

Pengaruh Penggunaan Obat *On-Label* dan *Off-Label* dengan Munculnya Reaksi Obat Tidak Dikehendaki pada Pasien Pediatrik

The Impact of On-Label and Off-Label Drug Use on Adverse Drug Reaction in Pediatric Patients

Irsalina Nurul Putri^{1,2}, Anton Bahtiar^{3*}, Retnosari Andrajati³.

¹Master Program of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Kampus Baru UI, Depok, 16424, Indonesia.

²Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jalan K.H Ahmad Dahlan, Purwokerto, 53182, Indonesia.

³Departement of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Kampus Baru UI, Depok, 16424, Indonesia.

*Corresponding author email: anton.bahtiar@farmasi.ui.ac.id

Received 26-11-2020 Accepted 30-06-2021 Available online 17-11-2021

ABSTRAK

Reaksi obat tidak dikehendaki (ROTD) adalah salah satu masalah kesehatan di masyarakat yang terjadi terutama pada populasi anak. ROTD pada anak dapat memiliki efek yang relatif lebih parah bila dibandingkan dengan orang dewasa. Penggunaan obat *off-label* merupakan faktor risiko terjadinya ROTD pada anak. Penelitian tentang penggunaan obat *off-label* sudah dilakukan di beberapa tempat di Indonesia tetapi sebagian besar hanya sebatas persentase penggunaan obat *off-label* tetapi tidak diketahui lebih lanjut tentang pengaruhnya terhadap munculnya ROTD. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi penggunaan obat *off-label* dan *on-label* sebagai faktor risiko terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki pada pasien pediatri. Penelitian ini merupakan penelitian studi kohor yang membandingkan reaksi obat tidak dikehendaki antara peresepan secara *on-label* dan *off-label* selama masa rawat pasien. Studi ini meneliti 130 pasien dengan jumlah penggunaan obat sebanyak 549 obat selama 4 bulan masa penelitian. Sebanyak 141 obat digunakan secara *off-label* dan 408 obat digunakan secara *on-label*. Pemberian obat *off-label* memiliki risiko untuk terjadinya ROTD 5,787 (Relative Risk=5,787; 95% Confidence Interval 1,072- 31,256) atau 5 kali lebih besar dibandingkan dengan pemberian obat *on-label*. Penelitian ini mengindikasikan bahwa pemberian obat *off-label* merupakan faktor risiko terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki. Variabel perancu yang berhubungan bermakna dengan kejadian ROTD adalah variabel umur ($p < 0,05$).

Kata kunci: Off-label; On-label; Pediatrik; Reaksi Obat Tidak Dikehendaki

ABSTRACT

Adverse drug reaction (ADR) is one of the health problems in the community that occurs mainly in the pediatric population. ADR in children can have a relatively more severe effect compared to adults. The use of off-label drugs is a risk factor for ADR in children. Research on off-label drug use has been carried out in several places in Indonesia, but only limited to the percentage of off-label drug use, and it is not known more about its effect on the occurrence of ADR. The purpose of this study was to evaluate the use of off-label and on-label drugs as risk factors for adverse drug reactions in pediatric patients. This cohort study compares adverse drug reactions between on-label and off-label prescriptions during the patient's care period. The study examined 130 patients with total drug use of 549 during the four months of the study, 141 drugs are used off-label, and 408 drugs are used on-label. Patients who received an off-label drug have a risk for ADR 5,787 (Relative Risk = 5,787; 95% Confidence Interval 1,072-31,256) or five times higher than patients who received the drug on-label. This research indicates that giving off-label drugs is a risk factor for adverse drug reactions. Confounding variables that are significantly related to the incidence of ADR are age variables ($p < 0.05$).

