

**IDENTIFIKASI PERESEPAN OBAT *OFF-LABEL* INDIKASI
PADA PASIEN PEDIATRIK RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT JOGJA
PERIODE TAHUN 2016**

Indriastuti Cahyaningsih, Dhia Nisrina Huwaidah

**Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia**

Abstrak

Istilah obat *off-label* mengacu pada obat yang diresepkan tidak sesuai dengan yang tertulis dalam label obat yang teregistrasi pada badan pengawasan obat yang berwenang. Terdapat beberapa studi yang menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pediatrik yang mencapai 50 %. Obat *off-label* indikasi merupakan kategori obat *off-label* dengan prevalensi penggunaan yang mencapai 60 % dalam beberapa studi pada pediatrik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi peresepan obat *off-label* indikasi pada pasien pediatrik rawat inap di Rumah Sakit Jogja.

Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* dan pengambilan data secara retrospektif pada pasien pediatrik di Rumah Sakit Jogja. Data dikumpulkan dari 243 rekam medis pasien yang masuk dalam kriteria inklusi. Data dianalisis berdasarkan referensi Pusat Informasi Obat Nasional serta jurnal terkait penggunaan obat *off-label* pada pediatrik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa, dari 243 pasien pediatrik di Rumah Sakit Jogja yang masuk dalam kriteria inklusi terdapat 16.05 % pasien yang mendapatkan obat *off-label* indikasi. Obat yang diresepkan yang termasuk dalam kategori obat *off-label* indikasi meliputi domperidon, asam folat, dan ondansetron.

Kata kunci :*obat off-label indikasi, pediatrik, Rumah Sakit Jogja*

Abstract

The term off-label drug refers to the prescribed medication not in accordance with what is written in the drug label registered on the drug regulatory agency authorized. There are several studies that show the high prevalence of off-label drug use in pediatric that reaches 50%. Off-label drug indication is an off-label drug category with the prevalence of use, which reached 60% in some studies on pediatric. This study aims to determine the prevalence of off-label drug indication prescription in hospitalized pediatric patients at Jogja Hospital.

Method of this study is descriptive with cross-sectional approach and retrospective data retrieval in pediatric patient at Jogja Hospital. Data were collected from 243 patients medical records which are include in inclusion criteria. Data were analyzed by reference the National Drug Information Center and related journals on the use of off-label drugs in pediatrics.

The results of study show that, of 243 pediatric patients in Jogja Hospital included in the inclusion criteria were 16.05% of patients receiving off-label drug indications. Prescribed drugs included in the off-label drug category indications are domperidone, folic acid, and ondansetron.

Key words: *off-label drugs indications , pediatric , Jogja Hospital*

PENDAHULUAN

Bayi dan anak-anak seringkali tidak termasuk dalam penelitian dan pengembangan suatu obat baru. Sekitar 80% dari semua obat-obatan yang telah disetujui di Amerika Serikat tidak mencantumkan penggunaan untuk bayi dan anak-anak pada labelnya (Tobin, 2010). Namun, beberapa obat yang digunakan untuk pediatrik diberikan diluar ketentuan izin penggunaan yang diberikan untuk obat, atau disebut *off-label*, dengan demikian keputusan penggunaan obat selalu mengandung pertimbangan antara manfaat dan resiko (Shah *et al.*, 2007).

Persetujuan suatu obat untuk penggunaan klinis membutuhkan data efikasi dan keamanan melalui hasil dari sebuah uji coba yang selanjutnya akan berfungsi sebagai dasar untuk indikasi obat. Indikasi suatu obat sangat penting, karena obat-obatan disetujui berdasarkan manfaat klinis obat tersebut untuk penyakit spesifik. Ketika suatu obat yang tersedia telah digunakan pada beberapa jumlah pasien, dokter menyadari bahwa beberapa obat dapat memberikan efektivitas dalam suatu kondisi yang tidak diindikasikan pada obat tersebut, sehingga beberapa dokter meresepkan suatu obat untuk indikasi yang tidak disetujui (Carneiro & Costa, 2013).

