

**IDENTIFIKASI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* INDIKASI PADA
PASIEEN DI POLIKLINIK ANAK RUMAH SAKIT PKU
MUHAMMADIYAH BANTUL**

Aida Nurul Basyaroh, Bangunawati Rahajeng

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

INTISARI

Obat *off-label* merupakan obat yang digunakan tidak sesuai dengan ijin edar yang dikeluarkan oleh badan resmi (BPOM). Adapun obat dikategorikan *off-label* indikasi jika obat tersebut digunakan tidak sesuai dengan indikasi yang tertera pada *leaflet*. Banyak laporan terkait kejadian penggunaan obat *off-label* pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi penggunaan obat *off-label* indikasi di Poliklinik Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif observasional dengan metode *cross-sectional*. Pengumpulan data resep obat *off-label* dilakukan secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *Simple Random Sampling* pada bulan Januari sampai Oktober 2016. Sampel kemudian dianalisis berdasarkan daftar obat yang tercantum dalam Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas) yang digolongkan berdasarkan *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC).

Berdasarkan penelitian ini diperoleh total sampel 403 resep pasien dengan 1.085 jenis obat. Dari analisis yang dilakukan terdapat sebanyak 4 peresepan obat (0,37%) yang terdiri dari tiga jenis obat yang termasuk kedalam penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu asam valproat (2 peresepan), kloralhidrat (1 peresepan) dan ondansetron (1 peresepan).

Kata kunci : Obat *off-label*, indikasi, anak, PKU Muhammadiyah Bantul

ABSTRACT

Off-label drug is drug used inappropriate with the licence (BPOM). As for drugs that are categorized off-label if the drugs used not in accordance with the indication listed on the leaflet. There are many reports related with incidences of off-label drug use in children. This study aims to determine the prevalence of off-label drug use in pediatrics departemen of RS PKU Muhammadiyah Bantul.

This research used descriptive observational design with cross-sectional method. Off-label prescription drug data collection is done retrospectively. The sampling technique used is Simple Random Sampling from January to October 2016. Samples are then analyzed based on the list of drugs listed in the National Drug Information Center (PIO Nas) classified under Anatomical Therapeutical Chemical (ATC).

Based on this study obtained a total sample of 403 receipt of patients with 1,085 types of drugs. From the analysis, there were 4 drugs prescription (0.37%) consisting of three types of drugs included in the off-label drug indication:

valproic acid (2 prescription), chloralhydrate (1 prescription) and ondansetron (1 prescription).

Keywords: *Off-label drug, indication, pediatrics, PKU Muhammadiyah Bantul*

PENDAHULUAN

Pemberian izin edar bertujuan untuk menjamin bahwa obat sudah mengalami proses pengujian keamanan, efikasi dan kualitas. Ada tiga kriteria obat disetujui beredar di Indonesia seperti mencakup informasi mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat, indikasi dan cara penggunaan, keamanan dan informasi lainnya (IONI.,2015). Obat yang beredar ditujukan untuk orang dewasa memiliki izin yang menjelaskan indikasi khusus, dosis dan rute pemberian obat. Namun demikian, beberapa obat yang digunakan untuk anak tidak memiliki izin penggunaan diluar ketentuan yang diberikan atau disebut “*off-label*” (Purba,2007).

Okechukwu dan Aghono (2009), melaporkan bahwa penelitian selama satu tahun yang melibatkan 531 pasien anak dan ditemukan 21,5% kasus di Nigeria diberikan secara *off-label*. Pola persepan *off-label* yang paling sering digunakan yaitu kategori dosis dan usia. Sedangkan penelitian *European Medicine Agency* (EMA) melaporkan bahwa efek samping pada anak sering terjadi karena penggunaan obat *off-label*. Suatu studi di Swedia, 112 pasien mengalami efek samping, 32% merupakan kejadian serius yang disebabkan oleh penggunaan obat antiasma. Besarnya penggunaan obat *off-label* 42,4% dan berkaitan dengan timbulnya efek samping yang serius, kebanyakan karena masalah dosis dan usia (Okechukwu, *et al.*,2009).

Tingginya penggunaan *off-label* pada pasien anak menjadi dasar penelitian ini untuk mengetahui persentase pasien anak yang mendapatkan obat *off-label*, golongan obat

dengan tingkat kejadian obat *off-label* tertinggi dan mengetahui persentase obat *off-label* berdasarkan kriteria indikasi, usia, dosis, cara pemberian dan kontraindikasi. Penggunaan obat secara *off-label* berpotensi menimbulkan kesalahan dalam pengobatan (*medication error*) atau menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (*adverse drug reaction*) (Dell'Aera, *et al.*,2007).

Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul merupakan salah satu Rumah Sakit rujukan, khususnya daerah Bantul dan penelitian terkait penggunaan obat *off-label* pun belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka diperlukan adanya penelitian mengenai persepsian obat *off-label* pada pasien anak sebagai masukan dokter dan farmasis untuk memonitor penggunaan obat-obat *off-label*. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non-eksperimental secara deskriptif observasional. Data diambil secara restrospektif pada periode Januari – Oktober 2016 dari persepsian yang ada di Poliklinik Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul pada tahun 2016. Teknik pengambilan dilakukan menggunakan *simple random sampling* dan didapatkan jumlah sampel sebanyak 403 persepsian obat. Data dianalisis menggunakan daftar obat yang ada dalam PIO Nas yang digolongkan berdasarkan *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC).

Instrumen dalam penelitian ini adalah menggunakan resep obat dari dokter sebagai informasi obat, *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC) untuk menggolongkan obat dan Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas) sebagai panduan obat-obatan yang telah disetujui dari BPOM.

Cara kerja dalam penelitian ini adalah mencatat peresepan obat pasien di Poliklinik Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul periode Januari – Oktober 2016. Setelah peresepan tercatat obat digolongkan berdasarkan ATC kemudian untuk mengetahui termasuk obat *off-label* indikasi dianalisis dengan melihat daftar obat dalam PIO Nas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data Pasien

Hasil penelitian menunjukkan dari 403 resep yang masuk kriteria inklusi meliputi pasien anak berjenis kelamin perempuan terdapat 204 resep (50,62%) dan pasien berjenis kelamin laki-laki terdapat 199 resep (49,37%). Pada penelitian ini terdapat usia dari 0-16 tahun, dengan persentase pada rentang usia 0-5 tahun (69,23%), kemudian rentang usia 6-11 tahun (28,78,%) dan rentang usia 12-16 tahun (1,98%).

Tabel 1. Karakteristik Data Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

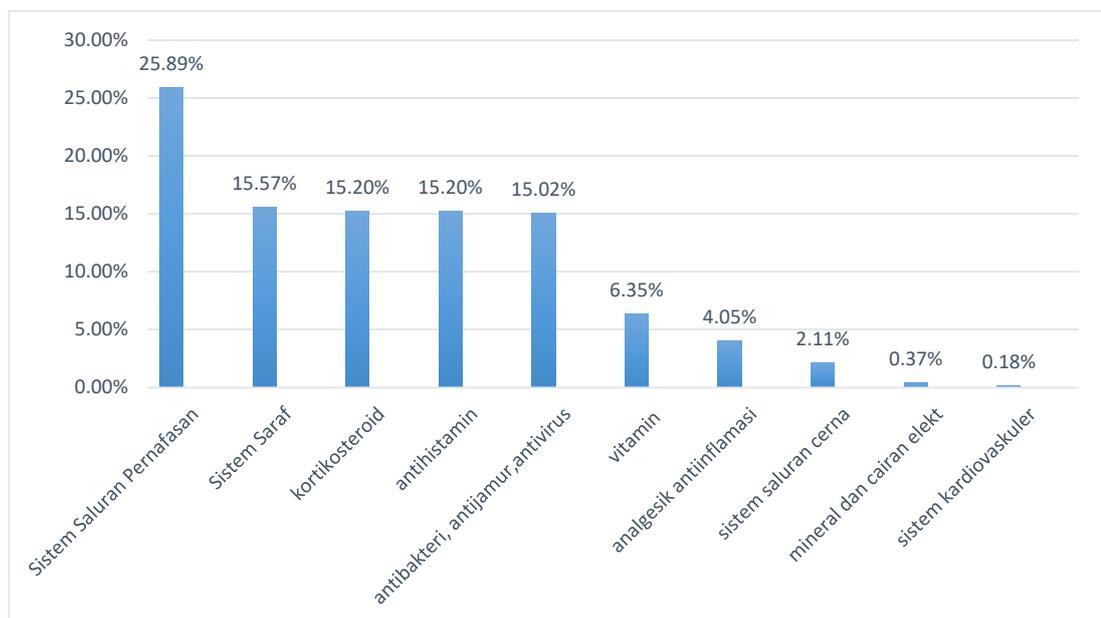
Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Perempuan	204	50,62%
Laki-laki	199	49,37%
Usia		
0-5 tahun	279	69,23%
6-11 tahun	116	28,78%
12-16 tahun	8	1,98%

Pada hasil penelitian yang didapatkan rentang usia 0-5 tahun mendapatkan resep terbanyak. Rentang usia 0-5 tahun tergolong pada masa balita, usia balita sebagai tahap perkembangan anak yang cukup rentan terkena serangan penyakit.

