol | 51 (8,03%) |
| Nifuroxacide | 39 (6,14%) |
| Metronidazole | 30 (4,72%) |
| Clarytromicin | 25 (3,94%) |
| Eritromicin | 23 (3,62%) |
| Cotrimoxazole | 1 (0,16%) |
| Rifampicin | 1 (0,16%) |
| Co-amoxiclav | 1 (0,16%) |
| Acyclovir | 1 (0,16%) |
| 3. | Sistem saraf pusat | 582  (21,22%) | Codein HCl | 205 (35,22%) |
| Ibuprofen | 168 (28,87%) |
| Paracetamol | 56 (9,62%) |
| Luminal | 37 (6,36%) |
| Metampiron | 34 (5,84%) |
| Clobazam | 17 (2,92%) |
| Asam valproat | 14 (2,41%) |
| Ketoroac HCl | 13 (2,23%) |
| Phenitoin | 13 (2,23%) |
| Diazepam | 10 (1,72%) |
| Piracetam | 8 (1,37%) |
| Carbamazepin | 5 (0,86%) |
| Cordiazeposide | 2 (0,34%) |
| 4. | Sediaan sistem hormonal kecuali hormon sex dan insulin | 271  (9,88%) | Triamcinolon Acetonida | 212 (78,23%) |
| Dexamethasone | 52 (19,19%) |
| Methylprednisolon | 6 (2,21%) |
| Prednison | 1 (0,37%) |
| 5. | Saluran Pencernaan dan Metabolisme | 192  (6,99%) | Loperamide HCl | 50 (26,04%) |
| Ondansetron | 42 (21,87%) |
| Lactobacillus | 41 (21,35%) |
| Cobamamide | 17 (8,85%) |
| Donperidon | 13 (6,77%) |
| Omeprazole | 12 (6,25%) |
| Sucralfate | 9 (4,69%) |
| Lactulose | 4 (2,08%) |
| Zink sulfate | 3 (1,56%) |
| Lansoprazole | 1 (0,52%) |
| 6. | Vitamin dan Imunomodulator | 59  (2,15%) | Vitamin A | 28 (47,46%) |
| Multivitamin dan Kalsium | 25 (42,37%) |
| Echinaceae | 4 (6,78%) |
| Vitamin B6 | 1 (1,69%) |
| Vitamin zat besi | 1 (1,69%) |
| 7. | Dermatologi | 30  (1,09%) | Mometasone furoate | 15 (50%) |
| Mupirocin | 13 (43,33%) |
| Permethrin | 1 (3,33%) |
| Loratadin | 1 (3,33%) |
| 8. | Lain-lain | 8  (0,29%) | Triamcinolon oral base | 3 (37,5%) |
| Neomycin eye drop | 3 (37,5%) |
| Ofloxacin ear drop | 1 (12,5%) |
| Ketokonazole topical | 1 (12,5%) |
| 9. | Sistem Urinaria | 7  (0,26%) | Pipemidic acid | 5 (71,43%) |
| Nephrolite | 2 (28,57%) |
| 10. | Antispasmodik | 5  (0,18%) | Hyosin Butil Bromid | 5 (100%) |
| 11. | Sistem Kardiovasculer | 3 (0,11%) | Furosemide | 2 (66,67%) |
| Captopril | 1 (33,33%) |
| 12. | Darah dan organ pembentukan darah | 1  (0,04%) | Asam Tranexamat | 1 (100%) |

Dari hasil analisis berdasarkan sistem ATC, peresepan obat tertinggi adalah kategori obat sistem pernafasan (34,63%). Hasil ini sesuai dengan data diagnosa penyakit yang banyak diderita oleh pasien yaitu penyakit saluran pernafasan (Tabel.4). Pada usia balita sangat mudah terkena penyakit saluran pernafasan seperi ISPA, bronkhitis, asma, commond cold dan faringitis. Pada dasarnya usia balita cukup rentan terhadap timbulnya berbagai macam penyakit infeksi. Hal ini dikaitkan dengan struktur dan anatomi organ tubuh serta sistem kekebalan tubuh yang belum berkembang sempurna. Obat *Cyproheptadin, Triprolidin, Pseudoefedrin*, lebih dominan diresepkan, kemudian disusul *Erdostein HCl, Procaterol HCl, Cetirizin HCl* dan *Ambroxol*. Profil peresepan obat sesuai dengan dominasi diagnosa penyakit yaitu ISPA.

