

Pereseapan Obat “Off-label” Pada Anak Dengan Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut

Eri Destin Anggraini^{a,1}, Oki Nugraha Putra^{a,2*}, Ana Khusnul Faizah^{a,3}

^a Program Studi Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya

¹ oki.nugraha@hangtuah.ac.id*

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Diterima : 23-12-2020 Revisi : 26-12-2020 Disetujui : 06-01-2021</p> <p>Kata kunci: Obat <i>off-label</i>; ISPA; Pereseapan; Anak.</p>	<p>Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) termasuk penyakit yang banyak terjadi di Indonesia terutama pada usia anak. Pada populasi anak berisiko mendapatkan pereseapan obat <i>off-label</i> dikarenakan terbatasnya data efikasi obat untuk anak. Penggunaan obat <i>off-label</i> meningkatkan risiko efek yang tidak dikehendaki. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan obat secara <i>off-label</i> pada pereseapan pasien ISPA anak. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan desain cross-sectional. Pengumpulan data menggunakan pereseapan obat dengan diagnosis ISPA pada anak usia 0-18 tahun. Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2019 sampai dengan Februari 2020. Pada` penelitian ini didapatkan 124 resep dengan diagnosis ISPA. Penggunaan obat <i>off-label</i> pada pereseapan penyakit infeksi saluran pernapasan akut untuk pasien anak sebesar 23% dengan kategori <i>off-label</i> usia (15,67%), <i>off-label</i> dosis (5,70%), <i>off-label</i> rute pemberian (1,22%) dan <i>off-label</i> indikasi (0,40%). Jenis obat <i>off-label</i> paling banyak diresepkan untuk ISPA anak adalah antihistamin klorfeniramin maleat. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat <i>off-label</i> pada penyakit ISPA anak cukup tinggi. Farmasis dan dokter dapat berkolaborasi untuk pemantauan penggunaan obat yang tergolong <i>off-label</i>. Penelitian lanjutan diperlukan untuk melihat korelasi atau faktor risiko yang berpotensi meningkatkan penggunaan <i>off-label</i> pada ISPA anak.</p>
<p>Keywords: Off-label drugs; Acute Respiratory Tract ; Infection; Prescribing; Children.</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Acute respiratory tract infections (ARTI) is a disease that often occurs in Indonesia, especially in children. The population of children is high risk of receiving off-label prescription drugs. The use of off-label drugs increases the risk of undesirable effects. This study was aimed to evaluate the off-label use of drugs in prescribing with acute respiratory tract infection. This research is a descriptive observational study using a cross-sectional design. Data was collected by the prescription in children aged 0-18 years old with acute respiratory tract infection. This study was conducted from November 2019 to February 2020. In this study, 124 prescriptions were obtained with a diagnosis of ARTI. The use of off-label drugs was 23% with the off-label age category (15.67%), off-label dose (5.70%), off-label route of administration (1.22%) and off-label indication (0.40%). The type of off-label drug most commonly prescribed in children with ARTI is chlorpheniramine maleate. It can be concluded that the use of off-label drugs in children with ARTI disease is quite high. Pharmacists and clinicians should collaborate each other to monitor the use of drugs that are classified as off-label. Further research is needed to analyze correlations or risk factors that potentially may increase off-label use in children with ARTI.</p> <p>This is an open access article under the CC-BY-SA license.</p>



Pendahuluan

Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) merupakan infeksi yang menyerang saluran pernapasan manusia dengan jumlah penderita paling banyak ditemukan pada usia balita . ISPA yang tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan komplikasi pneumonia yang merupakan penyebab utama kematian pada bayi dan balita (Depkes RI, 2009). Berdasarkan data Riskesdas 2018, menyebutkan bahwa prevalensi kasus ISPA di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 25,0%. Tingkat mortalitas penyakit ISPA sangat tinggi pada balita, anak dan orang lansia terutama di negara berkembang termasuk Indonesia (Kemenkes RI, 2018)

