

**ANALISIS PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* TERHADAP KEJADIAN
ADVERSE DRUG REACTION PADA PASIEN PEDIATRI DI INSTALASI
RAWAT INAP RSD DR A. DADI TJOKRODIPO**

(Skripsi)

Oleh:

Ghina Nur Alifah

2018031025



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2024

**ANALISIS PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* TERHADAP KEJADIAN
ADVERSE DRUG REACTION PADA PASIEN PEDIATRI DI INSTALASI
RAWAT INAP RSD DR A. DADI TJOKRODIPO**

Oleh:

GHINA NUR ALIFAH

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar

SARJANA FARMASI

Pada

Fakultas Kedokteran

Universitas Lampung



PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS LAMPUNG

BANDAR LAMPUNG

2024

Judul Skripsi : Analisis Penggunaan Obat *Off-label* Terhadap Kejadian *Adverse Drug Reaction* pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD Dr. A. Dadi Tjokrodipo

Nama Mahasiswa : Ghina Nur Alifah

No. Pokok Mahasiswa : 2018031025

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

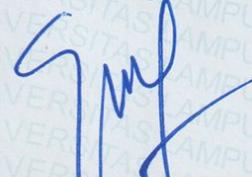
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1



apt. Citra Yuliyanda Pardilawati, M.Farm
NIP 199007192020122031

Pembimbing 2



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua

: apt. Citra Yuliyanda Pardilawati,
M.Farm



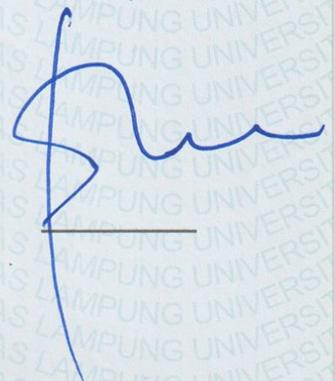
Anggota

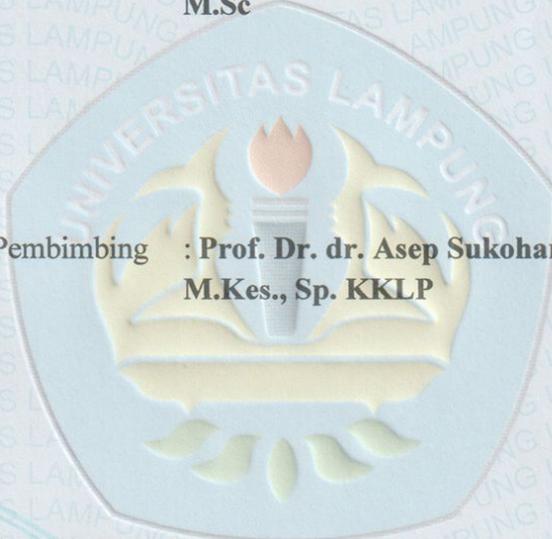
:Dr. dr. Evi Kurniawaty,
M.Sc



Penguji

Bukan Pembimbing : Prof. Dr. dr. Asep Sukohar,
M.Kes., Sp. KKLP





2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 18 April 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul “ANALISIS PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* TERHADAP KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION* PADA PASIEN PEDIATRI DI INSTALASI RAWAT INAP RSD DR. A. DADI TJOKRODIPO” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika tata ilmiah yang berlaku dalam masyarakat atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, April 2024

Pembuat Pernyataan



Ghina Nur Alifah

NPM. 2018031025

RIWAYAT HIDUP

Ghina Nur Alifah lahir di Jakarta pada tanggal 20 Maret 2003. Penulis lahir dari pasangan Bapak Sugino dan Ibu Suryani dan merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, dengan dua adik laki-laki yaitu Muhammad Qosim Nur Abid dan Muhammad Hamzah Muthi. Penulis memiliki riwayat pendidikan dimulai dari MI Hidayatul Athfal Serua sejak tahun 2013 dan lulus pada tahun 2016. Penulis melanjutkan pendidikan di sekolah menengah pertama di SMP Negeri 18 Depok dan lulus pada tahun 2017. Kemudian melanjutkan sekolah menengah atas di SMA Negeri 10 Depok dan lulus di tahun 2020. Penulis diterima menjadi mahasiswa baru di Program studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2020.

Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif dalam beberapa organisasi. Penulis diberi kesempatan untuk dapat bergabung di organisasi intrakampus yaitu *Lampung University Medical Research (LUNAR)* sebagai staff dan wakil kepala divisi *public relation*. Penulis juga menjadi bagian di organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Unila selama 3 tahun menjadi anggota muda, staff departemen PSDM, dan wakil kepala departemen PSDM.

وَعَسَىٰ أَنْ تَكْرَهُوا شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ ۖ وَعَسَىٰ أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا
وَهُوَ شَرٌّ لَّكُمْ ۗ وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi pula kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu, Allah mengetahui sedang kamu tidak mengetahui”

(Al-Baqarah:216)

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani seseorang, melainkan sesuai kesanggupannya”

(Al-Baqarah 286).

Atas izin Allah SWT serta rasa terimakasih untuk setiap doa, dukungan, dan kepercayaan yang telah diberikan ke kakak hingga sampai saat ini.

Sebuah persembahan dari kakak, untuk bapak, mama, dan adik-adik tercinta

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah SWT, atas rahmat, ridho, seluruh nikmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW. Skripsi yang berjudul “Analisis Penggunaan Obat *Off-label* Terhadap Kejadian *Adverse Drug Reaction* pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo” dapat terselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, serta kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM. sebagai Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.
3. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta selaku Pembimbing Akademik yang telah banyak memberikan saran akademik dan nasihat selama masa perkuliahan di program studi farmasi hingga akhir semester.
4. apt. Citra Yuliyanda Pardilawati S.Farm., M.Farm. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, dukungan, motivasi, perhatian, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi

ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

5. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes. Sp.KKLP selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepada penulis. Terimakasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan
7. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi ini
8. Seluruh staf bidang Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) RSD DR A.Dadi Tjokrodipo yang telah membantu proses administratif perizinan selama melakukan penelitian
9. Seluruh staf Instalasi Rekam Medik RSD DR A.Dadi Tjokrodipo yang telah membantu selama penelitian berlangsung.
10. Kedua orang tua yang sangat luar biasa, bapak (Sugino) dan Mama (Suryani) tersayang senantiasa memberikan doa, dukungan, semangat, nasihat dan kasih sayang yang sangat berarti selama proses kehidupan penulis terkhusus selama penyusunan skripsi ini. Terimakasih telah menjadi orang tua yang hebat, selalu support, dan menjadi garda terdepan dalam hal apapun. Terimakasih telah selalu berjuang untuk memberikan yang terbaik untuk penulis dan kedua adik penulis.
11. Kedua adik tersayang Muhammad Qosim Nur Abid dan Muhammad Hamzah Muthi yang telah selalu ceria dan memberikan energi positif kepada penulis sehingga dapat menjadi penyemangat dalam penyusunan skripsi dan selama kehidupan penulis.
12. Diri sendiri Ghina Nur Alifah, terimakasih sudah berjalan dan bertahan sejauh ini. Mari berlari berjalan dan selalu bertahan mengukir cerita untuk masa depan dengan terus bertumbuh dan belajar.
13. Seluruh keluarga besar penulis yang memberikan semangat selama langkah pendidikan penulis.

14. Sahabat seperjuangan skripsi dan sekamar Jessica Virginia yang selalu menghibur, menjadi teman seper-rantauan, menjadi teman curhat, memberikan motivasi, bantuan selama proses penyusunan skripsi dan selama masa perkuliahan.
15. Teman seperjuangan skripsi dan selama perkuliahan Suci, Salsa, Noni, Mesi, Bila, Dinop, Gemi, Cipa, Nadia, Alya yang selalu memberikan motivasi dorongan dan semangat dalam proses penyusunan skripsi kepada penulis. Serta kepada temen kos yang menemani perkuliahan penulis Nafisa dan Nindia.
16. Sahabat di bangku SMA yang terkasih Hilda, Caca, Zahra, Azara, Kartika, Ardila, Winda, Putri, Nuna yang telah memberikan motivasi, dukungan, semangat, menjadi pendengar selama proses penyusunan skripsi penulis. Terimakasih setiap cerita yang diberikan melepaskan sejenak beban penulis.
17. Sahabat yang selalu ada Cahya dan Sanggita tidak bosan telah menjadi pendengar cerita penulis selama ini dan memberikan motivasi serta dukungan semangat kepada penulis.
18. Teman teman KKN Purajaya Fia, Salma, Caca, Syendi, Wahyu, Roni yang telah memberikan warna dan cerita menyenangkan selama 40 hari yang sangat berkesan selama perjalanan penulis menjadi mahasiswa.
19. HIMAFARSI Unila terkhusus departemen PSDM dan BPH Gana Mavendra yang memberikan banyak pengalaman organisasi, bekerjasama, bersosialisasi dan rumah kedua penulis selama menjalani perkuliahan yang akan menjadi kenangan tak terlupakan bagi penulis.
20. Lunar FK Unila yang memberikan ilmu dalam menjalankan organisasi dan kenangan yang indah bagi penulis selama menjadi mahasiswa.
21. Seluruh kakak tingkat dan adik tingkat serta teman teman Trombosit terkhusus farmasi 2020 yang telah banyak membantu penulis memberikan semangat, motivasi selama berada di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
22. Seluruh *moodbooster* penulis yang selalu memberikan hiburan di tengah penat penyusunan skripsi dan sedikit meringankan beban penulis.
23. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 18 April 2024

Ghina Nur Alifah
Penulis

ABSTRACT

THE ANALYSIS OFF-LABEL DRUG USE ON ADVERSE DRUG REACTION INCIDENTS IN PEDIATRIC INPATIENT AT THERSD DR A. DADI TJOKRODIPO

By

GHINA NUR ALIFAH

Background: Off-label medication occurs when a drug is administered not according to the labelling or permission approved by the BPOM or FDA. The use of off-label drugs triggers adverse drug reactions or unwanted drug reactions. These reactions occur as the body's response to drugs used in the patient's usual dose.

Methods: The study was conducted analytical observational with a study sample of 89 paediatric patients aged 0-18 years. The data collection technique used purposive sampling method. Identification of off-label drugs with the British National Formulary 2020-2021 and the Indonesian National Drug Informatory 2017. And causality assessment related to adverse drug reactions using the WHO-UMC system.

Results: The results of bivariate statistical analysis showed that H0 was accepted, namely that there was no relationship between the use of off-label drugs and the incidence of adverse drug reactions in paediatric patients in the inpatient installation of RSD DR A. Dadi Tjokrodipo for the period January - June 2023 with a p-value of 1,000.

Conclusion: There is no relationship between the use of off-label drugs and the incidence of adverse drug reactions in paediatric patients at the inpatient installation of RSD DR A. Dadi Tjokrodipo for the period January - June 2023.

Keyword: Adverse drug reaction, Off-label, Paediatric

ABSTRAK

ANALISIS PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* TERHADAP KEJADIAN *ADVERSE DRUG REACTION* PADA PASIEN PEDIATRI DI INSTALASI RAWAT INAP RSD DR. A. DADI TJOKRODIPO

Oleh

GHINA NUR ALIFAH

Latar Belakang: Obat *off-label* yaitu terjadi ketika obat diberikan tidak sesuai pelabelan atau izin yang disetujui oleh BPOM atau FDA. Penggunaan obat *off-label* memicu terjadi *adverse drug reaction* atau reaksi obat yang tidak dikehendaki. Reaksi ini terjadi sebagai respon tubuh terhadap obat yang digunakan dalam dosis lazim pasien.

Metode: Penelitian yang dilakukan observasional analitik dengan sampel penelitian berjumlah 89 pasien pediatri usia 0-18 tahun. Teknik pengambilan data menggunakan metode *purposive sampling*. Identifikasi obat *off-label* dengan *British National Formulary 2020-2021* dan *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2017*. Serta penilaian kausalitas terkait *adverse drug reaction* menggunakan *WHO-UMC system*.

Hasil: Hasil analisis statistik bivariat menunjukkan H_0 diterima yaitu tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari – Juni 2023 dengan nilai *p-value* 1,000.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* terhadap kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari – Juni 2023.