*Cyproheptadin* adalah obat Antihistamin yang bermanfaat besar pada terapi alergi nasal, rhinitis alergika, untuk meredakan mata merah, mata berair, iritasi, gatal, bersin, dan pilek yang disebabkan oleh alergi, iritasi di udara, dan demam*. Triprolidin dan Pseudoefedrin* merupakan obat golongan *Dekongestan* yang dapat digunakan untuk mengatasi gejala hidung tersumbat pada kasus flu atau pilek, serta penyakit pernapasan lainnya. *Erdostein HCl* termasuk ke dalam golongan obat mukolitik, yaitu obat-obatan yang berguna untuk mengencerkan dahak. Biasanya, obat ini digunakan untuk mengobati gejala batuk akut pada penderita bronkitis kronis. *Procaterol HCl* adalah obat untuk mengatasi sesak napas akibat asma dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis atau PPOK. *Ambroxol* adalah obat untuk meredakan batuk berdahak akibat beberapa kondisi, seperti bronkitis atau emfisema. Pada kondisi batuk berdahak yang disebabkan oleh infeksi bakteri, maka penggunaan ambroxol bisa dikombinasikan dengan Antibiotik. (BPOM, 2017).

* 1. **Karakteristik Peresepan Obat *Off-Label***

Berdasarkan penelitian dari sampel resep sebanyak 368 lembar yang teridentifikasi *off-label* adalah 177 lembar resep (48,10%) dan *on-label* adalah 191 lembar resep (51,9%) (Gambar.1).

**Gambar.1. Jumlah perbandingan resep *Off-label* dan resep *On-label***

Kategori *off-label* indikasi (1,46%), *off-label* usia (12,43%), *off-label* kontraindikasi (0,80%), *off-label* dosis (0,11%), kategori off-label rute pemberian tidak ditemukan. Profil peresepan obat *off-label* disajikan pada Tabel. 7.

**Tabel. 7. Profil Peresepan Obat *Off-Label* Berdasarkan Kategorinya**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kategori Off Label | Obat | Penggunaan Resmi Menurut BNFC (2015) | Kasus Resep | Jumlah | N Total (%) |
| Indikasi | Ondanstron | Pengobatan mual muntah akibat kemoterapi, radioterapi dan pasca operasi | Mual muntah bukan karena kemoterapi, radioterapi dan pasca operasi, tapi karena kasus gastroenteritis | 26 | 40 (1,46%) |
| Cyproheptadin | Pengobatan hay fever, urtikaria dan rhinitis alergi | Pengobatan anorexia | 14 |
| Usia | Triprolidin dan Pseudoefedrin | Batasan penggunaan pada anak kurang dari 6 tahun | Digunakan pada anak usia 1 bulan -1 tahun, dan 1,1 tahun - 5 tahun | 124 | 341 (12,43%) |
| Triamcinolon acetonida | Batasan penggunaan pada anak kurang dari 6 tahun | Digunakan pada anak usia 2 bulan -1 tahun, dan 1,1 tahun - 5 tahun | 77 |
| Kodein HCl | Tidak diperuntukkan untuk anak usia dibawah 2 tahun | Digunakan pada anak usia 1 bulan - 23 bulan | 62 |
| Cyproheptadin | Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 2 tahun | Digunakan pada anak usia 1 bulan - 23 bulan | 62 |
| Salbutamol | Tidak direkomendasikan pada balita kurang dari 5 tahun | Digunakan pada anak usia 3 bulan, 11 bulan, 15 bulan, 17 bulan, 2,5 tahun, 3 tahun, 4,5 tahun | 14 |
| Dextrometorfan | Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun | Digunakan pada anak usia 4,5 tahun | 2 |
| Kontraindikasi | Loperamide | Kontraindikasi pada anak kurang dari 3 tahun | Digunakan pada anak usia 7 bulan – 2,5 tahun | 22 | 22 (0,80%) |
| Dosis | Cefixime | Diberikan dalam dosis tunggal atau dalam 2 dosis bagi tiap 12 jam | Diberikan dalam dosis 3 kali sehari | 3 | 3 (0,11%) |
| Cara pemberian | - | - | - | - | - |

