
Pereseapan Obat-obat *Off-Label* pada Pasien Anak Usia 0 Hingga 2 Tahun di Apotek Kota Bandung

Ami A. Pratiwi,¹ Miski A. Khairinnisa,¹ Sofa D. Alfian,¹ Akhmad Priyadi,²
Ivan S. Pradipta,¹ Rizky Abdulah¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Akademi Farmasi Bumi Siliwangi, Bandung, Indonesia

Abstrak

Obat *off-label* merupakan obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh izin edar serta dosis, umur pasien, dan rute pemberian yang tidak sesuai. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui persentase jumlah resep pasien dokter spesialis anak yang mengandung obat *off-label* pada pasien anak usia 0 hingga 2 tahun di Apotek Kota Bandung serta mengetahui pola penggunaannya melalui studi observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Identifikasi obat yang diresepkan termasuk kategori *off-label* atau tidak berdasarkan Pediatric Dosage Handbook 2007, Drug Information Handbook (DIH) 2012, British National Formulary (BNF) 2009, MIMS USA 2013, MIMS Indonesia 2013, dan ISO 2012–2013. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh 542 lembar resep *off-label* (19,77%) dari 2741 total lembar resep, serta sebanyak 699 (7,89%) item obat *off-label* dari 8861 obat, dengan persentase kategori *off-label* usia 70,53%, *off-label* dosis 19,74% dan *off-label* kontraindikasi 9,73%. Penelitian ini menunjukkan bahwa potensi pereseapan obat *off-label* di apotek di Kota Bandung pada tahun 2012 tinggi sehingga perlu pemilihan obat yang tepat serta pengawasan dalam penggunaan obat pada anak.

Kata kunci: Obat *off-label*, pediatri, pereseapan, Bandung

The Prescription of Off-Label Drugs towards 0–2 Years Old Pediatric Patients in Community Pharmacy in Bandung City

Abstract

Off-label drug is a drug which is not prescribed in accordance with official drug information, including patient age, drug indications didn't match with the marketing authorization, dosage and route of administration are not appropriate. This study was conducted to determine the percentage of patients pediatrician who prescribed with containing drugs off-label in pediatric patients aged 0 to 2 years at pharmacy in Bandung and determine the pattern of use through an observational study with retrospective data collection. Identification of medications that are prescribed off-label category or not based on the Pediatric Dosage Handbook 2007, Drug Information Handbook (DIH) in 2012, the British National Formulary (BNF) in 2009, MIMS USA 2013, MIMS Indonesia in 2013, and ISO 2012–2013. Based on the results obtained 542 pieces of off-label prescriptions (19.77%) of the 2741 total pieces recipes, as well as 699 (7.89%) of off-label drug items from 8861 drug, the percentage of off-label age category 70.53 %, off-label doses of 19.74% and off-label contraindication 9.73%. The results of this study indicate that the uses of off-label drugs for children is high at Pharmacy in Bandung. This study is expected to be basic consideration in examining the efficacy and safety in off-label drug uses for children aged 0 to 2 years.

Key words: Off-label drug, pediatric, prescription, Bandung

Korespondensi: Ami Amalia Pratiwi S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, email: ami.amalia.pratiwi@gmail.com

Pendahuluan

Penggunaan obat *off-label* pada anak terjadi karena tidak lengkapnya data farmakokinetik, farmakodinamik, dan efek samping dari suatu obat karena penelitian klinik pada anak cukup sulit dan tidak sesuai dengan etika dan moral penelitian.¹⁻⁴ Kurangnya penelitian terhadap suatu obat akan memengaruhi hasil yang diharapkan dari obat tersebut, khususnya pada anak. Oleh karena itu, pemberian obat pada anak didasarkan pada data penelitian obat pada orang dewasa yang sudah ada. Anak-anak memiliki daya metabolisme yang berbeda dengan orang dewasa sehingga respon terhadap obat juga kemungkinan berbeda.

Sejumlah negara maju telah meningkatkan keamanan dan efikasi dari penggunaan obat pada pasien bayi dan anak. Namun demikian tetap ditemukan prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pediatri di sejumlah negara di Eropa, Asia, Afrika, Amerika Serikat dan Amerika Selatan baik pada pasien pediatri rawat inap maupun pasien rawat jalan.⁵⁻⁹ Adapun di negara-negara berkembang dengan perbedaan etika, ekonomi, dan hukum, upaya untuk memastikan resep obat yang aman dan efektif untuk pasien pediatri masih terhambat.

Data yang diperoleh dari observasi di Paris, Perancis pada 95 fasilitas pediatrik dengan target usia dibawah 15 tahun dan dilaksanakan pada 1 hari menunjukkan bahwa telah terjadi 29% kasus *off-label* pada 2522 resep yang diberikan pada 989 pasien anak dan sebanyak 550 pasien anak (56%) menerima resep *off-label*.¹⁰ Observasi pada rumah sakit anak di Belanda menunjukkan bahwa dari 2139 resep untuk 238 pasien dengan rentang usia dari lahir sampai 17 tahun ditemukan 390 resep (18%) yang merupakan kasus *off-label*.⁸

Suatu studi di Swedia melalui analisis pelaporan spontan menyatakan sebanyak 112

pasien mengalami efek samping dan 32% diantaranya merupakan kejadian yang serius. Besarnya penggunaan obat *off-label* yaitu 42,4% dan berkaitan dengan timbulnya efek samping yang serius yang sebagian besar disebabkan *off-label* kategori dosis dan usia.²

