

**STUDI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA *PEDIATRI*  
YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RSUD  
Dr. ISKAK TULUNGAGUNG PERIODE  
JANUARI – MARET 2018**

**SKRIPSI**



**AYU TIRTA NINGSIH**

**1513206007**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
STIKES KARYA PUTRA BANGSA  
TULUNGAGUNG  
JULI 2019**

**STUDI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA *PEDIATRI*  
YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RSUD  
Dr. ISKAK TULUNGAGUNG PERIODE  
JANUARI – MARET 2018**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.)

Program Studi S-1 Farmasi

STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung



**Oleh:**

**AYU TIRTA NINGSIH**

**1513206007**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
STIKES KARYA PUTRA BANGSA  
TULUNGAGUNG**

**JULI 201**

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA *PEDIATRI*  
YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RSUD  
Dr. ISKAK TULUNGAGUNG PERIODE  
JANUARI – MARET 2018**

Yang diajukan oleh:

AYU TIRTA NINGSIH

1513206007

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Debby Christianti, M.Sc., Apt

Dhanang Prawira N., S. Farm., Apt

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN OBAT *OFF-LABEL* PADA *PEDIATRI***  
**YANG MENJALANI RAWAT INAP DI RSUD**  
**Dr. ISKAK TULUNGAGUNG PERIODE**  
**JANUARI – MARET 2018**

Oleh:

AYU TIRTA NINGSIH

1513206007

Telah lolos uji etik penelitian dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji

Skripsi Program Studi S1 Farmasi STIKes Karya Putra Bangsa

Tanggal : .....

Ketua penguji : ..... (.....)

Anggota penguji :1. .... (.....)

:2. .... (.....)

:3. .... (.....)

Mengetahui,  
Ketua STIKes Karya Putra Bangsa

dr. Denok Sri Utami, M.H

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Tulungagung, Juli 2019

Penulis,

Ayu Tirta Ningsih

## KATA PENGANTAR



**Assalamu'alaikum Warahmatullahi wabarakatuh**

Segala puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Studi Penggunaan Obat *Off-Label* pada *Pediatri* yang Menjalani Rawat Inap di RSUD Dr. Iskak Tulungagung Periode Januari - Maret 2018”**. Saya menyadari bahwa dalam proses menyelesaikan skripsi ini membutuhkan waktu yang tidak sebentar, yang juga menyita tenaga dan pikiran. Penulisan skripsi ini saya lakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung.

Dengan tersusunnya skripsi ini diharapkan apa yang tertuliskan dalam hasil penelitian ini dapat menjadi wawasan dan tambahan pengetahuan bagi para pembaca. Disamping itu, dengan adanya tulisan ini, diharapkan dapat mendorong pembaca untuk melanjutkan penelitian ini.

Dalam penyusunan skripsi ini, dari awal hingga akhir telah banyak pihak yang memberikan dukungan dan masukan bagi saya. Dengan segala kerendahan hati, ucapkan terimakasih yang tak terhingga, wajib saya berikan kepada :

1. dr. Denok Sri Utami M.H selaku ketua STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung.
2. Dara Pranindya Tilarso S.Farm.,Apt., selaku Kaprodi S1 Farmasi STIKes Karya putra Bangsa Tulungagung.
3. Debby Christianti, M.Sc.,Apt. selaku pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan motivasi dalam penyusunan skripsi penelitian ini.
4. Dhanang Prawira N., S.Farm.,Apt. selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan motivasi dalam penyusunan proposal ini.

5. Pihak perpustakaan STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung yang memberi izin dalam menunjang penulisan dan penyusunan skripsi penelitian ini.
6. Pihak RSUD Dr.Iskak Tulungagung yang telah memberi saya izin untuk melakukan penelitian.
7. Teman – teman Departemen klinis Alief, Luluk, Fitria dan Bayu yang telah berjuang bersama dari awal sampai akhir terima kasih atas saran, dukungan, serta kerja samanya.
8. Teman – teman super Yesi, Lisa, Vony, Kartika, Laila Riska dan semua teman-teman yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuan dan dukungannya.
9. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu – persatu, baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan limpahan rahmmat, karunia serta kelapangan hati atas segala kebajikan yang telah mereka berikan. Dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu sangat diharapkan saran dan kritik yang sekiranya dapat menambah pengetahuna serta menyempurnakan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kita semua. Amin.

**Wassalamu’alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh**

Tulungagung, Juli 2019

Penulis

Ayu Titra Ningsih

**Ku persembahkan untuk,**

*Ayah dan Alm. Mama tercinta*  
Yang selalu ada dalam do'a ku

*Kakak ku Purwanto dan Siti Arofah tersayang,*  
*Kaka iparku M. Norhadi,*  
Yang memberiku semangat dan dukungan

*Dopamin dan Almamaterku...*



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
LEMBAR PERYATAAN ORISINALITAS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	vi
PERSEMBAHAN .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 <i>Off-Label</i> .....	6
2.1.1 Definisi Obat <i>Off-Label</i> .....	5
2.1.2 Klasifikasi Obat <i>Off-Label</i> .....	6
2.1.3 Penggunaan Obat <i>Off-Label</i> .....	7
2.1.4 Alasan Penggunaan Obat <i>Off-Label</i> .....	8
2.2 Pediatri.....	9
2.2.1 Definisi Pediatri .....	9
2.2.2 Klasifikasi Pasien Pediatri .....	9
2.2.3 Pertumbuhan dan Perkembangan .....	10
2.2.4 Perbedaan dalam Tanda – Tanda Vital.....	11
2.2.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	12