Penelitian yang dilakukan di *Hospital University* kota Madrid, Spain pada pasien pediatrik (0-18 tahun) *intensive care unit* menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* indikasi. Hasil yang didapat selama masa studi, penggunaan obat *off-label* dengan persentase sebesar 53.9 %, dengan rincian *off-label* indikasi (55.7 %), *off-label* usia (31.2 %), *off-label* dosis (12 %), dan *off-label* rute pemberian (1.1 %) (Lopez *et al.*, 2016). Studi lain yang dilakukan Descout *et al* (2015) menunjukkan tingginya prevalensi peresepan obat *off-label* indikasi yakni sebesar 80 peresepan dari 115 total peresepan obat *off-label*.

Penelitian tentang penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik di Indonesia telah dilakukan di beberapa daerah. Penelitian kali ini diharapkan dapat memberi gambaran tentang penggunaan obat *off-label* indikasi pada pediatrik di salah satu Rumah Sakit daerah Yogyakarta, yaitu di Rumah Sakit Jogja. Selain itu diharapkan juga dapat digunakan sebagai informasi bagi tenaga kesehatan lain dan tenaga medis.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* dan pengambilan data secara retrospektif. Adapun sampel yang digunakan berupa rekam medis pasien pediatrik yang mendapatkan pelayanan rawat inap di Rumah Sakit Jogja periode tahun 2016 dengan usia 0-18 tahun yang masuk dalam kriteria inklusi berjumlah 243 sampel. Data

yang dikumpulkan berupa diagnosis dan terapi pasien yang diperoleh dari rekam medis pasien pediatrik rawat inap di Rumah Sakit Jogja periode Januari sampai Desember 2016.

Dari data yang diperoleh dilakukan analisis karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan penggolongan usia pediatrik. Peresepan yang diberikan digolongkan berdasarkan klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Identifikasi obat *off-label* menggunakan panduan Pusat Informasi Obat Nasional (PIONas), dan dilakukan pembahasan berdasarkan jurnal terkait tentang penggunaan obat *off-label* pada pediatrik didukung dengan komputer atau *notebook* yang telah terinstal *Microsoft Excel*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data Pasien

Hasil penelitian yang dilakukan selama empat bulan (Oktober 2017-Januari 2018) terdapat 243 total sampel yang masuk dalam kriteria inklusi. Rentang usia pada semua sampel, antara 1 hari-16 tahun. Kategori pediatrik berdasarkan penggolongan usia dibagi menjadi 4 bagian menurut Departemen Kesehatan (2009) diantaranya, neonatus (usia 1 hari – 28 hari), bayi (usia 28 hari – 24 bulan), anak-anak (usia 24 bulan-12 tahun), dan remaja (usia 12 tahun – 18 tahun). Distribusi jumlah sampel berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi jumlah sampel berdasarkan kategori jenis kelamin dan usia.

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	126	51.9
Perempuan	117	48.1
Penggolongan Usia		
Neonatus	1	0.41
Bayi	51	20.99
Anak-anak	163	67.08
Remaja	28	11.52

B. Penggolongan Obat Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)

Dari 243 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi terdapat sejumlah 886 peresepan obat yang diberikan. Dari peresepan tersebut, kemudian digolongkan menurut kelas terapetikanya berdasarkan klasifikasi ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Detail peresepan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 3. Distribusi peresepan obat berdasarkan kategori ATC.

Kelompok ATC	Persentase (%)	Jumlah	Obat yang digunakan
Sistem cerna dan metabolisme	28.78	255	vitamin (136), probiotik (39), domperidon (35), zinc (32), ranitidin (5), ondansetron (3), paromomycin (3), oralit (2)
Sistem saraf	26.98	240	paracetamol (215), diazepam (13), piracetam (4), asam valproat (3), fenobarbital (3), citikolin (1), metamizol (1)
Anti infeksi	24.60	217	cefixime (66), ampicillin (51), ceftriaxone (31), amoxicillin (27), gentamicin (27), cefotaxime (10), kloramfenikol (3), cefadroxil (1), metronidazol (1)
Sistem pernafasan	18.28	162	salbutamol (72), metil prednisolon (24), cetirizin (23), procaterol (23), triamsinolon (7), pseudoefedrin (6), ambroxol (4), pipazetat (2), CTM (1)
Sistem darah	0.79	7	asam folat (4), asam traneksamat (1), B 12 (1), heparin (1)
Dermatologi	0.23	2	asiklovir (1), nistatin (1)
Sistem sensori	0.23	2	acetazolamide (1), ketorolac (1)
Sistem kardiovaskular	0.11	1	furosemide (1)
	100	886	

Peresepan obat yang paling banyak diberikan terdapat pada golongan sistem pencernaan dan metabolisme diikuti obat golongan sistem saraf. Obat golongan sistem cerna dan metabolisme yang paling banyak diresepkan pada pasien adalah vitamin. Vitamin banyak digunakan pada pasien diantaranya dengan diagnosis DF dan DHF. Obat golongan sistem saraf yang paling banyak diresepkan dari hasil penelitian ini adalah obat paracetamol. Paracetamol digunakan sebagai antipiretik pada demam.