B. Penggolongan Obat Berdasarkan ATC

Pada penelitian ini terdapat sebanyak 1.085 sampel obat dari 403 peresepan obat pasien anak usia 0-16 tahun di Poliklinik Anak yang dapat

diklasifikasikan kedalam 10 golongan, yaitu golongan sistem saluran pencernaan, golongan sistem saraf, golongan kortikosteroid, golongan antibakteri antivirus antifungi, golongan antihistamin, golongan vitamin, golongan analgesik antipiretik NSAID, golongan saluran cerna, golongan mineral elektrolit, dan golongan sistem kardiovaskuler.



Gambar 1. Penggolongan Obat

Data dari penelitian menunjukkan bahwa persentase penggolongan obat yang banyak diresepkan pada pasien anak adalah golongan sistem saluran pernafasan yaitu sebesar 25,89%. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa pasien anak rentan mengalami penyakit pada saluran pernafasan.

Pada umumnya penyakit ISPA banyak terjadi pada anak-anak-anak diperkirakan balita di Indonesia rata-rata mengalami sakit batuk pilek 3 sampai 6 kali pertahun. WHO memperkirakan kejadian pneumonia di Indonesia pada balita diperkirakan 10-20% pertahun (Endah, *et al.*,2009). Pada penelitian ini penyakit pada saluran pernafasan yang terjadi pada anak diantaranya rhinitis, faringitis,

rhinofaringitismasma dan otitis media. Rhinitis dan asma merupakan penyakit inflamasi yang sering timbul bersamaan. Sebanyak 20% pasien rhinitis juga menderita asma (Harsono, *et al.*, 2007).

C. Penggunaan Obat *Off-label* Indikasi

Tabel 2. Daftar Obat *Off-label* Indikasi

No	Nama Obat	Golongan	Indikasi <i>off-label</i>	Jumlah Peresepan	(%)	No. Pasien	Bulan
1.	Asam Valproat	SSP	Mengobati Pelepasan Epileptiform pada ADHD	2	50%	14	Januari
						2	Februari
2.	Kloralhidrat	SSP	Epilepsi Myoclonic	1	25%	22	Mei
3.	Ondansetron	SSP	Mual muntah gastroenteritis	1	25%	15	Juni
Total				4	100%		

Dari 1.085 jenis obat terdapat sebanyak 4 peresepan obat (0,37%) yang terdiri dari tiga jenis obat termasuk kedalam obat *off-label* indikasi dan sebanyak 1.078 obat (99,63%) termasuk kedalam obat *on-label* indikasi. Sebanyak tiga peresepan diterima oleh pasien perempuan (1,47%) dan satu peresepan diterima oleh pasien laki-laki (0,96%). Daftar obat *off-label* indikasi terdapat pada tabel 9.

Pada peresepan obat di Canada, penggunaan obat secara *off-label* tersebar luas dan tidak dilarang. Obat *off-label* memiliki kekurangan dan kelebihan, meskipun obat *off-label* memiliki kelebihan dan bermanfaat penggunaan, obat *off-label* ini bisa menimbulkan masalah jika tidak ada data yang memadai terkait keamanan

dan efektivitasnya. Perlu teori ilmiah rasional dan pendapat ahli medis berbasis bukti ilmiah. (Gota, *et al.*,2015).

Berikut adalah penjelasan terkait obat yang digunakan secara *off-label* indikasi yang ditemukan pada penelitian ini, diantaranya:

1. Asam Valproat

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) adalah sindrom yang ditandai dengan perkembangan hiperaktif, impulsif, dan kurangnya perhatian. Ini adalah salah satu gangguan perkembangan saraf yang paling umum dialami masa kanak-kanak. Terjadi 3-5% anak usia sekolah (Lee, E.H, *et al.*, 2015). ADHD terjadi karena perubahan neurobiologis, terutama mengenai disfungsi penularan dopaminergik dalam struktur seperti striatum dan lobus frontalis (Viviane Grasman, *et al.*,2014).