2.2.6	Efikasi dan Toksisitas Obat .....	17
2.3	Kejadian Off-Label pada Pediatri.....	19
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>		<b>24</b>
3.1	Metodologi Penelitian .....	24
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.3	Variabel Penelitian .....	25
3.4	Definisi Oprasional.....	25
3.5	Populasi dan Sampel.....	26
3.6	Teknik Pengumpulan Data .....	28
3.7	Instrumen Penelitian .....	28
3.8	Analisis Data .....	29
3.9	Pertimbangan Etis.....	31
3.10	Skema Penelitian .....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		
4.1	Data Demografi Pasien .....	32
4.2	Data Demografi Pasien Berdasarkan Lama Perawatan.....	35
4.3	Data Demografi Pasien Berdasarkan Jumlah Obat.....	36
4.4	Persentase Penggunaan Obat <i>Off-label</i> dan <i>On-label</i> .....	37
4.5	Persentase Penggunaan Obat Berdasar Kategori Off-label .....	39
4.6	Uji <i>Chi-square</i> antara Jenis Kelamin dengan <i>Off-label</i> .....	46
4.7	Uji <i>Chi-square</i> antara Usia dengan <i>Off-label</i> .....	47
4.8	Uji <i>Chi-square</i> antara Diagnosa dengan <i>Off-label</i> .....	48
4.9	Uji <i>Chi-square</i> antara Jenis Obat dengan <i>Off-label</i> .....	49
4.10	Uji <i>Chi-square</i> antara Lama Perawatan dengan <i>Off-label</i> .....	50
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>		
5.1	Kesimpulan .....	52
5.2	Saran .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>54</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Hal
II.1 Beberapa Obat <i>Off-Label</i> .....	9
II.2 Beberapa Penggunaan <i>Off-Label</i> .....	9
II.3 Klasifikasi Usia Pediatrik.....	10
II.4 Klasifikasi Usia Pediatrik pada Penelitian.....	10
II.5 Penggunaan <i>Off-label</i> Berdasar Kriteria.....	19
II.6 Penggunaan <i>Off-label</i> Berdasar Kategori.....	20
II.7 Kategori <i>Off-label</i> Berdasarkan Kelas Terapi.....	20
II.8 Penggunaan <i>Off-label</i> Berdasarkan Kategori.....	22
III.1 Kekuatan Korelasi Secara Statistik.....	29
III.2 Analisis Statistik Korelasi Antar Profil Pasien Dan Kejadian <i>Off-label</i> .....	29
III.3 Hipotesis dan Pengambilan Keputusan.....	30
IV.1 Profil Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	32
IV.2 Profil Pasien Berdasarkan Usia.....	33
IV.3 Profil Pasien Berdasarkan Diagnosa.....	34
IV.4 Profil Pasien Berdasarkan Jumlah Obat.....	35
IV.5 Profil Pasien berdasarkan Lama Perawatan.....	36
IV.6 <i>Off-label</i> Berdasarkan Rute Pemberian.....	37
IV.7 <i>Off-label</i> Berdasarkan Jumlah Obat dalam Peresepan.....	38
IV.8 Profil Penggunaan Obat <i>Off-label</i> .....	40
IV.9 Distribusi Jenis Kelamin yang Mendapat Peresepan <i>Off-Label</i> dan <i>On-label</i> .....	46
IV.10 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara JK dengan <i>Off-label</i> .....	46
IV.11 Distribusi Usia yang Mendapat Peresepan <i>Off-Label</i> dan <i>On-label</i> .....	47
IV.12 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara Usia dengan <i>Off-label</i> .....	47
IV.13 Distribusi Diagnosa yang Mendapat Peresepan <i>Off-Label</i> dan <i>On-label</i> .....	48
IV.14 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara Diagnosa dengan <i>Off-label</i> .....	48
IV.15 Distribusi Jumlah Obat yang Mendapat Peresepan <i>Off-Label</i> dan <i>On-label</i> .....	49

IV.16 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara Jenis Obat dengan <i>Off-label</i> .....	49
IV.17 Distribusi Lama Perawatan yang Mendapat Peresepan <i>Off-Label</i> dan <i>On-label</i> .....	50
IV.18 Hasil Uji <i>Chi-square</i> antara Lama Perawatan dengan <i>Off-label</i> .....	50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Hal
II.1 Kategori <i>Off-Label</i> .....	21
III.1 Desain Penelitian.....	23
III.2 Alur Penelitian .....	31
IV.1 Persentase Penggunaan Obat <i>off-label</i> dan <i>on-label</i> .....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Hal
1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	57
2. Surat Izin Praktik .....	58
3. Profil Penggunaan Obat Off-label .....	59
4. Analisa Statistika <i>Chi-square</i> .....	67
5. Lembar Pengumpulan Data .....	73
6. 10 Besar Penyakit Pediatri.....	75
7. Grafik Pertumbuhan WHO dan CDC .....	76

# Studi Penggunaan Obat *Off-label* pada *Pediatri* yang Menjalani Rawat Inap di RDUD Dr. Iskak Tulungagung Periode Januari – Maret 2018

Ayu Tirta Ninisih  
Prodi S1 Farmasi

## INTISARI

*Off-label* didefinisikan sebagai penggunaan obat yang tidak sesuai dengan apa yang tertera pada informasi produknya, yang memiliki ringkasan dari informasi ilmiah yang relevan tentang penggunaan yang aman dan efisien dari obat yang teregistrasi. Penggunaan obat *off-label* dikategorikan tidak tepat dosis, usia, indikasi, kontraindikasi dan rute pemberian. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *cross-sectional* secara retrospektif terhadap data rekam medik pasien *pediatri* di RSUD Dr. Iskak di Kabupaten Tulungagung periode Januari sampai Maret 2018. Data dikelompokkan berdasar kategori *off-label*, dilakukan analisis statistik *chi-square* untuk melihat hubungan profil pasien (jenis kelamin, usia, diagnosa, lama perawatan, jenis obat) dengan kejadian *off-label*. Berdasarkan penelitian terdapat 83 peresepan yang memenuhi kriteria inklusi. Total penggunaan obat dari 83 peresepan adalah 568 obat dengan 69 jenis obat. Jumlah peresepan yang termasuk kategori *off-label* sebanyak 66 peresepan. *Off-label* indikasi sejumlah 44 (7,75%), *off-label* usia sejumlah 54 (9,5%), *off-label* rute pemberian sejumlah 16 (2,28%), dan tidak terdapat *off-label* dosis dan kontraindikasi. Analisis statistik *chi-square* yang memenuhi nilai (*p-value* >0,10) yaitu usia (*p-value* 0,027) dan diagnosa (*p-value* 0,013) yang artinya terdapat hubungan dengan kejadian *off-label*. Sedangkan jenis kelamin, lama perawatan dan jumlah obat tidak terdapat hubungan terhadap kejadian *off-label*.