Keywords: Adverse drug reactions; On-label; Off-label; Pediatric

Pendahuluan

Reaksi obat tidak dikehendaki (ROTD) adalah salah satu masalah kesehatan di masyarakat yang terjadi terutama pada populasi anak (Andrade *et al*, 2017). ROTD pada anak dapat memiliki efek yang relatif lebih parah bila dibandingkan dengan orang dewasa. Telah diamati bahwa ROTD pada anak-anak tidak hanya menyebabkan rawat inap di rumah sakit atau rawat inap yang berkepanjangan, tetapi juga mungkin menyebabkan cacat permanen atau bahkan kematian (Priyadharsini *et al*, 2018). Penggunaan obat *off-label* merupakan faktor risiko terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki pada anak. Obat *off-label* lebih cenderung terlibat dalam reaksi obat tidak dikehendaki dibandingkan obat *on-label* pada populasi anak-anak yang dirawat di rumah sakit (Bellis *et al*, 2013). Terdapat peningkatan risiko sebesar 25% terjadinya ROTD pada pemberian obat

off-label dibandingkan dengan *on-label* (Bellis *et al*, 2013). Penelitian lain menunjukkan 42% pasien terpapar setidaknya satu resep obat *off-label* dengan kejadian reaksi obat tidak dikehendaki adalah 1,41% dan penggunaan obat *off-label* secara bermakna dikaitkan dengan munculnya reaksi obat yang tidak dikehendaki (Horen *et al*, 2002). Penelitian tentang penggunaan obat *off-label* sudah dilakukan di beberapa tempat di Indonesia tetapi sebagian besar hanya sebatas persentase penggunaan obat *off-label* tetapi tidak diteliti lebih lanjut tentang pengaruhnya terhadap munculnya ROTD. Salah satunya adalah penelitian yang menunjukkan terdapat 36% penggunaan obat *off-label* pada pasien anak usia 0-2 tahun tetapi belum diteliti lebih lanjut tentang penggunaan obat *off-label* merupakan salah satu faktor risiko terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki (Hadriantarella, 2015).

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian studi kohort yaitu metode penelitian observasional yang paling kuat dalam menjelaskan hubungan antara faktor risiko (variabel bebas) dan penyakit (variabel terikat). Dalam studi ini akan dibandingkan terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki yang muncul antara kelompok yang diberikan paparan berupa peresepan secara *off-label* dan yang tidak diberikan paparan yaitu kelompok *on-label*. Pengambilan data dilakukan dengan memantau rekam medik dan resep pasien. Penelitian kohort ini dilakukan secara prospektif dengan durasi pengamatan selama masa rawat inap pasien sehingga durasi pengamatan dari setiap pasien berbeda-beda.

Peneliti telah mendapatkan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik (No.0376/UN2.F1/ETIK/2018) yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2018.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di ruang rawat inap (Perinatologi, PICU, NICU, ruang rawat anak) Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati. Pengambilan data dilakukan selama 4 bulan.

Populasi dan Sampel Penelitian

Penelitian melibatkan populasi yang merupakan semua pasien pediatri di ruang rawat Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati pada bulan Mei-Agustus 2018 yang sedang menjalani terapi dengan

mendapatkan obat *on-label* dan *off-label*. Sampel dalam penelitian ini harus masuk dalam kriteria inklusi dan bukan merupakan pasien dengan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah usia pasien 0-5 tahun, pasien yang dirawat Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati saat penelitian berlangsung serta pasien yang mendapatkan golongan obat Antibiotik/Antifungal/ Antivirus, Antikonvulsan, Antiemetik, Mukolitik, Bronkodilator, *GIT Agents*, Vitamin, Analgesik/Antipiretik, Antihiperuresemia, Antihipertensi, *Cardiac agents*, Kortikosteroid, Antihistamin, Antiplatelet. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan catatan rekam medis yang tidak lengkap dan pasien dipindahkan ke ruangan yang tidak dapat diakses oleh peneliti.

Pengumpulan data

Pengumpulan data sekunder dilakukan sesuai dengan waktu penelitian yang telah ditentukan oleh peneliti dan disetujui oleh pihak rumah sakit. Cara pengumpulan data yang diterapkan adalah pemilihan subyek uji yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, mengevaluasi terapi pasien, pendataan obat *on-label* dan *off-label* dari penggunaan obat-obat yang diberikan pada pasien selama masa rawat, menganalisis terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki pada pasien berdasarkan kondisi pasien yang tercantum dalam rekam medik yang dibandingkan dengan literatur dan standar terapi.