Pada terapi ISPA, pasien dapat diberikan terapi antibiotik dan terapi pendukung untuk mengurangi keluhan atau simptom yang timbul. Banyaknya variasi penggunaan obat pada pasien ISPA anak akan berdampak pada penggunaan obat *off-label*. *Off-label* adalah penggunaan obat untuk indikasi, kontraindikasi, usia, dosis, dan rute pemberian yang tidak disebutkan dalam label produk yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) (Tefera et al, 2017). Prevalensi penggunaan obat *off-label* pada populasi anak berdasarkan hasil dari beberapa studi yang dilakukan berkisar antara 3-75% (Purwadi et al, 2014). Dari segi peresepan obat *off-label* pada anak, diketahui bahwa 25% merupakan pasien rawat jalan dan 60% merupakan pasien rawat inap di rumah sakit (Ballard et al, 2013).

Penggunaan obat secara *off-label* dapat diberikan kepada anak, meskipun masalah keamanan dan efikasi obat dapat menimbulkan risiko yang diakibatkan respon obat dalam tubuh yang tidak terduga. Pada anak dan dewasa mempunyai perbedaan fisiologis, sehingga pada usia anak dapat terjadi perubahan profil farmakokinetik obat tertentu (Czarniak et al, 2015). Akan tetapi, respon ini dapat berubah seiring dengan pertambahan usia anak (Kimland dan Odland, 2012). Penggunaan obat *off-label* meningkatkan risiko efek obat yang tidak dikehendaki atau *Adverse drug events* (ADEs). *Adverse drug events* (ADEs) merupakan kejadian yang tidak diinginkan yang berkaitan dengan pengobatan pada pasien, termasuk *adverse drug reactions* (ADRs) dan *medication errors* (MEs). Penggunaan obat *off-label* pada populasi anak dapat menyebabkan peningkatan risiko *medication error* (Tefera et al, 2017).

Penelitian oleh Setyaningrum et al, menyebutkan bahwa penggunaan obat *off-label* pada usia anak cukup tinggi, yakni sebesar 21% dan didominasi *off-label* pada kategori usia sehingga

perlu dilakukan pengawasan terkait risiko penggunaan obat (Setyaningrum et al, 2017). Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan penelitian untuk menganalisis penggunaan obat secara *off-label* pada pasien ISPA anak, ditinjau dari kategori *off-label* indikasi, kontraindikasi, usia, dosis, dan rute pemberian.

Metode

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif prospektif observasional dengan menggunakan desain cross-sectional. Data pada penelitian ini menggunakan lembar resep yang berisikan obat dengan diagnosis ISPA pada pasien anak. Penelitian ini telah mendapatkan ijin penelitian dari Dinas Kesehatan Kota Surabaya dengan nomor: 072/29248/436.7.2/2019

Sampel, teknik *sampling* dan kriteria inklusi

Sampel pada penelitian ini ialah resep pasien anak dengan diagnosis ISPA. Sampel diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*, yaitu resep yang memenuhi tujuan penelitian atau kriteria inklusi akan dimasukkan sebagai sampel penelitian sampai dengan waktu yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi pada penelitian ini ialah pasien ISPA anak dengan umur 0 hingga 18 tahun. Besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus sampel proporsi *Cross sectional* sebagai berikut :

Keterangan :

n = jumlah sampel

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

N = jumlah populasi

P = proporsi di populasi (0,5)

d = derajat akurasi (0,1)

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai baku distribusi normal pada α tertentu (1,96)

Dengan jumlah populasi pasien ISPA (N) anak pada tahun 2019 di ketiga Puskesmas sebesar 536 diperoleh jumlah sampel minimal sebanyak 81 subyek atau lembar resep

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Wiyung, Puskesmas Wonokusumo dan Puskesmas Jagir Surabaya pada bulan November 2019 – Februari 2020.