**Kata Kunci :** *Off-label*, pediatri, RSUD Dr. Iskak Tulungagung

***Study of the Off-label Prescription in Pediatric Inpatient in RSUD  
Dr. Iskak Tulungagung Period  
January - March 2018***

**Ayu Tirta Ninisih  
Prodi S1 Farmasi**

***ABSTRACT***

*Off-label is defined as the use of drugs that do not match what is stated in the product information, which has a summary of relevant scientific information about safe and efficient use of registered drugs. The use of off-label drugs is categorized as incorrect dosage, age, indication, contraindication and administration route. The method used in this study is a cross-sectional method retrospectively on medical records of pediatric patients in RSUD Dr. Iskak in Tulungagung from January to March 2018. Data are grouped according to the off-label category, chi-square statistical analysis is performed to see the relationship of patient profiles (sex, age, diagnosis, length of treatment, number of drug) to off-label events. Based on the research there were 83 prescriptions that met the inclusion criteria. The total drug use of 83 prescriptions is 568 drugs with 69 types of drugs. The number of prescriptions which included the off-label category was 66 prescriptions. Off-label indications are 44 (7.75%), age off labels are 54 (9.5%), off-label route administration are 16 (2.28%), and there were no off-label doses and contraindications. Chi-square statistical analysis that fulfills the value ( $p\text{-value} > 0.10$ ), namely age ( $p\text{-value} 0.027$ ) and diagnosis ( $p\text{-value} 0.013$ ), which means there is a relationship with the off-label event. While gender, length of treatment and number of drugs there is no relationship to the off-label event.*

**Keywords: *Off-label, pediatrics, RSUD Dr. Iskak Tulungagung***



# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Penggunaan obat *off-label* merupakan penggunaan obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh ijin edar, serta dosis, umur pasien dan rute pemberian yang tidak sesuai (Ami A.P., dkk., 2013). Menurut *American Journal of Law & Medicine*, *off-label* didefinisikan sebagai penggunaan obat yang tidak sesuai dengan apa yang tertera pada informasi produknya, yang memiliki ringkasan dari informasi ilmiah yang relevan tentang penggunaan yang aman dan efisien dari obat yang teregistrasi (Todd A, 2011). Terdapat beberapa hal yang mendasari penggunaan obat *off-label* antara lain dikarenakan satu macam obat dapat memiliki lebih dari satu macam indikasi atau tujuan penggunaan obat. Jika ada lebih dari satu indikasi, maka semua indikasi tersebut harus diujikan secara klinis dan dimintakan persetujuan pada FDA (*Food Drugs Administration*) atau lembaga yang berwenang yang ada di setiap negara. Satu uji klinik yang umumnya berbiaya besar itu biasanya ditujukan hanya untuk satu macam indikasi pada keadaan penyakit tertentu (Mutmainah, D.A., 2016).

Sejumlah negara maju telah meningkatkan keamanan dan efikasi dari penggunaan obat pada pasien bayi dan anak. Namun tetap ditemukan prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pediatri di sejumlah negara di Eropa, Asia, Afrika, Amerika Serikat dan Amerika Selatan baik pada pasien pediatri rawat inap maupun pasien rawat jalan (Oguz SS, *et al.*, 2012). Penelitian penggunaan obat *off-label* di Rumah Sakit India selama 6 bulan yang melibatkan 1645 pasien pediatri dan ditemukan 1152 (70%) kasus yang diberikan secara *off-label*. Pola persepsian *off-label* yang paling sering digunakan yaitu kategori dosis dan usia (Saiyed, M.M., *et al.*, 2014). Menurut penelitian di Australia Barat mengenai penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri yang dilakukan di Rumah Sakit dari 1160 persepsian terdapat 626 persepsian yang termasuk dalam kategori off-

label. Peresepan *off-label* tertinggi terdapat pada kategori indikasi 371 (59,3%) dan usia 253 (40,40%) (Landwehr, C., *et al.*, 2017). Sedangkan penelitian *European Medicine Agency* (EMA) melaporkan bahwa efek samping pada anak sering terjadi karena penggunaan obat *off-label*. Suatu studi di Swedia, melalui analisis pelaporan spontan, 112 pasien mengalami efek samping, 32 % diantaranya merupakan kejadian yang serius. Kebanyakan disebabkan oleh penggunaan obat anti asma. Besarnya penggunaan obat *off-label* adalah 42,4 % dan berkaitan dengan timbulnya efek samping yang serius, sebagian besar karena *off-label* kategori dosis dan usia (Okechukwu R.C, 2009).

Penelitian lain yang pernah dilakukan di Indonesia antara lain, penelitian Ami A. P., dkk., (2013) dapat disimpulkan dari 2.741 total lembar resep pasien anak 0–2 tahun di 14 apotek di Kota Bandung selama tahun 2012 terdapat 19,77% resep *off-label*. Peresepan obat *off-label* yang teridentifikasi terdiri dari kategori *off-label* usia 70,53%, *off-label* dosis 19,74% dan *off-label* kontra indikasi 9,73%. Tingginya persentase peresepan obat *off-label* ini memerlukan pengawasan dan penelitian lebih lanjut mengenai keamanan penggunaan obat ini pada anak usia 0–2 tahun. Kategori obat *off-label* yang memiliki persentase paling tinggi dalam penelitian ini yaitu golongan obat sistem pencernaan. Hal tersebut dapat diakibatkan kurangnya sediaan obat golongan sistem pencernaan yang khusus digunakan untuk anak usia 0 hingga 2 tahun atau pemberian dosis yang tidak tepat untuk anak.

Berdasarkan penelitian Akbar, R., dkk., (2017) diperoleh 297 total penggunaan obat dari 100 rekam medik anak. Obat-obat yang termasuk ke dalam obat *off-label* pada penelitian ini yaitu salbutamol, domperidon, vitamin B6, dan gliseril guaiakolat. Hasil yang diperoleh dikelompokkan lagi berdasarkan farmakologi obat, sehingga diketahui kategori obat *off-label* yang paling banyak digunakan. Obat yang paling banyak diresepkan secara *off-label* adalah obat-obat pada sistem saluran napas sebanyak 13 obat (4,38 %). Obat-obatan saluran napas yang termasuk *off-label* adalah salbutamol dan gliseril guaiakolat.

Populasi pediatri sangat beresiko mendapatkan peresepan obat *off-label* disebabkan kekhususan kondisinya. Pasien pediatri dengan kelompok usia <6

tahun memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap kesalahan dosis akibat proses peracikan (Knopf, H., *et al.*, 2013). Hal ini disebabkan imaturitas anatomi dan fisiologi pada pasien dengan usia <6 tahun lebih besar daripada usia >6 tahun (Fernandez, E., *et al.*, 2011). Informasi dan pengetahuan mengenai pemberian obat pada pediatri masih tertinggal dibandingkan dengan orang dewasa. Hal tersebut disebabkan karena perbedaan perkembangan organ yang mempengaruhi farmakodinamik dan farmakokinetik obat, alasan etis, ekonomi, dan keterbatasan penelitian (Ami, A.P., dkk., 2013). Kurangnya sediaan obat dan informasi hasil penelitian klinik pada populasi pediatri, yang sering menyebabkan terjadinya penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri. Tidak adanya informasi spesifik tentang dampak obat pada pediatri inilah sehingga pemberian obat pada pediatri didasarkan data penelitian obat pada orang dewasa yang sudah ada, meskipun pediatri memiliki daya metabolisme yang berbeda sehingga respon terhadap obat juga kemungkinan berbeda (Suharjono, 2009)

Hal-hal diatas yang mendasari penelitian ini perlu dilakukan dan di Indonesia data terkait prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pediatri masih sangat terbatas terutama di daerah Tulungagung. Data terkait penggunaan obat *off-label* pada pediatri dapat digunakan untuk melakukan pengawasan terhadap risiko reaksi obat yang merugikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase pasien pediatri yang mendapatkan obat *off-label* serta mengetahui obat *off-label* berdasarkan kriteria usia, dosis, rute pemberian, indikasi dan kontraindikasi. Selain itu juga melihat hubungan profil pasien (usia, jenis kelamin, diagnosa, jumlah obat dan lama perawatan) terhadap kejadian *off-label* menggunakan analisis statistik *Chi-square* pada pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak Tulungagung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Bagaimana profil penggunaan obat *off label* pada pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung ?
- 1.2.2 Bagaimana kategori penggunaan obat *off-label* yang diresepkan pada pasien pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung ?