Kata Kunci: *Adverse drug reaction, Off-label, Pediatri*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan.....	5
1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan.....	5
1.4.4 Bagi Peneliti yang akan datang.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Obat <i>Off-label</i>	6
2.1.1 Definisi Obat <i>Off-label</i>	6
2.1.2 Klasifikasi Obat <i>Off-label</i>	7
2.1.3 Alasan Penggunaan Obat <i>Off-label</i>	8
2.1.4 Resiko Penggunaan <i>Off-label</i>	9
2.2 Peraturan Hukum.....	9

2.3.1	Izin edar.....	9
2.3.2	<i>Off-label</i>	14
2.3	Pediatri	16
2.3.1	Definisi Pediatri	16
2.3.2	Klasifikasi Pediatri.....	16
2.3.3	Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pediatri	17
2.3.3.1	Farmakokinetik	17
2.3.3.2	Farmakodinamik	21
2.4	<i>Adverse drug event</i>	22
2.4.1	<i>Medication error</i>	22
2.4.2	Interaksi obat	23
2.4.3	Overdosis.....	23
2.4.4	<i>Adverse drug reaction</i>	23
2.5	Kerangka Teori	30
2.6	Kerangka Konsep	31
2.7	Hipotesis Penelitian.....	31
2.7.1	Hipotesis nol	31
2.7.2	Hipotesis alternatif.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		32
3.1	Metode Penelitian.....	32
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.2.1	Tempat Penelitian	32
3.2.2	Waktu Penelitian.....	32
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	32
3.3.1	Populasi Penelitian	32
3.3.2	Sampel Penelitian.....	33
3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	33
3.5	Kriteria Penelitian	34
3.5.1	Kriteria Inklusi	34
3.5.2	Kriteria Eksklusi.....	34
3.6	Identifikasi variabel penelitian	34
3.6.1	Variabel Independen	34
3.6.2	Variabel Dependen	34

3.7 Definisi Operasional Variabel	35
3.8 Instrumen Penelitian.....	36
3.9 Alur Penelitian.....	37
3.10 Pengumpulan Data dan Analisis Data	37
3.10.1 Pengumpulan data	37
3.10.2 Analisis data	38
3.11 Etika Penelitian	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
4.1 Hasil Penelitian	39
4.1.1 Karakteristik Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023.....	39
4.1.2 Profil Penggunaan Obat pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2023	43
4.1.3 Gambaran Peresepan obat <i>Off-label</i> Pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2023	46
4.1.4 Hasil Penilaian Kausalitas <i>Adverse Drug Reaction</i> pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2023	57
4.1.5 Hasil Analisis Hubungan Antara Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dengan Kejadian <i>Adverse drug reaction</i> Pada Pasien Pediatri.....	59
4.2 Keterbatasan Penelitian	61
BAB V KESIMPULAN.....	62
5.1 Kesimpulan.....	62
5.2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi <i>Off-label</i> dan Contoh Obat <i>Off-label</i>	8
Tabel 2.2 Jenis Registrasi	10
Tabel 2.3 Jalur Evaluasi.....	12
Tabel 2.4 Klasifikasi Pediatri Menurut Kemenkes	16
Tabel 2.5 Klasifikasi Pediatri Menurut <i>the British Pediatric</i>	17
Tabel 2.6 Farmakokinetik pada Pediatri	20
Tabel 2.7 Kategori Kausalitas WHO-UMC.....	28
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel.....	35
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR. A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023.....	40
Tabel 4.2 Diagnosis Utama Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	42
Tabel 4.3 Profil Penggunaan Obat Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR. A.Dadi Tjokrodipo periode Januari – Juni 2023	45
Tabel 4.4 Peresepan Obat <i>Off-Label</i> Berdasarkan Jumlah Obat dan Jumlah Pasien Pediatri Rawat Inap RSD DR. A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023.....	46
Tabel 4.5 Kategori Penggunaan Obat <i>Off-Label</i> pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR.A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	47
Tabel 4.6 Penggunaan Obat Yang Tidak Sesuai Dosis pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	53

Tabel 4.7 Penilaian Kausalitas <i>Adverse Drug Reaction</i> pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR. A Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	57
Tabel 4.8 <i>Adverse Drug Reaction</i> pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR.A.Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	58
Tabel 4.9 Analisis Hubungan Penggunaan Obat <i>Off-Label</i> dengan <i>Adverse Drug Reaction</i> pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR.A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari – Juni 2023	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Bagan Alur Registrasi Izin Edar	14
Gambar 2.2 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi	18
Gambar 2.3 Klasifikasi <i>Adverse Drug Reaction</i>	27
Gambar 2.4 Diagram Penilaian Kausalitas WHO-UMC Sistem	29
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	30
Gambar 2.6 Kerangka Konsep.....	31
Gambar 3.1 Alur Penelitian	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....	72
Lampiran 2. Surat Persetujuan Etik.....	73
Lampiran 3. Dokumentasi Pengambilan Data di Instalasi Rekam Medik RSD DR A. Dadi Tjokrodipo	74
Lampiran 4. Hasil Uji Statistik Bivariat.....	75
Lampiran 5. Gambaran Peresepan Obat Off-label pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2023.....	76

DAFTAR SINGKATAN

ADE	: <i>Adverse Drug Event</i>
ADR	: <i>Adverse Drug Reaction</i>
ATC	: <i>Anatomical Therapeutic and Chemical</i>
BB	: Berat Badan
BNF	: <i>British National Formulary</i>
BPA	: <i>British Paediatric Association</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
BPS	: Badan Pusat Statistik
CPOB	: Cara Pembuatan Obat yang Baik
DBD	: Demam Berdarah
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
FDA	: <i>Food and Drug Association</i>
GEA	: Gastroenteritis Akut
GEFS+	: <i>Generalized Epilepsy with Febrile Seizure Plus</i>
GI	: Gastrointestinal
HPR	: Hasil Praregistrasi
IONI	: Informatorium Obat Nasional Indonesia
ISK	: Infeksi Saluran kemih
ISPA	: Infeksi Saluran Pernafasan Akut
Jamkesda	: Jaminan Kesehatan Daerah
Jamkeskot	: Jaminan Kesehatan Kota
KDK	: Kejang Demam Kronik
KDS	: Kejang Demam Sederhana
Kg	: Kilogram

Kgbb	: Kilogram Berat Badan
mg	: Miligram
ml	: Mililiter
NIE	: Nomor Izin Edar
NSAID	: <i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Disease</i>
OD	: <i>Overdose</i>
PIDM	: <i>Programme for International Drug Safety Monitoring</i>
P2KM	: Program Pelayanan Kesehatan Gratis
RSD	: Rumah Sakit Daerah
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
UD	: <i>Underdose</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WHO-UMC	: <i>World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat *off-label* adalah obat yang tidak sesuai dengan pelabelan yang disetujui oleh *Food and Drug Association* (FDA) atau Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) terkait indikasi, dosis, rute pemberian, dan kontraindikasi (Tuloli *et al*, 2022). Dalam penggunaannya obat *off-label* diberikan tidak sesuai dengan indikasi yang tercantum pada brosur, label, kardus kemasan (Murdiana, 2016). Perizinan yang ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat adalah obat yang sudah melewati pengujian penggunaan yang dilakukan pada suatu populasi pasien selama fase uji klinik (Van Norman, 2023).

Obat *off-label* berbeda dengan penggunaan obat yang kontraindikasi atau illegal. Penggunaan obat *off-label* banyak terjadi di kelompok pasien yang rentan, contohnya pasien ibu hamil, geriatri atau lanjut usia, pasien dengan gangguan mental, dan pasien pediatri atau anak-anak (Van Norman, 2023). Pasien anak berusia 0-12 tahun banyak mendapatkan resep dengan obat *off-label* (Nuradha *et al*, 2017). Penggunaan obat *off-label* beresiko terjadinya *medication error* atau kesalahan pengobatan dan dapat juga memicu munculnya *adverse drug reaction* atau reaksi obat yang tidak dikehendaki (Tuloli *et al*, 2022). Penggunaan obat *off-label* beresiko lima kali lebih besar terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan. Reaksi obat yang tidak diinginkan atau ROTD yaitu respon tubuh terhadap obat yang dikonsumsi dalam dosis lazim pasien (Putri *et al*, 2021). Penggunaan obat *off-label* menjadi faktor terjadinya *adverse drug reaction*, dan meningkatkan dampak berbahaya kejadian *adverse drug reaction* menjadi 30% (Saiyed *et al*, 2015). Penelitian di RSUP Fatmawati

diketahui terjadi *adverse drug reaction* pada penggunaan obat *off-label*. Kejadian *adverse drug reaction* diantaranya adalah reaksi hipersensitifitas pada penggunaan *off-label* amoxiclav, seftriakson, dan asam valproat. Serta terjadinya edema pada penggunaan asam valproate (Putri *et al*, 2021).

Penelitian observasi di Arab Saudi pada tiga lokasi yang berbeda menemukan penggunaan obat *off-label* yang teridentifikasi sebanyak 39,4% dan mayoritas pasien berusia 2 sampai 6 tahun (AlAzmi *et al*, 2021). Terdapat lebih dari 90% pasien anak yang diresepkan obat tidak mendapatkan izin di Norwegy (Teigen *et al*, 2017). Pemantauan melalui data resep elektronik dalam Sistem Informasi Resep Nasional Turki tahun 2015, menemukan sebanyak 7.896 penggunaan obat *off-label* untuk populasi anak. Obat dengan agen imunomodulasi paling umum diresepkan secara *off-label* (Akıcı *et al*, 2020). Penelitian di Prancis ditemukan sebanyak 315 obat resep 36,5% diantaranya adalah obat *off-label* dan 3,2% obat yang tidak berlisensi, obat untuk saluran pencernaan metabolisme dan sistem saraf adalah yang paling banyak diresepkan (Joret-Descout *et al*, 2015).

Penelitian yang dilakukan di sebuah Rumah Sakit di Gorontalo, terdapat 16,51% penggunaan obat *off-label* yang terjadi. Kategori *off-label* terbanyak pada *off-label* indikasi sebanyak 64,53% diikuti dengan *off-label* dosis 17,44%, *off-label* usia 14,53%, dan *off-label* rute pemberian sebanyak 3,49% (Tuloli *et al*, 2022). Di RS Majene, dari 88 pasien anak penderita ISPA terdapat 26 pasien mendapatkan peresepan *off-label* dan obat yang sering diresepkan secara *off-label* adalah klorfeniramin maleat (Syafitri AR *et al*, 2021). Penelitian di Pontianak menyebutkan terdapat 24% peresepan *off-label*, dengan jenis obat paling banyak adalah salbutamol sebanyak 86% dan ondansetron sebanyak 13% (Nuradha *et al*, 2017). Sebanyak 6 pasien dari 130 pasien di RSUP Fatmawati mengalami kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan. Obat yang ditemukan dalam kejadian tersebut merupakan 4 obat *off-label*, dan 2 lainnya obat *on-label*. Terdapat peningkatan resiko reaksi obat yang tidak diinginkan terhadap penggunaan obat *off-label* (Putri *et al*, 2021).

Penggunaan obat *off-label* disebabkan oleh beberapa faktor yaitu belum adanya penelitian atau persetujuan penggunaan obat pada pasien dengan populasi tertentu. Obat *off-label* menjadi salah satu pilihan terakhir pada terapi pengobatan dengan penyakit khusus atau langka. Pengadaan obat yang terkendala menyebabkan obat yang diresepkan diubah obat lain dengan golongan yang sama dengan indikasi yang tidak tercantum pada label kemasan (Murdiana, 2016). Penelitian pada populasi anak sulit dilakukan, hal ini disebabkan karena sedikitnya informasi mengenai farmakokinetik dan farmakodinamik serta efek samping obat yang dapat terjadi pada pasien anak (Tuloli *et al*, 2022). Sehingga produk khusus untuk anak sangat terbatas, dan uji klinis lebih banyak dilakukan pada populasi dewasa (Nuradha *et al*, 2017).

Penelitian observasi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung menemukan penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri yang menjalani rawat jalan sebanyak 19,6% dengan obat golongan sistem kardiovaskular adalah golongan terbanyak yang diresepkan secara *off-label*. Dalam penelitian ditemukan bahwa penggunaan kaptopril yang paling banyak digunakan. Penggunaan obat *off-label* dengan kategori usia yaitu kaptopril, lisinopril, salbutamol, setirizin, ramipril, deksametason, dan omeprazole. Sedangkan penggunaan obat *off-label* indikasi yaitu salbutamol dan domperidone. Serta asam ursodeoksikolat termasuk ke dalam kategori *off-label* dosis (Dera & Suri, 2022). Penelitian terkait obat *off-label* dan kejadian *adverse drug reaction* belum pernah dilakukan di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo, sehingga identifikasi mengenai penggunaan obat *off-label* perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* yang dievaluasi menggunakan penilaian kausalitas WHO-UMC (*World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre*) sistem pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A.Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara penggunaan obat *off-label* terhadap kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri yang menjalani pengobatan di Instalasi Rawat Inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien pediatri yang menjalani pengobatan rawat inap di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo melalui data rekam medik pasien periode Januari-Juni 2023.
2. Untuk mengetahui profil penggunaan obat pada pasien pediatri yang menjalani pengobatan rawat inap di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.
3. Untuk mengetahui gambaran peresepan obat *off-label* kepada pasien pediatri yang menjalani pengobatan rawat inap di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.
4. Untuk mengetahui penilaian kausalitas *adverse drug reaction* pada pasien pediatri yang menjalani pengobatan rawat inap di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.
5. Untuk menganalisis hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti ialah menambahkan wawasan serta pengetahuan dan pengalaman penulis sehingga meningkatkan pemahaman dalam penerapan suatu disiplin ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan.

1.4.2 **Bagi Instansi Kesehatan**

Manfaat bagi instansi kesehatan khususnya rumah sakit yaitu hasil yang diperoleh menjadi acuan dalam penyusunan formularium rumah sakit untuk pelayanan rumah sakit yang optimal dalam penggunaan obat pada pasien pediatri.

1.4.3 **Bagi Institusi Pendidikan**

Manfaat bagi institusi pendidikan memberikan referensi dalam bidang kesehatan sebagai acuan penelitian selanjutnya yang mendalam.

1.4.4 **Bagi Peneliti yang akan datang**

Manfaat bagi peneliti yang akan datang dapat menjadi acuan untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan penggunaan *off-label* dan *adverse drug reaction* pada populasi pasien pediatri di RSD DR A. Dadi Tjokrodipo.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obat *Off-label*

2.1.1 Definisi Obat *Off-label*

Obat *off-label* yaitu penggunaan obat diluar label yang tertera pada kemasan yang disetujui, dilakukan secara sengaja dengan bertujuan pengobatan pada pasien (BPOM, 2022). Dalam penggunaannya obat kategori *off-label* harus didukung dengan *evidence based medicine* atau penelusuran literatur untuk membuktikan efikasi dan keamanan obat. Regulasi serta pedoman yang ada saat ini belum cukup untuk membuktikan bahwa obat *off-label* aman digunakan. Hal ini akan menjadi permasalahan baru bagi pasien yang mendapatkan obat *off-label* (Putri *et al*, 2021; Rusli, 2018).

Peresepan dengan obat *off-label* sudah menjadi bagian dari pengobatan saat ini. Pada beberapa kejadian, penggunaan obat *off-label* dapat menjadi pilihan terbaik yang ada untuk pasien. Dalam bidang onkologi, pediatri, kebidanan dan praktik lainnya, obat dengan label yang tersedia terkadang tidak dapat memenuhi kebutuhan. Maka terdapat pengobatan pasien dengan penggunaan obat *off-label* untuk dapat memenuhi kebutuhan. Peresepan obat secara *off-label* dilakukan dokter ketika terdapat bukti klinis yang mendukung penggunaannya. Namun ketika adanya ketidakpastian mengenai pengobatan akan menjadi resiko yang besar bagi pasien yang menerimanya (Dresser & Frader, 2009).

