

Daya Terima Sediaan Puyer Racikan Obat Anti Tuberkulosis di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung

Widyastiwi, Ganthina Sugihartina, Indro Pamudjo

Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung, Bandung, Indonesia

Abstrak

Di berbagai rumah sakit di Indonesia, praktik peracikan Obat Anti Tuberkulosis-Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) untuk anak dalam bentuk sediaan puyer masih dilakukan sampai saat ini. Meskipun memiliki masalah pada stabilitas dan kualitas sediaan, praktik peracikan puyer OAT tetap dilakukan sebagai upaya individualisasi dosis dan memudahkan pemberian obat pada pasien anak, sehingga diharapkan mampu meningkatkan daya terima pasien terhadap OAT. Daya terima pasien terhadap obat memiliki dampak yang signifikan terhadap kepatuhan yang akhirnya memengaruhi keberhasilan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya terima sediaan puyer racikan OAT dan keberhasilannya di salah satu rumah sakit di Bandung dan dilakukan pada bulan Maret hingga November tahun 2015. Desain penelitian adalah potong lintang dan sampel diambil dengan cara *accidental sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien anak usia 0–14 tahun dengan diagnosis tuberkulosis dan menerima sediaan puyer racikan OAT. Data dikumpulkan melalui wawancara terpimpin menggunakan kuesioner tertutup yang tervalidasi dan reliabel mengenai penerimaan pasien ditinjau dari segi kepraktisan, rasa, dan bau obat. Responden adalah orang tua pasien anak sebanyak 50 orang. Hasil penelitian menunjukkan sediaan puyer racikan OAT diterima baik oleh 40,0% pasien, cukup diterima oleh 52,0% pasien, dan kurang diterima oleh 8% pasien. Faktor usia memengaruhi penerimaan pasien terhadap sediaan puyer racikan ($r=0.338$). Keberhasilan terapi dicapai oleh 94,6% pasien dengan lama pengobatan 6–9 bulan. Penelitian ini menghasilkan simpulan bahwa penggunaan sediaan puyer racikan dapat diterima baik oleh pasien dengan tingkat keberhasilan terapi yang tinggi. Sediaan puyer racikan merupakan bentuk sediaan yang disarankan untuk pasien anak karena dapat meningkatkan daya terima pasien anak terhadap OAT-KDT.

Kata kunci: Daya terima, keberhasilan terapi, Obat Anti Tuberkulosis, puyer racikan

Acceptability of Anti-Tuberculosis Compounded Medicines at a Hospital in Bandung

Abstract

Indonesian government has provided anti-TB drugs as a fixed-dose combination to eradicate tuberculosis. For pediatric patients with swallowing problems, compounded medicine is a common solution despite its stability and quality problems. Compounded medicine prescribing is intended to improve patient acceptability of medicine. Patient acceptability, especially in pediatric, will play a significant role to increase patient's adherence, and in a bigger picture, affect its efficacy. This study was aimed to determine the acceptability level of compounded medicines and its therapy outcomes at a hospital in Bandung. This study was conducted with a cross-sectional design using accidental sampling method. Inclusion criteria were pediatric patients aged 0–14 years who have diagnosed tuberculosis and received compounded medicines. Study was held in March until November 2015 at a hospital in Bandung. A valid and reliable questionnaire was provided as an instrument to interview respondents about practicality, taste, and a smell of medicines. Total of 50 patients' parent had participated in this study as respondent. The results showed that compounded medicine was acceptable by pediatric patients. Acceptability of compounded medicines was affected by age factor ($r=0.338$). Therapeutic success of compounded medicine was achieved by 94.6% of patients with 6–9 months duration of treatment. In conclusion, the use of compounded medicines are acceptable by patients with a satisfactory outcomes therapy.