1. **Kategori *Off-Label* Indikasi**

Penggunaan obat off-label indikasi pada anak dalam penelitian ini paling dominan adalah Ondansetron yaitu 26 kasus. Ondansetron merupakan obat golongan anti emetik kelas *5-HT3 blocker* yang bekerja dengan cara memblokir zat serotonin dalam tubuh untuk mencegah rasa mual dan muntah. Beberapa pedoman tidak merekomendasikan anti emetik sebagai manajemen gastroenteritis pada anak. Hal tersebut dikarenakan kekhawatiran terhadap efek samping yang dimiliki obat-obat anti emetik, yaitu sedasi, reaksi ekstra piramidal, dan diare. *Food and Drug Administration* (FDA) juga hanya merekomendasikan ondansetron untuk mencegah dan mengatasi muntah akibat kemoterapi(Hanuscin, 2020).

Cyproheptadine digunakan untuk meredakan alergi, seperti pada kasus rhinitis alergi, konjungtivitis alergi, serta manifestasi alergi ringan pada kulit seperti urtikaria dan angioedema. Cyproheptadine juga digunakan pada kasus migraine vaskular (MIMS, 2020). Cyproheptadin sering digunakan secara *off-label* untuk merangsang nafsu makan dan berat badan pada anak-anak dan orang dewasa; namun hanya beberapa indikasi untuk penggunaan klinis (IAI, 2016).

1. **Kategori *Off-Label* Usia**

Dalam penelitian ini kategori *off-label* usia adalah yang lebih dominan. Sebagian besar pasien anak mendapatkan obat dengan batasan penggunaan untuk usia tertentu. Jenis obat dekongestan dan antihistamin (Triprolidin, Pseudoefedrin, dan Cyproheptadin) merupakan obat dengan batasan penggunaan untuk anak di bawah 6 tahun. Sedangkan menurut DIH (2010) Triprolidin, Pseudoefedrin dan Codein tidak diperuntukkan untuk anak usia di bawah 2 tahun. Penggunaan Tripolidin pada anak dapat menimbulkan efek halusinasi.

Triamcinolon adalah obat golongan kortikosteroid sebagai anti radang pada berbagai kondisi medis, misalnya alergi, Ashma, berbagai penyakit kulit, insufisiensi adrenal, dan pengurangan gejala pada arthritis. Kortikosteroid digunakan untuk manajemen penyakit saluran napas yang *reversibel* dan *irreversibel. British National Formularium of Children (2015* membatasi penggunaan triamcinolon untuk anak kurang dari 6 tahun. Beberapa efek samping yang tidak dikehendaki jika pemakaian jangka panjang yaitu dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan pada anak dan mempengaruhi perkembangan pubertas. Penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan memperparah atau memberat infeksi yang terjadi. (PIONAS, 2015)