Alat dan Bahan

Alat penelitian berupa lembar pengumpul data peresepan untuk melakukan kajian obat *off-label* pada pasien ISPA anak. Identifikasi peresepan mengacu pada British National Formulary for Children (BNFC) tahun 2018-2019 dan BNFC tahun 2019-2020.

Analisis Data

Analisis data berupa data demografi dan penggunaan *Off-label* kategori usia, indikasi, kontraindikasi, dosis dan rute pemberian disajikan dalam bentuk tabel dan diagram. Data numerik disajikan sebagai rata-rata \pm SD.

Hasil dan Pembahasan

Demografi Pasien

Telah dilakukan penelitian terkait penggunaan obat *off-label* pada Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut pada anak. Didapatkan 124 lembar resep pasien ISPA anak yang memenuhi kriteria inklusi. Data demografi pasien ISPA anak seperti ditunjukkan pada tabel I

Tabel I. Demografi Pasien

Demografi pasien	(n=124)	Persentase (%)	Nilai α
Jenis kelamin			
Laki-laki	63	50,80	0,928*
Perempuan	61	49,20	
Usia (Mean \pm SD), tahun			
Bayi: 0,13 – 1,66	34 (0,9 \pm 0,4)	27,42	
Anak: 2 – 12	68 (4,7 \pm 2,4)	54,84	
Remaja: 12 – 18	22 (14,0 \pm 1,9)	17,74	

*Uji Binomial

Pada pasien ISPA anak berdasarkan jenis kelamin, diperoleh jenis kelamin laki-laki jumlahnya lebih banyak dibandingkan perempuan meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Pada penelitian ini pasien ISPA anak ditemukan paling banyak pada rentang usia 2 - 12 tahun yaitu sebanyak 68 pasien. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Tefera et al, yang menyebutkan bahwa usia yang paling banyak ditemukan pada pasien ISPA anak adalah usia 2-6 tahun sebanyak 70 (28,8%) dan usia 6-13 tahun sebanyak 64 (26,3%) dari total 243 pasien anak (Tefera et al, 2017). Penelitian ini menunjukkan jumlah pasien ISPA lebih banyak terdapat pada usia balita. Pada dasarnya usia balita antara 1-24 bulan 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. Pasien ISPA anak cenderung terjadi pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Dilihat dari faktor lingkungan, anak dengan jenis kelamin laki-laki pada umumnya lebih banyak beraktivitas di luar rumah, lebih suka bermain di tempat kotor dan berdebu sehingga lebih rentan terhadap penyakit (Setyaningrum et al, 2017).

Profil Penggolongan Obat ISPA anak

Berdasarkan data yang diperoleh maka obat untuk Infeksi Saluran Pernapasan Akut pada anak dapat diklasifikasikan berdasarkan kelas terapi seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2 Profil Penggolongan Obat ISPA Anak Berdasarkan Kelas Terapi

Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah (%)	Persentase (%)
Antihistamin	Klorfeniramin maleat	114 (25,47)	32,37
	Prednison	17 (3,79)	
	Dexamethason	10 (2,23)	
	Cetirizin	3 (0,66)	
	Loratadin	1 (0,22)	

Tabel 2 Profil Penggolongan Obat ISPA Anak Berdasarkan Kelas Terapi

Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah (%)	Persentase (%)
Batuk	Gliseril guaicolat	100 (22,32)	26,34
	Ambroxol	18 (4,02)	
Antipiretik	Parasetamol	104 (23,21)	23,21
Suplemen	B kompleks	56 (12,50)	12,50
Antiasma	Salbutamol	13 (2,90)	2,90
Antibiotik	Amoxicillin	12 (2,68)	2,68
Jumlah		448	100