2.1.2 Klasifikasi Obat *Off-label*

Dalam kejadian penggunaan obat *off-label* terbagi berdasarkan beberapa kategori, diantaranya yaitu usia, dosis, rute pemberian, serta indikasi yang berbeda dengan label kemasan yang tercantum (Dera & Suri, 2022). Dalam praktiknya penggunaan obat *off-label* diklasifikasikan menjadi beberapa kategori (Rusli, 2018).

a. *Off-label* usia

Penggunaan obat *off-label* kategori usia merupakan penggunaan obat yang digunakan pada kelompok usia yang tidak terdaftar dalam label kemasan perizinan oleh BPOM (Rusli, 2018).

b. *Off-label* dosis

Penggunaan obat *off-label* pada kategori dosis yaitu terkait dengan dosis atau aturan pakai yang digunakan tidak sesuai dengan label yang tercantum pada kemasan yang sudah mendapatkan izin edar obat. Perbedaan dosis disebabkan adanya perbedaan proses farmakodinamik dan farmakokinetik pada setiap individu berdasarkan usia, berat badan, dan penyakit penyerta pada pasien (Rusli, 2018).

c. *Off-label* indikasi

Penggunaan *off-label* indikasi adalah penggunaan obat berbeda dengan indikasi yang tercantum pada brosur obat. Kategori ini memiliki jumlah kasus terbanyak yang ditemukan pada beberapa identifikasi *off-label* (Rusli, 2018).

d. *Off-label* kontraindikasi

Dalam pelabelan terdapat pengecualian untuk pemberian obat terhadap kelompok-kelompok tertentu, seperti ibu hamil, anak-anak, pasien dengan gangguan hati atau ginjal yang disebut dengan kontraindikasi. Penggunaan obat termasuk *off-label* jika digunakan pada kelompok-kelompok yang tercantum sebagai kontraindikasi

pada label obat yang sudah mendapatkan izin dari BPOM (Rusli, 2018).

e. *Off-label* rute pemberian

Penggunaan *off-label* kategori ini dilakukan dengan pemberian berbeda atau diluar cara pemberian yang diizinkan oleh BPOM yang tertera dalam label produk (Rusli, 2018).

Tabel 2.1 Klasifikasi *Off-label* dan Contoh Obat *Off-label*

No	Kategori	Nama obat	<i>Off-label</i>
1.	Usia	Parasetamol	Diberikan pada bayi prematur
2.	Dosis	Ipratropium bromide	Digunakan lebih dari tiga kali
3.	Indikasi	Misoprostol	Diberikan sebagai penginduksi partus dalam persalinan
4.	Kontraindikasi	Aspirin	Diberikan pada anak kontraindikasi karena dapat menyebabkan sindrom reyes atau pembengkakan pada hati dan otak.
5.	Rute pemberian	Suntik Vitamin K	Diberikan secara oral pada bayi baru lahir

Sumber : (Rusli, 2018).

2.1.3 Alasan Penggunaan Obat *Off-label*

Penggunaan obat pada populasi dewasa dapat mengalami perbedaan jika diaplikasikan pada populasi anak. Perbedaan tersebut meliputi cara kerja sampai dengan efek kerja obat. Pada dasarnya pengobatan yang dilakukan terhadap orang dewasa tidak dapat diaplikasikan secara langsung melalui pengurangan dosis atau penurunan aturan pakai kepada anak-anak, tetapi pengobatan pada anak bersifat spesifik terhadap usia dan berat badan anak. Namun penggunaan obat *off-label* sulit dihindari, akibat sedikitnya informasi data yang menunjukkan keamanan penggunaan obat pada populasi anak. Hal tersebut disebabkan oleh adanya pembatasan dalam uji klinis terkait dengan masalah etika dan praktiknya pada kelompok populasi anak (Pardilawati, 2023).

Penggunaan obat secara *off-label* berbanding lurus dengan sedikitnya informasi data pada populasi tertentu yang menyebabkan sedikitnya pula sediaan obat. Sehingga obat yang tersedia dan diberikan persetujuan

sesuai dengan indikasi, beberapa diantaranya termasuk dalam kelompok kontraindikasi. Tetapi dalam pelaksanaannya obat *off-label* dapat memberikan manfaat dan alternatif pada opsi terakhir terapi pasien (Rusli, 2018).

2.1.4 Resiko Penggunaan *Off-label*

Penggunaan obat *off-label* dapat meningkatkan biaya pengeluaran untuk kesehatan pasien. Hal ini dapat terjadi akibat adanya efek samping atau reaksi obat yang tidak diinginkan pada pasien yang mengonsumsi obat *off-label*. Maka produsen obat tidak akan bertanggung jawab jika reaksi obat yang tidak diinginkan terjadi akibat penggunaan obat di luar label persetujuan BPOM yang sudah diberikan oleh produsen (Rusli, 2018).

Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian tidak diinginkan atau *adverse drug events*. Penggunaan obat *off-label* dengan bukti ilmiah yang cenderung sedikit dan tidak mendukung, akan meningkatkan kejadian tidak diinginkan atau *adverse drug events* (Ramdini *et al*, 2023). Penggunaan obat *off-label* juga disebutkan sebagai faktor resiko munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan. Dalam beberapa penelitian menyebutkan bahwa persentase kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan 1,41% dari 42% pasien yang mendapatkan obat *off-label*. Pasien dengan kelompok tertentu cenderung rentan dan beresiko lebih tinggi mengalami kejadian reaksi obat, seperti halnya pada bayi dan anak-anak yang proses metabolisme obat dalam tubuh berbeda dengan pasien dewasa. Dalam sebuah penelitian yang membandingkan penggunaan *off-label* dan *on-label*, tingkat kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan pada penggunaan obat *off-label* berisiko lima kali lebih besar dari obat *on-label* (Putri *et al*, 2021).

2.2 Peraturan Hukum

2.3.1 Izin edar

Dalam Peraturan BPOM Nomor 13 Tahun 2021 dijelaskan bahwa izin edar yaitu berupa persetujuan dari BPOM terhadap obat untuk dapat

didistribusikan di wilayah Indonesia. Untuk mendapatkan izin edar terlebih dahulu industri farmasi melakukan registrasi obat yaitu rangkaian prosedur pendataan dan evaluasi pada obat tersebut. Kriteria obat diatur dalam Peraturan BPOM Nomor 24 Tahun 2017 bagian kedua pasal 4, antara lain:

- a. Efikasi produk obat yang terjamin keamanan dan telah lolos uji preklinik dan klinik.
- b. Mutu yang terjamin melalui pemenuhan syarat proses Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).
- c. Penandaan atau label, terdiri dari informasi yang jelas lengkap dan dapat dipahami sehingga penggunaan obat aman, rasional, dan tepat.

Tabel 2.2 Jenis Registrasi

No	Jenis Registrasi	Definisi
1.	Registrasi baru	Digunakan untuk obat yang baru dan belum mendapatkan izin edar dari BPOM sebelumnya.
	Kategori 1	Untuk obat baru dan produk biologi (biosimilar)
	Kategori 2	Untuk obat generik dan generik bermerek
	Kategori 3	Untuk sediaan obat yang diproduksi dengan teknologi khusus, seperti implant, transdermal patch
2.	Registrasi Variasi	
	Registrasi variasi minor (kategori 4)	Obat yang sudah memiliki izin edar sebelumnya dan terdapat perubahan, namun tidak termasuk perubahan variasi mayor dan notifikasi.
	Registrasi variasi mayor (kategori 5)	Obat sudah memiliki izin edar sebelumnya dan terdapat perubahan bermakna yang mempengaruhi aspek khasiat, keamanan, serta mutu dari obat
	Registrasi variasi notifikasi (kategori 6)	Obat sudah memiliki izin edar sebelumnya dan terdapat perubahan yang sedikit atau tidak sama sekali mempengaruhi khasiat, keamanan, mutu obat, serta informasi pada label izin edar obat.
3.	Registrasi Ulang (kategori 7)	Dilakukan untuk memperpanjang masa berlaku izin edar. Diajukan minimal 12 bulan dan maksimal 2 bulan sebelum masa izin edar berakhir.

Sumber : Peraturan BPOM Nomor 24 Tahun 2017 (BPOM RI, 2017).

Dalam peraturan BPOM Nomor 24 Tahun 2017 pada pasal 26 disebutkan untuk dapat melaksanakan registrasi guna mendapatkan izin edar terdapat dua tahap yaitu pra-registrasi dan registrasi. Tahapan permohonan dilakukan dengan melampirkan beberapa dokumen yang

harus berbahasa Indonesia atau bahasa Inggris. Adapun terkait dokumen registrasi diatur pada pasal 27 terdapat 4 bagian dokumen yaitu:

1. Dokumen administratif, informasi produk dan label
2. Dokumen mutu
3. Dokumen non klinik
4. Dokumen klinik

Dokumen informasi produk berisi ringkasan mengenai produk dan informasi obat atau produk obat untuk pasien. Informasi produk harus disertakan pada kemasan dan melekat kuat serta terbaca jelas. Peraturan BPOM Nomor 13 Tahun 2021 menyebutkan bahwa label yaitu berisi informasi mengenai obat atau produk obat yang sudah mendapatkan persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang khasiat, keamanan obat, aturan pakai atau cara penggunaan obat, serta informasi penting lainnya yang perlu diketahui oleh pasien dengan bahasa yang sederhana dan dapat dipahami (BPOM, 2022).

Permohonan registrasi yang sudah melengkapi dokumen, maka akan dilakukan evaluasi penilaian pada produk terkait dengan efikasi, keamanan, mutu, informasi produk/label. Hasil keputusan evaluasi dapat berupa pemberian persetujuan dan pemberian perizinan edar ataupun dapat berupa penolakan pada produk yang diajukan. Pada pasal 37 Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 bagian ketiga mengatur tentang klasifikasi jalur evaluasi yang dilakukan setelah permohonan registrasi. Terdapat beberapa jalur evaluasi diklasifikasikan berdasarkan permohonan yang diajukan oleh industri farmasi.

Tabel 2.3 Jalur Evaluasi

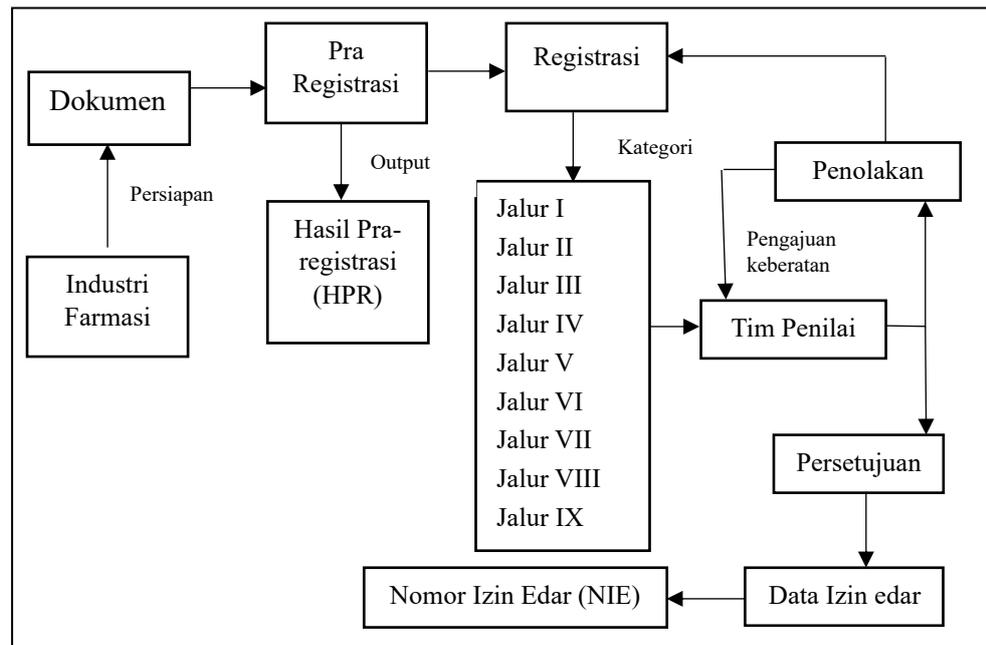
No	Jalur	Keterangan
1.	Jalur 7 hari	Registrasi obat khusus ekspor
2.	Jalur 10 hari	Registrasi ulang
3.	Jalur 40 hari	Registrasi variasi minor
4.	Jalur 50 hari	Registrasi pertama obat pengembangan baru oleh industry farmasi yang melakukan investasi di Indonesia
5.	Jalur 75 hari	Registrasi pertama obat generik pertama oleh industri farmasi yang melakukan investasi di Indonesia Registrasi variasi obat baru dan produk biologi berkaitan mutu yang disetujui sedikitnya satu negara yang sudah dikenal dengan sistem evaluasi yang baik.
6.	Jalur 100 hari	Registrasi obat baru dan produk biologi untuk terapi penyakit serius atau mudah menular yang mengancam nyawa Registrasi obat baru dan produk biologi yang diindikasikan untuk penyakit serius dan langka di Indonesia. Registrasi baru obat baru, produk biologi, obat generik, dan obat generik bermerek untuk program kesehatan nasional. Registrasi pertama obat baru dan produk biologi oleh industri yang melakukan investasi di Indonesia Registrasi baru obat baru dan produk biologi yang melewati pengembangan obat oleh institusi riset. Registrasi obat baru generik dengan formula, sumber bahan baku, spesifikasi, mutu dan sebagainya sama dengan obat generik bermerek yang sudah diizinkan sebelumnya. Registrasi variasi major indikasi baru. Registrasi variasi major mutu dan informasi produk.
7.	Jalur 120 hari	Registrasi obat baru dan registrasi variasi major indikasi baru, namun indikasi tersebut sudah disetujui minimal di satu negara dengan sistem evaluasi yang baik.
8.	Jalur 150 hari	Registrasi obat generik dan obat generik bermerek yang tidak termasuk dalam evaluasi jalur 100 hari
9.	Jalur 300 hari	Registrasi obat baru, produk biologi dan registrasi variasi major dengan indikasi baru yang tidak termasuk dalam jalur 120 hari.