Pengolahan Data dan Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS. Analisis data dalam penelitian ini terdiri dari analisis univariat, analisis bivariat, dan analisis multivariat.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian menggunakan metode kohort untuk menilai perbandingan terjadinya ROTD pada penggunaan obat *off-label* dibandingkan dengan penggunaan obat *on-label* pada pasien anak usia 0-5 tahun di RSUP Fatmawati. Penentuan obat *on-label* dan *off-label* didasarkan pada Informasi Obat Nasional Indonesia 2014 yang dikeluarkan oleh BPOM.

Syarat dari penelitian dengan desain kohort adalah pasien tidak boleh mengalami efek (*outcome*) terlebih dahulu sebelum diberikan suatu paparan. Sehingga harus diperhatikan kondisi awal pasien atau *baseline* ketika mengambil sampel penelitian. Efek yang diamati dari penelitian ini adalah munculnya reaksi obat tidak dikehendaki, sehingga semua pasien yang diambil datanya dicek kondisi awal ketika masuk rumah sakit baik kondisi klinis maupun dari hasil laboratorium untuk memastikan tidak ada kondisi yang mengindikasikan pasien mengalami reaksi obat tidak dikehendaki di awal penelitian sebelum pasien menerima paparan yaitu berupa pemberian obat *off-label* maupun obat *on-label*.

Sejumlah 130 pasien dalam penelitian ini telah diamati kondisi awal. Ketika masuk rumah sakit tidak ada yang

mengalami atau mengindikasikan terjadinya reaksi obat tidak dikehendaki sehingga 130 pasien lolos syarat untuk diikutkan lebih lanjut dalam penelitian kohort ini.

Pasien diamati perkembangan terapi mulai dari hari pertama masuk hingga pasien pulang. Kondisi pasien dan terapi yang diberikan selama masa rawat diamati melalui data rekam medis yang dimiliki oleh pasien. Sejumlah 130 pasien yang diikuti terdapat 549 penggunaan obat selama 4 bulan masa penelitian. Setiap terapi yang diberikan kepada pasien dianalisis dan dikelompokkan ke dalam penggunaan *on-label* atau *off-label* berdasarkan yang tertera dalam Informasi Obat Nasional Indonesia tahun 2014. Terdapat 408 penggunaan obat *on-label* dan 141 penggunaan obat *off-label*. Kemudian setiap terapi yang diberikan kepada pasien diamati apakah menimbulkan suatu reaksi yang tidak dikehendaki (ROTD) atau tidak yang diketahui dari catatan rekam medis yang dimiliki setiap pasien. ROTD adalah respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan (ROTD bukan alergi, ROTD alergi) dan terjadi pada dosis lazim pada pasien selama masa rawat dan tercatat di rekam medis pasien.

Karakteristik pasien yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, dan berat badan. Berdasarkan jenis kelamin, pasien laki-laki memiliki persentase lebih besar yaitu 59,2% dibandingkan dengan pasien perempuan yaitu 40,8%. Kelompok usia yang mendominasi yaitu kelompok usia 1 bulan-1 tahun yaitu sebesar 50,8%. Berat

badan pada pasien paling banyak pada kisaran 4,2-9,6 kg yaitu sebesar 53,8 % dari 130 sampel penelitian.

Karakteristik pasien menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat *off-label* atau obat *on-label* tidak menunjukkan perbedaan karakteristik yang bermakna kecuali karakteristik usia.

Diagnosis yang jumlahnya paling tinggi pada pasien adalah pneumonia yaitu 23,1%. Diagnosis dalam penelitian ini yang jumlahnya paling tinggi pada pasien adalah pneumonia yaitu 23,1% (Tabel 4.2). Prevalensi Pneumonia pada anak di Indonesia memang cukup tinggi. Hingga saat ini Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Kematian pada Balita sebagian besar disebabkan karena pneumonia 23,6%. Menurut data Riskesdas 2007, prevalensi pneumonia (berdasarkan pengakuan pernah didiagnosis pneumonia oleh tenaga kesehatan dalam sebulan terakhir sebelum survei) pada bayi di Indonesia adalah 0,76%. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012).