Keywords: Acceptability, anti-tuberculosis drugs, compounded medicines, therapy outcomes

Korespondensi: Widyastiwi, M.Si., Apt., Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung, Bandung, Jawa Barat 40171, Indonesia, *email:* widyastiwi@gmail.com

Naskah diterima: 13 Januari 2016, Diterima untuk diterbitkan: 3 Mei 2017, Diterbitkan: 1 Juni 2017

Pendahuluan

Tuberkulosis anak masih menjadi masalah di banyak negara berkembang sampai saat ini. Penyakit TB setidaknya sudah menyerang 500.000 anak per tahun, dan 70.000 di antaranya meninggal.¹ Sesuai dengan tata laksana pengobatan tuberkulosis pada anak yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia, Obat Anti Tuberkulosis (OAT) untuk pasien anak diberikan dalam bentuk kombinasi minimal 3 macam obat yang harus dikonsumsi setiap hari selama waktu pengobatan 6–12 bulan. Untuk mempermudah pemberian OAT sehingga meningkatkan keteraturan minum obat, OAT disediakan dalam bentuk kombinasi dosis tetap dalam bentuk sediaan tablet ataupun kapsul.¹

Sediaan tablet Kombinasi Dosis Tetap (KDT) merupakan merupakan solusi umum yang diterima untuk mengobati TB anak. Namun, sulitnya individualisasi dosis dan kesulitan pasien untuk menelan tablet KDT yang tersedia di pasaran menyebabkan rumitnya pengobatan TB untuk anak.^{2,3} Beberapa penelitian terdahulu menyimpulkan bahwa bentuk sediaan menjadi salah satu masalah dalam pemberian obat pada anak.⁴ Sediaan untuk anak harus diformulasikan secara khusus untuk meningkatkan daya terima anak terhadap obat. Daya terima didefinisikan sebagai kemampuan dan kemauan pasien untuk menggunakan obat sehingga tercapai tujuan penggunaan. Daya terima pasien terhadap obat memiliki dampak yang signifikan terhadap kepatuhan yang akhirnya memengaruhi keberhasilan terapi.⁵

Di Indonesia, sampai saat ini peresepan OAT-KDT dalam bentuk sediaan puyer racikan masih dilakukan oleh tenaga medis meskipun sediaan puyer racikan telah diketahui memiliki banyak kelemahan terutama ditinjau dari sisi standar peracikan, stabilitas, kualitas sediaan.^{6,7} Peracikan puyer dilakukan karena formulasi khusus untuk

pasien anak, seperti sirup, belum disediakan oleh pemerintah,^{1,6} sehingga perlu dilakukan suatu upaya untuk meningkatkan daya terima pasien anak terhadap OAT, terutama pasien anak yang belum mampu menelan tablet OAT-KDT. Penelitian ini bertujuan untuk menggali informasi sejauh mana daya terima pasien anak terhadap sediaan puyer racikan OAT, faktor-faktor yang memengaruhi, serta keberhasilan terapinya, dengan hipotesis bahwa pasien anak menerima dengan baik sediaan puyer racikan dan dipengaruhi oleh faktor umur dan lamanya pengobatan TB yang telah dijalani.

Metode

Studi daya terima sediaan puyer racikan dilakukan dengan rancangan potong lintang dan dilaksanakan di salah satu rumah sakit yang rutin melakukan peresepan sediaan tersebut. Rancangan penelitian, protokol, dan draft *informed consent* tersebut telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Poltekkes Kemenkes Bandung nomor 76.1/KEPK-PKKB/06/2015. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien anak usia 0–14 tahun dengan diagnosis tuberkulosis dan menerima sediaan puyer racikan. Penelitian ini melibatkan sampel sebanyak 50 orang pasien yang dipilih secara *accidental sampling*, dengan orang tua pasien bertindak sebagai responden. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner tertutup yang dibuat oleh peneliti dan telah diuji validitas dan reliabilitasnya. Instrumen yang telah valid dan reliabel digunakan untuk mengukur penerimaan pasien terhadap sediaan puyer racikan dengan variabel rasa, bau, dan kepraktisan (kemudahan dalam pemberian).