Pada penelitian ini diperoleh 448 total penggunaan obat dari 124 resep ISPA anak. Pada profil pengobatan yang paling banyak digunakan ialah golongan antihistamin dengan klorfeniramin maleat yang paling banyak diresepkan. Salah satu gejala ISPA ialah hipersensitifitas pada saluran pernapasan sehingga penggunaan antihistamin diijinkan untuk digunakan karena mampu menekan respon alergi pada saluran napas serta dapat mengurangi gejala alergi pada anak (Fitzsimons *et al*, 2015). Salah satu antihistamin yang biasa diresepkan ialah klorfeniramin maleat yang merupakan golongan *sedating* antihistamin yang bekerja dengan cara menghambat neurotransmitter histamin pada reseptor CNS HI (Craig *et al*, 2016). Antihistamin HI generasi pertama lebih mudah menembus ke dalam sawar darah otak sehingga menyebabkan efek sedasi atau kantuk, kelelahan dan gangguan konsentrasi anak (Church *et al*, 2013). Efek antihistamin juga dapat menimbulkan mulut kering. Klorfeniramin maleat banyak dipakai pada pengobatan ISPA dibandingkan dengan antihistamin lainnya dikarenakan harganya yang murah dan mudah diperoleh dengan efek samping yang minimal.

Pada kondisi pernapasan yang terganggu dapat mengubah komposisi dan sifat lendir saluran napas. Lendir pernapasan yang berlebihan dapat menghambat *mucociliary clearance* (MCC) dan berfungsi sebagai pemicu batuk. Ekspektoran digunakan sebagai pengobatan batuk akibat hipersekresi lendir dengan mekanisme peningkatan hidrasi lendir dan pembersihan dari saluran pernapasan (Albrecht *et al*, 2017). Penelitian oleh Richter menyebutkan bahwa gliseril guaicolat (GG) merupakan obat ekspektoran yang merangsang reseptor aferen di mukosa lambung yang secara refleksi meningkatkan sekresi kelenjar epitel pernapasan dengan meningkatkan drainase saluran pernapasan serta mengurangi sekresi bronkial, melumasi membran saluran pernapasan yang teriritasi melalui peningkatan aliran mukosa, dan

memfasilitasi menurunkan viskositas lendir kental (Richter, 2014).

Gejala lain yang juga menyertai ISPA ialah peningkatan suhu tubuh atau demam sehingga diberikan obat analgesik antipiretik. Parasetamol merupakan obat analgetik dan antipiretik yang digunakan untuk menghilangkan rasa sakit dengan intensitas sedang, seperti yang biasanya terjadi pada sakit kepala dan juga banyak digunakan sebagai obat antipiretik untuk mengurangi demam (Shankar, 2014). Secara klinis dosis parasetamol sebesar 15 mg/kg merupakan pilihan obat yang aman dan efektif untuk pengobatan nyeri dan demam pada anak (de Martino *et al*, 2015).

Pada penelitian ini Puskesmas di Surabaya mengikuti panduan Manajemen Terapi Bayi Sakit (MTBS), sehingga dalam penatalaksanaan ISPA bukan pneumonia tidak diberikan antibiotik. Berdasarkan diagnosis dokter bahwa balita penderita ISPA bukan pneumonia merupakan penderita dengan keluhan batuk pilek biasa dan demam, sehingga pemberian obat bertujuan untuk mengurangi keluhan dan perlu disampaikan kepada orang tua jika ditemukan batuk lebih dari 3 minggu, maka disarankan untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut (Kemenkes RI, 2011). Pada penatalaksanaan ISPA sedang atau pneumonia sedang sesuai dengan MTBS, dapat diberikan tambahan terapi antibiotik. Pada penelitian ini, antibiotik yang diberikan pada peresepan ISPA anak ialah amoksisilin seperti yang ditunjukkan pada tabel 2. Pada panduan MTBS, kotrimoksazol merupakan antibiotik pilihan pertama sedangkan amoksisilin ialah antibiotik pilihan kedua. Meskipun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Rajesh *et al* menyatakan bahwa tingkat kesembuhan pasien anak dengan ISPA lebih tinggi pada kelompok yang diberikan amoksisilin sebesar 91,91% dibandingkan pada kelompok yang mendapatkan kotrimoksazol, yakni sebesar 60,95% (Rajesh *et al*, 2013).