Penilaian terapi 130 pasien ini kemudian dilakukan dengan mengelompokkan obat yang digunakan yang sesuai dengan kriteria inklusi dengan jumlah penggunaan obat sebanyak 549 obat selama 4 bulan masa penelitian yaitu bulan Mei-Agustus 2018 di RSUP Fatmawati. Jumlah obat yang

dianalisis sebanyak 549 obat dengan 408 obat digunakan secara *on-label* dan 141 obat *off-label*. Jumlah ini menunjukkan bahwa penggunaan obat sesuai yang tertera pada label masih mendominasi pola penggunaan obat. Obat yang paling banyak digunakan adalah dari golongan antibiotik (280 Obat) dan yang paling rendah penggunaannya adalah golongan vitamin (1 obat). Hal ini sesuai dengan diagnosis yang paling tinggi terjadi yaitu kejadian infeksi.

Penggunaan obat sejumlah 549 obat terdapat 141 penggunaan obat secara *off-label* (Tabel 1). Obat *off-label* terbagi menjadi beberapa kategori yaitu *off-label* indikasi, *off-label* usia, *off-label* dosis, dan *off-label* kontraindikasi. Berdasarkan kategori penggunaan obat *off-label*, kategori paling banyak jumlahnya penggunaannya adalah kategori *off-label* indikasi yaitu 104 penggunaan obat. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang meneliti penggunaan obat *off-label* pada pasien anak rawat jalan di RSUP Fatmawati, penggunaan *off-label* terbesar yaitu pada penggunaan *off-label* usia yaitu sebesar 64% (Hadriantanella, 2015). Hal ini dapat terjadi karena penggunaan obat antibiotik yang merupakan penggunaan obat tertinggi banyak yang masuk ke dalam kategori *off-label* indikasi karena penggunaannya tidak sesuai dengan indikasi yang tercantum dalam label.

Tabel 1. Kategori obat *off-label* dan jumlahnya

Kategori <i>Off-Label</i>	Jumlah	Persentase dari jumlah seluruh obat (%)	Persentase dari jumlah obat <i>Off-label</i> (%)
Indikasi	104	19	76
Usia	22	4	16
Dosis	8	1	6
KI	7	1	5
Rute Administrasi	0	0	0
Total	141	25	100

Sebanyak 130 pasien terdapat 6 pasien yang mengalami reaksi obat tidak dikehendaki (Tabel 2). Terdapat 4 obat *off-label* yang menimbulkan reaksi obat berhasil diketahui ini berdasarkan dari catatan rekam medis pasien yang melaporkan adanya kondisi klinis pasien

tidak dikehendaki sedangkan dari penggunaan obat *on-label* terdapat 2 obat yang menimbulkan reaksi obat tidak dikehendaki. ROTD yang merupakan suatu reaksi obat tidak dikehendaki.

Tabel 2. Reaksi Obat Tidak Dikehendaki pada Pasien

ROTD	Obat yang dicurigai	Kategori ROTD (WHO-UMC)	Jumlah
Reaksi Hipersensitifitas (ruam kemerahan dan bentol pada kulit)	Amoxyclav (<i>off-label</i> dosis) Seftriakson (<i>off-label</i> indikasi) Asam Valproat (<i>off-label</i> usia)	<i>Possible</i> <i>Possible</i> <i>Possible</i>	3
Gastrointestinal (rasa tidak nyaman, kembung)	Metronidazole (<i>on-label</i>)	<i>Possible</i>	2
Edema pada kaki	Asam Valproat (<i>off-label</i> usia)	<i>Possible</i>	1
Total			6

Hasil uji kai kuadrat juga menunjukkan pemberian obat off- label memiliki risiko untuk terjadinya ROTD 5,787 (Relative Risk=5,787) atau 5 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien

yang mendapatkan obat *on-label* (Tabel 3). Untuk selang kepercayaannya (95% Confidence Interval) didapat 1,072-31,256 yang pada selang kepercayaan ini tidak mengandung nilai relative risk 1

sehingga menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan obat *off-label/on-label* pada taraf signifikansi 5 % (Tabel 3).