Data dari penelitian di *Neonatal Intensive Care Units* (NICU), Bari University Hospital, Milan, periode 1 Juli hingga 31 Agustus 2004, pada 176 resep untuk 61 jenis obat yang diberikan pada *newborn infant*, terdapat 22,7% kasus *off-label*. Observasi pada 17 NICU di Turki dari 1315 resep untuk 464 neonatus terdapat 62,3% kasus *off-label*.⁹

Dalam suatu studi terhadap anak yang dirawat di Karolinska University Children Hospital Huddinge di Swedia, ditemukan efek samping yang terjadi sebanyak 112 dari 2881 obat yang diresepkan. Adapun 95 dari 1574 obat yang diresepkan atau sekitar 6% termasuk kategori peresepan obat *off-label* yang jika dilihat dari keseluruhan resep terdapat 35% obat yang termasuk kategori *off-label*. Profil efek samping obat pada anak yang dilaporkan didominasi oleh obat antiinfeksi, antiasma, dan reaksi saluran pencernaan. Obat-obatan tersebut digunakan untuk mengobati penyakit yang pada umumnya banyak terjadi pada anak.¹¹

Sampai saat ini, penelitian mengenai penggunaan obat *off-label* di Indonesia, khususnya di Kota Bandung belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, perlu dilakukan evaluasi peresepan obat *off-label* di salah satu apotek di Kota Bandung.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif. Data diperoleh dari resep yang berasal dari 14 Apotek Kimia Farma di Kota Bandung selama tahun 2012. Kriteria inklusi subjek penelitian meliputi resep lengkap dari dokter spesialis anak untuk

pasien usia 0 hingga 2 tahun periode Januari hingga Desember 2012. Resep dengan data-data pasien yang tidak dapat ditelusuri dieksklusikan dari penelitian ini.

Penggolongan obat dilakukan berdasarkan *Anatomical Therapeutical Chemical*. Obat yang digunakan dikelompokkan berdasarkan *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC), yaitu sistem klasifikasi yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini dikontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHOCC). Penggolongan obat berdasarkan ATC dilakukan berdasarkan ATC/DDD Indeks yang terdapat di website resmi WHOCC (*whocc.no/atc_ddd_index/*). Obat atau vitamin yang hanya ada di Indonesia diklasifikasikan berdasarkan MIMS Indonesia 2013 dan ISO 2012–2013.

Identifikasi pola persepsan obat *off-label* dilakukan dengan memeriksa obat-obatan yang diresepkan dengan parameter tidak tepat dosis, usia, rute pemberian, dan kontraindikasi. Identifikasi ini mengacu pada Drug Information Handbook (DIH) tahun 2012, British National Formulary (BNF) Children tahun 2009, Pediatric Dosage Handbook tahun 2007, MIMS USA tahun 2013, MIMS Indonesia tahun 2013, dan ISO tahun 2012–2013.

Hasil

Populasi Penelitian

Selama periode penelitian terdapat 10.798 (3,7%) resep dokter spesialis anak dengan total keseluruhan 288.197 resep di 14 Apotek Kimia Farma Kota Bandung.

Subjek Penelitian

Diperoleh lembar resep dokter spesialis anak sebanyak 10.798 dengan 2.741 (25,4%) lembar resep yang termasuk ke dalam kriteria inklusi, yaitu resep dokter spesialis anak untuk usia 0 hingga 2 tahun. Prevalensi resep

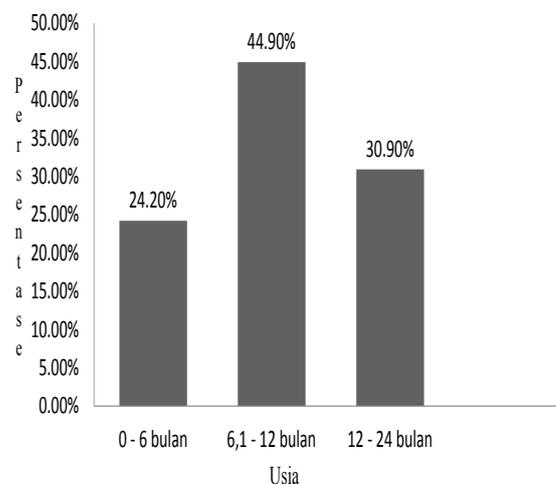
yang diberikan kepada pasien usia 0 hingga 2 tahun dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil perbandingan ini menunjukkan bahwa pasien dengan rentang usia 6,1 hingga 12 bulan lebih banyak menerima resep dokter spesialis anak dibandingkan dengan rentang usia yang lain.

Pola Penggunaan Obat

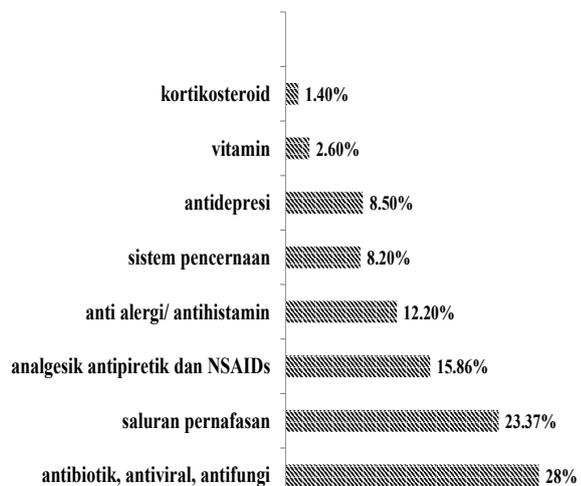
Diperoleh sebanyak 8.861 total persepsan obat dari 2.741 lembar resep yang dapat diklasifikasikan ke dalam 8 golongan, yaitu golongan analgesik antipiretik dan NSAIDs, golongan antialergi atau antihistamin, golongan antidepresi, golongan antibiotik, antiviral, antifungi, golongan saluran pernapasan, golongan sistem pencernaan, golongan vitamin dan imunomodulator, serta golongan kortikosteroid. Persentase golongan obat yang diresepkan dapat dilihat pada Gambar 2.