Salbutamol juga merupakan obat dalam batasan penggunaan usia tertentu. Salbutamol merupakan obat golongan *Beta-2 Agonis* yang berperan pada tatalaksana asma atau Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Terapi dengan oral bronkodilator tidak dianjurkan pada anak karena mula kerja obat (*onset of action)* yang lebih lambat dan kejadian efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan rute inhalasi (GINA, 2014). Meskipun risiko tertelannya kecil, namun efek samping salbutamol oral yang mungkin terjadi pada anak-anak yaitu hipokalemia, hipoglikemia, kegelisahan, gemetar, *takikardia*, dan *vasodilatasi perifer* (Andrzejowski et. al, 2016). *British Medical Association dan Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017)* menyebutkan bahwa salbutamol secara per oral tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 3 tahun dan secara intravena tidak dianjurkan untuk anak kurang dari 12 tahun. IONI (2020) mencantumkan bahwa kemanfaatan Salbutamol untuk anak usia <18 bulan masih diragukan.

Kodein merupakan golongan opioid yang banyak digunakan baik untuk analgesik maupun antitusif. Kodein memiliki efek merugikan yang berakibat fatal bagi pasien pediatri, hal ini disebabkan adanya polimorfisme pada gen yang memetabolisme kodein. Gen UM (*Ultrarapid Metabolizer*) menyebabkan tingginya kadar morfin pada darah pasien, sehingga menyebabkan depresi pernafasan dan menyebabkan kematian. Oleh karena itu penggunaan kodein pada anak-anak tidak direkomendasikan dan sebaiknya obat tersebut diganti dengan obat lain yang lebih aman untuk pediatri yaitu *Levodroprofizine* dan *Moguisteine* (Lubis, 2018).

Cyproheptadine adalah obat golongan antihistamin generasi pertama dan antagonis serotonin dengan efek antikolinergik. Obat ini terutama diindikasikan sebagai obat anti alergi dengan keluhan ringan, seperti pada rhinitis alergi dan urtikaria dingin, serta dapat digunakan untuk migraine. Cyproheptadine hanya dianjurkan untuk diberikan pada anak usia 2 tahun ke atas. Efek samping signifikan dari cyproheptadine adalah depresi sistem saraf pusat. (Najib. K, 2014).

Dextromethorphan merupakan obat penekan respon batuk. Obat ini bekerja dengan cara menghambat respon atau refleks batuk di otak. Perlu diketahui bahwa obat ini tidak efektif untuk meredakan batuk berdahak atau batuk yang disebabkan oleh bronkitis kronis, asma, emfisema. Indikasi dextromethorphan yang utama adalah sebagai antitusif dewasa pada kondisi yang berhubungan dengan  infeksi atau alergi, misalnya infeksi saluran pernapasan atas (ISPA). Penggunaan sebagai antitusif pada anak tidak disarankan, penggunaan dekstrometorfan pada anak belum terbukti efektivitasnya dan menimbulkan efek samping mual, gangguan gastrointestinal, mengantuk, dan pusing. (MIMS, 2021)

1. **Kategori Off-label Kontraindikasi**

Pada penelitian ini ditemukan off-label kontraindikasi yaitu Loperamide HCl sebanyak 22 kasus atau sekitar 0,8% dari total penggunaan obat. Indikasi loperamide adalah untuk mengurangi gejala pada diare akut atau kronik, misalnya akibat gastroenteritis, *inflammatory bowel disease,*atau *traveler’s diarrhea*. Penggunaannya dilarang dan tidak dianjurkan untuk anak-anak. (BNFC, 2015)

Loperamid bekerja dengan mengurangi gerak usus sehingga menghentikan diare, pada dewasa mekanisme ini mungkin bisa digunakan karena daya tahan tubuh yang sudah baik, tetapi pada anak berbahaya, karena pada dasarnya berhentinya gerak usus menyebabkan virus/bakteri penyebab tidak dapat keluar dari tubuh dan dapat menimbulkan beberapa hal seperti demam dan pertumbuhan virus/bakteri menjadi berlebihan. Selain itu sistem saraf saluran cerna anak yang belum sempurna juga akan berisiko mengalami 'lemas' yang berkepanjangan akibat obat ini dan menimbulkan *ileus paralitik*, dan pada beberapa kasus dapat 'selip' menyebabkan suatu kondisi yang disebut *intususepsi/invaginasi* yang sangat berbahaya. (BPOM RI, 2017).