- 1.2.3 Bagaimana hubungan antara profil pasein dan kejadian *off-label* di RSUD Dr. Iskak Tulungagung ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- 1.3.1 Untuk mengetahui profil penggunaan obat *off label* pada pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung.
- 1.3.2 Untuk mengetahui kategori penggunaan obat *off-label* yang diresepkan pada pasien pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung
- 1.3.3 Untuk mengetahui hubungan antara profil pasien dan kejadian *off-label* di RSUD Dr. Iskak Tulungagung ?

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tentang penggunaan obat *Off-label* pada pediatri dan referensi yang dapat memberikan informasi teoritis dan empiris kepada pihak yang akan melakukan penelitian lebih lanjut.

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

##### **1. Bagi Tempat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan masukan mengenai penggunaan obat-obatan *off-label* bagi rumah sakit terutama tenaga medis RSUD Dr. Iskak Tulungagung, sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk melakukan peningkatan kualitas pengobatan, khususnya terhadap pasien Pediatri.

##### **2. Bagi Peneliti**

Melalui penelitian ini, peneliti dapat menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan, menambah pegetahuan dan pengalaman ilmu pengetahuan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Off-label***

##### **2.1.1 Definisi *Obat Off-label***

Obat *Off-label* adalah obat di luar indikasi yang tertera dalam label dan belum atau di luar persetujuan oleh badan atau lembaga yang berwenang atau jika di Indonesia adalah Badan POM, sedangkan di USA adalah FDA (*Food Drug Administration*). Penggunaan obat *off-label* merupakan penggunaan obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh ijin edar, serta dosis, umur pasien dan rute pemberian yang tidak sesuai (Ami A.P., dkk., 2013).

Penggunaan obat *off-label* adalah penggunaan umum yang biasa digunakan untuk praktek klinik dan tersebar luas di seluruh dunia. Namun, penggunaan obat-obatan di luar indikasi dapat menyebabkan beberapa masalah. Selain itu, penggunaan obat *off-label* dapat menyebabkan efek samping dan risiko yang mungkin lebih besar daripada manfaat potensial (Danes, *et al.*, 2014). Jika tidak ada bukti klinis yang mendukung penggunaan *off-label*, penggunaan tersebut tidak direkomendasikan. Pihak berwenang harus menggunakan bukti klinis yang ada pada penggunaan *off-label* dan obat tanpa izin dalam pengambilan keputusan dan dukungan melakukan uji klinis yang ketat (Palcevski, *et al.*, 2012).

##### **2.1.2 Klasifikasi *Obat Off-label***

Penggunaan obat untuk pengobatan penyakit yang tidak terdaftar dalam kategori penggunaannya dalam produk, penggunaan diluar rentang usia yang berlisensi, diluar dosis yang direkomendasikan, atau penggunaan rute yang berbeda administrasi. Hal ini sesuai pada penggunaan obat *off-label* ketika tidak ada alternatif yang tersedia namun, dokter harus merujuk pada penelitian yang diterbitkan dan laporan kasus untuk menjamin keselamatan, khasiat, dan informasi dosis (Alldredge, B.K., *et al.*, 2013).

Obat *off-label* dikelompokkan dan dikategorikan meliputi tidak tepat dosis, usia, kontraindikasi, rute pemberian, dan indikasi. Berikut adalah penjelasan diantaranya (Ami A.P., dkk., 2013), yakni:

#### 2.1.2.1 *Off-label* Indikasi

Obat dikategorikan sebagai *off-label* indikasi jika digunakan diluar indikasi yang tertera pada leaflet (Kimland, E., *et al.*, 2012).

#### 2.1.2.2 *Off-label* Usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui. Parasetamol yang diberikan kepada bayi prematur adalah salah satu contoh penggunaan obat *off-label* usia / berat (Ami, A.P., dkk., 2013).

#### 2.1.2.3 *Off-label* Dosis

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis (Ami, A.P., dkk., 2013).

#### 2.1.2.4 *Off-label* Rute Pemberian

*Off-label* kriteria Rute Pemberian adalah penggunaan obat diluar rute pemberian yang telah disetujui dan tertera pada brosur obat dan IONI (Kartinah, N., dkk., 2013).

#### 2.1.2.5 *Off-label* kontraindikasi

Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya (Ami A.P., dkk., 2013).

### 2.1.3 Penggunaan Obat *Off-label*

Berikut ini beberapa kategori penggunaan obat *off-label* berdasarkan (NFI) *National Formulary of India* (2011) dan penggunaan obat *off-label* berdasarkan sistem anatomi fisiologi.

**Tabel II.1** Kategori *Off-label* (Saiyed, M.M., *et al.*, 2014)

Kategori	Penggunaan <i>Off-label</i>	Contoh obat
Dosis	Dosis melebihi rekomendasi	Dosis sekali sehari gentamisin pada anak-anak
Usia	Obat tidak dianjurkan pada pasien di bawah usia tertentu	Losartan digunakan untuk anak usia dibawah 6 tahun
Indikasi	Obat yang diresepkan untuk indikasi di luar yang terdaftar di NFI	Diklofenak untuk sakit perut
Rute pemberian	Obat yang diberikan melalui rute yang tidak dianjurkan dalam NFI	Adrenalin melalui rute inhalasi
<i>Absence of pediatric information</i> (PI)	Tidak disebutkan sama sekali di NFI tentang penggunaan anak	Nifedipine untuk hipertensi

Berdasarkan tabel II.1 menunjukkan penggunaan obat *off-label* sesuai dengan kategori pemberian yaitu dosis, usia, indikasi, rute pemberian dan *Absence of pediatric information*.