Pembahasan

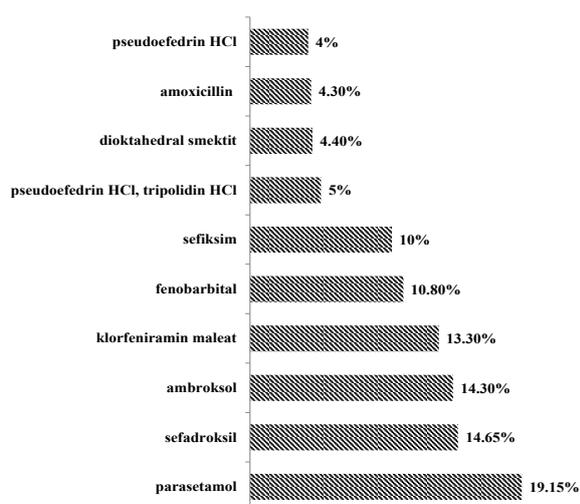
Data dari penelitian ini menunjukkan bahwa golongan obat antibiotik memiliki persentase persepsan paling banyak untuk anak usia 0 hingga 2 tahun, yaitu 28 % dibandingkan golongan lain.



Gambar 1 Pola Peresepan pada Pasien Usia 0–2 Tahun



Gambar 2 Penggunaan Obat Berdasarkan ATC



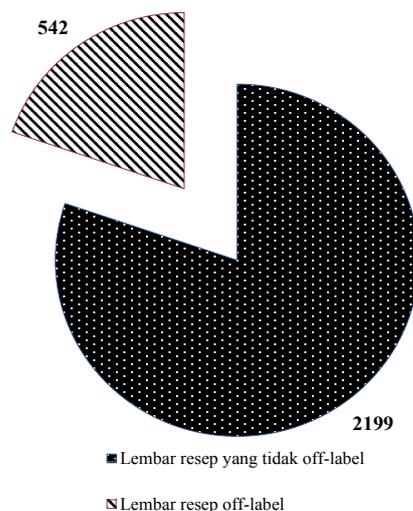
Gambar 3 Persentase Penggunaan Obat Terbanyak Diresepkan pada Anak Usia 0–2 Tahun di Apotek Kota Bandung

Dalam penelitian AMRIN study (*Antimicrobial Resistance in Indonesia*) di fasilitas kesehatan di Jawa Tengah persebaran antibiotik pada anak memiliki prevalensi tinggi yaitu 76%.¹² Untuk itu penggunaan antibiotik pada anak memerlukan perhatian khusus karena absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat termasuk antibiotik pada anak berbeda dengan orang dewasa, serta tingkat maturasi organ yang berbeda sehingga dapat terjadi perbedaan respon terapeutik dan efek sampingnya.¹³

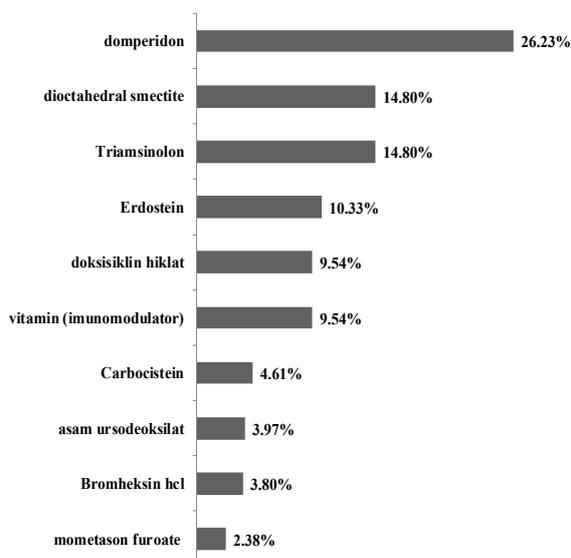
Meningkatnya prevalensi penggunaan alensi penggunaan antibiotik yang tidak rasional di bidang kesehatan terutama kesehatan anak merupakan penyebab timbulnya resistensi. Studi yang telah dilakukan di Indonesia selama 1990-2010 mengenai resistensi antibiotik diperoleh data bahwa resistensi terjadi hampir pada semua bakteri-bakteri patogen penting.