1. **Kategori *Off-label* Dosis**

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *Off - Label* dosis. Pada penelitian ini ditemukan kategori *off-label* dosis yaitu dosis pemakaian obat Cefixime.

Indikasi cefixime untuk terapi infeksi saluran kemih tanpa komplikasi, faringitis, tonsilitis, bronkitis akut maupun bronkitis kronik eksaserbasi akut serta gonorrhea tanpa komplikasi dengan dosis dibedakan antara dewasa, anak-anak, dan pada populasi khusus. Dosis umum yang direkomendasikan untuk penggunaan oral adalah dalam dosis tunggal 1 kali sehari, atau dalam 2 dosis terbagi tiap 12 jam (dua kali sehari). Hasil penelitian ditemukan 3 kasus *off-label* dosis atau sekitar 0,11% dari pemakaian Cefixime yaitu pemakaiannya 3 kali sehari, tidak sesuai dosis/aturan pakai yang disarankan dalam brosur atau label yang telah disetujui. (BPOM RI, 2017).

Penggunaan obat *off-label* umum dilakukan oleh dokter dengan catatan bila tidak ada standar dosis atau penggunaan untuk mengobati penyakit tertentu atau bila standar pengobatan yang telah dilakukan tidak berhasil. Penggunaan obat *off-label* haruslah didasarkan pada bukti ilmiah yang kuat, terutama mengena evaluasi, efikasi (khasiat) dan keamanan obat.

Hingga saat penggunaan obat off-label di Indonesia masih diterapkan sehingga peresepan obat *off-label* belum bisa dikategorikan sebagai peresepan yang melanggar hukum. Karena penggunaan obat *off-label* bisa jadi lebih menguntungkan pasien ketika tidak ada opsi lain untuk terapi. Namun demikian peresepan obat *off-label* tetap memiliki resiko tinggi karena data mengenai reaksi obat yang tidak diinginkan (ESO) kemungkinan akan timbul.

**BAB V**

**KESIMPULAN DAN SARAN**

1. **KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

* 1. Peresepan obat *Off-Label* pada pasien anak di Apotek Saras Sehat Kabupaten Tegal masih cukup tinggi, dengan jumlah resep *off-label* sebanyak 48,10% dan resep *On-Label* sebanyak 51,9%.
  2. Prevalensi kategori *Off-Label* usia (12,43%), *Off-Label* indikasi (1,46%), *Off-Label* Kontraindikasi (0,80%) dan *Off-Label* dosis (0,11%). Tidak ditemukan kategori *Off-Label* rute pemberian. Obat *Off-Label* paling banyak diresepkan adalah obat golongan *Dekongestan* yaitu Triprolidin dan Pseudoefedrin.

1. **SARAN**
2. Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat dilakukan kajian penggunaan obat *Off-Label* pada anak di beberapa apotek di Kabupaten Tegal.
3. Bagi tenaga farmasis di Apotek Saras Sehat agar selalu update pengetahuan mengenai validitas indikasi obat-obat *Off-Label* supaya tidak menimbulkan perbedaan persepsi dengan dokter yang bersangkutan.
4. Bagi Tenaga farmasis secara umum perlu memperluas wawasan keilmuwan dan selalu meng-update pengetahuan mengenai obat-obat baru maupun bukti-bukti klinis baru yang sangat cepat perkembangannya.

**DAFTAR PUSTAKA**

Ackland, F. M. (1984). *Hallucinations in a Child After Drinking Triprolidine and Pseudoephedrine Linctus.* The Lancet, 323(8387), 1180.