Sumber : Peraturan BPOM Nomor 15 Tahun 2019 (BPOM RI, 2019)

Nomor registrasi izin edar yang akan didapatkan oleh industri farmasi untuk suatu produk obat setelah mendapatkan persetujuan berjumlah 15 digit terdiri dari 3 huruf dan 12 angka dengan kode – A B C 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12.

Kode huruf A	: Menunjukkan nama Dagang (D) atau Generik (G).
Kode huruf B	: Menunjukkan golongan obat Keras (K), Bebas (B), Bebas Terbatas (T), Narkotika (N), dan Psikotropika (P).
Kode huruf C	: Menunjukkan asal obat, obat jadi impor (I) dan obat jadi lokal (L).
Kode angka 1 dan 2	: Menunjukkan tahun registrasi obat. Contoh 2001 (01).
Kode angka 3, 4, dan 5	: Menunjukkan nomor urut pabrik. Contoh PT. Betapharm 121.
Kode angka 6, 7, dan 8	: Menunjukkan nomor urut obat jadi pabrik yang mendapat persetujuan BPOM. Contoh obat ke 45 pabrik tersebut (045).
Kode angka 9, dan 10	: Menunjukkan bentuk sediaan obat. Contoh 16 untuk sediaan tablet salut.
Kode 11	: Menunjukkan kekuatan sediaan obat. Contoh A = pertama.
Kode 12	: Menunjukkan urutan kemasan. Contoh kemasan yang diperbarui dari kemasan pertama (2).

Peraturan BPOM Nomor 24 Tahun 2017 pada bab 7 pasal 58 menyatakan masa berlaku izin edar selama 5 tahun. Selama masa izin edar, industri farmasi wajib melakukan pelaporan dan pemantauan terhadap efikasi, keamanan, mutu obat.



Gambar 2.1 Bagan Alur Registrasi Izin Edar

Sumber : Peraturan BPOM Nomor 24 Tahun 2017 (BPOM RI, 2017)

2.3.2 *Off-label*

Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 15 Tahun 2022 Tentang Penerapan Farmakovigilans Bab II pasal 2 ayat (1) disebutkan bahwa, Industri farmasi wajib menerapkan Farmakovigilans. Farmakovigilans adalah suatu bentuk kegiatan yang berkaitan dengan mendeteksi, menilai, dan memahami pencegahan efek samping atau masalah lain mengenai penggunaan obat. Hal ini dilakukan untuk menjamin keamanan obat yang beredar baik dilakukan secara mandiri atau dengan menunjuk pelaksana farmakovigilans. Pelaksana yang ditunjuk oleh industri farmasi ialah badan usaha yang berlandaskan hukum dan bekerja dibidang kesehatan, dengan perjanjian yang terikat antara industri dan badan pelaksana farmakovigilans untuk melaksanakan kegiatan farmakovigilans atas nama industri.

Dalam pasal 2 Peraturan BPOM Nomor 15 Tahun 2022 juga disebutkan bahwa penerapan farmakovigilans meliputi pendeteksian aspek keamanan obat, aspek khasiat, dan aspek mutu yang mempengaruhi efektivitas obat. Hal tersebut dapat dilakukan dengan beberapa kegiatan diantaranya:

- a. Implementasi sistem manajemen mutu obat
- b. Pembuatan struktur organisasi yang mengikutsertakan farmakovigilans dalam unit tersendiri
- c. Pemilihan penanggung jawab serta wakilnya yang menjadi koordinator farmakovigilans
- d. Pelatihan ilmu farmakovigilans
- e. Pemberian informasi mengenai sistem farmakovigilans dilakukan rutin setiap dua tahun sekali atau ketika ada perubahan yang signifikan maksimal setelah satu bulan perubahan tersebut
- f. Melaksanakan pemantauan secara berkala terhadap profil keamanan produk
- g. Merancang dan melaksanakan audit terhadap penerapan farmakovigilans yang telah disetujui
- h. Penyusunan dan penerapan serta evaluasi sistem manajemen risiko
- i. Komunikasi mengenai informasi keamanan
- j. Pelaporan serta dokumentasi kegiatan farmakovigilans
- k. Pelaksanaan perjanjian kerjasama jika industri farmasi menunjuk badan usaha untuk menjadi pelaksana farmakovigilans
- l. Menerapkan regulasi BPOM mengenai potensi resiko keamanan obat yang dilaporkan.

Penerapan farmakovigilans yang diatur pada pasal 2 Peraturan BPOM Nomor 15 Tahun 2022 dilakukan terhadap penggunaan sesuai dengan persetujuan izin edar, penggunaan sesuai dengan pedoman saat penggunaan darurat yang disetujui, penggunaan di luar penandaan atau label yang disetujui, penyalahgunaan obat, penggunaan obat yang salah, overdosis atau penggunaan obat melebihi batas dosis, kesalahan dalam penggunaan obat, dan obat yang tidak efektif dalam penggunaannya (BPOM, 2022).

Berdasarkan peraturan tersebut adanya penerapan farmakovigilans atau penilaian terhadap keamanan obat juga dilakukan pada penggunaan obat diluar label yang disetujui oleh BPOM, maka pentingnya untuk menghindari penggunaan obat *off-label* yang belum terjamin

keamanannya oleh BPOM. Pelaporan farmakovigilans setelah pemasaran produk dilakukan secara berkala setiap 6 bulan sekali pada dua tahun pertama ketika memperoleh izin edar. Dan satu tahun sekali dimulai dari tahun ketiga hingga kelima ketika memperoleh izin edar (BPOM, 2022).

2.3 Pediatri

2.3.1 Definisi Pediatri

Istilah kata pediatri berasal dari bahasa Yunani, dengan kata *pedos* artinya anak dan *iatria* artinya pengobatan anak. Pasien anak tidak berarti “pasien dewasa kecil”, tetapi pasien anak adalah kelompok yang memerlukan perhatian khusus terutama dalam hal pengobatan. Hal tersebut disebabkan perbedaan fisiologis tubuh anak dan dewasa seperti sistem organ dan sistem enzim dalam proses metabolisme obat (Depkes RI, 2009). Perbedaan fisiologis menyebabkan perhatian yang besar terhadap pemilihan serta pemberian obat, pemantauan kerja obat dan efek samping obat, pencegahan kesalahan pengobatan, edukasi pasien atau keluarga pasien.

2.3.2 Klasifikasi Pediatri

Klasifikasi pada pediatri berdasarkan perkembangan tubuh dan sistem tubuh terbagi dalam beberapa kelompok dengan batasan usia hari, bulan, maupun tahun.

Tabel 2.4 Klasifikasi Pediatri Menurut Kemenkes

No.	Kelompok	Usia
1.	Neonatus	0 – 28 hari
2.	Bayi	29 hari – 11 bulan
3.	Balita	1 tahun – 5 tahun
4.	Pra sekolah	5,1 tahun – 6 tahun
5.	Sekolah	6 – sebelum 18 tahun
6.	Remaja	10 – 18 tahun

Sumber : (Kemenkes, 2014)

Tabel 2.5 Klasifikasi Pediatri Menurut *the British Paediatric*

No.	Kelompok	Usia
1.	Neonatus	0 – 1 bulan
2.	Bayi	1 bulan – 2 tahun
3.	Anak	2 – 12 tahun
4.	Remaja	12 – 18 tahun

Sumber : (Depkes RI, 2009)

Menurut *The British Paediatric Association* (BPA) perubahan yang terjadi dalam rentang waktu tersebut diantaranya seperti perubahan adaptasi dari rahim ibu ke dunia luar, masa pertumbuhan yang pesat dan bertahap, serta akhir pertumbuhan menjadi orang dewasa (Depkes RI, 2009). Klasifikasi tersebut akan mempengaruhi standar pelayanan kesehatan yang akan diberikan pada kelompok pediatri tersebut.

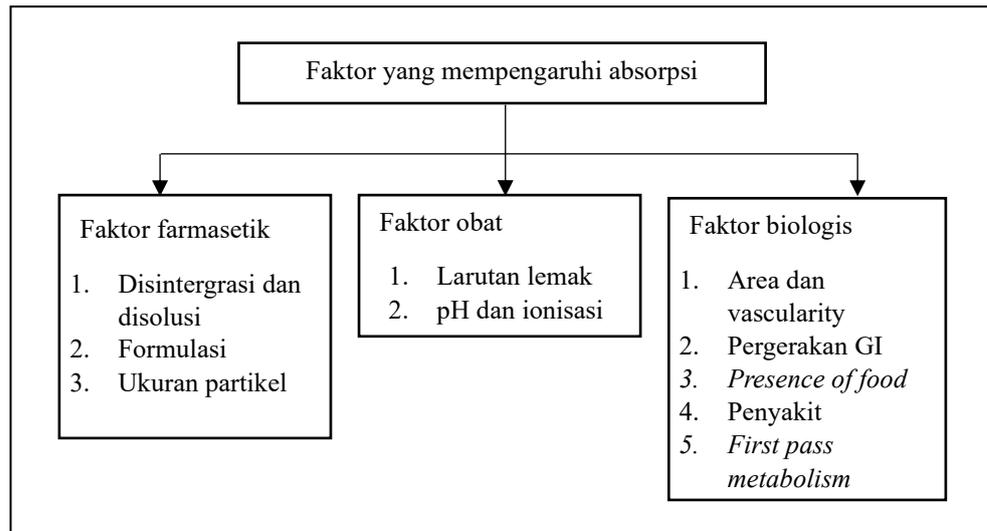
2.3.3 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Pediatri

2.3.3.1 Farmakokinetik

Ilmu yang mempelajari bagaimana perjalanan obat saat masuk ke dalam tubuh sampai dengan obat dikeluarkan dari tubuh, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Fisiologis tubuh manusia yang berbeda-beda mempengaruhi proses obat bekerja di dalam tubuh. Seperti halnya pada kelompok populasi anak-anak, ibu hamil, lanjut usia, pasien dengan penurunan fungsi ginjal dan hati (Gayatri, 2021).

a. Absorpsi

Absorpsi sebagai tahap awal perjalanan obat di dalam tubuh, obat melalui membran yang ada dalam rute administrasi dan akan dilakukan proses penyerapan. Penyerapan tiap rute administrasi dapat bervariasi (Udaykumar, 2021). Pada kondisi pediatri, perbedaan yang signifikan mengenai waktu transit intestinal, pH lambung, waktu pengosongan lambung, kondisi kulit yang lebih tipis. Beberapa kondisi tersebut akan menjadikan perbedaan proses absorpsi dibandingkan dengan yang terjadi pada umumnya (Pardilawati, 2023).



Gambar 2.2 Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi

Sumber : (Udaykumar, 2021)

b. Distribusi

Pendistribusi obat yang sudah melalui proses absorpsi menuju jaringan lainnya. Faktor yang mempengaruhi proses distribusi yaitu kelarutan lemak, ionisasi, aliran darah, pengikatan protein plasma. Hal tersebut akan menjadi penentu jumlah metabolit dan luasnya area distribusi (Udaykumar, 2021). Perbedaan pada pasien dewasa, anak dan bayi yaitu volume cairan ekstraseluler, total air tubuh, komposisi jaringan lemak, dan ikatan protein (Depkes RI, 2009).

Bayi dengan kelahiran prematur memiliki proporsi lemak yang lebih rendah dibandingkan bayi pada umumnya. Maka obat yang larut dalam lemak hanya akan diberikan dalam jumlah lebih sedikit (Katzung *et al*, 2012). Volume cairan ekstraseluler akan menurun sejalan dengan bertambahnya usia, neonates 50%, bayi 4-6 bulan 35%, balita 1 tahun 25%, dan orang dewasa 20-25% dari total berat badan. Volume cairan ekstrasel yang besar akan menyebabkan meningkatnya volume distribusi dari obat larut dalam air, sehingga dosis obat harus diturunkan (Depkes RI, 2009).

c. Metabolisme

Metabolisme yaitu perubahan dari obat menjadi metabolit kimiawi di dalam tubuh. Metabolisme didalam tubuh terbagi atas fase I dan fase II. Pada fase I akan terjadi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, sedangkan pada fase II terjadi reaksi konjugasi (Udaykumar, 2021). Dalam prosesnya metabolisme obat akan didukung dengan beberapa enzim penkonjugasi dan oksidasi sebagai kerjasama dengan CYP450 (Katzung *et al*, 2012). Pada pasien neonatus dan bayi sistem metabolisme pada hati belum dapat bekerja secara maksimal. Rendahnya aliran darah ke hati dan kapasitas enzim hati serta ekskresi empedu mengakibatkan rendahnya metabolisme obat pada pasien neonatus dan bayi (Depkes RI, 2009).

d. Ekskresi

Proses ekskresi terjadi di tahap akhir dalam farmakokinetik dengan mengeluarkan sisa-sisa metabolit obat dari dalam tubuh. Ekskresi dilakukan di beberapa organ tubuh seperti ginjal, paru-paru, kulit. Pada kelompok neonatus laju filtrasi glomerulus akan lebih rendah, dilihat dari luas permukaan tubuh hanya 30-40% dari laju filtrasi glomerulus pada orang dewasa (Katzung *et al*, 2012). Ekskresi yang dilakukan di ginjal akan melalui 3 proses yaitu filtrasi, sekresi, reabsorpsi. Pada usia 6-12 bulan mengalami pertumbuhan yang cepat, dan akan menurun sebanyak 1% per tahun seiring bertambahnya usia (Gunawan *et al*, 2012)

Perbedaan fisiologis yang signifikan akan mempengaruhi proses farmakokinetik obat dalam tubuh, seperti halnya absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Tabel 2.6 Farmakokinetik pada Pediatri