Hal tersebut merupakan dampak negatif dari pemakaian antibiotik yang irasional, dengan indikasi tidak jelas, dosis atau lama pemakaian tidak sesuai, cara pemakaian kurang tepat, status obat tidak jelas, serta pemakaian antibiotik secara berlebihan. Dampak lainnya dapat meningkatkan toksisitas dan efek

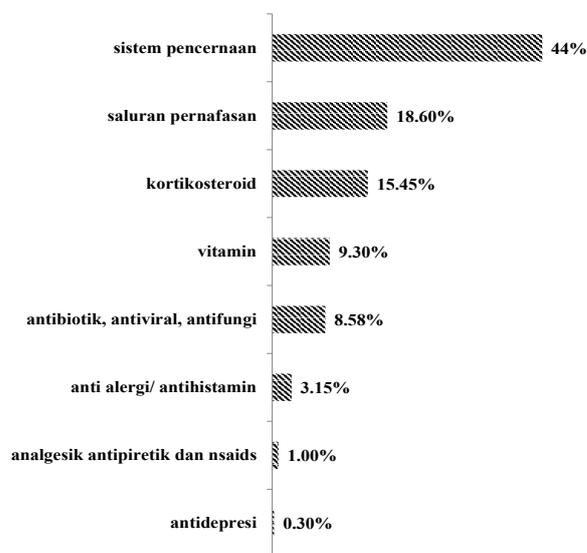
samping dari antibiotik tersebut.¹³ Oleh karena itu, diperlukan penggunaan antibiotik berdasarkan diagnosis yang tepat oleh tenaga medis profesional, monitoring, dan regulasi penggunaan antibiotik untuk meningkatkan penggunaannya secara rasional. Obat yang paling banyak diresepkan untuk anak pada usia 0 hingga 2 tahun dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3 Lembar Resep Tidak Off-label dengan Lembar Resep Off-label



Gambar 5 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* Terbanyak

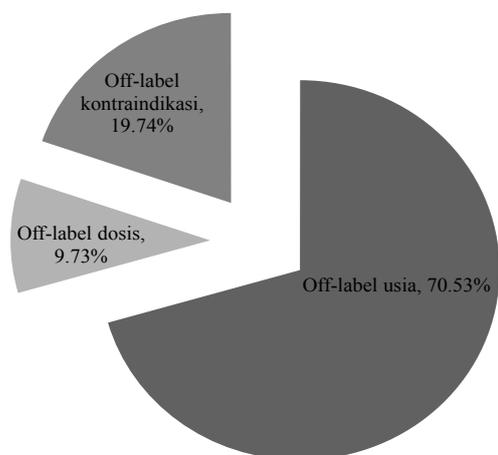


Gambar 6 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* Berdasarkan ATC

Pola penggunaan obat off-label

Dari 2.741 lembar resep, terdapat 542 lembar resep *off-label* (19,77%), dengan 699 (7,89%) peresepan obat *off-label* dari 8.861 obat. Peresepan obat *off-label* terbanyak dapat dilihat pada Gambar 5.

Sebanyak 699 obat *off-label* dikelompokkan berdasarkan ATC dan kategori obat *off-label* yaitu tidak tepat dosis, usia, kontraindikasi,



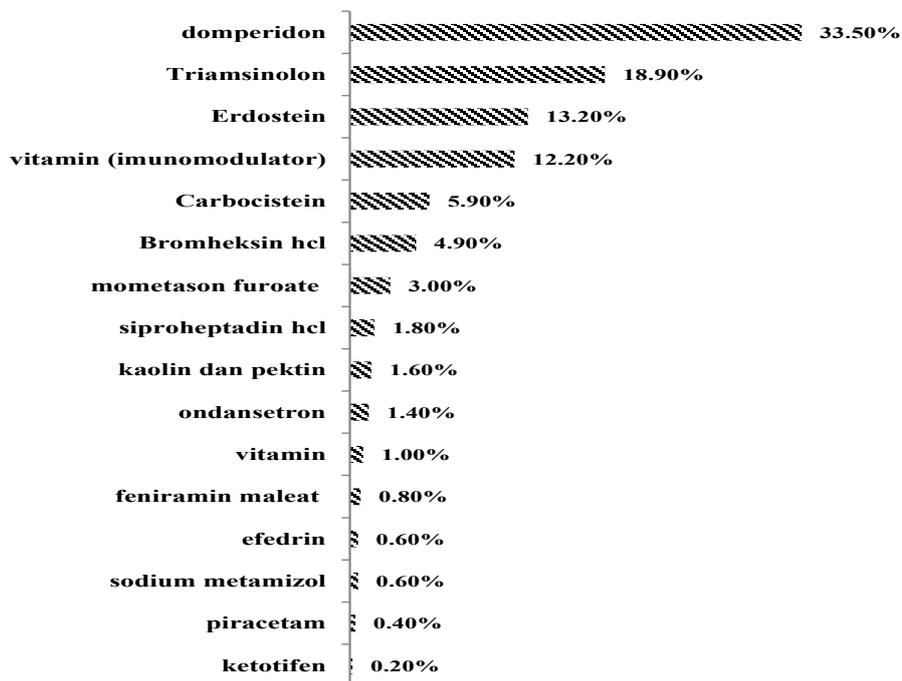
Gambar 7 Perbandingan Persentase Kategori Obat *Off-label* Usia, Dosis, dan Kontraindikasi

rute pemberian, dan indikasi. Pengelompokan obat *off-label* berdasarkan ATC dapat dilihat pada Gambar 6.

Kategori obat *off-label* yang memiliki persentase paling tinggi dalam penelitian ini yaitu golongan obat sistem pencernaan. Hal tersebut dapat diakibatkan kurangnya sediaan obat golongan sistem pencernaan yang khusus digunakan untuk anak usia 0 hingga 2 tahun atau pemberian dosis yang tidak tepat untuk anak. Hal ini dapat dilihat dari persentase item obat *off-label* usia dan *off-label* dosis tertinggi, yaitu obat golongan sistem pencernaan. Selain itu, obat yang dinyatakan *off-label* pada penelitian ini dapat dikategorikan menjadi *off-label* usia, *off-label* dosis, serta *off-label* kontraindikasi.