Andrzejowski, P., Carroll, W. (2016). *Salbutamol in Paediatrics*: P*harmacology, Prescribing and Controversies Arch Dis Child Educ Pract Ed,* 101: 194–197.

(DIRJEN KEFARMASIAN DAN ALKES) Direktoral Jendral Bina Kefarmasian dan Alat.Kesehatan, (2008), *Tanggung Jawab Apoteker Terhadap Keselamatan Pasien (Patient Safety),* Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

BPOM, Badan Pengawas Obat dan Makanan, (2009), *Petunjuk Operasional Pelaksanaan Cara Pembuatan Obat yang Baik*, Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BPOM, (2017), *Informatorium Obat Nasional Indonesia cetakan tahun 2017*, Jakarta, Badan Pengawas Obat dan Makanan

Danes, I., Agusti, A., Vallano, A., Alerany, C., Martinez, J., Bosch, A. J., Bonafont, X., (2014), *Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study*. *EUR J Clin Pharmacol*, Vol. 70, No. 11, Hal. 1386-1392.

Dresser, R., dan Frader, J., (2009)*, Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight,* *US National Library of Medicine National Institutes*, Vol. 37, No. 3, Hal. 2-8.

GINA (Global Initiative for Asthma). (2021). *Global strategy for asthma management and prevention (2021 update).* Fontana, WI, USA. Diakses tanggal 30 Desember 2021 dari: <http://ginasthma.org/wp-content/upload/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

Hanuscin C, Hassel J, Khan A. (2020)., *Ondansetron (Zofran) in Pediatric Gastroenteritis*. Academic Emergency Medicine.

Ikawati, Z., (2010). *Penggunaan Obat Off - Label : Apa dan Mengapa ? Dipetik*Mei 9, 2015, dari <http://zulliesikawati.wordpress.com/tag/obat-off-label/>

Ikatan Apoteker Indonesia, (2016), *ISO Informasi Spesialite Obat* Volume - 50, 2016, Isfi Penerbitan, Jakarta.

Johanna L., Marja A., Ann Marie K, Timo K, Kalle H, (2011) *Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults*: a study on triptans in Finnish children 1994-2007

Joint Formulary Committe. (2015). *British National Formulary Children. 47th Edition*. London: RPS Publishing

Kemenkes RI., (2015). *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia,* Jakarta: Infodatin; p.5. Kementerian Kesehatan RI.

Lacy, C., Armstrong, L. L., Lance L. L., Goldman, M. P. (2010). *Drug Information Handbook 17th. Edition.* USA: Lexy-Comp’s

Lubis, N., Ramadhania., Z, (2018)., *Artikel Tinjauan: Efek Samping Penggunaan Kodein Pada Pediatrik;* Jurnal Farmaka, ISSN: 1693-1424., e-ISSN: 2716-3075 , Vol. 16 N0.2

MIMS. *Dextromethorphan.* (2021). <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/dextromethorphan?mtype=generic>

MIMS. *Heptasan. Cyproheptadine*. (2020). Available from : <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/heptasan>

Neville, K.A., Frattarelli, D.A., Galinkin, J.L., Green, T.P., Johnson, T.D., Paul, I.M. and Van Den Anker, J.N. (2014)*. “Off-label use of drugs in children.” Pediatrics*, 133 (3), pp.563-567.

Najib K, Moghtaderi M, Karamizadeh Z, Fallahzadeh E. (2014), *Beneficial effect of cyproheptadine on body mass index in undernourished children:* a randomized controlled trial. Iran J Pediatr. 2014; 24 (6): 753-758.

Palcevski, G., Skocibusic, N., Palcevski, V., (2012), *Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children,* *Eur J Clin Pharmacol*, 00228-012- 1221, hal. 49-51.

Pratiwi, A., Miski, A., Khairinnisa, Sofa, D., Alfian, Priyadi, A., Abdulah, R., (2013), *Peresepan Obat-obat Off-label Pada Pasien Anak Usia 0 - 2 Tahun di Apotek Kota Bandung.* *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 2, No. 2, Hal. 40-41.