Mekanisme kerja asam valproat dalam pengobatan epilepsi adalah dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na^+ , sehingga menurunkan kemampuan syaraf untuk menghantarkan muatan listrik (Ikawati.,2011). Pada penelitian Osaka Kanazawa mengatakan bahwa pada anak dengan ADHD memiliki hasil EEG (*Electroencephalogram*) yang abnormal, diantaranya memiliki pelepasan epilepsi (Kanazawa.,2014). Dalam penelitian Lee E,H *et al* mengatakan bahwa dari 180 anak, 29 pasien mengemukakan pelepasan epileptiform, 15 pasien dengan pelepasan epileptiform umum dan 14 pasien dengan fokus pelepasan epilepsi. Penggunaan asam valproat digunakan untuk mengurangi aktifitas gelombang epileptiform pada pasien anak dengan ADHD yang gejalanya mirip dengan penyakit epilepsi (Lee ,E,,H *et a.l.*,2015).

2. Kloralhidrat

Kloralhidrat adalah obat hipnotis yang sering digunakan secara klinis untuk sedasi dan induksi tidur. Kloralhidrat adalah bentuk dari (2,2,2-trichloroetanol) yang digunakan untuk terapi hipnotis (Lampl, *et al.*,1990)

Berdasarkan tanda-tanda klinik dan data EEG (*Electroencephalogram*) kejang dibagi menjadi kejang umum (*tonic-clonic, absence, myoclonic, atonic clonic, tonic, dan infinatil spasm*), kejang parsial, *unclassified seizures* dan status epileptikus. Myoclonic adalah salah satu kejang yang terjadi pada epilepsi, kejang ini biasanya terjadi pada pagi hari setelah bangun tidur yang terjadi sentakan tiba-tiba pada dua sisi tubuh (Ikawati.,2014).

Mekanisme kloralhidrat terhadap antiepilepsi mioklonik dengan cara meningkatkan reseptor GABA dan menghambat aktivasi asam amino dalam sediaan neuron, dimana efek GABAergik dan serotonergik pada cairan serebrospinal pasien dengan epilepsi mioklonal itu rendah (Pranzatelli,2001). Kloralhidrat diberikan setelah pemberian obat-obatan seperti diazepam, diphenylhidantoin, phenobarbital dan sodium valproat yang tidak berefek secara efektif (Lampl,*et al.*,1990).

Pada studi di Universitas Illionis mengatakan bahwa kloralhidrat dapat digunakan untuk mengendalikan eksaserbasi myoclonic siang hari. Kloralhidrat berguna untuk epilepsi mioklonik progresif yang telah menggunakan obat antiepilepsi (Pranzatelli.,2001).

3. Ondansetron

Ondansetron merupakan obat untuk mencegah mual dan muntah setelah operasi dan radioterapi. Obat ini selektif terhadap reseptor 5-Hidroksi Triptamin (5-HT₃) di otak dan mungkin pada aferen vagal saluran cerna. Ondansetron memblokir reseptor di gastrointestinal dan area postrema di CNS (Nisita.,2010)

Pada kejadian gastroenteritis terjadi diare yang disertai muntah, sehingga banyak sekali cairan-cairan yang keluar dari tubuh, hal tersebut yang mengakibatkan terjadinya dehidrasi (Leksana,2015). Dehidrasi pada anak dapat menyebabkan syok hipovolemik (denyut jantung menjadi cepat, denyut nadi cepat, tekanan darah menurun, pasien lemah, kesadaran menurun dan diuresis berkurang), gangguan elektrolit, gangguan keseimbangan asam basa, gagal ginjal akut, dan proses pertumbuhan terhambat bahkan dapat menurunkan kualitas hidup anak (Yusuf.,2011).

Pemberian rehidrasi oral dianjurkan pada pasien dengan dehidrasi ringan sampai sedang. Namun, pada pelayanan gawat darurat pemberian rehidrasi secara intravena lebih banyak dipilih dibandingkan dengan rehidrasi oral jika pasien mengalami muntah (Thompson G. C., *et al.*, 2016).

Pemberian ondansetron ini adalah untuk menurunkan mual dan muntah, sehingga episode muntah sedikit dan pemberian cairan secara oral menjadi banyak, sehingga saat pemberian terapi rehidrasi intravena, pasien yang diberi ondansetron menerima volume cairan lebih sedikit (Freedman,*et al.*,2006).