Off-label usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui. Beberapa obat tidak direkomendasikan diberikan pada anak.^{9,11} Pada penelitian ini obat yang termasuk kategori *off-label* usia antara lain domperidon, triamsinolon, erdostein, vitamin



Gambar 8 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* Usia

(immunomodulator), kaolin karbosistein, bromheksin HCl, mometason furoate, pektin, siproheptadin HCl, ondansetron, vitamin (suplemen makanan), feniramin hidrogen maleat, sodium metamizol, efedrin, piracetam, dan ketotifen.

Kategori *off-label* usia pada peresepan anak usia 0 hingga 2 tahun memiliki persentase lebih banyak dibandingkan dengan kategori *off-label* dosis dan *off-label* kontraindikasi. Hal tersebut dapat disebabkan kurangnya perhatian tenaga medis dalam pemilihan obat untuk anak ataupun belum ada alternatif obat lain yang dapat diresepkan pada anak dengan indikasi penyakit tertentu sehingga diresepkan secara *off-label*.

Berikut adalah obat-obat yang banyak digunakan sebagai obat *off-label* usia, yaitu:

a. Domperidon

Domperidon merupakan obat antiemetik untuk mengobati mual, muntah, dispepsia, dan refluks gastroesofagus.¹⁴ Domperidon belum disetujui penggunaannya oleh

FDA dalam peresepan pada anak usia dibawah 2 tahun dan anak dengan berat badan dibawah 35 kg.^{14,15} Efek samping domperidon yaitu reaksi ekstrapiramidal, galaktorea, ginekomastia, sembelit atau diare, kelelahan, ruam kulit, dan gatal-gatal.¹⁵ Meskipun domperidon memiliki profil frekuensi yang rendah dalam efek samping, saat ini tidak dianjurkan untuk anak usia kurang dari 2 tahun dengan gejala mual, muntah serta refluks gastroesofagus. Sampai saat ini belum ada penelitian yang dapat menyatakan dengan tegas antiemetik jenis apa yang paling efektif untuk anak terkait dengan infeksi gastrointestinal.¹⁶ Pada penelitian ini domperidon diresepkan dalam bentuk sediaan tablet, tetes mulut, dan sirup.

b. Triamsinolon

Triamsinolon yang ditemukan dalam observasi ini berupa tablet, krim dan pasta untuk gigi. Triamsinolon merupakan obat yang digunakan untuk asma *bronchial*.

Sediaan krim triamsinolon berfungsi untuk mengobati inflamasi pada kulit sedangkan sediaan pasta digunakan untuk mengobati lesi inflamasi pada mulut. Tidak ditemukan dosis yang diperuntukkan bagi anak usia dibawah 2 tahun.¹⁷

Pada neonatus, triamsinolon dalam sediaan krim mengandung benzil alkohol yang dapat mengakibatkan reaksi alergi, sediaan tablet yang mengandung natrium benzoat dapat mengakibatkan toksisitas fatal (*gasping syndrome*).¹⁷

c. Erdostein

Erdostein digunakan untuk pengobatan simtomatik bronkhitis kronis.¹⁸ Dalam British National Formulary, dosis erdostein hanya untuk dewasa dengan usia diatas 18 tahun.¹² Pada penelitian ini, erdostein diresepkan dalam bentuk kapsul dan sirup. Belum ditemukan efek negatif erdostein pada anak, adapun efek samping erdostein meliputi epigastralgia, mual, muntah, diare, spasmodik kolitis, sakit kepala.¹⁸

d. Vitamin (Imunomodulator)

Vitamin memiliki komposisi ekstrak echinaceae, Zn-pikolinat dan selenium sebagai suplemen untuk meningkatkan imunitas (imunomodulator). Dosis untuk vitamin ini tidak ditemukan bagi anak usia 0 hingga 2 tahun. Selenium sebagai salah satu komposisi dalam vitamin ini dosisnya tidak diperuntukkan FDA untuk anak usia dibawah 2 tahun.^{17,19} Pemberian imunomodulator yang berlebihan akan mengakibatkan alergi dan hipersensitivitas meningkat. Sampai saat ini belum ada penelitian pemakaian imunomodulator yang berlebihan.²⁰

e. Karbosistein

Karbosistein digunakan sebagai mukolitik yang berfungsi untuk mengurangi viskositas sputum (dahak). Obat ini tidak diperuntukkan bagi anak usia dibawah 2 tahun. Belum ditemukan penelitian tentang bahaya penggunaan karbosistein

pada anak. Efek samping karbosistein meliputi hipersensitifitas dan pendarahan gastrointestinal namun jarang.¹² Pada penelitian ini karbosistein banyak diresepkan dalam bentuk sediaan sirup.

f. Bromheksin HCl

Bromheksin HCl termasuk kategori obat mukolitik yang berfungsi untuk mengurangi viskositas sputum (dahak). Obat ini tidak diperuntukkan bagi anak usia dibawah 2 tahun. Hingga saat ini belum ditemukan penelitian tentang bahaya bromheksin HCl pada anak. Adapun efek samping bromheksin HCl meliputi gangguan gastrointestinal, sakit kepala, pusing, berkeringat dan ruam kulit.²¹ Pada penelitian ini bromheksin HCl lebih banyak diresepkan dalam bentuk sediaan eliksir.