P value <0,05 ada hubungan antara jumlah pemberian obat *on-label/off-label* dengan terjadinya ROTD.

Tabel 3. Hasil uji kai-kuadrat untuk mengetahui hubungan antara jenis obat *on-label* dan *off-label* dengan terjadinya ROTD

Obat	ROTD		Jumlah	P value	RR	95% Confidence Interval
	Terjadi	Tidak Terjadi				
<i>Off Label</i>	4	137	141	0,021	5,787	1,072- 31,256
<i>On Label</i>	2	406	408			

Penelitian sejenis menyebutkan obat-obatan *off-label* dan tidak berlisensi lebih mungkin terlibat dalam suatu ROTD dari obat *on-label* (Relative Risk 1,67, 95% CI 1,38, 2,02, P <0,001). Ada peningkatan 23% risiko terjadinya ROTD (95% CI 1,10, 1,36, P <0,001) dengan setiap penambahan obat *off-label* (Borges, 2013).

Penelitian lain melibatkan sampel 1419 anak sebanyak 42% pasien

terpapar setidaknya satu resep obat *off-label*. Insiden ROTD adalah 1,41% (95% CI 0,79, 2,11). Penggunaan obat *off-label* secara bermakna dikaitkan dengan terjadinya ROTD (risiko relatif 3,44; 95% CI 1,26, 9,38), terutama ketika *off-label* indikasi (risiko relatif 4,42; 95% CI 1,60,12.25) (Bellis, 2013). Penelitian menunjukkan terdapat peningkatan risiko ROTD terkait penggunaan obat *off-label*.

Tabel 4. Hasil uji kai-kuadrat untuk mengetahui hubungan antara pasien yang mendapatkan obat *off-label* dan *on-label* dengan terjadinya ROTD

Pasien yang mendapatkan	ROTD		Jumlah	P value	RR	95% Confidence Interval
	Terjadi	Tidak Terjadi				
<i>Off-label</i>	4	82	86	0,978	1,023	0,195-5,371
<i>On-label</i>	2	42	44			

Hasil uji kai kuadrat untuk mengetahui hubungan antara pasien yang mendapatkan obat *off-label* dan *on-label* dengan terjadinya ROTD menunjukkan pemberian obat *off-label* memiliki risiko untuk terjadinya ROTD 1,023 (*Relative Risk*= 1,023) yang artinya pasien yang mendapatkan obat *off-label* memiliki risiko yang sama atau sedikit lebih berisiko mengalami suatu ROTD (Tabel 4). Untuk selang kepercayaannya (95% *Confidence Interval*) didapat 0,195-5,371 yang pada selang kepercayaan ini mengandung nilai *relative risk* 1 sehingga menunjukan tidak adanya hubungan antara pasien yang mendapatkan obat *off-label* dan *on-label* dengan terjadinya ROTD. Risiko reaksi obat tidak dikehendaki yang terjadi antara pemberian obat secara *off-label* dan *on-label* per jenis obat dan per pasien dapat berbeda karena dalam analisis per pasien terdapat faktor perancu dari kondisi pasien yang juga dapat mempengaruhi munculnya ROTD seperti faktor usia, berat badan, dan jumlah obat yang didapatkan per pasien sehingga dalam analisis reaksi obat tidak dikehendaki yang terjadi antara pemberian obat secara *off-label* dan *on-label* per pasien tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan.