Pada penelitian ini, berdasarkan penggunaan obat Infeksi Saluran Pernapasan Akut pada anak, persepahan obat secara *on label* lebih banyak yaitu sebesar 77% dibandingkan kategori *off-label* sebesar 23%. Dari 124 resep, terdapat 113 dari 448 total obat yang termasuk dalam kategori *off-label* yang meliputi kategori *off-label* usia, *off-label* dosis, *off-label* cara pemberian dan *off-label* indikasi, sedangkan untuk kategori *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan pada penelitian ini. Distribusi penggunaan obat *off-label* ini dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Penggunaan Obat *Off-label*

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Usia	77	15,67
Dosis	28	5,70
Rute pemberian	6	1,22
Indikasi	2	0,41
Jumlah	113	23

Obat-obat yang termasuk ke dalam obat *off-label* pada penelitian ini yaitu Klorfeniramin maleat, gliseril guaiakolat, paracetamol, salbutamol, vitamin B kompleks dan zink. Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Setyaningrum *et al*, menyebutkan bahwa pada persepahan obat untuk anak di sejumlah Apotek di kota Yogyakarta, ditemukan persepahan dalam kategori *off-label* sebesar 31,19% yang terdiri

dari *off-label* dosis (15,45%), *off-label* usia (11,66%), *off-label* indikasi (3,79%), dan *off-label* cara pemberian (0,29%), sedangkan untuk kategori *off-label* dosis dan *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan adanya kasus *off-label* (Setyaningrum *et al*, 2019). Penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Akbar *et al*, yang menyebutkan bahwa pada persepahan obat untuk anak di Puskesmas Sleman, ditemukan obat dalam kategori *off-label* sebesar 20,87%, yang terdiri dari *off-label* cara pemberian (16,50%), *off-label* indikasi (2,69%) dan *off-label* usia (1,68%), sedangkan untuk kategori *off-label* dosis dan *off-label* kontraindikasi tidak ditemukan adanya kasus *off-label* (Akbar *et al*, 2017).

Setelah dilakukan distribusi penggunaan obat *off-label* didapatkan jenis kategori *off-label* terbanyak adalah *off-label* usia. Obat dikategorikan *off-label* usia yaitu obat-obatan yang penggunaannya diluar rentang usia yang telah disetujui. Distribusi penggunaan *off-label* berdasarkan kategori usia seperti ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 4. Profil Penggunaan Obat *Off-label* Kategori Usia

Nama Obat	Penggunaan Resmi	Jumlah
Klorfeniramin maleat	Sediaan tablet tidak dianjurkan untuk anak dibawah 6 tahun, sediaan sirup tidak dianjurkan untuk anak dibawah 1th	70
Salbutamol	Sediaan oral tablet dan sirup tidak dianjurkan untuk anak dibawah 2 tahun	7
Jumlah		77

(Sumber : British National Formulary for Children, 2019-2020)

Obat yang dikategorikan kedalam *off-label* usia sebagian besar adalah obat batuk pilek pada anak meliputi antihistamin dan batuk. Klorfeniramin maleat merupakan jenis obat paling banyak diidentifikasi sebagai *off-label* usia dan *off-label* dosis. Klorfeniramin maleat dibatasi pada anak usia kurang dari 6 tahun sedangkan dalam penelitian ini klorfeniramin maleat diberikan dalam bentuk puyer untuk 6 pasien anak dengan usia kurang dari 2 tahun. Antihistamin efektif dalam menghilangkan gejala rinitis alergi seperti hidung tersumbat dan mata berair, karena efek antikolinergiknya. Pada penggunaan klorfeniramin maleat pada anak usia di

bawah 6 tahun, dapat menimbulkan efek samping maupun efek yang tidak diinginkan termasuk midriasis, sedasi, mata kering, mulut kering, konstipasi dan retensi urin (Malone *et al*, 2017).