g. Mometason Furoat

Mometason furoat pada penelitian ini diresepkan dalam bentuk sediaan topikal berupa krim dan salep. Mometason furoat dalam sediaan topikal diindikasikan untuk mengobati inflamasi pruritus terkait dermatosis yang responsif terhadap kortikosteroid. Zat aktif ini kurang aman digunakan untuk anak usia dibawah 2 tahun karena menyebabkan toksisitas sistemik. Oleh karena itu, obat ini tidak direkomendasikan penggunaannya.^{17,22}

h. Kaolin dan Pektin

Kaolin dan pektin merupakan antidiare adsorben yang dapat menyerap bakteri, berikatan dengan air di dalam usus sehingga dapat memperkeras feses.¹⁷ Kombinasi obat ini tidak direkomendasikan untuk anak dibawah 3 tahun karena dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan elektrolit dengan cara meningkatkan natrium dan mengurangi kalium dalam feses, terutama pada usia lanjut, anak-anak dan diare berat.^{17,23}

i. Siproheptadin HCl

Obat ini digunakan untuk mengatasi alergi

musiman, alergi karena makanan, serta rhinitis vasomotor. Keamanan dan efikasi obat golongan ini untuk anak usia dibawah 2 tahun belum diketahui. Efek samping siproheptadin HCl diantaranya meliputi sedasi, mengantuk, pusing, hipotensi, alergi, anemia, dan lain-lain.²⁴

j. Ondansetron

Kegunaan obat ini sama dengan siproheptadin HCl, yaitu untuk mengatasi alergi musiman, alergi karena makanan serta rhinitis vasomotor. Keamanan dan efikasi obat ini untuk anak usia dibawah 2 tahun belum diketahui.²⁵ Efek samping dari obat ondansetron sama dengan obat siproheptadin HCl.²⁵

k. Vitamin (Suplemen makanan)

Vitamin memiliki peran sebagai suplemen makanan dengan komposisi diantaranya kurkuminoid, fructo-oligosaccharide, DHA, *arachidonic acid*, vitamin B1, B2, B6, B12, β -carotene, dan pantothenol. Vitamin tidak diperuntukkan bagi anak dengan usia dibawah 4 tahun.²²

l. Feniramin Maleat

Feniramin maleat digunakan untuk pengobatan alergi dan alergi konjungtiva. Obat ini tidak diperuntukkan bagi anak.²⁵ Efek samping dari obat ini meliputi sedasi, reaksi hipersensitivitas, lesu, pusing, tinnitus, ketidakmampuan untuk konsentrasi, inkoordinasi, mudah marah, insomnia, dan tremor.³⁶

m. Natrium Metamizol

Sodium metamizol digunakan untuk sakit kepala, sakit gigi, pascacedera atau nyeri pascaoperasi, akut dan kronis akibat kejang otot. Sodium metamizol tidak dianjurkan penggunaannya pada anak dibawah 15 tahun.²² Efek samping dari sodium metamizol ini meliputi reaksi hipersensitivitas. Efek paling serius dari obat golongan ini adalah *shock* dan agranulositosis, dan leukopenia. serta trombositopenia.²²

n. Efedrin HCl

Efedrin HCl dapat digunakan sebagai agen adrenergik agonis, antiasma, dan bronkodilator. Efedrin tidak diperuntukkan bagi anak yang memiliki usia dibawah 2 tahun.^{17,22} Efek samping dari efedrin antara lain kecemasan, takikardia, tremor, mulut kering, hipertensi, aritmia jantung, gugup, insomnia, dan jantung berdebar.²²

o. Pirasetam

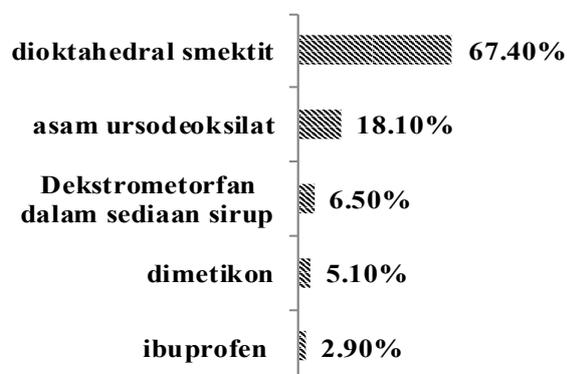
Pirasetam digunakan untuk pengobatan *cortical myoclonus*. Pirasetam tidak diperuntukkan bagi anak usia kurang dari 2 tahun. Efek samping dari piracetam diantaranya hiperkinesia, gugup, depresi, diare, ruam, sistem saraf pusat terganggu, insomnia, serta naiknya berat badan.^{12,22}

p. Ketotifen

Ketotifen lazim digunakan untuk penatalaksanaan penyakit alergi dan asma profilaksis. Ketotifen tidak disarankan untuk diberikan pada pasien anak dengan usia dibawah 3 tahun. Efek samping dari ketotifen antara lain sedasi, mengantuk, pusing, dan sistitis.²²

Off-label dosis

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan



Gambar 9 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* Dosis

dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis. Pada penelitian ini yang termasuk kategori obat *off-label* dosis yaitu dioktahedral smektit, asam ursodeoksilat, ibuprofen, dextromethorphan pada bentuk sediaan sirup, dan dimethikon yang dapat dilihat pada Gambar 9. Berikut obat-obatan yang termasuk *off-label* dosis:

a. Dioktahedral Smektit

Dioktahedral smektit termasuk golongan obat antidiare yang dapat digunakan untuk mengurangi hiperosmolaritas (peningkatan peristaltik).²⁶ Pada penelitian ini ditemukan bahwa penggunaan dioktahedral smektit untuk anak usia kurang dari 1 tahun dosisnya melebihi dosis yang tercantum di MIMS Indonesia. Dosis sediaan dengan zat aktif dioktahedral smektit ini 3–6 gram untuk anak usia 1 hingga 2 tahun perhari, dan 3 gram perhari untuk anak usia dibawah 1 tahun.²² Adapun dalam beberapa peresepan untuk anak usia dibawah 1 tahun diberikan dosis 3 gram 2 kali dalam satu hari. Efek samping dari dioktahedral smektit ini yaitu konstipasi.