Perbedaan fisiologi	Farmakokinetik	Hal yang dipengaruhi
Absorpsi		
Perlambatan waktu perjalanan di saluran pencernaan	Pengurangan puncak konsentrasi dan area dibawah kurva	Obat yang sukar larut Sediaan farmasi dengan teknologi <i>sustained release</i>
Pengurangan lambung pH	Peningkatan puncak konsentrasi maksimum obat dengan kategori asam lemah Pengurangan puncak konsentrasi maksimum obat dengan kategori basa lemah	Obat asam lemah Obat basa lemah
Penurunan konsentrasi empedu intestinal	Pengurangan puncak konsentrasi maksimum dan area dibawah kurva	Obat sukar larut
Penyerapan melalui kulit	Peningkatan kelembaban di lapisan epidermis	Peningkatan bioavailabilitas pada obat-obatan topikal
Distribusi		
Komposisi tubuh	Perubahan volume distribusi	Pada obat lipofilik terjadi penurunan volume distribusi pasien neonatus dan peningkatan volume distribusi pasien bayi Pada obat hidrofilik, Peningkatan volume distribusi pada bayi
Penurunan kadar protein plasma	Peningkatan proporsi obat bebas dalam plasma Peningkatan volume distribusi	Obat yang berikatan kuat dengan protein
Metabolisme		
Ukuran liver lebih besar	Peningkatan klirens hepatic obat	Obat yang dimetabolisme secara ekstensif
Pertumbuhan dan perkembangan pada enzim di liver	Perubahan metabolisme obat	Obat yang dimetabolisme melalui jalur spesifik
Kolonisasi bakteri di saluran cerna	Peningkatan konsentrasi maksimum dan area dibawah kurva	Obat yang dimetabolisme di usus
Eliminasi /Ekskresi		
Ukuran ginjal lebih besar dari tubuh	Peningkatan kliren ginjal pada bayi dan anak prasekolah	Obat yang diekskresi tidak berubah di urin
Ontogeni pada trasporter tubular	Perubahan kliren ginjal obat	Obat yang rentan terhadap transportasi tubular

Sumber : (Pardilawati, 2023)

2.3.3.2 Farmakodinamik

Farmakodinamik ilmu yang mempelajari mengenai proses obat untuk dapat berinteraksi dengan tubuh beserta dengan mekanisme kerja obat tersebut. Proses obat berinteraksi dengan tubuh dapat melalui berbagai cara menurut (Udaykumar, 2021), diantaranya :

- a. Stimulasi, yaitu dengan peningkatan aktivitas pada sel-sel tertentu.
- b. Depresi, yaitu penurunan aktivitas sel-sel tertentu
- c. Iritasi.
- d. Penggantian atau *replacement*, obat digunakan sebagai pengganti zat alami yang dihasilkan tubuh.
- e. Anti infeksi dan sitotoksik, dengan menghancurkan organisme penyebab infeksi atau sel kanker.
- f. Modifikasi kekebalan, vaksin yang berguna untuk meningkatkan kekebalan tubuh.

Berdasarkan interaksi obat dengan reseptor, pengikatan obat terbagi menjadi 3, yaitu (Katzung *et al*, 2012)

- a. Agonis.
Agonis adalah istilah saat obat berikatan dengan reseptor dapat mudah mengaktifkannya dan menimbulkan efektivitas dari obat.
- b. Antagonis.
Antagonis melalui pengikatan obat dengan reseptor yang bertujuan untuk mencegah pengikatan metabolit atau molekul lain dengan reseptor.
- c. Alosteris.
Alosteris terjadi jika obat berikatan pada reseptor yang sama dan tidak menghambat pengikatan agonis namun dapat meningkatkan atau mengurangi dari mekanisme kerja obat agonis.

2.4 *Adverse drug event*

Adverse Drug Events merupakan kejadian yang tidak diinginkan dan terjadi saat pengobatan kepada pasien. Kejadian *adverse Drug Events* dapat berupa kesalahan pengobatan, *adverse drug reaction* (ADR), timbulnya reaksi alergi, overdosis, dan interaksi obat. Kejadian ini dapat menjadi penyebab yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas serta meningkatnya pengeluaran biaya kesehatan pasien (Sahilu *et al*, 2020).

2.4.1 *Medication error*

Medication error atau kesalahan pengobatan yaitu kejadian yang dapat berakibat pada pelayanan kesehatan tidak tepat atau bahkan dapat membahayakan pasien. Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya *medication error* adalah pesan komunikasi yang tidak tersampaikan atau komunikasi yang gagal antara penulis resep dan pembaca resep obat. Faktor individu berpengaruh akibat pengetahuan obat yang kurang memadai, persoalan pribadi, dan perhitungan dosis obat yang salah (Khairurrijal & Putriana, 2017).

Medication error dapat terjadi pada 4 fase pengobatan yaitu kesalahan peresepan (*prescribing error*), kesalahan penjemahan resep (*transcribing error*), kesalahan menyiapkan dan meracik obat (*dispensing error*), dan kesalahan penyerahan obat kepada pasien (*administration error*) (Khairurrijal & Putriana, 2017). Kesalahan pada salah satu tahap dapat terjadi secara berantai menimbulkan kesalahan pada tahap selanjutnya (Timbongol *et al*, 2016).

Penggunaan obat kepada pasien populasi anak-anak akan terdapat beberapa tantangan. Penggunaan obat *off-label* yang terjadi tersebar luas dapat meningkatkan risiko bahaya terkait obat yang seharusnya dapat dihindari. Peresepan pada pasien populasi ini juga memerlukan perlakuan khusus dengan penyesuaian dosis secara individu terkait dengan berat badan pasien dan perhitungan lain yang tidak terjadi dalam peresepan orang dewasa. Namun pada beberapa pelayanan terkadang tidak memiliki waktu untuk memeriksa dosis secara tepat yang akan

diberikan. Hal ini akan berpotensi kepada resep yang tidak akurat terhadap pasien (WHO, 2016).

2.4.2 Interaksi obat

Interaksi obat adalah interaksi yang terjadi ketika efek obat berubah karena adanya obat lain, makanan atau minuman. Hal ini dapat menyebabkan masalah yaitu penurunan efek terapi, peningkatan toksisitas, atau terjadinya efek farmakologis yang tidak diharapkan (Agustin & Fitriyaningsih, 2020).

2.4.3 Overdosis

Kesalahan persepsian overdosis akan menyebabkan efek samping obat tergolong dalam kategori serius bahkan sampai dengan mengancam jiwa (Nagata *et al*, 2021). Overdosis menurut KBBI atau kamus besar bahasa Indonesia adalah ukuran atau dosis dari obat yang diberikan berlebihan (KBBI, 2023). Overdosis adalah penyebab utama dari cedera ataupun kematian di Amerika Serikat. Overdosis dinilai pada definisi yang luas dan mencakup kejadian yang dianggap sebagai efek samping obat (Bohnert *et al*, 2019). Pada tahun 2016, untuk dapat membantu pengumpulan data serta pengawasan mengenai overdosis diusulkan tiga indikator overdosis yaitu, semua overdosis obat, overdosis opioid non-heroin, overdosis heroin (Vivolo-Kantor *et al*, 2021).

2.4.4 Adverse drug reaction

Menurut WHO, *adverse drug reaction* didefinisikan sebagai respons tubuh terhadap obat yang bersifat merugikan dan tidak disengaja, yang terjadi pada dosis yang biasa digunakan untuk mencegah, mengobati kondisi kesehatan manusia (Udaykumar, 2021). *Adverse drug reaction* dapat diartikan sebagai reaksi yang disebabkan cara kerja obat tersebut dalam tubuh individu dan bukan disebabkan penggunaan yang salah (Aung *et al*, 2022). Maka semua obat dapat berpotensi untuk menimbulkan efek samping, dan berkaitan dengan beberapa individu yang lebih rentan timbul efek samping akibat obat (Udaykumar, 2021).

2.4.4.1 Epidemiologi adverse drug reaction

Pada beberapa penelitian yang dilakukan mengenai *adverse drug reaction* atau Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki sebanyak 10-20% pasien yang menjalani pengobatan mengalami *adverse drug reaction*. Kejadian tersebut menyebabkan 50% dari populasi tersebut terjadi peningkatan lama rawat inap di Rumah Sakit (Prest, 2003). *Adverse drug reaction* dapat menjadi reaksi yang cukup berbahaya dan mengancam nyawa pasien, hal tersebut berdampak pada kesehatan fisik dan mental pasien untuk jangka panjang. Serta dapat meningkatkan biaya perawatan kesehatan di Amerika Serikat setiap tahunnya. Di Australia, biaya tahunan untuk rawat inap terkait obat juga diperkirakan mencapai 1,2 miliar dollar amerika, namun 45% diantaranya dapat dicegah dengan tindakan yang tepat (Aung *et al*, 2022).

Diperkirakan *adverse drug reaction* menjadi penyebab utama kematian dengan urutan keempat di Amerika Serikat dan Kanada setelah penyakit jantung, kanker, dan stroke. Di dunia *adverse drug reaction* menjadi penyebab kematian urutan keenam (Hacker, 2009). Faktor internal terjadinya *adverse drug reaction* yaitu respon imun pasien, riwayat alergi obat atau makanan, riwayat keluarga, psikologi, status gizi, dan pengetahuan pasien serta keluarga pasien. Sedangkan faktor eksternal antara lain polifarmasi atau berkaitan dengan jumlah obat yang dikonsumsi, interaksi obat, cara penggunaan obat, dosis dan bentuk sediaan obat. Penggunaan obat secara *off-label* adalah salah satu faktor resiko yang tergolong mayor terhadap kejadian *adverse drug reaction* pada anak (Lovia *et al*, 2019).

Menurut penelitian yang dilakukan di India terkait penggunaan obat *off-label* dan kejadian *adverse drug reaction*, dilaporkan bahwa bahaya penggunaan obat *off-label* meningkatkan resiko terjadinya *adverse drug reaction* 30%. Sedangkan risiko tersebut akan menurun saat penggunaan obat *on-label* secara signifikan

sebesar 25%. Dan kejadian *adverse drug reaction* juga berkaitan dengan jumlah obat yang diberikan meningkat sebesar 17%. Secara keseluruhan, risiko *adverse drug reaction* juga dikaitkan dengan jumlah total obat yang diberikan kepada pasien yang meningkat sebesar 17% (Saiyed *et al*, 2015).

Adverse drug reaction merupakan salah satu insiden yang perlu dilaporkan terkait dengan adanya monitoring keselamatan pasien di rumah sakit (Lindfield *et al*, 2015). Namun, pelaporan insiden keselamatan pasien di Indonesia masih tergolong rendah. Beberapa hal yang mempengaruhi rendahnya pelaporan insiden keselamatan pasien di Indonesia adalah takut terhadap hukuman dan tuntutan hukum, kurangnya pengetahuan, dan hanya berfokus pada kecelakaan yang berat, sistem pelaporan yang tidak memadai, insiden yang tidak jelas, manajemen perilaku (Pramesona *et al*, 2023).

2.4.4.2 Klasifikasi adverse drug reaction

Adverse drug reaction diklasifikasikan menjadi 5 tipe reaksi, yaitu:

a. Tipe A (*Augmented*)

Ciri-ciri dari Reaksi tipe A yaitu efek farmakologis obat diketahui dan dapat diprediksi. Efek samping yang ditimbulkan akan dapat diatasi dengan pengurangan dosis atau dengan penghentian obat. Reaksi tipe A merupakan kejadian *adverse drug reaction* yang paling tinggi. Terdiri dari 3 reaksi yaitu efek samping, efek sekunder, dan efek toksik (Udaykumar, 2021)

b. Tipe B (*Bizarre*)

Ciri dari reaksi tipe B diantaranya efek farmakologis obat dapat diprediksi. Pada tipe ini sering disebut dengan reaksi aneh dan tidak berkaitan dengan dosis obat yang dikonsumsi. Efek yang ditimbulkan terkait dengan sistem imun dan metabolisme yang ada pada tubuh pasien. *Adverse drug*

reaction tipe *bizzare* ini dapat berupa reaksi alergi atau idiosinkratik (Prest, 2003; Udaykumar, 2021).

Reaksi idiosinkratik dipengaruhi oleh genetik pasien. Pasien dapat sangat sensitif pada dosis obat yang rendah atau bahkan tidak sensitif pada dosis obat yang tinggi. Sedangkan reaksi alergi terjadi karena dipengaruhi imun tubuh. Gejala reaksi alergi dapat terlihat pada kulit, saluran pernafasan, saluran pencernaan, darah dan pembuluh darah. Pada reaksi tipe B hanya dapat diatasi dengan penghentian pengobatan (Udaykumar, 2021).

c. Tipe C (*Continuous or chronic use*)

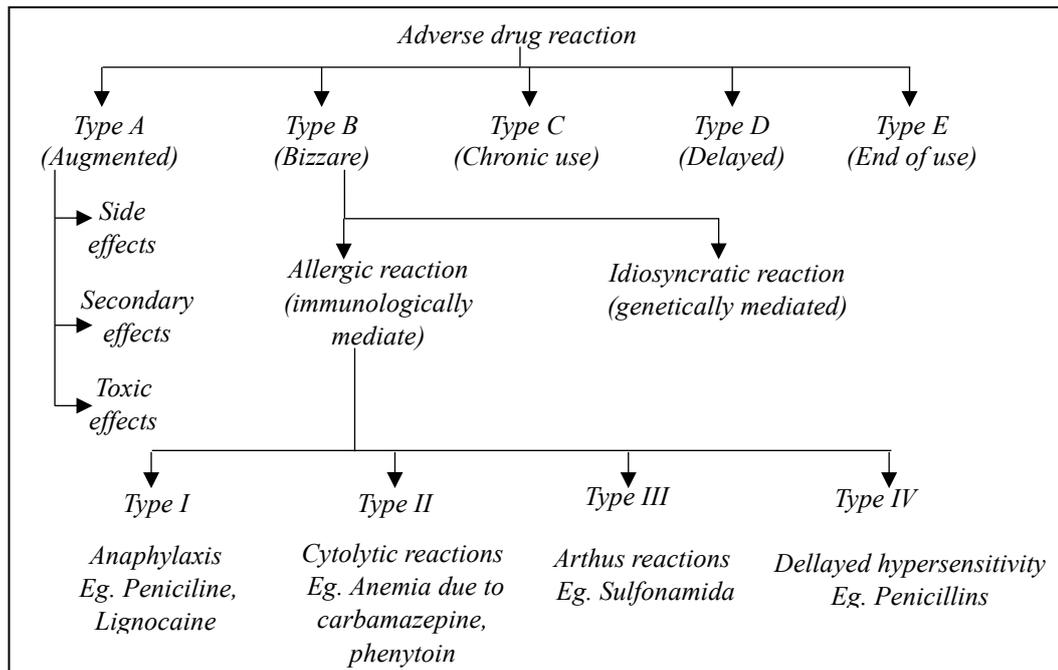
Adverse drug reaction tipe ini terjadi akibat penggunaan obat dalam jangka waktu lama serta dipengaruhi dengan durasi penggunaan dan dosis obat yang dikonsumsi pasien (Udaykumar, 2021).

d. Tipe D (*Delayed effects*)

Adverse drug reaction tipe D akan muncul reaksi setelah penghentian pengobatan sudah dilakukan lama bahkan sudah bertahun-tahun (Udaykumar, 2021).

e. Tipe E (*End of use*)

Pada tipe ini terjadi akibat penghentian pengobatan yang dilakukan secara tiba-tiba setelah pengobatan dalam jangka waktu yang panjang. Seperti pada penghentian pengobatan atenolol secara tiba-tiba akan menyebabkan angina (Udaykumar, 2021).