Wawancara dilakukan di ruang tunggu IFRS setelah pasien sebelumnya diberikan penjelasan mengenai maksud penelitian dan bersedia menjadi responden dengan mengisi lembar *informed consent* yang telah disediakan. Jawaban responden kemudian

Tabel 1 Sebaran Data Pasien

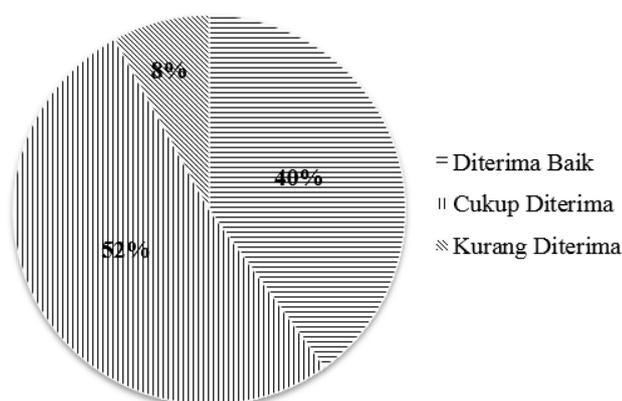
Demografi	Kelompok	Jumlah	Persentase
Usia	<5 Tahun	26	52,0
	5–14 Tahun	24	48,0
	Total	50	100,0
Jenis Kelamin	Laki-Laki	22	44,0
	Perempuan	28	56,0
	Total	50	100,0
Fase Pengobatan	Fase Intensif	25	50,0
	Fase Lanjutan	25	50,0
	Total	50	100,0

dikonversi ke dalam bentuk skor persentase sehingga dapat dihitung daya terima pasien terhadap sediaan puyer racikan. Sediaan puyer racikan dinyatakan diterima baik bila persentase penerimaan $\geq 76\%$, cukup diterima bila persentase penerimaan 56–75%, dan kurang diterima bila persentase jawaban $< 56\%$.⁸ Data kemudian dianalisis secara statistik menggunakan *software* SPSS versi 17.0. Penerimaan pasien terhadap sediaan puyer racikan dilakukan dengan statistik deskriptif, sedangkan analisis hubungan antar faktor yang memengaruhi penerimaan pasien dilakukan dengan uji korelasi *Spearman*. Evaluasi terapi sediaan puyer racikan pada pasien dianalisis berdasarkan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien sesuai kriteria inklusi yang telah menyelesaikan pengobatan antara bulan

Maret hingga September 2015. Penilaian keberhasilan terapi sesuai dengan pedoman Kementerian Kesehatan, dengan keberhasilan dinilai dari status akhir pengobatan pasien. Keberhasilan terapi dicapai saat status akhir pasien “sembuh” dan “pengobatan lengkap”, sementara status akhir pengobatan “gagal”, “meninggal”, “putus berobat”, dan “tidak ada hasil evaluasi” dikelompokkan sebagai ketidakberhasilan terapi. Sebanyak 37 pasien telah menyelesaikan pengobatan selama periode bulan Maret hingga September 2015 dan keberhasilan terapi telah dievaluasi.

Hasil

Uji validitas dan reliabilitas instrumen dilakukan terhadap 20 responden yang memiliki karakteristik sama dengan sampel



Gambar 1 Diagram Daya Terima Pasien terhadap Sediaan Puyer Racikan

Tabel 2 Daya Terima Pasien Ditinjau dari Segi Kepraktisan, Rasa, dan Bau Sediaan Puyer Racikan

Parameter		Diterima Baik	Cukup Diterima	Kurang Diterima	Total
Kepraktisan	Σ	22	20	8	50
	%	44	40	16	100
Rasa	Σ	28	6	6	50
	%	56	32	12	100
Bau	Σ	47	2	1	50
	%	94	4	2	100