Sebanyak 130 pasien terdapat 6 pasien yang mengalami reaksi obat tidak dikehendaki. Sebuah studi menemukan bahwa reaksi obat tidak dikehendaki adalah masalah terkait obat yang paling umum dan juga sering dikaitkan dengan penggunaan obat *off-label* (Kimland, 2007). Terdapat 4 obat *off-label* yang

menimbulkan reaksi obat tidak dikehendaki sedangkan dari penggunaan obat *on-label* terdapat 2 obat yang menimbulkan reaksi obat tidak dikehendaki. ROTD yang berhasil diketahui ini berdasarkan dari catatan rekam medis pasien yang melaporkan adanya kondisi klinis pasien yang merupakan suatu reaksi obat tidak dikehendaki.

Penggunaan obat *off-label* dan *on-label* untuk setiap pasien berbeda jumlahnya, dapat dilihat perbandingan jumlah penggunaan obat *off-label* dan *on-label* pada setiap pasien dan dihubungkan dengan munculnya ROTD. Dari nilai *p value* menunjukkan nilai lebih dari 0,05 ($p=0,978$) sehingga dapat disimpulkan jumlah penggunaan obat *off-label* dan *on-label* pada masing-masing pasien tidak memiliki hubungan dengan munculnya ROTD. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Saiyed, Lalwani, dan Rana pada tahun 2015 yang menunjukkan jumlah penggunaan obat *off-label* dan *on-label* memiliki hubungan dengan munculnya ROTD (Saiyed, Lalwani, & Rana, 2015). Hal ini dapat disebabkan karena kurang banyaknya jumlah sampel pasien yang diambil sehingga belum terlihat hubungan jumlah penggunaan obat *off-label* dan *on-label* per pasien memiliki hubungan dengan munculnya ROTD.

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dan variabel perancu terhadap variabel terikat (ROTD). Pertama, variabel bebas dan variabel perancu dianalisis

hubungan menggunakan Chi-Square, variabel dengan $p < 0,25$ dan variabel yang mempengaruhi variabel terikat menurut literatur lanjut ke tahap berikutnya. Kedua, variabel yang lolos seleksi dianalisis menggunakan *Binary Logistic Regression* metode *Backward Likelihood Ratio* (LR), variabel dengan $p < 0,05$ merupakan variabel yang paling mempengaruhi variabel terikat. Metode Backward LR memungkinkan analisis memasukkan semua variabel yang bermakna pada uji bivariat, kemudian mengeliminasi satu persatu hingga hanya tersisa variabel yang bermakna. Pada tabel 5 merupakan hasil seleksi analisis bivariat untuk variabel bebas dan perancu. Hasil seleksi bivariat semua variabel menghasilkan $p \text{ value} < 0,25$ yaitu usia, berat badan, dan jumlah obat per pasien sehingga dapat diteruskan ke analisis multivariat.

Tabel 5. Hasil seleksi bivariat

Variabel	P value
Jenis Kelamin	0,705
Usia	0,02
Berat Badan	0,086
Jumlah Obat per Pasien	0,008
Jumlah Pasien yang mendapatkan Obat Off-label dan On-label	0,978

Dari analisis multivariat menunjukkan variabel yang berhubungan bermakna dengan kejadian ROTD adalah variabel usia ($p < 0,05$) sedangkan variabel jumlah obat sebagai variabel pengontrol (Tabel 6). Semua obat dapat memiliki risiko ROTD, tetapi tidak semua pasien mengalami tingkat dan jenis ROTD yang sama. Usia merupakan faktor yang sangat penting yang mempengaruhi terjadinya ROTD.

Tabel 6. Analisis multivariat pengaruh variabel perancu terhadap munculnya ROTD

			95% C.I.for EXP(B)			
			P value	OR	Lower	Upper
Step 1 ^a	Usia		,137	,216	,029	1,627
	Jumlah Obat		,076	,404	,148	1,101
	Berat Badan		,782	,768	,118	5,000
	Jumlah Pasien yang mendapatkan Obat <i>Off-label</i> dan <i>On-label</i>		,613	,607	,088	4,200
Step 2 ^a	Usia		,042	,183	,036	,940
	Jumlah Obat		,078	,415	,156	1,105
	Jumlah Pasien yang mendapatkan Obat <i>Off-label</i> dan <i>On-label</i>		,573	,579	,086	3,878
Step 3 ^a	Usia		,043	,181	,035	,945
	Jumlah Obat		,086	,441	,174	1,122