Rusli, (2018), *Bahan Ajar Farmasi: Farmasi Klinik Edisi 2018*, Makasar: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Schultz, W B;. (2009). *Promotion of Unapproved Drugs and Medical Devices.*Dipetik Mei 11, 2015, dari U.S. Department of Health & Human Servicess Journal: <http://fda.gov/newsevents/testimony/ucm115098.html>

Victor, A., (2007), *Penggunaan Obat Off-label Pada Pasien Anak*. Bul. Penel. Kesehatan, Vol. 35, No. 2, Hal. 90-94.

WHOCC, (2011), *ATC: Stucture and Principles*. <http://www.whocc.no/atc>, di akses tanggal 30 Desember 2021

Maakh YF, Laning I, Tattu R. Profil pengobatan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) pada balita di Puskesmas Rambangaru tahun 2015. Jurnal Info Kesehatan. 2017;15(2):435–50.

Sholihah NM, Susanti R, Untari EK. Gambaran pengobatan dan biaya medis langsung pasien ispa anak Di Rs ‘X’ Tahun 2015. Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice. 2017;7(1):40.

Jadhav S, Khanwelkar C. Prescribing pattern of drugs in acute respiratory tract infection in children aged 1 to 5 years at tertiary care teaching hospital. Biomedical and Pharmacology Journal. 2018;11(4):1903–11.

**Lampiran**

**Rincian Realisasi Biaya Penelitian**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Alat dan Bahan | | | | | |
|  |  | Bahan | Jumlah | Harga Satuan | Jumlah |
| A | Bahan dan Bahan |  |  |  |  |
|  | 1 | Kertas A4 80 gram | 2 Rims | 50000 | 100000 |
|  | 2 | Alat Tulis | 6 lusin | 30000 | 180000 |
|  | 3 | Souvenir untuk apoteker | 1 orang | 150000 | 150000 |
|  | 4 | Kuesioner | 200 bendel | 1000 | 200000 |
| B | Administrasi dan Honorarium |  |  |  |  |
|  | 1 | Biaya Perizinan |  | 500000 | 500000 |
|  | 2 | Honor pengambil data | 3 x Pengambilan | 50000 | 150000 |
|  | 3 | Pengolah Data | 2 x Pengolahan Data | 100000 | 200000 |
| C | Komunikasi |  |  |  |  |
|  | 1 | Kuota Peneliti dan Mahasiswa | 3 orang | 50000 | 150000 |
| D | Transportasi |  |  |  |  |
|  | 1 | Ke Apotek | 3x pengambilan | 50000 | 150000 |
| E | Konsumsi Pengambilan Data |  |  |  |  |
|  | 1 | Konsumsi untuk 3 orang | 3x | 25000 | 225000 |
|  | 2 | Konsumsi rapat koordinasi | 3x | 25000 | 225000 |
| F | Biaya Lain-lain |  |  |  |  |
|  | 1 | Proposal dan Laporan |  | 300000 | 300000 |
|  | 2 | Publikasi |  | 500000 | 500000 |
|  | Total |  |  |  | 3030000 |

**STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN**

* + - 1. **Ketua**

Nama : apt., Susiyarti, M.Farm,

NIPY : 09.017.359

NIDN : 0627057502

Pangkat/Gol : III b

Jabatan Fungsional : Asisten Ahli

Jabatan Struktural : -

Bidang Ilmu : Farmasi Komunitas

* + - 1. **Anggota 1**

Nama : apt. Muladi Putra Mahardika M.Farm

NIPY : 03.021.488

NIDN : 0617089202

Pangkat/Gol : IIIb

JabatanFungsional : Asisten Ahli

Jabatan Struktural : -

Bidang Ilmu : Kimia Farmasi