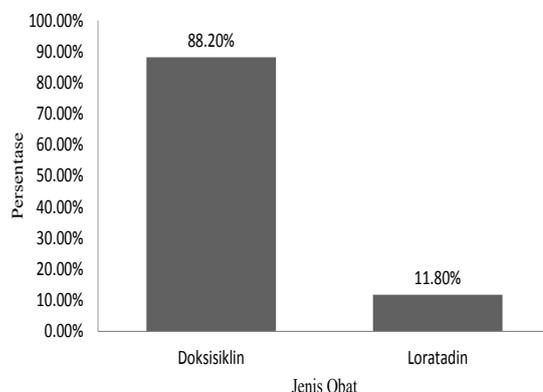
b. Asam Ursodeoksilat

Asam ursodeoksilat berperan untuk pencegahan batu empedu dengan cara menekan sintesis hati dan sekresi kolesterol serta menghambat penyerapan kolesterol di usus. Efek samping dari obat ini yaitu diare, mual muntah. Dosis penggunaan obat ini yaitu 8–10 mg perkilogram berat badan perhari dalam 2–3 dosis terbagi.²² Pada penelitian ini ditemukan pemberian asam ursodeoksilat dosisnya melebihi dosis yang telah ditetapkan. Dosis perhari untuk anak hingga 2 tahun dengan berat badan rata-rata 12 kg yaitu 120 mg, sedangkan berdasarkan peresepan obat ini diberikan sebanyak 2 kali sehari yang berarti anak tersebut mengonsumsi 500 mg perhari (1 kapsul 250 mg). Jacquemin *et al.*, melakukan penelitian mengenai

penggunaan asam ursodeoksilat pada anak-anak. Ditemukan bahwa asam ursodeoksilat menunjukkan efek baik bagi anak yang mengidap penyakit hepatosplenomegali dan pruritus dengan hasil tes hati normal dan mengurangi perlunya dilakukan transplantasi hati pada anak. Ia menganjurkan agar terapi asam ursodeoksilat ini perlu dipertimbangkan oleh tenaga medis dengan dosis yang sesuai untuk anak-anak.²² Robert *et al.*, dalam penelitiannya menyatakan bahwa dosis berlebih asam ursodeoksilat pada anak masih bisa ditoleransi namun tetap harus diawasi lagi sesuai dosis yang telah ditetapkan.²⁷

c. Ibuprofen

Ibuprofen digunakan untuk mengatasi demam, inflamasi, dan nyeri.²⁷ Pada penelitian ini ditemukan bahwa ibuprofen dalam bentuk sediaan suspensi diresepkan dengan dosis yang lebih banyak dari dosis yang telah ditetapkan. Anak dengan usia dibawah 6 bulan diresepkan ibuprofen 600 mg sehari padahal dosis seharusnya yaitu 35 mg perhari.¹⁷ Overdosis dari penggunaan ibuprofen ini diantaranya apnea, asidosis metabolik, koma, *nystagmus*, kejang, leukositosis dan gagal ginjal.²² Öker *et al.*, melakukan penelitian terhadap anak



Gambar 10 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* Kontraindikasi

yang diketahui diberi peresepan ibuprofen secara overdosis. Diperoleh hasil bahwa anak tersebut mengalami toksisitas yang serius dan dari hasil cek laboratorium anak tersebut mengidap asidosis metabolik.²²

d. Dekstromethorphan dalam sediaan sirup Dekstrometorphan adalah turunan dari levorphanol yang termasuk golongan antitusif.²² Pada penelitian ini dekstrometorphan ditemukan dalam sediaan sirup. Overdosis ringan dari dekstrometorphan dapat mengakibatkan takikardia, hipertensi, muntah, *mydriasis*, *diaphoresis*, *nystagmus*, euforia, dan kehilangan koordinasi motorik, sedangkan overdosis parah dapat mengakibatkan agitasi atau mengantuk.²²

e. Dimetikon

Sediaan suspensi dengan dimetikon ini digunakan sebagai antasida, *antiulcer*, dan agen anti refluks gastrointestinal. Dosis yang digunakan untuk anak yaitu 1 hingga 2 mg perkilogram berat badan. Namun ditemukan dalam penelitian ini dosis yang diberikan untuk anak sebesar 240 mg perhari yang jauh diatas dosis maksimal untuk usia 2 tahun, yaitu 24 mg. Dosis dimetion yang tinggi dan penggunaan dalam jangka waktu panjang perlu diawasi dalam peresepan dimetikon karena dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal.²²