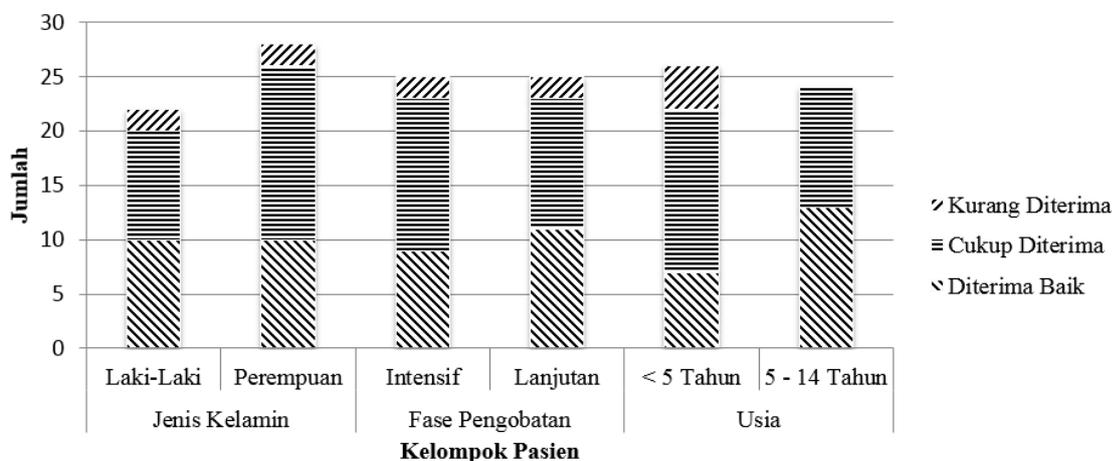
yang akan diambil. Hasil uji validitas menunjukkan koefisien korelasi sebesar lebih dari 0,444 dan nilai *cronbach-α* sebesar 0,759 sehingga instrumen dinyatakan valid dan reliabel. Sebanyak 50 responden memenuhi kriteria inklusi dan diikutsertakan dalam penelitian. Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Pasien yang ikut serta dalam penelitian terdistribusi merata berdasarkan usia, jenis kelamin, dan fase pengobatan.

Gambar 1 menunjukkan daya terima pasien terhadap sediaan puyer racikan, nampak bahwa secara umum pasien dapat menerima sediaan puyer racikan. Sejumlah 8% pasien yang kurang menerima sediaan puyer racikan karena rasa dan baunya, serta merasa kurang praktis dibanding sediaan tablet.

Gambar 2 menunjukkan proporsi daya terima untuk setiap kelompok pasien.

Sediaan puyer racikan diterima baik oleh laki-laki dan perempuan dengan proporsi yang hampir sama, begitu pula dengan fase pengobatan. Berdasarkan usia, sediaan puyer racikan diterima lebih baik di kelompok usia 5–14 tahun.

Tabel 2 menunjukkan penerimaan pasien terhadap sediaan puyer racikan ditinjau dari segi kepraktisan, rasa, dan bau sediaan. Sebanyak 16% responden menyatakan bahwa sediaan puyer racikan OAT kurang praktis. Kepraktisan sediaan OAT diukur dari kemudahannya dalam penyimpanan, membuka kemasan, memindahkan ke sendok, mengencerkan, dan pemberian obat pada pasien. Sebanyak 88% pasien tidak mengalami masalah dengan rasa sediaan puyer racikan. Dari segi bau obat, sebanyak 94% pasien menerima dengan baik bau



Gambar 2 Proporsi Daya Terima Pasien terhadap Sediaan Puyer Racikan berdasarkan Kelompok Jenis Kelamin, Fase Pengobatan, dan Usia Pasien

Tabel 3 Hubungan Usia dan Lama Pengobatan dengan Daya Terima Sediaan Puyer Racikan

Faktor	r	Nilai p
Usia	0,338*	0,016*
Fase Pengobatan	0,036	0,802

Keterangan: *korelasi signifikan pada level 0,05 (2 arah)

sediaan puyer racikan.