**Tabel II.2** Penggunaan Obat *Off-label* (Saiyed, M.M., *et al.*, 2014)

Sistem	Penggunaan Obat <i>Off-label</i> (%)	Kategori <i>Off-label</i>	Kualitas Bukti
Saluran pencernaan dan metabolisme	Ondansetron ( 100 % )	Indikasi	Kuat
Saluran pernafasan	Penilefrin (91 % )	Usia, dosis	Sedang
Saluran pernafasan	Dekstrometorfan (90 % )	Usia, dosis	Sedang
Saluran pernafasan	Klorpeniramin ( 88 % )	Dosis	Sedang
Anti-infeksi untuk penggunaan sistemik	Ceftriakson ( 81 % )	Dosis	Kuat
Sistem saraf	Lorazepam ( 80 % )	Indikasi	Kuat
Saluran pernafasan	Ipratopium ( 79 % )	Usia, dosis	Kuat
Anti-infeksi untuk penggunaan sistemik	Amikasin ( 75 % )	Dosis	Kuat
Saluran pernafasan	Salbutamol ( 75 % )	Usia, dosis	Kuat
Sistem syaraf	Paracetamol ( 56 % )	Usia, dosis	Sedang

Berdasarkan tabel IV.2 menunjukkan penggunaan obat *off-label* berdasarkan sistem anatomi fisiologi berdasarkan kualitas bukti kuat dan sedang.

#### **2.1.4 Alasan Penggunaan Obat *Off-Label***

Terdapat beberapa hal yang mendasari penggunaan obat *off-label* antara lain dikarenakan satu macam obat dapat memiliki lebih dari satu macam indikasi atau tujuan penggunaan obat. Jika ada lebih dari satu indikasi, maka semua indikasi tersebut harus diujikan secara klinis dan dimintakan persetujuan pada FDA (*Food Drugs Administration*) atau lembaga yang berwenang yang ada di setiap negara. Satu uji klinik yang umumnya berbiaya besar itu biasanya ditujukan hanya untuk satu macam indikasi pada keadaan penyakit tertentu (Mutmainah, D.A., 2016). Selain itu alasan lain untuk resep *off-label* mungkin muncul karena ketergantungan pada pengalaman pribadi, pengalaman rekan atau catatan resep pasien sebelumnya sebagai panduan untuk resep masa depan (Alldredge, B.K., *et al.*, 2013).

Seorang farmasis maupun tenaga kesehatan untuk menentukan obat mana yang akan diberikan pada pasien harus memiliki prinsip dalam mengutamakan keamanan dan ketepatan. Berikut adalah prinsip-prinsip yang memandu penggunaan obat *off-label* menurut *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP, 2012):

1. *Off-label* harus berdasarkan bukti ilmiah yang diterbitkan dan keselamatan pasien menjadi pertimbangan utama.
2. Ketika penggunaan obat *off-label* sering terjadi dalam pemakaiannya, harus menetapkan dasar bukti terkait obat yang digunakan sebagai panduan untuk pengambilan keputusan.
3. Tanggung jawab utama untuk keamanan dan kemanjuran *off-label* digunakan dengan resep dokter yang terkait, harus dengan bukti sebelum mempertimbangkan penggunaan *off-label*, serta konsultasikan dengan apoteker.



## **2.2 Pediatri**

### **2.2.1 Definisi Pediatri**

Pediatri berasal dari bahasa Yunani yaitu *paedes* yang berarti anak dan *iztric* yang berarti pengobatan. Beberapa penyakit memerlukan penanganan khusus untuk pasien pediatri. Menurut *American Academy of Pediatrics (AAP)*, pediatrik adalah spesialisasi ilmu kedokteran yang berkaitan dengan fisik, mental dan sosial kesehatan anak sejak lahir sampai dewasa muda. Pediatri juga merupakan disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengaruh biologis, sosial, lingkungan dan dampak penyakit pada perkembangan anak. Anak-anak berbeda dari orang dewasa secara anatomis, fisiologis, imunologis, psikologis, perkembangan dan metabolisme (AAP, 2012).

Praktek klinis pediatri melibatkan perawatan bayi, anak-anak, dan remaja dengan tujuan mengoptimalkan kesehatan, pertumbuhan, dan perkembangan menjelang dewasa. Perawatan untuk pasien pediatrik relevan pada rawat inap dan rawat jalan dan memerlukan pertimbangan tambahan sehubungan dengan pemilihan dan pemantauan terapi obat (Burns, M.A., *et al.*, 2016)

Meskipun terdapat kesalahpahaman terhadap definisi pasien pediatri, di mana dosis hanya diatur untuk pasien anak, ada beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan saat memilih dan memberikan terapi obat untuk pasien pada populasi anak. Pasien anak-anak secara signifikan berbeda dalam kelompok usia mereka dan dari orang dewasa mengenai pemberian obat, pengembangan psikososial, dan pengembangan fungsi organ, yang mempengaruhi eektivitas dan keamanan farmakoterapi (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

### **2.2.2 Klasifikasi Pasien Pediatri**

Kategori pasien pediatri adalah mereka yang berusia di bawah 18 tahun, walaupun beberapa klinisi pediatri dapat merawat pasien sampai usia 21. Tidak seperti pasien dewasa, yang usianya umumnya diukur dalam beberapa tahun, usia pasien anak dapat dinyatakan dalam hari, minggu, bulan, dan tahun. Pasien dikelompokkan berdasarkan usia dan dapat dijelaskan lebih lanjut berdasarkan faktor lain, termasuk berat lahir dan status prematur (Alldredge B.K., *et al.*, 2013).

**Tabel II.3** Klasifikasi Usia Pediatri (Alldredge B.K., *et al.*, 2013)

No.	Klasifikasi Usia yang Umum Digunakan	
1.	Neonatus premature	Lahir pada usia kehamilan < 36 minggu
2.	Term neonate	Lahir pada usia kehamilan $\geq$ 36 minggu
3.	Neonatus	Usia 1 bulan
4.	Bayi	1 bulan – 1 tahun
5.	Anak	1 tahun – 11 tahun
6.	Remaja	12 – 16 tahun

Berdasarkan tabel II.2 menunjukkan Klasifikasi usia yang umum digunakan di pada pediatri berdasarkan Alldredge B.K., *et al.*, (2013).

**Tabel II.4** Klasifikasi Usia Pediatri pada Penelitian (Meeta D.V., *et al.*, 2017)

No.	Definisi usia yang digunakan pada penelitian	
1.	Bayi	Bayi usia 1 bulan sampai 2 tahun
2.	Anak	Anak usia 2 tahun sampai 6 tahun
3.	Remaja	Remaja usia 6 tahun sampai 12 tahun

Berdasarkan tabel II.2 menunjukkan kategori usia pada penelitian ini didasarkan jurnal penelitian penelitian yang dilakukan oleh Meeta D.V., *et al.*, (2017).