Gambar 2.3 Klasifikasi *Adverse Drug Reaction*

Sumber : (Udaykumar, 2021)

2.4.4.3 Penilaian Kausalitas WHO UMC System

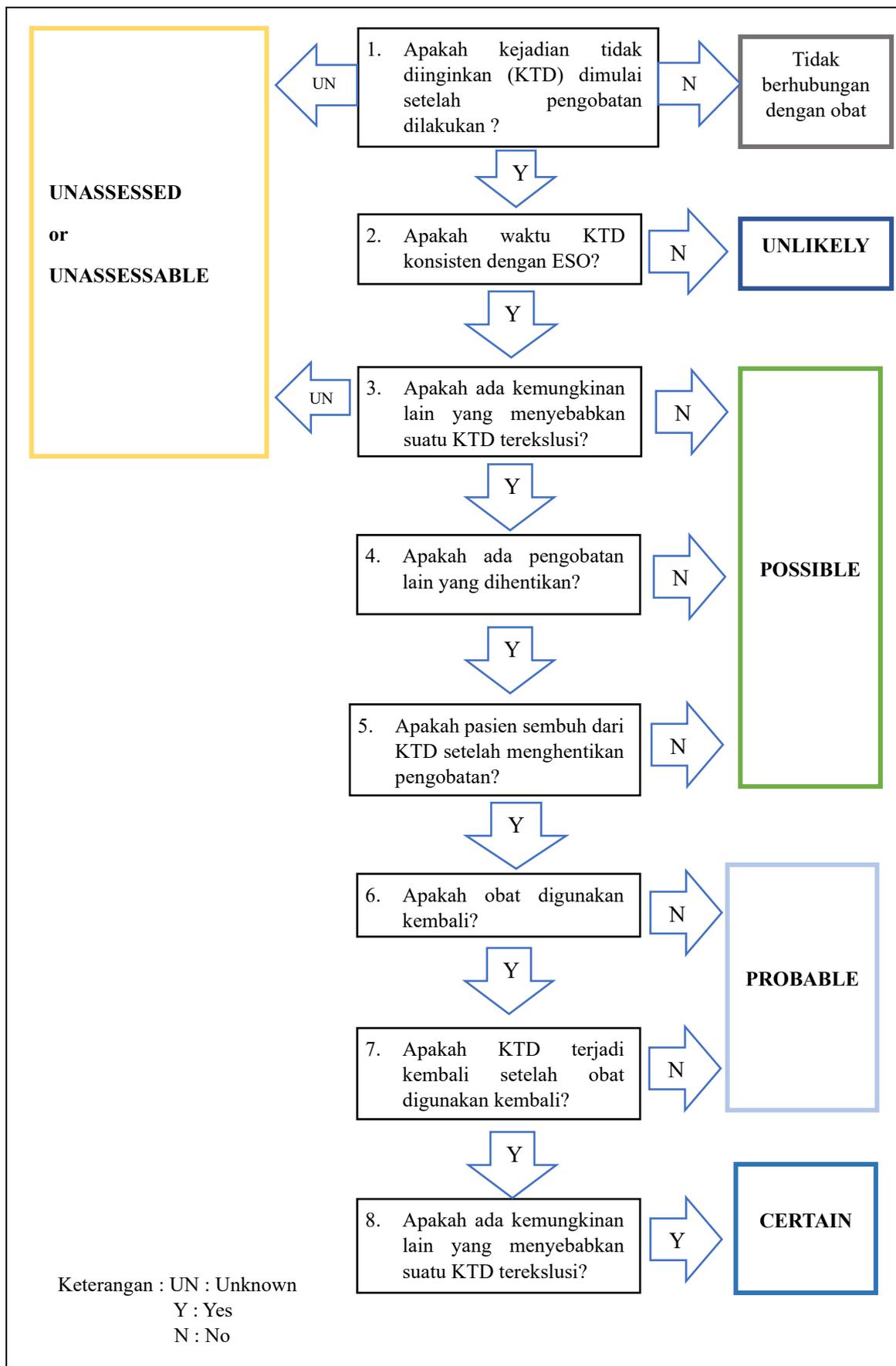
Salah satu upaya yang dikembangkan untuk menilai reaksi bersifat merugikan secara spesifik terhadap obat. Sistem WHO-UMC dikembangkan oleh WHO dengan *The Uppsala Monitoring Centre*, dalam program Pengawasan Obat Internasional yaitu *WHO Programme for International Drug Safety Monitoring* (PIDM). Penilaian pada sistem ini melibatkan kejadian klinis-farmakologis dan dokumentasi hasil observasi. Sistem ini memberikan klasifikasi berdasarkan tingkat hubungan yang terjadi. Metode ini memberikan panduan dengan definisi yang disusun secara umum untuk dapat dengan mudah dipahami mengenai kategori tingkatan dan hubungan kausal yang terjadi (BPOM & JICA, 2020). Namun keterbatasan sistem yang dikembangkan tidak memiliki kemampuan untuk memberikan estimasi pengukuran kemungkinan adanya hubungan yang akurat. Sehingga tidak dapat dibuktikan atau

mendapat kepastian terkait hubungan antara obat dan kejadian reaksi (WHO, 2014).

Tabel 2.7 Kategori Kausalitas WHO-UMC

Kategori	Uraian
Certain	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejanggalaan pada tes laboratorium dengan hubungan waktu minum obat yang signifikan b. Tidak bisa dijelaskan dengan penyakit atau obat lain c. Terdapat respon yang signifikan atas penghentian penggunaan obat d. Kejadian dapat dijelaskan secara farmakologis yang diketahui dengan pasti e. Jika dilakukan pemberian obat kembali akan mendapatkan reaksi yang tidak diinginkan terjadi kembali
Probably	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejanggalaan tes laboratorium yang memiliki dengan hubungan waktu minum obat b. Kemungkinan tidak disebabkan karena penyakit atau obat lain c. Respon terhadap penghentian obat yang signifikan dan dapat terbukti secara klinis d. Pemberian kembali obat tidak menjadi syarat kategori.
Possible	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejanggalaan tes laboratorium yang memiliki hubungan dengan waktu minum obat b. Mungkin dapat disebabkan penyakit atau obat lain c. Informasi yang sedikit atau tidak jelas mengenai penghentian obat yang digunakan
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejanggalaan tes laboratorium dengan waktu minum obat yang memungkinkan b. Penyebab reaksi mungkin mengenai penyakit atau obat lain yang berkaitan
Conditional / Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejanggalaan tes laboratorium b. Sedikitnya informasi data yang tepat, atau c. Data tambahan pemeriksaan lanjutan diperlukan
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> a. Terdapat laporan terjadinya reaksi yang merugikan b. Tidak dapat dinilai akibat informasi yang belum mencukupi c. Data tidak dapat ditambahkan atau diverifikasi

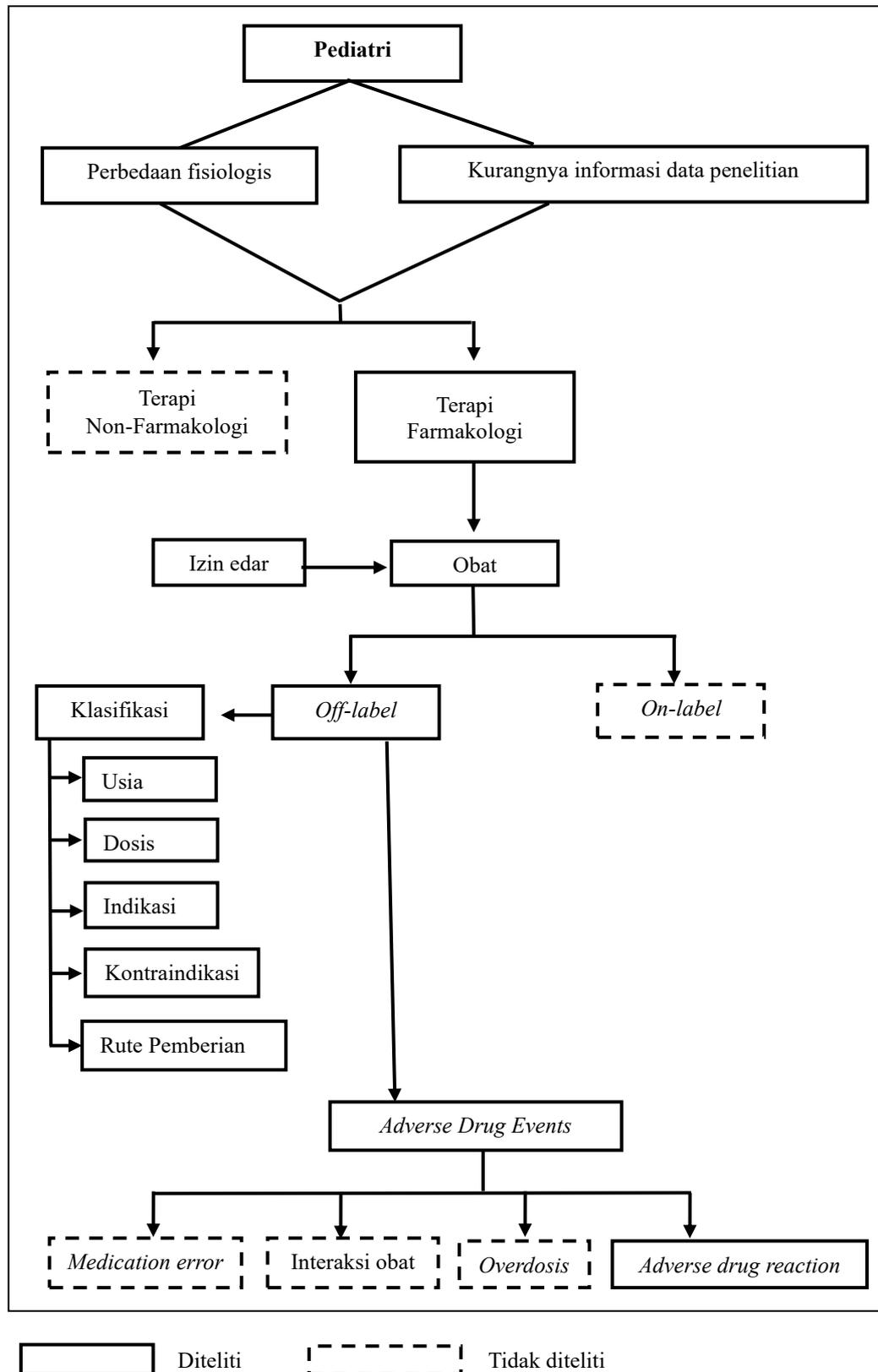
Sumber : (BPOM, 2022)



Gambar 2.5 Diagram Penilaian Kausalitas WHO-UMC Sistem

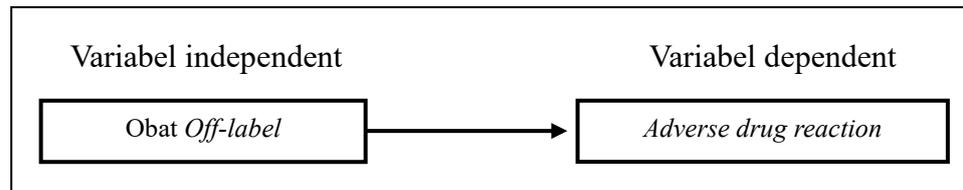
Sumber : (BPOM & JICA, 2020)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

2.7.1 Hipotesis nol

Tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo pada periode Januari-Juni 2023.