Strategi pencegahan ROTD harus menargetkan tahap pemantauan dari farmasi. Pasien lansia dan anak-anak secara khusus rentan terhadap ROTD karena obat cenderung tidak

diujikan ekstensif di kelompok usia ini, dan penyerapan obat dan metabolisme lebih bervariasi dan kurang dapat diprediksi pada kedua kelompok ini. Diperlukan upaya untuk memprediksi

dan mencegah terjadinya ROTD pada anak-anak. Bayi dan anak-anak yang sangat muda berisiko tinggi terjadi ROTD karena kapasitas untuk memetabolisme obat tidak sepenuhnya dievaluasi (Alomar, 2013).

Penggunaan obat *off-label* tidak selalu berarti kurangnya bukti untuk mendukung penggunaannya. Kurangnya regulasi dan bukti menunjukkan keamanan obat membuat penggunaan obat *off-label* masih menjadi permasalahan. Penggunaan obat *off-label* ini dapat dipertimbangkan jika penelitian lebih lanjut membuktikan manfaat yang diberikan lebih besar dari risikonya.

Kesimpulan

Pemberian obat secara *off-label* dan *on-label* per jenis obat memiliki risiko untuk terjadinya ROTD 5 kali lebih besar (Relative Risk=5,787) dibandingkan dengan pemberian obat *on-label*. Sedangkan pemberian obat secara *off-label* dan *on-label* per pasien adalah 1,023 (Relative Risk= 1,023) yang artinya pasien yang mendapatkan obat *off-label* memiliki risiko yang sama atau kemungkinannya sedikit untuk lebih berisiko mengalami suatu ROTD.

Terdapat hubungan antara pemberian obat secara *off-label* dan *on-label* per jenis obat dengan terjadinya ROTD pada taraf signifikansi 5 % (95% CI 1,072- 31,25) dan tidak adanya hubungan antara pasien yang mendapatkan obat *off-label* dan *on-label* dengan terjadinya ROTD.

Daftar Pustaka

- Andrade, P. H. S., Santos, A. da S., Souza, C. A. S., Lobo, I. M. F., & da Silva, W. B. (2017). Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety Review*, 8(6), 199–210. <https://doi.org/doi.org/10.1177/2042098617702615>
- Andrade C. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jul;76(7):e857-61. [PubMed]
- Bellis, J. R., Kirkham, J. J., Nunn, A. J., & Pirmohamed, M. (2013). Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children : a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *The British Pharmacological Society, Br J Clin*, 545–553. <https://doi.org/10.1111/bcp.12222>
- Borges, A. P. de S., Campos, M. S. de A., & Pereira, L. R. L. (2013). Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children : Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm*, 35, 425–431. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9755-2>
- Dai M, Ming J, Cai M, Liu J, Yang C, Wan X, Xu Z. IGESS: a statistical approach to integrating individual-level genotype data and summary statistics in genome-wide association studies. *Bioinformatics*. 2017 Sep 15;33(18):2882-2889. [PMC free article] [PubMed]
- Departemen Kesehatan RI. (2009). Pedoman Pelayanan