### 2.2.3 Pertumbuhan dan Perkembangan Anak

Anak-anak dipantau perkembangan fisik, motor, kognitif, dan psikososial melalui pengenalan klinis tonggak secara teratur selama kunjungan rutin anak-anak. Grafik pertumbuhan digunakan untuk merencanakan lingkaran kepala, berat, panjang atau tinggi badan, berat terhadap panjang badan, dan indeks massa tubuh untuk representasi grafis pertumbuhan anak dibandingkan dengan populasi anak-anak umum (Burns, M.A. *et al.*, 2016).

Penanda pertumbuhan dan perkembangan ini bergantung pada usia dan jenis kelamin, dengan demikian, penggunaan alat yang benar untuk pengukuran itu penting. Untuk anak-anak di bawah 2 tahun, seseorang harus menggunakan standar grafik pertumbuhan WHO. Untuk anak-anak berusia 2 tahun ke atas, digunakan grafik pertumbuhan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Alat ini menilai apakah seorang anak memenuhi tonggak pertumbuhan fisik yang sesuai, sehingga memungkinkan identifikasi masalah nutrisi seperti

penurunan berat badan dan tinggi badan yang buruk (misalnya, kegagalan untuk berkembang). Grafik pertumbuhan WHO dan CDC dapat dilihat di lampiran 7 (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

#### **2.2.4 Perbedaan dalam Tanda-Tanda Vital Anak**

Nilai normal untuk detak jantung dan laju pernafasan bervariasi berdasarkan usia. Nilai normal untuk tekanan darah bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan usia untuk semua pasien pediatrik, dan juga persentil tinggi untuk pasien yang berusia lebih dari 1 tahun. Laju pernafasan juga lebih tinggi pada neonatus dan bayi (30-60 napas/menit), menurun dengan tingkat usia hingga dewasa sekitar 15 tahun (12-16 napas/menit) (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Nilai normal untuk tekanan darah pada pasien pediatrik dapat ditemukan dalam berbagai pedoman nasional dan referensi diagnostik pediatrik lainnya. Secara umum, tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia, dengan tekanan darah rata-rata 70/50 pada neonatus, meningkat sepanjang masa kanak-kanak sampai 110/65 pada remaja. Tingkat jantung paling tinggi pada neonatus dan bayi, berkisar antara 85 sampai 205 denyut/menit dan menurun seiring bertambahnya usia, mencapai laju dewasa (60-100 denyut/menit) sekitar usia 10 tahun (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Tanda – tanda vital yang lain pada penilaian rasa sakit lebih sulit untuk dinilai pada neonatus, bayi, dan anak-anak karena ketidakmampuan mereka untuk mengkomunikasikan gejala. Indikator kemungkinan rasa sakit meliputi perubahan fisiologis, seperti peningkatan denyut jantung, laju pernafasan, dan tekanan darah, penurunan saturasi oksigen, serta perubahan perilaku seperti tangisan berkepanjangan, nada tinggi, dan ekspresi wajah. Indikator seperti itu digunakan dalam skala penilaian yang divalidasi, seperti skala FACES dan alat perilaku skala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*) (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

### 2.2.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Anak

Terapi obat pada pediatri berbeda dengan terapi obat pada orang dewasa karena perbedaan karakteristik. Perbedaan karakteristik ini akan mempengaruhi farmakokinetika – farmakodinamika obat yang pada akhirnya akan mempengaruhi efikasi dan atau toksisitas obat (Ditjen Binfar, 2009).

Usia ekstrim ini terdapat perbedaan respon yang terutama disebabkan oleh belum sempurnanya berbagai fungsi farmakokinetik tubuh, yakni Fungsi biotransformasi hati (terutama glukuronidasi, dan juga hidrosilasi) yang kurang. Fungsi ekskresi ginjal (filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli) yang hanya 60 – 70% dari fungsi ginjal dewasa. Kapasitas ikatan protein plasma (terutama albumin) yang rendah; dan sawar darah otak serta sawar darah kulit yang belum sempurna. Dengan demikian diperoleh kadar obat yang tinggi dalam darah dan jaringan. Di samping itu terdapat peningkatan sensitifitas reseptor terhadap beberapa obat. Akibatnya terjadi respon yang berlebihan atau efek toksik pada dosis yang biasa diberikan berdasarkan perhitungan luas permukaan tubuh (Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Ed V, 2012).

#### 2.2.5.1 Farmakokinetik Pada Anak

Farmakokinetik pada pasien pediatri adalah apa yang dialami obat yang diberikan pada suatu makhluk yaitu absorpsi (A), distribusi (D), biotransformasi/metabolisme (M), dan ekskresi (E) (Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Ed V, 2012). Beberapa perubahan farmakokinetika terjadi selama periode perkembangan dari masa anak-anak sampai masa dewasa yang menjadi pertimbangan dalam penetapan dosis untuk pediatrik (Ditjen Binfar, 2009).

##### 1. Absorpsi

Absorpsi oral dapat berbeda pada bayi prematur dan neonatus karena perbedaan sekresi asam lambung dan fungsi pankreas dan empedu. Neonatus dan bayi memiliki peningkatan pH lambung (misalnya pH 6-8) karena turunnya produksi asam lambung dengan berat badan, mencapai nilai dewasa sekitar 2 tahun. Sekresi asam lambung yang rendah dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum dari basa lemah dan obat labil asam, seperti penisilin, dan