C. Peresepan Obat *off-label* Indikasi

Hasil penelitian ini menggambarkan persentase peresepan obat *off-label* indikasi dari semua peresepan obat dan persentase pasien yang mendapatkan obat *off-label*. Dari 243 pasien terdapat 16.05 % (39) pasien yang mendapatkan obat *off-label* indikasi. Distribusi peresepan obat *off-label* indikasi dikelompokkan berdasarkan kategori usia dan jenis kelamin. Detail distribusi peresepan obat *off-label* indikasi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Persentase persepsian obat *off-label*.

Kategori	Jumlah Pasien	Pasien yang mendapat obat <i>off-label</i>		Jumlah Peresepan	Peresepan obat <i>off-label</i> (%)	
		Jumlah	Persentase (%)		Jumlah	Persentase (%)
Usia						
Neonatus	1	0	0	2	0	0
Bayi	51	8	15.69	247	8	3.24
Anak-anak	163	26	15.95	551	28	5.08
Remaja	28	5	10.71	86	5	5.81
Jenis Kelamin						
Laki-laki	126	21	16.67	484	22	4.54
Perempuan	117	18	15.38	402	19	4.77

Berdasarkan kategori usia, pada penelitian ini anak-anak merupakan kategori dengan persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* indikasi. Terdapat penelitian yang menunjukkan tingginya prevalensi penggunaan obat *off-label* pada kategori usia anak-anak yang dilakukan di Kluge *Children's Rehabilitation Center*, terdapat 93% pasien anak-anak yang diberikan setidaknya 1 obat *off-label* selama tinggal di rumah sakit (Luedtke & Buck, 2014). Penelitian lain menunjukkan bahwasanya kelompok usia remaja (46,8%) dan anak-anak (45%) adalah kelompok usia yang menerima obat *off-label* paling banyak (Descout *et al.*, 2015). Carnovale *et al* (2013) menunjukkan bahwasanya terdapat 20.7% bayi dan 16.4% neonatus yang menerima obat *off-label*, jumlah ini cenderung tinggi dibandingkan dengan kategori lainnya. Berdasarkan kategori jenis kelamin, pada penelitian ini laki-laki merupakan kategori dengan persentase terbesar pasien yang mendapat obat *off-label* indikasi. Terdapat penelitian yang menunjukkan kecenderungan pasien laki-laki lebih banyak mendapatkan obat *off-label* dibandingkan pasien perempuan. Pada penelitian Czarniak *et al* (2015) terdapat sejumlah 221 pasien laki-laki yang mendapatkan obat *off-label*, jumlah ini lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien perempuan yakni 122 pasien. Penelitian lain menunjukkan persepsian obat *off-label* secara signifikan lebih banyak pada anak perempuan dari pada anak laki-laki (Langerová *et al.*, 2014).

Adapun obat yang diresepkan yang masuk dalam kategori obat *off-label* indikasi dapat dilihat pada tabel 4 diantaranya adalah obat anti emetik, yaitu obat ondansetron dan domperidone dan obat anemia yaitu asam folat.

Tabel 4. Peresepan obat *off-label* indikasi.