- Kefarmasian untuk Pasien
Pediatri. Jakarta: Departemen
Kesehatan RI
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan
Klinik Ditjen Bina Kefarmasian
dan Alat Kesehatan Departemen
Kesehatan. (2006).
Pharmaceutical Care Untuk
Penyakit Hipertensi. . Jakarta:
Departemen Kesehatan RI
- Franco, V., Paola, M., Giuseppe, C.,
Giovambattista, C., Andrea, C.,
Giuliana, G., ... Neve, L. (2014).
Off-Label Prescribing of
Antiepileptic Drugs in
Pharmacoresistant Epilepsy : A
Cross-Sectional Drug Utilization
Study of Tertiary Care Centers in
Italy. *CNS Drugs*, 28, 939–949.
<https://doi.org/10.1007/s40263-014-0189-8>
- Grondin, S. C., & Schieman, C. (2011).
Evidence-Based Medicine :
Levels of Evidence and
Evaluation Systems. M.K.
Ferguson (Ed.), *Difficult
Decisions in Thoracic Surgery*,
13–20.
<https://doi.org/10.1007/978-1-84996-492-0>
- Hadriantanello, I. N. (2015). Penggunaan
Obat Off-Label Pada Pasien Usia
0 Sampai 2 Tahun di Rumah Sakit
Umum Pusat Fatmawati Periode
Maret 2015. Fakultas Farmasi
Universitas Indonesia.
- Horen, B., Montastruc, J. L., & Lapeyre-
Mestre, M. (2002). Adverse drug
reactions and off-label drug use
in paediatric outpatients. *British
Journal of Clinical
Pharmacology*, 54(6), 665–670.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.t01-3-01689.x>
- Kementerian Kesehatan Republik
Indonesia. (2012). Modul
Tatalaksana Standar
Pneumonia. Jakarta:
Kementerian Kesehatan
Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik
Indonesia. (2011). Pedoman
visite. Jakarta: Kementerian
Kesehatan RI
- Kementerian Kesehatan Republik
Indonesia. (2011). Standar
Antropometri {enilaian Status
Gizi Anak. Jakarta: Kementerian
Kesehatan RI.
- Kimland, E. (2006). Off-label drug
treatment and related problems
in children.
- Kimland, E., Bergman, U., & Lindemalm,
S. (2007). Drug related problems
and off-label drug treatment in
children as seen at a drug
information centre. *Eur J
Pediatr*, 166, 527–532.
<https://doi.org/10.1007/s00431-006-0385-8>
- Kimland, E., & Odland, V. (2009). Off-
Label Drug Use in Pediatric
Patients. *Clinical Pharmacology
& Therapeutics*, 91(5), 796–801.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26>
- Lin, S. T., Chen, C. S., Yen, C. F., Tse, J. H.,
& Wang, S. Y. (2009). Valproate-
related peripheral oedema: A
manageable but probably
neglected condition.
*International Journal of
Neuropsychopharmacology*,
12(7), 991–993.
<https://doi.org/10.1017/S1461145709000509>
- Lu, H., Rosenbaum, S., & Island, R.
(2014). Developmental
Pharmacokinetics in Pediatric
Populations. *J Pediatr Pharmacol
Ther*, 19(4), 262–276.
- Masic, I., Miokovic, M., & Muhamedagic,
B. (2008). Evidence Based
Medicine – New Approaches and

- Challenges. Professional Paper, 16(4), 219–225.
<https://doi.org/10.5455/aim.2008.16.219-225>
- Mil, J. W. F. Van, Westerlund, L. O. T., Hersberger, K. E., & Schaefer, M. A. (2004). Drug-Related Problem Classification Systems. The Annals of Pharmacotherapy, 38, 859–867.
<https://doi.org/10.1345/aph.1D182>
- NSW Therapeutic Advisory. (2003). Off-Label Use of Registered Medicines and Use of Medicines under the Personal Importation Scheme in NSW Public Hospitals, (September), 1–26.
- Pharmaceutical Care Network Europe. (2017). Classification for Drug related problems V8.02.
- Priyadharsini, R., Surendiran, A., & Sahoo, F. K. (2018). A study of adverse drug reactions in pediatric patients Abstract Aim : Materials and Methods : Results : Conclusions :, 1–5.
- Radley, D. C., Finkelstein, S. N., & Stafford, R. S. (2006). Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. American Medical Association, 166.
- Saiyed, M. M., Lalwani, T., & Rana, D. (2015). Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. International Journal of Risk and Safety in Medicine, 27(1), 45–53.
<https://doi.org/10.3233/JRS-150642>
- Surahman, Rachmat, M., & Sudibyo Supardi. (2016). Metodologi Penelitian. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. Mayo Clin Proc., 87(10), 982–990.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.01>