2.7.2 Hipotesis alternatif

Terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo pada periode Januari-Juni 2023.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini yaitu penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan terhadap data rekam medik pasien pediatri yang menjalani pengobatannya secara rawat inap pada Rumah Sakit Daerah DR A. Dadi Tjokrodipo. Dilakukan pengambilan data sekunder pada rekam medik periode Januari-Juni 2023. Penelitian ini melihat kejadian penggunaan obat *off-label* dan kejadian *adverse drug reaction* serta mencari hubungan pada pasien pediatri rawat inap dan diobservasi dalam waktu yang bersamaan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Daerah (RSD) DR A.Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2023 – Februari 2024

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah kelompok orang, benda atau sesuatu dalam sebuah wilayah yang memiliki karakteristik tertentu (Nalendra, 2021). Populasi yang digunakan adalah seluruh rekam medik pasien pediatri yang

menjalani pengobatan di instalasi rawat inap Rumah Sakit Daerah DR A.Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah rekam medik pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung periode Januari-Juni 2023. Sampel yang akan digunakan harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk mengetahui jumlah minimal sampel yang akan digunakan dihitung dengan rumus estimasi proporsi, sebagai berikut:

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

n = jumlah minimal sampel

N = Jumlah populasi

Z = derajat kepercayaan (95% = 1,96)

P = proporsi kasus (jika tidak diketahui menggunakan 50% = 0,50)

d = derajat penyimpangan (10% = 0,1)

Sumber : (Masturoh & Anggita, 2018)

Berdasarkan survey yang dilakukan terdapat populasi pediatri dengan usia 0-18 tahun yang menjalani pengobatan rawat inap di RSD DR A.Dadi Tjokrodipo pada periode Januari-Juni 2023 sebanyak 1269 pasien.

$$n = \frac{1,96^2 0,5(1-0,5)1269}{0,1^2(1269-1) + 1,96^2 0,5(1-0,5)}$$

Maka dengan menggunakan rumus estimasi proporsi didapatkan sampel minimal sebanyak 89 pasien.

3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel menggunakan metode *non-probability sampling*, dengan pendekatan *purposive sampling*, meninjau kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. *Purposive sampling* digunakan untuk pertimbangan terhadap kriteria-

kriteria sampel penelitian yang akan diambil, maka sampel akan mewakili dari populasi (Surahman *et al*, 2016).

3.5 Kriteria Penelitian

3.5.1 Kriteria Inklusi:

- a. Pasien pediatri dengan usia 0-18 tahun.
- b. Rekam medik pasien yang menjalani rawat inap sekurang-kurangnya sehari semalam.
- c. Rekam medik yang dilengkapi dengan identitas pasien, diagnosis, data hasil laboratorium, manifestasi klinis pasien secara berkala.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

- a. Rekam medik tidak jelas terbaca atau rusak.
- b. Pasien tidak menyelesaikan pengobatan di RSD Dr. A. Dadi Tjokrodipo baik merujuk pelayanan kesehatan lain atau meninggal dunia.
- c. Pasien tidak mendapatkan terapi obat

3.6 Identifikasi variabel penelitian

3.6.1 Variabel Independen

Variabel independen atau disebut juga sebagai variabel bebas yaitu variabel yang ingin diteliti dan memberikan pengaruh pada variabel lainnya (Nalendra, 2021). Pada penelitian ini variabel independen yang digunakan adalah penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri.

3.6.2 Variabel Dependen

Variabel dependen atau variabel terikat yaitu variabel yang kejadiannya dipengaruhi oleh variabel bebas pada penelitian (Nalendra, 2021). Pada penelitian ini *adverse drug reaction* digunakan sebagai variabel dependen atau terikat.

3.7 Definisi Operasional Variabel

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Obat <i>Off-label</i>	Obat yang digunakan tidak sesuai informasi pada label kemasan yang disetujui oleh BPOM (BPOM, 2022).	Rekam Medik	1. Terjadi 2. Tidak terjadi	Nominal
2.	<i>Adverse drug reaction</i>	Respon tubuh yang merugikan terhadap obat yang dikonsumsi dalam dosis lazim (Udaykumar, 2021)	Rekam Medik	1. Terjadi 2. Tidak terjadi	Nominal
3.	Usia	Lama waktu hidup dari sejak dilahirkan ke dunia (KBBI, 2023; Kemenkes, 2014).	Rekam Medik	1. Neonatus: 0-28 hari 2. Bayi: 29 hari-11 bulan 3. Balita: 12 bulan-59 bulan 4. Anak pra-sekolah: 60 bulan-79 bulan 5. Anak sekolah: 6-18 tahun	Interval
4.	Jenis Kelamin	Perbedaan bentuk fisik didapatkan saat lahir antara laki-laki dan Perempuan (Anis Ramonda <i>et al</i> ., 2019).	Rekam Medik	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
5.	Pembiayaan Kesehatan	Sumber dana yang digunakan untuk membayar pengobatan yang dijalani pasien. Dapat bersumber dari pemerintah, masyarakat, atau swasta.	Rekam Medik	1. BPJS 2. Umum 3. Asuransi lain	Nominal
6.	Lama Rawat inap	Akumulasi hari saat pasien menjalani pengobatan di rawat inap rumah sakit dimulai saat masuk hingga keluar atau waktu pulang (Hosizah & Maryati, 2018; Valentina, 2019)	Rekam Medik	1. < 3 hari 2. 3-12 hari 3. >12 hari	Interval

3.8 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian pada penelitian antara lain:

1. Lembar data pasien

Lembar ini terdapat beberapa data dari rekam medik pasien berisi identitas pasien, diagnosis pasien, data subjektif dan objektif pasien, resep obat pasien, riwayat alergi pasien, data hasil pemeriksaan laboratorium pasien.

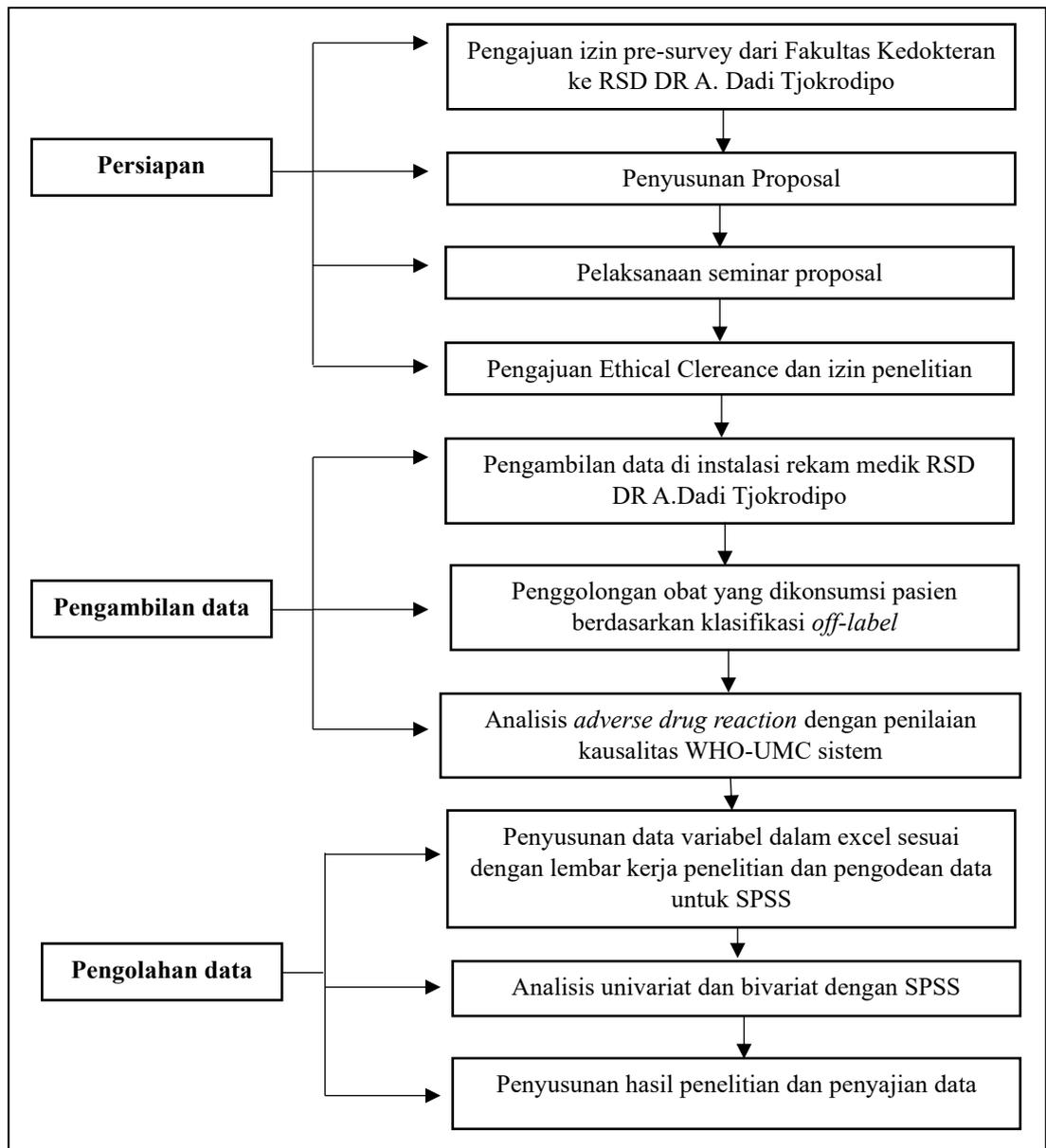
2. WHO-UMC sistem

Penilaian kausalitas yang menjadi acuan untuk evaluasi *adverse drug reaction* pada pasien dengan menggunakan diagram alur atau tabel klasifikasi *adverse drug reaction*.

3. Literatur

- a. *British National Formulary (BNF) for children 2020-2021*
- b. *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2017*
- c. *Pedoman tatalaksana pada pediatri*
- d. *Jurnal terkait*

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.10 Pengumpulan Data dan Analisis Data

3.10.1 Pengumpulan data

Data yang digunakan adalah data sekunder, dikumpulkan melalui pencatatan rekam medik pasien pediatri yang menjalani pengobatan secara rawat inap di RSD DR A.Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023.

3.10.2 Analisis data

1. Analisis univariat

Analisis data secara deskriptif dengan melihat kejadian penggunaan obat *off-label* pasien pediatri yang menjalani pengobatan rawat inap di bagian instalasi rekam medik RSD DR A.Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023 dengan penelusuran literatur pada pedoman obat yang digunakan di Indonesia maupun secara internasional. Analisis data mengenai penilaian *adverse drug reaction* akan dilakukan dengan penilaian kausalitas; sistem WHO-UMC. Analisis dilakukan dengan menggunakan tabel *frequence* untuk menentukan jumlah kejadian, modus, dan persentase kejadian antara penggunaan obat *off-label* dan kejadian *adverse drug reaction*.

2. Analisis bivariat

Analisis data yang dilakukan terhadap variabel bebas dan variabel terikat untuk mengetahui hubungan keterkaitan. Uji yang dilakukan adalah chi square untuk melihat hubungan pada data kategorik 2 X 2. Apabila tidak memenuhi syarat *chi square* yaitu salah satu sel memiliki *expected count* kurang dari 5 maka dilakukan uji *fisher exact test*. Untuk menentukan hipotesis menggunakan taraf signifikansi (α) = 0,05. Jika nilai Sig yang didapatkan $\geq 0,05$ maka makna yang dapat disimpulkan adalah terdapat hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat penelitian (Negara & Prabowo, 2018).

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik penelitian (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam surat keputusan yang bernomor: 347/UN26.18/PP.05.02.00/2024

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian analisis penggunaan obat *off-label* terhadap kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023. Maka didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo Periode Januari-Juni 2023.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian analisis penggunaan obat *off-label* terhadap kejadian *adverse drug reaction* pada pasien pediatri di instalasi rawat inap RSD DR A. Dadi Tjokrodipo periode Januari-Juni 2023 yang telah dilakukan peneliti, saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut :

1. Bagi tenaga kesehatan

Hasil penelitian diharapkan menjadi perhatian terkait penggunaan obat *off-label* pada pasien dengan populasi yang rentan terkhusus pasien pediatri. Serta perlu adanya monitoring dan evaluasi terhadap penggunaan obat baik secara *off-label* maupun *on-label*. Sehingga kejadian *adverse drug reaction* dapat dihindari dan segera mendapatkan penanganan.

2. Bagi peneliti lain

Penelitian selanjutnya disarankan melakukan penelitian secara prospektif dengan melihat dan mengamati secara langsung efek yang ditimbulkan pada penggunaan obat *off-label* pasien pediatri. Serta berdiskusi mengenai pengambilan keputusan penggunaan obat pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin O.A., Fitriyaningsih. 2020. Kajian interaksi obat berdasarkan kategori signifikansi klinis terhadap pola persepan pasien rawat jalan di apotek x jambi. *Electronic Journal Scientific of Enviromental Health and Disease (e-SEHAD)*.
- Akbar R., Setyaningrum N., Estiningsih D. 2017. Kajian penggunaan obat off-label pada anak di puskesmas sleman. *Indonesia Pharmacy and Natural Medicine Journal*. 1(1): 21-33.
- Akıcı, N., İpek Kırmızı, N., Aydın, V., Bayar, B., Aksoy, M., & Akıcı, A. 2020. Off-label drug use in pediatric patients: a comparative analysis with nationwide routine prescription data. *Turkish Journal of Pediatrics*. 62(6): 949–961.
- AlAzmi, A., Alasmari, Z., Yousef, C., Alenazi, A., AlOtaibi, M., AlSaedi, H., AlShaikh, A., AlObathani, A., Ahmed, O., Goronfolah, L., & Alahmari, M. 2021. Off-label drug use in pediatric out-patient care: a multi-center observational study. *Hospital Pharmacy*. 56(6): 690–696.
- Apryani S, Untari EK., Nurmainah. 2019. Profil penggunaan obat ondansetron pada pasien anak di instalasi rawat inap RSUD sultan syarif mohamad alkadrie pontianak pada tahun 2018. 4(1).
- Ariyani A.F., Purnamayanti A, Kirtishanti A. 2022. Efektivitas ondansetron sebagai profilaksis mual dan muntah pada pasien kanker payudara stadium 3 pasca kemoterapi. *Jurnal Islamic Pharm*. 7(1): 41-45.
- Aung, A. K., Walker, S., Khu, Y. L., Tang, M. J., Lee, J. I., & Graudins, L. V. 2022. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 78(5): 781–791.
- Bartkowska-Śniatkowska A., JończykPotoczna K., Zielińska M., Rosada-Kurasińska J. 2015. Adverse reaction to ceftriaxone in a 28-day-old infant undergoing urgent craniotomy due to epidural hematoma: review of neonatal biliary pseudolithiasis. *Dovepress*. 1035-1041.
- Blumentrath C.G., Muller G., Teichmann D., Tiesmeier J., Petridou J. 2019. Relapse of typhoid fever following delayed response to meroopenem: a case report and revier of previously published case indicating limited clinical efficacy of meropenem for the treatment of typhoid fever. *German Medical Science. Case report*. 17 : 1-9.