penurunan konsentrasi serum obat asam lemah, seperti fenobarbital, karena peningkatan ionisasi. Selain itu, waktu pengosongan lambung dan waktu transit usus tertunda pada bayi prematur, meningkatkan waktu kontak obat dengan mukosa gastrointestinal dan penyerapan obat (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Penyakit, seperti refluks gastroesofageal, sindrom gangguan pernapasan, dan penyakit jantung bawaan dapat menunda waktu pengosongan lambung. Fungsi eksokrin pankreas dan empedu juga berkurang pada bayi baru lahir, dengan sekresi amilase dan lipase kurang dari 50% dibandingkan orang dewasa, mencapai nilai dewasa sejak akhir tahun pertama dan sampai usia 5 tahun. Kekurangan sekresi pankreas dan garam empedu pada bayi baru lahir dapat menurunkan ketersediaan hayati (bioavailabilitas) prodrug ester, seperti eritromisin, yang memerlukan solubilisasi atau hidrolisis intraluminal. Karena keterbatasan data tentang ketersediaan obat secara oral pada bayi dan anak-anak untuk agen obat baru, beberapa rekomendasi pemberian dosis obat mungkin diekstrapolasikan dari studi keselamatan dan keefektivitas dewasa dan laporan kasus (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Absorpsi topikal atau perkutan pada neonatus dan bayi meningkat karena stratum korneum yang lebih tipis, peningkatan perfusi kulit, dan rasio permukaan-terhadap-berat tubuh yang lebih besar. Oleh karena itu, aplikasi obat topikal, seperti kortikosteroid, harus dibatasi sekecil mungkin. Membatasi paparan dapat membantu meminimalkan konsentrasi serum obat aktif dan juga zat yang tidak aktif namun berpotensi berbahaya seperti propilen glikol (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Absorpsi intramuskular pada bayi prematur dan bayi dapat tidak menentu karena perfusi bervariasi, kontraksi otot yang buruk, dan penurunan massa otot dibandingkan dengan pasien yang lebih tua. Pemberian intramuskular mungkin sesuai untuk beberapa obat. Namun penggunaan rute administrasi ini dapat menyakitkan dan biasanya digunakan saat rute lain tidak dapat diakses, misalnya dosis awal ampisilin dan gentamisin intra vena untuk sepsis neonatal (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Absorpsi dan disposisi intrapulmoner sebagian besar disebabkan oleh ukuran anatomi paru-paru dan penghantaran obat. Jalan napas yang lebih kecil pada neonatus dan volume inspirasi yang lebih rendah dapat menyebabkan konsentrasi obat yang lebih banyak di saluran udara bagian atas dan tengah. Ukuran partikel, pola pernapasan, dan rute ( misalnya oral dengan nasal ) dapat mempengaruhi jumlah obat yang diserap dan harus dipertimbangkan saat menggunakan alat pengantar obat-obatan seperti nebulizer atau inhaler (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Penyerapan rektal juga bisa tidak menentu karena kontraksi pulsatile yang tidak terkendali dan risiko pengusiran pada pasien yang lebih muda (yaitu bayi dan anak kecil). Jadi, biasanya tidak disarankan jika ada rute lain tersedia. Rute ini berguna dalam kasus mual dan muntah berat atau aktivitas kejang. Untuk obat-obatan yang menjalani metabolisme lintas pertama yang ekstensif, bioavailabilitas meningkat saat suplai darah melewati jantung dari rektum bawah langsung ke vena kava inferior. Ketersediaan bentuk sediaan rektum bervariasi dan penggunaan obat oral atau bentuk sediaan lainnya secara rektal didasarkan pada studi terbatas dan laporan kasus (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

## 2. Distribusi

Distribusi obat pada bayi dan anak berbeda dengan orang dewasa, karena adanya perbedaan volume cairan ekstraseluler, total air tubuh, komposisi jaringan lemak, dan ikatan protein. Volume cairan ekstraselular relatif lebih tinggi dibandingkan orang dewasa, volume ini akan terus menurun seiring bertambahnya usia; yaitu pada neonatus 50%, pada bayi berusia 4-6 bulan 35%, pada usia satu tahun 25%, dan pada orang dewasa sebanyak 20-25% dari total berat badan. Hal lain yang lebih penting adalah total cairan dalam tubuh. Total cairan dalam tubuh lebih tinggi pada bayi yang dilahirkan secara prematur (80-85% dari total berat badan), pada bayi normal (75% dari total berat badan), pada bayi usia 3 bulan 60%, dan pada orang dewasa (55% dari total berat badan). Besarnya volume cairan ekstra sel dan total air tubuh akan mempengaruhi volume distribusi dari obat-obat yang larut dalam air contoh fenobarbital, penisillin dan aminoglikosida,

akan meningkat sehingga dosis mg/kg BB harus diturunkan (Ditjen Binfar, 2009).

Hal sebaliknya terjadi berupa lebih sedikitnya jaringan lemak pada bayi dibandingkan pada orang dewasa. Bayi prematur 1-2%, pada bayi lahir cukup bulan 15%, sedangkan pada orang dewasa sekitar 20%. Sebagai konsekuensinya volume distribusi obat yang larut lemak pada bayi dan anak, lebih kecil dibandingkan dengan orang dewasa sehingga diperlukan penurunan dosis dan/atau penyesuaian interval (Ditjen Binfar, 2009).

Afinitas ikatan obat dengan protein plasma pada bayi dan anak lebih rendah dibandingkan dengan orang dewasa, hal ini ditambah pula dengan terjadinya kompetisi untuk tempat ikatan obat tertentu oleh senyawa endogen tertentu seperti bilirubin. Ikatan protein plasma seperti fenobarbital, salisilat dan fenitoin pada neonatus lebih kecil daripada orang dewasa sehingga diperlukan dosis yang lebih kecil atau interval yang lebih panjang. Afinitas ikatan obat dengan protein akan sama dengan orang dewasa pada usia 10-12 bulan. Sebagai contoh, dosis gentamisin pada neonatus usia 0-7 hari 5 mg/kg BB setiap 48 jam, bayi usia 1 - 4 minggu tiap 36 jam, lebih dari 1 bulan setiap 24 jam, sedangkan pada anak usia 7-8 bulan 4 mg/kg BB setiap 24 jam (Ditjen Binfar, 2009)

### 3. Metabolisme

Metabolisme obat hepatic lebih lambat saat lahir pada bayi dibandingkan dengan remaja dan orang dewasa, dengan penundaan lebih lanjut pada bayi prematur. Reaksi dan enzim fase 1, seperti oksidasi dan alkohol dehidrogenase, terganggu pada neonatus prematur dan bayi dan tidak berkembang sepenuhnya sampai masa kanak-kanak atau remaja. Dengan demikian, penggunaan produk yang mengandung etanol atau propilen glikol dapat menyebabkan peningkatan toksisitas, termasuk depresi pernapasan, hiperosmolaritas, asidosis metabolik, dan kejang, sehingga harus dihindari pada neonatus dan bayi. Usia dimana aktivitas isoenzim sitokrom P450 (misalnya, CYP3A4, CYP2C19) mencapai nilai dewasa bervariasi, tergantung pada isoenzim, dengan perkembangan tertunda pada bayi prematur. Meningkatnya kebutuhan dosis dengan berat badan (misalnya mg/kg) untuk beberapa obat yang dimetabolisme hepatic (misalnya, fenitoin, asam valproat) pada anak kecil (yaitu usia 2-4 tahun) diteorikan karena rasio massa hati terhadap massa tubuh meningkat. Peningkatan metabolisme ini melambat ke

tingkat orang dewasa saat anak melewati pubertas sampai dewasa (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Diantara reaksi fase 2, konjugasi sulfat oleh sulfotransferase berkembang dengan baik saat lahir pada bayi yang berumur tertentu. Glukuronidasi oleh uridin difosfat glukuronosiltransferase, sebaliknya, tidak matang pada neonatus dan bayi, mencapai nilai dewasa pada usia 2 sampai 4 tahun, sedangkan pada neonatus kekurangan ini menghasilkan efek merugikan termasuk sianosis, warna abu-abu pada kulit, nada tubuh lemas, dan hipotensi, juga dikenal sebagai "*gray baby syndrome*" dengan penggunaan kloramfenikol. Produk yang mengandung benzil alkohol atau asam benzoat harus dihindari pada neonatus karena konjugasi glisin yang belum matang, menghasilkan akumulasi asam benzoat. Akumulasi ini dapat menyebabkan "*gaspings syndrome*", yang meliputi depresi pernapasan, asidosis metabolik, hipotensi, kejang atau konvulsi, dan respirasi yang terengah-engah. Asetilasi melalui N-asetiltransferase mencapai pematangan dewasa sekitar 1 tahun kehidupan; Namun, aktivitas keseluruhan bergantung pada variabilitas genotip (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