Salbutamol merupakan obat golongan Beta 2-agonis yang berperan pada tatalaksana asma atau *Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD). Salbutamol yang diberikan secara per oral memiliki efek bronkodilator yang lebih lambat sehingga memiliki risiko tertelan secara tidak sengaja oleh anak dibawah 2 tahun. Terapi dengan oral bronkodilator tidak dianjurkan karena mula kerja obat (*onset of action*) yang lebih lambat dan kejadian efek samping

yang lebih tinggi dibandingkan dengan rute inhalasi (GINA, 2014). Meskipun risiko tertelannya kecil, namun komplikasi yang mungkin terjadi termasuk hipokalemia, hipoglikemia, kegelisahan dan takikardia (British Thoracic Society, 2014). Efek samping salbutamol oral yang dapat terjadi yakni gemetar, takikardia, dan vasodilatasi perifer pada anak-anak yang menerima salbutamol pada dosis yang lebih besar (Andrzejowski *et al*, 2016).

Obat yang dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis jika obat dikonsumsi tidak sesuai dengan dosis yang tercantum pada literatur seperti ditunjukkan pada tabel 5

Tabel 5. Profil Penggunaan Obat *Off-label* Kategori Dosis

Nama Obat	Penggunaan Resmi	Jumlah
Gliseril guaiacolat	usia < 2 tahun, 12mg/kg/hari oral dalam 6 dosis terbagi (max 4x/hari)	12
Klorfeniramin maleat	Usia 1 - 23 bulan 1mg, 2xI (max 2mg)	9
Ambroxol	Usia 6 - 12 tahun 15 - 30mg, 2-3xI po	7
Jumlah		28

Pada penelitian ini obat yang paling banyak dikategorikan ke dalam *off-label* dosis yaitu gliseril guaiacolat (GG) dengan dosis yang diberikan melebihi dosis yang dianjurkan sesuai dengan usia anak. Penggunaan gliseril guaiacolat untuk usia kurang dari 2 tahun disarankan menggunakan dosis 12mg/kg/hari per oral dalam 6 dosis terbagi (max 4x/hari), sedangkan pada penelitian ini anak usia dibawah 2 tahun mendapat dosis lebih dari yang telah disarankan. Efek gliseril guaiacolat tidak hanya mempengaruhi konsistensi lendir (misalnya, meningkatkan hidrasi lendir atau mengubah viskoelastisitas), tetapi obat tersebut secara langsung atau tidak langsung menargetkan berbagai proses, termasuk penghambatan sensitivitas refleks batuk (Albrecht *et al*, 2017). Overdosis pada gliseril guaiacolat menghasilkan efek toksik yang rendah. Efek samping yang mungkin ditimbulkan yakni mual dan muntah

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* rute pemberian jika obat dikonsumsi tidak sesuai dengan rute pemberian yang tidak diizinkan oleh lisensi produknya. Pada penelitian ini, ditemukan 7 pasien anak yang mendapatkan salbutamol dalam kategori

off-label kategori rute pemberian. Banyak dokter meresepkan tablet salbutamol yang diracik menjadi sediaan puyer untuk anak dibawah 2 tahun. Hal tersebut dikarenakan sediaan salbutamol inhaler tidak tersedia di puskesmas. Selain itu pertimbangan lain yakni biaya salbutamol oral lebih murah dibanding inhaler. Akan tetapi penggunaan salbutamol oral untuk mengatasi asma kurang direkomendasikan (Craig *et al*, 2016). Meskipun demikian, beberapa jurnal menyampaikan bahwa pada kondisi batuk akut, batuk kronik serta kasus bronkhialitis karena virus, dapat diberikan salbutamol oral (Matera *et al*, 2017). Akan tetapi, sediaan inhalasi tetap menjadi pilihan yang terbaik karena pemberian secara inhalasi memiliki keuntungan dari pada pemberian secara per oral yaitu memiliki efek yang lebih cepat, dosis yang diperlukan juga lebih rendah sehingga risiko efek samping juga lebih rendah (Akbar *et al*, 2017).