Analisis hubungan antara usia dan lama pengobatan terhadap daya terima sediaan puyer racikan dilakukan dengan uji korelasi. Hasil uji ditunjukkan pada Tabel 3, nampak bahwa faktor usia berkorelasi secara signifikan ($p < 0,05$) dengan daya terima pasien terhadap sediaan puyer meskipun korelasinya lemah ($r = 0,338$). Semakin tinggi usia pasien, daya terima pasien terhadap sediaan puyer racikan pun semakin baik. Sebanyak 37 pasien telah menyelesaikan pengobatan pada periode bulan Maret hingga September 2015. Persentase keberhasilan pengobatan pasien TB dapat dilihat pada Gambar 3. Pasien yang berhasil menjalani terapi TB Paru dengan menggunakan bentuk sediaan puyer racikan sebanyak 95% pasien. Pasien yang gagal menjalani pengobatan sebanyak 5% karena putus berobat setelah menjalani pengobatan selama 6 bulan.

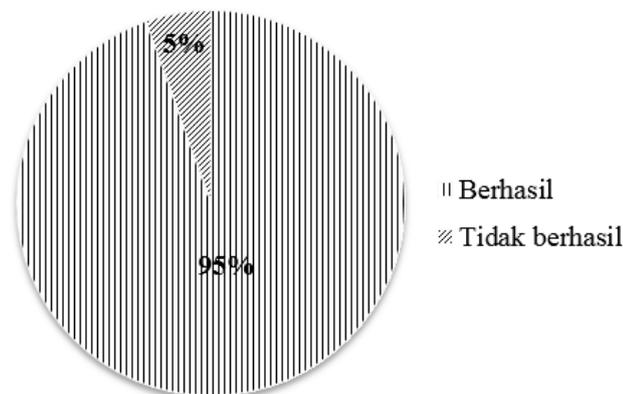
Pembahasan

Sediaan puyer racikan dalam penelitian ini didefinisikan sebagai sediaan serbuk terbagi

yang dibuat dari tablet OAT untuk digunakan selama periode tertentu. Bentuk sediaan puyer racikan telah lama diketahui memiliki masalah pada stabilitas dan kualitas sediaan, terutama pada keseragaman bobot sediaan.^{6,7} Meskipun demikian, praktik peracikan sediaan puyer ini masih banyak dilakukan oleh tenaga medis di berbagai rumah sakit di Indonesia, karena belum tersedianya bentuk sediaan khusus, seperti sirup, yang mudah diterima oleh anak.^{1,6}

Bentuk sediaan, ukuran, dan sifat organoleptis obat tertentu dapat menjadi penghalang administrasi obat pada pasien anak karena berkaitan dengan rendahnya penerimaan pasien anak terhadap obat. Daya terima pasien anak terhadap obat sangat memengaruhi kepatuhan konsumsi obat, yang pada akhirnya dapat memengaruhi keberhasilan terapi TB.^{4,5} Sulitnya administrasi obat pada anak mengakibatkan tingginya angka ketidakpatuhan konsumsi obat pada anak. Ketidakpatuhan konsumsi OAT adalah faktor terbesar penyebab kegagalan terapi dan resistensi TB.^{4,9,10}

Penelitian ini menunjukkan bahwa daya



Gambar 3 Diagram Keberhasilan Terapi Sediaan Puyer Racikan

terima pasien anak terhadap sediaan puyer racikan cukup tinggi. Masalah yang sering dihadapi pasien untuk mengonsumsi sediaan puyer adalah rasa dan bau sediaan puyer racikan yang mengganggu. Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa masalah rasa dan tekstur obat merupakan penghalang paling besar terhadap penerimaan pasien anak terhadap obat. Ukuran dan volume obat juga memengaruhi daya terima pasien terhadap obat.⁴