Off-label kontraindikasi

Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya.⁹ Ditemukan 2 jenis obat yang termasuk *off-label* kontraindikasi, yaitu doksisisiklin dan loratadin. Pada MIMS USA tertulis bahwa kontraindikasi kedua obat ini tidak diperuntukkan bagi anak.^{29,30}

a. Doksisisiklin

Doksisisiklin merupakan antibiotik yang dapat digunakan untuk mengobati atau

mencegah infeksi yang terbukti atau diduga kuat disebabkan oleh bakteri yang rentan. Penggunaan doksisisiklin tidak dianjurkan pada anak dengan usia dibawah 8 tahun. Efek samping dari penggunaan obat ini adalah perubahan permanen pada warna gigi, hipoplaksia, iritasi lambung, nausea, mual muntah, hemolitik, trombositopenia, sindrom *Stevens-Johnson*, dan ubun-ubun menonjol pada bayi.²⁹ Pada anak yang tidak terinfeksi riketsia tidak dianjurkan untuk diberikan doksisisiklin.³⁰

b. Loratadin

Loratadin merupakan golongan antihistamin nonседatif. Efek samping loratadin meliputi kelelahan, sakit kepala, mual, dan mengantuk. Di dalam MIMS USA tercantum bahwa obat ini tidak boleh diberikan pada anak dengan usia dibawah 2 tahun.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan dari 2.741 total lembar resep pasien anak 0–2 tahun di 14 apotek di Kota Bandung selama tahun 2012 terdapat 19,77% resep *off-label* dan 7,89% permintaan obat *off-label* dari 8.861 permintaan obat yang diresepkan. Peresepan obat *off-label* yang teridentifikasi terdiri dari kategori *off-label* usia 70,53%, *off-label* dosis 19,74% dan *off-label* kontraindikasi 9,73%. Tingginya persentase peresepan obat *off-label* ini memerlukan pengawasan dan penelitian lebih lanjut mengenai keamanan penggunaan obat ini pada anak usia 0–2 tahun.

Daftar Pustaka

1. Brion F, Nunn, AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Pediatrica*. 2003; 92(4): 86–90.

2. Cuzzolin L, Zaccaron A, and Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2003; 17(1): 125–131.
3. Jong WT, Vulto AG, DeHoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, Van DAN. Survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pharmacy World and Science*. 2007; 29(4): 361–367.
4. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics*. 2011; 158(4): 549–554.
5. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Archives Pediatrics*. 2000; 7(2): 143–147.
6. Committee on Drugs. Unapproved uses of approved drugs: the physician, the package insert, and the Food and Drug Administration: subject review. *Pediatrics*. 1995; 98(1): 143–145.
7. Gravidov V, Lifskitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and “off label” medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Israel Medical Association Journal*. 2000; 2(1): 595–597.
8. Jong WT, Vulto AG, DeHoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, Van DAN. Unapproved and off label use of drugs in a children's hospital. *New England Journal Medicine*. 2000; 343(15): 1125.
9. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012; 34(1) 136–141.
10. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Archives Diseases Children*. 1999; 83(6): 502–505.
11. Horen B, Montrastuc JL, Mestre ML. Adverse drug reaction and off-label drug use in paediatric outpatients. *British Journal of Clinical Pharmacy*. 2002; 54(6): 665–670.
12. Hadi U, Duerink DU, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Werter S, Keuter M, et al. Survey of antibiotic use of individuals visiting public health care in Indonesia (AMRIN). *International Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12(6): 622–629.
13. Bueno SC, Stull TL. Antibacterial Agents in Pediatrics. *Infectious Diseases Clinics of North America*, 2009, 23(4): 865–880.
14. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 47th Edition. London: RPS Publishing; 2009.
15. Scott B. How effective is domperidone at reducing symptoms of gastro-oesophageal reflux in infants. *Archives Diseases Children*. 2012; 97(8): 752–755.
16. Albano F, Bruzesse E, Spagnuolo MI, De Marco G. Antiemetics for children with gastroenteritis: off-label but still on in clinical practice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 43(3): 402–404.
17. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 13th Edition. Ohio: Lexi-Comp Inc; 2007.
18. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulmonary Pharmacology Therapy*. 2010; 23(2): 135–144.
19. Corbo MD, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification. *Journal of American Academy Dermatology*. 2013; 69(4):

- 616–624.
20. Bulkina NV, Glybochko AP. Clinico-immunological estimation of application of immunomodulatory medicine in complex therapy of inflammatory periodontium diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009; 5:(2) 238–242.
 21. Prestridge A, Deterding RR. Diffuse lung disease in children. *Journal of Pediatrics*. 2010; 39(12): 777–783.
 22. MIMS USA. Drugs information, interaction, images, dosage and side effects. <http://www.mims.com/usa>. Diakses 15 Januari 2013.
 23. Lee KS, Kang DS, Yu J, Chang YP, Park WS. How to do in persistent diarrhea of children?: concepts and treatments of chronic diarrhea. *Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition*. 2012; 15(4): 229–236.
 24. Lehman JM, Blaiss MS. Selecting the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis. *Journal of Drugs*. 2006; 66(18): 2309–2319.
 25. Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacology Therapy*. 2013; 37(3): 289–303.
 26. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997; 25(3): 519–523.
 27. Robert G, Jennifer H, Richard C. Overdose of ursodiol in preterm infant is well tolerated. *Pediatric Emergency Care*. 2006; 22(8): 619.
 28. Öker, EE, Hermann L, Baum CR, Fentzke KM, Pharmd TS, Leikin JB. Serious toxicity in a young child due to ibuprofen. *Pediatric Emergency Care*. 2000; 7(7): 821–823.
 29. Segelnick SL, Weinberg MA. Recognizing doxycycline-induced esophageal ulcers in dental practice: a case report and review. *Journal of American Dentist Association*. 2008; 139(5): 581–585.
 30. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clinical Therapy*. 2005; 27(9): 1329–1342.