- BPOM. 2022. Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 15 tahun 2022 tentang penerapan farmakovigilans. BPOM RI.
- BPOM RI. 2017. Informatorium obat nasional indonesia (IONI). Sagung Seto. Jakarta.
- BPOM, & JICA. 2020. Modul farmakovigilans untuk tenaga profesional kesehatan, proyek “ensuring drug and food safety.” Badan Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta.
- BPOM. 2017. Peraturan kepala BPOM nomor 24 tahun 2017 tentang tata laksana registrasi obat. BPOM RI.
- BPOM. 2019. Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 15 tahun 2019 tentang perubahan atas peraturan kepala dan badan pengawas obat dan makanan nomor 24 tahun 2017 tentang kriteria dan tata laksana registrasi obat. BPOM RI.
- Bohnert A.S.B., Walton M.A., Cunningham R.M., Ilgen M.A., Haenchen K.B., Chermach S.T. 2019. Overdose and adverse drug event experiences among adult patients in the emergency department. HHS Public Acces.
- Depkes RI. 2009. Pedoman pelayanan kefarmasian untuk pasien pediatri. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan. Jakarta.
- Dera, C. F. A., & Suri N. 2022. Off-label medication use in pediatric outpatients: a retrospective observational study at Dr. H. Abdul Moeloek hospital in lampung. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy. 11(2): 116–128.
- Dinas kesehatan Provinsi Lampung. 2016. Rencana strategis dinas kesehatan provinsi lampung tahun 2015-2019. Pemerintah Provinsi Lampung.
- Dresser, R., & Frader, J. 2009. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. Journal of Law, Medicine and Ethics. 37(3): 476–486.
- Eliassen A, Otnes S, Matz M, Aunsholt, Mathiasen R. 2022. Safety of rapid intravenous paracetamol infusion in paediatric patients. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. Elsevier.
- Faghihi T, Tekmehdash LY, Radfar M, Gholami K. 2018. Ciprofloxacin use in hospitalized children: approved or off-label?. Journal of Research in Pharmacy Practice. 6(4) : 193-198.
- Gayatri, A. 2021. Population pharmacokinetics : pendekatan alternatif pada studi pengembangan obat di indonesia. Journal of Research in Pharmacy. 16–24.
- Gunawan S.G., Setiabudy R., Nafrialdi, Elysabeth, Penyunting. 2012. Farmakologi Dan Terapi. Edisi 5. Badan penerbit FK UI. Jakarta
- Hacker, M. 2009. Adverse drug reactions. Dalam, M. Hacker, W. Messer, & K. Bachmann, Penyunting. Pharmacology. hlm 327–352. Academic Press.

- Handayani N. 2017. Kajian penggunaan antibiotik pada penyakit demam tifoid di ruang rawat inap anak rsud dr.soekardjo tasikmalaya 2015. *Jurnal Persada Husada Indonesia*. 4(12) : 51-56.
- Hashary AR., Manggau M., Kasim H. 2018. Analisis efektivitas dan efek samping penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUP dr. wahidin sudirohusodo makassar. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 22(2): 52-55.
- Hosizah, & Maryati, Y. 2018. Sistem informasi kesehatan II : statistik pelayanan kesehatan. Kementrian Kesehatan republik Indonesia. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Hutagalung S.S., Hermawan D. 2018. Membangun inovasi pemerintah daerah. Deepublish. Yogyakarta.
- Ilma D.L., Endriastuti N.E. 2020. Off-label pediatric drug use in indonesia: a systematic review. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 6(1): 39-50.
- Jafarpour S., Hirsch L.J., Gainza-lein M., Kellinghausd C., Detyniecki K. 2019. Seizure cluster: definition, prevalence, consequences, and management. *Elsevier*. 68: 9-15
- Joret-Descout, P., Prot-Labarthe, S., Brion, F., Bataille, J., Hartmann, J. F., & Bourdon, O. 2015. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 37(6): 1222–1227.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. 2012. *Farmakologi dasar & klinik*. Edisi 12. McGraw-Hill.
- KBBI. 2023. Arti Kata Usia [Online] [diakses pada 21 november 2023]. Tersedia dari : <http://kbbi.web.id/umur>.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. Profil kesehatan indonesia 2022. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- KBBI. 2023. Arti Kata Overdosis [Online] [diakses pada 26 desember 2023]. Tersedia dari : <http://kbbi.web.id/overdosis>.
- Khairunnisa D.F., Zahra I.A., Ramadhania B., Amalia R. 2020. Faktor risiko diare pada bayi dan balita di indonesia: a systematic review. *Seminar Nasional Kesehatan Masyarakat*. 172-189.
- Khairurrijal M.A.W., Putriana N.A. 2017. Review : medication erorr pada tahap prescribing, transcribing, dispencing, dan administration. *Majalah Farmasetika*. 2(4) : 8-13.
- Kovalszki A., Weller PF. 2016. Eosinophilia. *Prim Care*. 43(4): 607-617.
- Lindfield, R., Knight, A., & Bwonya, D. 2015. An approach to assessing patient safety in hospitals in low-income countries. *PLoS ONE*. 10(4): 1–11.

- Lovia, S., Sari, Y. O., Almasdy, D., & Amelin, F. 2019. Studi kualitatif pengetahuan perawat tentang adverse drug reaction (ADR) di bangsal rawat inap anak RSUP DR. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 6(2): 95–103.
- Masturoh, I., & Anggita, N. 2018. Metodologi penelitian kesehatan. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- McNicol ED., Rowe E., Cooper TE. 2018. Ketorolac for postoperative pain in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. 7: 1-56.
- Medscape. 2024. Medscape Drug Reference [Online]. [Diakses pada 2024 Maret 10]. Tersedia dari: www.Medscape.com.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Peraturan menteri kesehatan republik indonesia nomor 25 tahun 2014 tentang upaya kesehatan anak.
- Murdiana, E. 2016. Penggunaan obat off label di instalasi rawat Inap Rumah Sakit Kahyangan. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 13(1): 1–11.
- Nagata K., Tsuji T., Suetsugu K., Muraoka K., Watanabe H., Kanaya A., Egashira N., Ieri I. 2021. Detection of overdose and underdose prescriptions- an unsupervised machine learning approach. *Journal Plos One*.
- Nalendra, A. R. A. 2021. Stastitika seri dasar dengan SPSS. Media Sains Indonesia. Bandung.
- Negara, I. C., & Prabowo, A. 2018. Penggunaan uji chi-square untuk mengetahui pengaruh tingkat pendidikan dan umur terhadap pengetahuan penasan mengenai HIV-AIDS di rovinsi DKI Jakarta. *Prosiding Seminar Nasional Matematika Dan Terapannya 2018*. 1(1): 1–8.
- Nuradha, S., Nurmainah, & Robiyanto. 2017. Kajian penggunaan obat off-label pada resep anak di poliklinik anak rsud sultan syarief mohamad alkadrie pontianak. *Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak*. hlm. 1–10.
- Paediatric Formulay Committee. 2021. *British national formularium for children 2020-2021*. BMJ Group and Pharmaceutical Press. London
- Pacifici GM. 2022. Clinical pharmacology of omeprazole in infants and children. *Journal of Drug Design and Research*. 9(1) : 1-7.
- Pardilawati, C. Y. 2023. Obat yang aman digunakan oleh neonatus, bayi, balita, dan anak pra sekolah. Dalam *Ayu JD, Penyunting. Implementasi farmakologi dalam praktik kebidanan*. hlm. 478–491.
- Permata VA, Istanto W, Supatmo Y. 2014. Penggunaan analgesik pasca operasi orthopedi di rsup dr. kariadi semarang. *Jurnal Media Medika Muda*. 5(7): 360-369.

- Prest, M. S. 2003. Reaksi obat yang tidak dikehendaki. Dalam Aslam M., Tan CK., Prayitno A. *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy)*. hlm.101–117.
- Pramesona B.A., Sukohar A., Taneepanichskul S., M. R. 2023. A qualitative study of the reasons for low patient safety incident reporting among Indonesian nurses. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 76(4): 1–8.
- Putri, I. N., Bahtiar, A., & Andrajati, R. 2021. Pengaruh penggunaan obat on-label dan of-label dengan munculnya reaksi obat tidak dikehendaki pada pasien pediatrik. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 18(01): 138–149.
- Putri S.E.H., Amalia D. 2023. Bronkopneumonia. *Jurnal Medika Nusantara*. 1(3) : 134-145.
- Poluan S., Sepang M., Bawole H.Y.A. 2021. Pemberlakuan tindak pidana bagi tenaga kesehatan apabila melakukan kelalaian terhadap penerima pelayanan kesehatan menurut undang-undang nomor 14 tahun 2014 tentang tenaga kesehatan. *Lex Crimen*. 10 (3) : 38-48.
- Ram dini, D.A, Sarmoko, Rahayu, I. D., Iqbal, M., Triyandi, R., & Destiani, D. P. 2023. Pengetahuan dan persepsi apoteker terhadap penggunaan obat off-label di indonesia. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*. 06(1): 45–54.
- Ramonda, D.A., Yudanari, Y.G., & Choiriyah, Z. 2019 Hubungan antara body image dan jenis kelamin terhadap pola makan pada remaja. *Jurnal Ilmu Keperawatan Jiwa*. 2(2): 109–114.
- Rizal S., Wahyudi A., Ramadhana I.F., 2023. Pengembangan sistem informasi farmasi untuk memonitoring penggunaan antibiotik dengan metode DDD/ATC. *Journal of Medical Science Jurnal Ilmu Medis Rumah Sakit Umum dr.Zainoel Abidin*. 4(1): 25-30.
- Rusli. 2018. *Farmasi Klinik*. Kementrian Kesehatan republik Indonesia Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Saefudin, Rianti YGRT. 2015. Sistem pakar untuk mendiagnosa gangguan pencernaan pada anak dengan metode forward chaining. *Jurnal Sistem Informasi*. 2: 13-16.
- Sahilu, T., Getachew, M., Melaku, T., & Sheleme, T. 2020. Adverse drug events and contributing factors among hospitalized adult patients at jimma medical center, southwest ethiopia: a prospective observational study. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*.
- 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.

- Siregar T., Risha A. 2018. Hubungan lama terpasang infus dengan kualitas tidur anak di rawat inap rumah sakit umum daerah kota depok. *Jurnal Persada Husada Indonesia*. 5(19): 31-37.
- Suhartaty L., Pratiwi L., Purwanti NU. 2021. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pediatrik rawat inap di rsud dr. soedarsi pontianak. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*.
- Surahman, Rachmat, M., & Supardi, S. 2016. *Metodologi Penelitian*. Kementerian Kesehatan republik Indonesia Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Syafitri AR, N., Faisal, M., & Indriyanti, N. 2021. Kajian penggunaan obat off-label pada penyakit ISPA pasien pediatri di RSUD majene. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 14: 96–105.
- Tarigan A.I., Alexandre R., Natali O. 2021. Karakteristik demam berdarah dengue pada anak di rumah sakit umum royal prima medan. *Jurnal Kesmas Prima Indonesia*. 3(1): 43-46.
- Teigen, A., Wang, S., Truong, B. T., & Bjerknæs, K. 2017. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 69(4): 432–438.
- Thakkar N., Salerno S., Hornik CP., Gonzalez D. 2017. CLinical pharmacology studies in critically ill children. *Pharmaceutical Research*.
- Timbongol C., Lolo W.A., Sudewi S. 2016. Identifikasi kesalahan pengobatan (medication error) pada tahap peresepan (prescriing) di poli interna RSUD bitung. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 5(3) : 1-6.
- Tuang A. 2021. Analisis faktor yang berhubungan dengan kejadian diare pada anak. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 10(2): 534-542.
- Tuarissa S, Wullur A C, Citraningtyas G. 2014. Profil penggunaan obat klorfeniramin maleat pada masyarakat di kelurahan bailang dan kelurahan karombasan kota manado. *Jurna Ilmiah Farmasi*. 3(4) : 22-37.
- Tuloli, T. S., Rasdianah, N., & Datau, M. 2022. Gambaran penggunaan obat off-label pada pasien pediatrik rawat inap di rumah sakit. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2(2): 130–142.
- Udaykumar, P. 2021. *Medical Pharmacology : Seventh Edition*. CBS Publisher & Distributors Pvt.Ltd. New Delhi.
- Utami F.N. 2020. Kontribusi faktor lingkungan dan perilaku terhadap kejadian penyakit pneumonia balita. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 437-447.
- Valentina. 2019. Efisiensi penggunaan tempat tidur di ruang rawat dr . pirngadi medan. *Jurnal Ilmiah Perekam Dan Informasi Kesehatan Imelda*. 4(2): 598–603.

- Van Norman, G. A. 2023. Off-label use vs off-label marketing of drugs: part 1: off-label use—patient harms and prescriber responsibilities. *JACC: Basic to Translational Science*. 8(2): 224–233.
- Vivolo-Kantor A., Pasalic E., Liu S., Martinez P.D., Gladden R.M., Overdose morbidity team. Defining indicators for drug overdose emergency department visits and hospitalisations in ICD-10-CM coded discharge data. *BMJ*.
- WHO. 2014. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. 48(3): 194–203.
- WHO. 2016. Medication errors : Technical series on safer primary care. 1-28.
- Widodo S., Wahyuni NT., Utami LY. 2020. Evaluasi penggunaan obat pada penderita diare akut pasien pediatri di instalasi rawat inap rumah sakit advent bandar lampung periode juli-desember 2019. *Jurnal Farmasi Lampung*. 9(1): 56-68.
- Wulandari D., Wantini S. 2016. Gambaran jenis leukosit pada penderita demam berdarah dengue (DBD) di RS advent bandar lampung. *Jurnal Analisis Kesehatan*. 5(1): 542