Hal yang harus dipertimbangkan dalam peracikan obat untuk anak mencakup rasa dan kebutuhan kemasan khusus. Sediaan puyer racikan umumnya diracik dengan menambahkan gula tepung (*Saccharum lactum*) ke dalam racikan, sehingga dapat menutupi rasa obat yang pahit. Pasien juga dapat menyamarkan rasa obat dengan mencampurkan sediaan puyer racikan ke dalam sirup gula atau madu. Hal ini sesuai dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa sediaan puyer racikan umumnya diberikan bersama makanan, sementara sediaan tablet tidak memerlukan manipulasi ini.¹¹ Manipulasi rasa obat dengan mencampurnya bersama makanan tidak direkomendasikan karena sedikitnya bukti ilmiah mengenai interaksi obat dan efek farmakokinetik obat.⁴ Di sisi lain, perlu dipertimbangkan pula resiko penolakan dan ketidakpatuhan pasien anak, terutama apabila tidak ada bukti yang kuat mengenai interaksi makanan-obat yang menyebabkan efek klinis yang signifikan.¹²

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa daya terima pasien anak dipengaruhi oleh faktor usia. Semakin besar usia pasien, pasien semakin mengerti konsep sakit-sembuh dan mampu berkomunikasi dengan baik. Orang tua lebih mudah berkomunikasi dengan pasien, sehingga penerimaan pasien terhadap sediaan puyer racikan OAT lebih tinggi. Menurut Oswald Kroh mengenai tahap

perkembangan anak, anak pada usia 0–3 tahun akan mengalami kegoncangan (*trotz*) yang ditunjukkan dengan sifat memberontak. Hal ini yang membuat orang tua lebih sulit memberikan obat kepada pasien kelompok ini.¹³ Daya terima yang lebih besar pada fase lanjutan dimungkinkan karena pasien sudah beradaptasi dengan pola pengobatan TB. Obat yang dikonsumsi pada fase ini juga lebih sedikit dibanding fase intensif, yang pada fase ini pasien hanya perlu mengonsumsi dua jenis obat saja.

Evaluasi keberhasilan terapi TB pada pasien anak menunjukkan bahwa daya terima pasien berpengaruh terhadap keberhasilan terapi TB. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya yang menyatakan bahwa daya terima pasien anak sangat berkaitan dengan kepatuhan konsumsi obat, sehingga meningkatkan keberhasilan terapi.^{4,5,11,14,15} Ketika wawancara berlangsung, diketahui bahwa orang tua pasien sudah mendapatkan edukasi yang cukup dari petugas kesehatan mengenai penyakit dan terapi TB sehingga kepatuhan konsumsi obat menjadi tinggi.

Studi mengenai daya terima sediaan oral untuk anak sudah banyak dilakukan di Eropa karena pedoman European Medicines Agency (EMA) pada tahun 2007 yang menyatakan bahwa daya terima merupakan bagian integral yang tidak dapat dipisahkan dari pengembangan bentuk sediaan obat untuk pasien anak, karena banyaknya praktik peracikan yang dilakukan secara tidak profesional oleh keluarga pasien. Praktik peracikan yang dilakukan tanpa supervisi tenaga kefarmasian dapat memengaruhi bioavailabilitas, toksisitas, dan stabilitas obat.^{14,16} Praktik peracikan obat tidak dapat dihindari pada beberapa kondisi. Di negara maju pun, kegiatan peracikan masih dilakukan. Namun demikian, praktik tersebut dilakukan oleh tenaga kesehatan yang ditunjuk serta sesuai dengan standar standar peracikan obat sehingga reproduksibilitas dan