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* indikasi jika obat dikonsumsi tidak sesuai dengan indikasi resmi atau lisensi produknya. Obat yang diresepkan secara *off-label* indikasi pada penelitian ini adalah zink yang secara indikasi resminya merupakan obat untuk mengatasi diare pada anak (Lazzerini *et al*, 2016). Akan tetapi, zink pada penelitian ini diberikan pada kasus ISPA anak. Secara umum zink digunakan membantu mempercepat penyembuhan diare anak. Akan tetapi menurut Rerksuppaphol *et al*, menyebutkan bahwa suplementasi zink bermanfaat untuk *Acute Lower Respiratory Tract Infections* (ALRI) dan pneumonia berat. Hal ini dikarenakan zink dapat membantu mempersingkat durasi rawat inap serta mengurangi durasi demam dan risiko perawatan (Rerksuppaphol *et al*, 2019). Kadar zink yang rendah akan berpengaruh terhadap fungsi zink sebagai faktor yang mempengaruhi imunitas tubuh. Defisiensi zink dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan epitel saluran nafas, mengganggu fungsi leukosit poli morfonuklear (PMN), sel natural killer, dan aktivasi komplemen sehingga memudahkan anak menderita ISPA (Ferdiansyah, 2010). Suplementasi zink pada anak dapat mengurangi peradangan, menurunkan obstruksi jalan nafas dan memperpendek durasi penyakit infeksi saluran pernapasan (Rerksuppaphol *et al*, 2019). Pada penyakit flu yang diakibatkan oleh rhinovirus, pemberian zink dapat menghambat replikasi rhinovirus sehingga dapat mempersingkat durasi dan menurunkan gejala flu (Science *et al*, 2012). Efek samping penggunaan zink yang harus dipantau pada pasien anak yaitu rasa ketidaknyamanan perut yang umumnya biasanya bersifat sementara (BNFC, 2019).

Peresepan *off-label* merupakan praktik umum dalam pengobatan. Praktik ini dibenarkan jika terdapat bukti ilmiah menunjukkan manfaat dan keamanan obat untuk indikasi yang tidak mendapat persetujuan FDA dan bila praktik tersebut didukung oleh pedoman praktik. Melalui pengambilan keputusan bersama antara pasien dan keluarga dalam proses pengambilan keputusan klinis, maka dokter dan farmasis dengan cermat dapat mempertimbangkan risiko dan manfaat dari pengobatan yang diberikan sesuai dengan kondisi pasien (Furey et al, 2016). Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak dapat melihat data rekam medik pasien di Puskesmas sehingga tidak mengetahui dengan jelas diagnosis penyakit ISPA apakah termasuk jenis pneumonia atau non pneumonia. Data tersebut dapat digunakan sebagai penilaian perlu atau tidaknya pemberian antibiotik terhadap pasien. Data berat badan juga tidak didapatkan pada penelitian ini untuk melihat ketepatan atau kesesuaian dosis obat pada anak. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan mengetahui jenis ISPA yang diderita oleh pasien anak serta melakukan analisis lanjutan faktor-faktor yang menyebabkan penggunaan obat *off-label* pada pasien anak.

Simpulan

Kesimpulan pada penelitian ini 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.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh staf di Puskesmas Wonokusumo, Puskesmas Wiyung, dan Puskesmas Jagir Surabaya yang telah menyediakan tempat dan waktunya untuk pengambilan data penelitian.

Daftar Pustaka

Akbar, R., Setyaningrum, N., Estiningsih, D. (2017). Kajian Penggunaan Obat *Off-label* pada Anak di Puskesmas Sleman. *INPHARNMED Journal*, 1(1), 21-33.