Penggunaan antiemetik lain dalam penanganan gastroenteritis pada anak seperti prometazin dan prochlorperazin juga sering digunakan, namun pada obat-obat tersebut memiliki efek samping seperti mengantuk, depresi pernafasan, dan sindrom neuroleptik malignan. Obat lainnya seperti

metoklopramid, dimenhidrinat, dan trimetrobenzamid tidak menunjukkan efektivitas yang baik atau belum pernah dilakukan evaluasi pada anak dengan gastroenteritis pada anak. Pada penelitian *Oral Ondansetron For Gastroenteritis In A Pediatric Emergency Department* menunjukkan bahwa penggunaan ondansetron lebih aman diberikan pada anak dengan gastroenteritis (Freedman,*et al.*,2006).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini diperoleh total sampel 403 resep pasien dengan 1.085 jenis obat. Dari analisis yang dilakukan terdapat sebanyak 4 peresepan obat (0,37%) yang terdiri dari tiga jenis obat yang termasuk kedalam penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu asam Valproat (2 peresepan), kloralhidrat (1 peresepan) dan ondansetron (1 peresepan).

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan selama penelitian, penulis memberikan saran yaitu:

1. Peneliti selanjutnya

Perlu dilakukan penelitian terkait penggunaan obat *off-label* berdasarkan usia, dosis, dan rute pemberian obat di Rawat Inap atau Unit lainnya.

2. Tenaga Kesehatan

Perlu peningkatan pengetahuan obat-obatan bagi tenaga medis lainnya dalam pemberian obat *off-label* kepada pasien sehingga obat dapat dimonitor agar terhindar dari efek obat yang tidak diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

- ATC/DDD classification. (2015). *WHO Drug Information*, 29(2), 191-194. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1700689099?accountid=38628>
- ATC/DDD methodology course. (2012). *WHO Drug Information*, 26(1), 43. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1008666152?accountid=38628>
- Dell'Aera M, Gasbarro AR, Pandavano M, Laforgia N, Capodiffero D, Solarino B, Quaranta R. Unlicensed and Off-label Use of Medicines at A Neonatology Clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007; 4 ; 361-7
- Endah, *et al.*, 2009. Penyakit ISPA Hasil RISKESDAS Di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan* 50 – 55. <http://bit.ly/2vCs6bM>. Diakses pada tanggal 16 Agustus 2017.
- Freedman, S. B., 2006, Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Departmen, 354, 1698-1705. <http://bit.ly/2vyQWu9>. Diakses pada tanggal 4 Agustus 2017.
- Gota, V., & Divatia, J. V. (2015). Off-label use of drugs: An evil or a necessity? *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 59(12): 767–768.
- Grassmann, V., Alves, M. V., Santos-Galduróz, R. F., & Galduróz, J. C. F., 2017, Possible cognitive benefits of acute physical exercise in children with ADHD: a systematic review. *Journal of attention disorders*, 21(5), 367-371.
- Harsono, *et al.* 2007. Faktor Yang Diduga Menjadi Resiko Pada Anak Dengan Rhinitis Alergi Di RS DR. Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Jurnal Kedokteran Universitas Brawijaya*, 23(4).
- Nisita, K., 2010, Perbandingan Efektifitas Ondansetron Dan Metoklopramid Dalam Menekan Mual Dan Muntah Paska Laparatomi, Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas 11 Maret. <http://bit.ly/2v4EQWA>. Diakses pada tanggal 28 Juli 2017.
- Okechukwu R.C and Aghomo O.E., 2009.. Prescription Pattern of Unlicensed and Off-label Medicines for Children Aged 0-5 Years in A Tertiary Hospital and A Primary Health Care Center in Nigeria. *The South African of Bioethics and Law*. vol. 2 ;2.
- Pranzatelli, M, R, MD and Elizabeth, D, Tate, MN., 2001, Chloral Hydrate for Progressive Myoclonus Epilepsy, 25, 385-389. <http://bit.ly/2wdoyuD>. Diakses pada tanggal 27 Juli 2017.
- Pratiwi, A. A., Khairinnisa, M. A., Alfian, S. D., Priyadi, A., Pradipta, I. S., & Abdulah, R. (2013). Persepan Obat-obat Off Label pada Pasien Anak Usia 0 Hingga 2 Tahun di Apotek Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 2(2), 39-50.
- Purba, A. V. (2007). Penggunaan Obat Off-label Pada Pasien Anak. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 35(2 Jun).

Thompson, G, C, *et al.*, 2016, Ondansentron Oral Dissolve Tablet Emergency Departmen With Gastroenteritis. 51, 491-497. <http://bit.ly/2vvVJvL>. Diakses pada tanggal 28 Juli 2017

Yusuf Sulaiman., 2011, Profil Diare di Ruang Rawat Inap, 13, 4. <http://bit.ly/2htooMx>. Diakses pada tanggal 4 Agustus 2017.