Nama Obat	Indikasi <i>On-label</i>	Indikasi <i>Off-label</i>	Jumlah Peresepan	Persentase (%)
Asam Folat	Anemia megaloblastik, profilaksis dialysis	Anemia nutrisi	3	0.34
Domperidon	Anti emetik kemoterapi	Anti emetik Gastroenteritis Akut& infeksi	35	3.95
Ondansetron	Anti emetik kemoterapi	Anti emetik Gastroenteritis Akut& infeksi	3	0.34
Jumlah			41	4.63

Keterbatasan pengujian klinik suatu obat pada populasi khusus terutama pediatrik, meningkatkan penggunaan obat *off-label*. Namun, terdapat argument yang menguntungkan dalam penggunaan obat *off-label*, bahwasanya dalam penggunaan obat *off-label* harus berbasis bukti ilmiah (Carneiro & Costa, 2013). Berikut penjelasan terkait obat *off-label* indikasi yang diresepkan :

1. Asam Folat

Dari hasil penelitian terdapat 3 (0.34 %) peresepan asam folat dari 886 peresepan. Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS) dan *Pediatric Formulary* edisi 9 menyebutkan bahwa penggunaan asam folat diindikasikan untuk anemia megaloblastik dan untuk profilaksis pada hemolisis kronis atau dialisis ginjal.

Anemia nutrisi dapat disebabkan oleh kekurangan zat besi, asam folat, atau vitamin B12. Asam folat adalah nutrisi utama yang terlibat dalam anemia nutrisi setelah zat besi. Sebuah studi dilakukan untuk menilai respon terapeutik dan profilaksis (sulfat besi dan asam folat) terhadap prevalensi anemia pada anak-anak. Pemberian suplemen berlangsung sekitar tiga bulan. Setelah dilakukan pemberian suplemen untuk pengobatan, hasil menunjukkan prevalensi anemia pada kelompok asam folat lebih rendah dibandingkan pada kelompok plasebo. Setelah dilakukan pemberian suplemen untuk profilaksis pada anak-anak non-anemia, kejadian anemia tidak berbeda antara kelompok, namun terjadi peningkatan kadar hemoglobin pada kelompok asam folat. Dapat dikatakan bahwa pemberian asam folat efektif untuk pengobatan anemia dan peningkatan kadar hemoglobin pada anak-anak yang tidak anemia (Hadler *et al.*, 2008).

2. Domperidon dan Ondansetron

Hasil penelitian didapatkan sebanyak 35 (3.95%) peresepan untuk obat domperidone dan 3 (0.34 %) peresepan untuk obat ondansetron. Domperidone adalah turunan benzimidazol dan

antagonis dopamin yang bekerja pada zona pemicu kemoreseptor. Domperidon secara luas digunakan untuk pengelolaan muntah pada anak-anak. Penggunaan domperidone pada anak dalam PIONas terbatas pada mual dan muntah akibat sitotoksik atau radioterapi. Ondansetron adalah antagonis serotonin (subtipe 3) yang telah disetujui untuk pengobatan mual dan muntah yang disebabkan oleh kemoterapi atau radioterapi serta untuk mual dan muntah pasca operasi (Rerksuppaphol, 2013).

Dalam kondisi Gastroenteritis Akut (GEA) mual muntah yang terjadi dapat mengganggu keberhasilan terapi rehidrasi oral (ORT), Keberhasilan pengelolaan gejala muntah pada GEA tidak hanya memberikan kenyamanan bagi pasien, tetapi memungkinkan anak untuk diberi makan secara enteral sehingga berpotensi mengurangi kebutuhan untuk terapi melalui parenteral dan rawat inap yang berkepanjangan (NSW Government, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Rerksuppaphol (2013) membandingkan efektifitas ondansetron dengan domperidon dalam pengatasan muntah pada GEA memberikan hasil bahwa ondansetron dan domperidone dapat digunakan untuk mengobati anak-anak yang menderita gejala muntah pada GEA. Keduanya menunjukkan efektifitas yang dapat diterima serta profil keamanan yang baik. Sebagian besar gejala muntah yang dialami pasien dengan GEA akan hilang dalam waktu 72 jam setelah dimulainya pengobatan (Rerksuppaphol, 2013).

D. Kelemahan Penelitian

Kurangnya informasi dari data yang dikumpulkan, yang hanya terbatas pada rekam medis pasien saja, menjadi keterbatasan pada penelitian ini. Beberapa keluhan pasien dan beberapa obat yang diterima oleh pasien kemungkinan ada yang tidak tertulis dalam rekam medis pasien.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Hasil penelitian, dari 243 pasien pediatrik di Rumah Sakit Jogja yang masuk dalam kriteria inklusi terdapat 16.05 % pasien yang mendapatkan obat *off-label* indikasi, dan dari 886 obat yang diresepkan terdapat 4.63 % obat yang termasuk dalam kategori obat *off-label* indikasi meliputi domperidon (3.95 %), asam folat (0.34 %), dan ondansetron (0.34 %).