keamanannya terjamin.¹⁶

Di Indonesia, praktik peracikan OAT menjadi bentuk sediaan puyer tidak melanggar regulasi yang ada, peracikan OAT diperbolehkan selama dilakukan terpisah untuk masing-masing obat.¹ Tidak tersedianya bentuk sediaan khusus untuk pasien anak membuat tenaga medis masih melakukan praktik ini meskipun mengetahui bahwa sediaan ini memiliki banyak masalah, terutama stabilitas. Namun demikian, tanpa mengabaikan aspek stabilitas, hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa sediaan puyer racikan meningkatkan daya terima pasien anak terhadap OAT, semakin menguatkan dukungan terhadap regulasi mengenai praktik peracikan sediaan puyer OAT. Regulasi tersebut akan lebih baik jika dilengkapi dengan standar peracikan OAT yang didasarkan pada *evidence based medicines* sehingga dapat menjamin efikasi, keamanan, dan kualitas sediaan puyer racikan, selama belum tersedia bentuk sediaan lain yang lebih sesuai untuk pasien anak. Studi lain menunjukkan bahwa pasien anak dapat menerima sediaan tablet dengan ukuran sekitar 4 mm dengan baik.¹¹ Hal ini menjadi tantangan untuk mengembangkan sediaan tablet OAT-KDT dengan ukuran yang kecil sehingga dapat diterima oleh pasien anak.

Simpulan

Bentuk sediaan puyer racikan diterima baik oleh pasien anak dari segi kepraktisan, rasa, dan bau obat dengan tingkat keberhasilan yang tinggi. Tanpa mengabaikan aspek stabilitas, sediaan puyer racikan merupakan bentuk sediaan yang disarankan untuk pasien anak karena dapat meningkatkan daya terima pasien anak terhadap OAT-KDT selama belum tersedia bentuk sediaan lain yang lebih sesuai untuk pasien anak. Selain regulasi, diperlukan pula suatu standar peracikan yang didasarkan pada *evidence based medicines*

sehingga dapat menjamin efikasi, keamanan, dan kualitas sediaan puyer racikan,

Pendanaan

Dana penelitian ini bersumber dari DIPA Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk teknis manajemen TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis in children. World Health Organization; 2010.
3. Mennella JA, Roberts KM, Mathew PS, Reed DR. Children's perceptions about medicines: Individual differences and taste. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):130. doi: 10.1186/s12887-015-0447-z
4. Venables R, Stirling H, Batchelor H, Marriott J. Problems with oral formulations prescribed to children: A focus group study of healthcare professionals. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1057–67. doi: 10.1007/s11096-015-0152-x
5. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use. EMA/CHMP/QWP/180157/2011 European Union; 2011
6. Siahaan S, Adhie U. Praktik peracikan puyer untuk anak penderita tuberkulosis di Indonesia. *J Kesehat Masy Nas.* 2013; 8(4):158–63. doi: 10.21109/kesmas.v0i0.393

7. Sari LN, Rahayu WS, Astuti IY. Efek penyimpanan sediaan pulveres obat anti tuberkulosis (OAT) anak terhadap kadar rifampisin dan isoniazid. *Pharmacy*. 2012; 9(2):74–81. doi: 10.30595/pji.v9i2.703
8. Arikunto S. *Prosedur penelitian suatu pendekatan praktik*, Edisi Revisi VI. Jakarta: PT. Rineka Cipta; 2006.
9. Gelmanova I, Keshavjee S, Golubchikova V, Berezina V, Strelis A, Anova G, et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: Non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):703–11.
10. Anaam MS, Ibrahim, MI.M, Al Serouri, AW, Aldobhani A. Anti-TB treatment compliance in Yemen. *J Pharm Health Serv Res*. 2013;4(2):115-122. doi:10.1111/jphs.12012van
11. Van RND, De NBJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child*. 2013;98(9):725–31. doi: 10.1136/archdischild-2012-303303
12. Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AFAM, de Neef BJ, Egberts TCG, Rademaker CMA. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm*. 2015;491(1):261–7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.047
13. Hashim S, Boon Y. *Psikologi perkembangan*, Edisi ke-1. Johor: UTM Press; 2008.
14. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: Similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. 2014;74(16):1871–89. doi: 10.1007/s40265-014-0297-2.
15. Matsui D. Current issues in pediatric medication adherence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):283–8.
16. Ernest TB, Craig J, Nunn A, Salunke S, Tuleu C, Breitkreutz J, et al. Preparation of medicines for children-a hierarchy of classification. *Int J Pharm*. 2012;435(2): 124–30. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.070.