Albrecht HH., Peter VD., Eric PG. (2017). Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract

infections. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 12:31

- Andrzejowski, P., Carroll, W. (2016). Salbutamol in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 101:194–197.
- Ballard, CD., Peterson, GM., Thompson, AJ. (2013). “Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital.” *Journal of paediatrics and child health*, 49(1), pp.38-42.
- British National Formulary for Children. (2018). Edisi 76. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.
- British National Formulary for Children. (2019). Edisi 78. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.
- British Thoracic Society. (2014). British Guideline on The Management of asthma, A national clinical guideline, London, UK.
- Church, MK., Church DS. (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*, 58(3):219-224.
- Czarniak, P., Bint, L., Favié, L. (2015). Clinical setting influences *off-label* and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PloS one*, 10(3), p.e0120630.
- de Martino M., Chiarugi A. (2015). Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. *Pain Ther*, 4(2):149–168.
- Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan* Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Jakarta: Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Kemenkes RI. (2011). *Buku Bagan Manajemen Terpadu Balita Sakit (MTBS)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kemenkes RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar. Riskesdas 2013*, Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI, Jakarta.
- Kemenkes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar. Riskesdas 2018*, Badan Penelitian dan

- pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Depkes. 2009. *Profil Kesehatan Indonesia 2008*. <http://www.depkes.go.id>. unduhan pada tanggal 19 september 2020.
- Ferdiansyah, HN., Nazir Hz HM., Theodorus. (2010). Hubungan kadar Seng dan Vitamin A dengan kejadian ISPA dan Diare. *Sari pediatri*, 12(4): 241-246
- Fitzsimons, R., Van Der Poel, A., Thornhill, W. (2015). Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 100(3);122-131
- Furey, K., Wilkins, K. (2016). Prescribing “Off-label”: What Should a Physician Disclose?. *AMA Journal of Ethics*, 18(6): 587-593
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2014). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children. Diakses tanggal 10 Desember 2020
- Kimland, E., Odland, V. (2012). “Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, 91(5);796-801.
- Lazzerini M, Wanzira H. (2016). Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(2): CD005436
- Malone, M., Kennedy, TM. (2017). Review: Side Effects of Some Commonly Used Allergy Medications (Decongestants, Anti-Leukotriene Agents, Antihistamines, Steroids, and Zinc) and Their Safety in Pregnanc. *Int J Aller Medications*, 3(1)
- Matera, MG., Rogliani, P., Zanasi A. (2017). Bronchodilator therapy for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*, 47; 88-92.
- Purwadi, FV., Rano, KS. (2018). Review: Penggunaan Obat Off-label Pada Anak-Anak. *Farmaka*, 16(1); 54-59
- Rajesh, SM., Singhal, V. (2013). Clinical Effectiveness of Co-trimoxazole vs. Amoxicillin in the Treatment of Non-Severe Pneumonia in Children in India: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med*, 4(10): 1162–1168
- Rerksuppaphol, S., Lakkana R. (2019). A randomized controlled trial of zink supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*, 11(2):7954
- Richter P, dalam Wexler P. (2014). Guaifenesin. *Encyclopedia of Toxicology*, Edisi ketiga. Academic Press
- Saigal, P., Damian, H. (2020). Does zinc improve symptoms of viral upper respiratory tract infection?. *Evidence-Based Practice*, 23;37-39
- Science, M., Johnstone J., Loeb M. (2012). Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 184(10);551-561
- Setyaningrum, N., Viara, G., Suci G. (2017). Penggunaan Off-label pada Anak di Apotek Kota Yogyakarta. *Jurnal Sains Farmasi & Klinik*, 4(2), 30-35.
- Tefera, YG., Gebresillassie, BM., Mekuria, AB. (2017). Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacology research & perspectives*, 5(2).
- Craig S, Tusynski M, Armstrong D. (2016) It is time to stop prescribing oral salbutamol. *Aust Fam Physician*, 45(4); 245-247
- Witch CM, Burkle CM, Lanier WL. (2012). The common question (and their answer) about off-label drug use, Mayo Clinic Proceedings.