B. Saran

Pemberian obat *off-label* adalah aspek yang sulit dihindari dari sistem kesehatan modern. Dalam penelitian ini peneliti menyarankan kepada :

1. Farmasis agar dapat terus berkembang dalam mendapatkan bukti ilmiah untuk mendukung penggunaan obat-obatan di luar indikasi dan memastikan keselamatan pasien dengan penggunaan obat yang rasional.
2. Para peneliti lain agar dapat melanjutkan penelitian tentang obat *off-label* dengan kategori selain indikasi yakni, kategori usia, dosis, dan rute pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

- Asam Folat | Pio Nas. 2018. [Versi Elektronik] Accessed 7 April 2018. [Http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Asam Folat](http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Asam%20Folat).
- Carnovale Carla et al., (2013) “Paediatric Drug Use with Focus on off-Label Prescriptions in Lombardy and Implications for Therapeutic Approaches,” *European Journal of Pediatric*, 172:1679–1685, doi:10.1007/s00431-013-2111-7.
- Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B (2015) Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. *PLoS ONE* 10(3): e0120630. doi:10.1371/journal.pone.0120630
- Carneiro António Vaz and Costa João, (2013) “Off-Label Prescription : Practice and Problems” *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 32, no. 9: 681–86, doi:10.1016/j.repce.2013.01.016.
- Descout Perrine Joret, Prot-labarthe Sonia, and Bataille Julie, (2015) “Off-Label and Unlicensed Utilisation of Medicines in a French Paediatric Hospital,”. *International Journal Clinical Pharmacy*, 1222–27, doi:10.1007/s11096-015-0191-3.
- Domperidon | Pio Nas. 2018. [Versi Elektronik] Accessed 7 April 2018. [Http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Domperidon](http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Domperidon).
- Freedman S B, Adler Mark, Seshadri Roopa, and Powell E C . (2006). “Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department.”. *The New England Journal of Medicine*. 354:1698-1705.
- Guy’s and St. Thomas’, King’s College and University Lewisham Hospitals. (2012). Paediatric Formulary 9th Edition. Domperidone dan Folic Acid 141 & 171.
- Hadler M C C M, Sigulem D M, Alves, and Torres. (2008). “Treatment and Prevention of Anemia with Ferrous Sulfate plus Folic Acid in Children Attending Daycare Centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: A Randomized Controlled Trial”. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 24 Sup 2: S259-S271.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2011). Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan Situasi Diare di Indonesia. Hal 1-3.
- Kishore Krishna, Rachana Nagar, and Rajiva Raman. (2014). Vitamin-B12 and Folate deficiency, Major Contributing Factors for Anemia : A Population Based Study. *E-SPEN Journal* 9, no. 1: e45–48, doi:10.1016/j.clnme.2013.11.003.

- Langerová Petra, Vrtal Jiří and Urbánek Karel, (2014) "Incidence of Unlicensed and off-Label Prescription in Children," *Italian Journal of Pediatrics*. 40:12 1–6.
- Luedtke Kyle E and Buck Marcia L. (2014). Evaluation of Off-label Prescribing at a Children's Rehabilitation Centre. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*.;19(4):296–301
- New South Wales Government Health. (2014). *Infants and Children Management of Acute Gastroenteritis, Fourth Edition*.
- Ondansetron | Pionas. 2018. [Versi Elektronik] Accessed 7 April 2018. [Http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Ondansetron](http://Pionas.Pom.Go.Id/Monografi/Ondansetron).
- Rerksuppaphol Sanguansak, Rerksuppaphol Lakkana. (2013). "Randomized Study of Ondansetron Versus Domperidone in the Treatment of Children With Acute Gastroenteritis". *Journal Clinical Medicine Research*, 5 (6): 460–66.
- Shah, S. S., Hall, M., Goodman, D. M., Feuer, P., Sharma, V., Fargason, C., Slonim, A. D. (2007). Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(3), 282–290.
- Tobin, J. R. (2010). Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Use of pharmaceuticals " Off-Label " in the neonate. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 24(3), 451–460.
- Tolkachjov Stanislav N and BruceAlison J,(2018) "Oral Manifestations of Nutritional Disorders," *Clinics in Dermatology* 35, no. 5: 441–52, doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.009.