#### 4. Eliminasi

Nefrogenesis selesai pada usia kehamilan sekitar 36 minggu, dengan demikian neonatus prematur dan bayi telah mengkompromikan fungsi glomerulus dan tubular yang dapat berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus (GFR). Penurunan GFR ini mempengaruhi klirens obat ginjal, sehingga memerlukan interval pemberian dosis yang lebih lama untuk obat yang dibersihkan secara ginjal, seperti vankomisin, untuk mencegah akumulasi. GFR meningkat seiring bertambahnya usia dan melebihi nilai dewasa pada masa kanak-kanak, setelah itu terjadi penurunan bertahap mendekati perkiraan nilai dewasa selama masa remaja. Misalnya, vankomisin sering diberikan setiap 18 sampai 24 jam pada bayi prematur dengan berat lahir rendah, setiap 6 jam pada anak-anak dengan fungsi ginjal normal, dan setiap 8 sampai 12 jam pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal normal. Anak-anak dengan *cystic fibrosis* juga hadir dengan pembersihan ginjal yang lebih besar seperti aminoglikosida, dibandingkan dengan anak-anak



tanpa penyakit ini, memerlukan dosis yang lebih tinggi dengan berat dan interval dosis yang lebih sering (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

#### 2.2.5.2 Farmakodinamik pada Anak

Meskipun tidak dipelajari dengan baik seperti farmakokinetik, perubahan perkembangan pada farmakodinamik selama pertumbuhan mungkin memiliki efek signifikan yang sama terhadap terapi obat pada anak-anak. Perubahan pematangan pada konformasi reseptor, densitas, dan afinitas, serta transduksi sinyal, dapat menghasilkan perbedaan signifikan secara klinis dalam menanggapi terapi umum. Perbedaan dalam farmakodinamik akibat pertumbuhan dan perkembangan dapat mengubah lebih dari sekedar respons terapeutik. Profil efek buruk obat mungkin sangat berbeda selama masa kanak-kanak (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Penggunaan infus dopamin 20 mcg/kg/menit pada anak dan dewasa akan menghasilkan peningkatan kontraktilitas miokard dan meningkatkan resistensi vaskular sistemik, tetapi pada bayi mungkin tidak memiliki perubahan signifikan dalam respon kardiovaskular. Bayi relatif tahan terhadap efek agonis  $\beta$ -adrenergik, termasuk dopamin, dobutamine, dan epinefrin (Alldredge, B.K., *et al.*, 2013).

#### 2.2.6 Efikasi dan Toksisitas Obat

Selain adanya perbedaan farmakokinetik antara pasien pediatri dan pasien dewasa, faktor yang berhubungan dengan efikasi dan toksisitas obat harus dipertimbangkan dalam perencanaan terapi untuk pasien pediatri. Perubahan patofisiologi yang spesifik berlangsung pada pasien pediatri yang mempunyai penyakit tertentu. Contoh terjadinya perubahan patofisiologik dan farmakodinamik pada pasien yang menderita asma kronik. Manifestasi klinik asma kronik pada anak berbeda dengan dewasa. Anak-anak menunjukkan tipe asma ekstrinsik yang bersifat reversibel, sedangkan dewasa berupa asma non atopik bronchial iritabilitas. Hal ini tampak dengan diperlukannya terapi

hiposensitisasi *adjunctive* pada pasien pediatri dengan asma ekstrinsik (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Beberapa efek samping yang pasti terjadi pada neonatus telah diketahui, dimana efek samping toksik lain dapat menjadi perhatian untuk beberapa tahun selama masa anak-anak. Toksisitas kloramfenikol meningkat pada neonatus karena metabolisme yang belum sempurna dan tingginya bioavailabilitas. Mirip dengan kloramfenikol, propilenglikol yang ditambahkan kepada beberapa sediaan injeksi seperti fenitoin, fenobarbital, digoksin, diazepam, vitamin D dan hidralazin- dapat menyebabkan hiperosmolalitas pada bayi. Beberapa obat berkurang toksisitasnya pada pasien pediatrik dibanding pasien dewasa. Aminoglikosida lebih rendah toksisitasnya pada bayi dibandingkan pada orang dewasa. Pada pasien dewasa, toksisitas aminoglikosida berhubungan langsung dengan akumulasi pada kompartemen perifer dan sensitifitas pasien yang bersifat permanen terhadap konsentrasi aminoglikosida di jaringan. Meskipun jaringan kompartemen perifer neonatus untuk gentamisin telah dilaporkan mempunyai ciri yang mendekati dengan kondisi pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal yang sama, gentamisin jarang bersifat nefrotoksik untuk bayi. Perbedaan insiden nefrotoksik tersebut menunjukkan bahwa neonatus mempunyai sensitifitas jaringan yang permanen dan lebih rendah terhadap toksisitas dibandingkan pada pasien dewasa. Perbedaan efikasi, toksisitas dan ikatan protein obat pada pasien pediatri dan pasien dewasa menimbulkan pertanyaan penting tentang rentang terapeutik pada anak yang dapat diterima (Burns, M.A., *et al.*, 2016).

Terjadinya sindroma Reye, merupakan penyakit fatal yang menyebabkan efek kerusakan pada banyak organ, khususnya otak dan hati. Hal ini dapat terjadi berkaitan dengan penggunaan aspirin oleh pasien pediatri yang sedang menderita penyakit karena virus misalnya cacar air. Penyakit ini dapat menyebabkan *fatty liver* dengan inflamasi minimal, dan ensefalopati parah (dengan pembesaran otak). Hati sedikit membengkak dan kencang, dan tampak perubahan pada ginjal. Biasanya tidak terjadi *jaundice*. Diagnosis awal merupakan hal penting, karena jika tidak dapat terjadi kerusakan otak atau kematian. Perhatian juga perlu pada penggunaan tetrasiklin dan fluorokinolon (Burns, M.A., *et al.* 2016).

### 2.3 Kejadian *Off-label* pada Pediatri

Berdasarkan penelitian Arianti, A.L., dkk., (2015) tentang gambaran penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatrik rawat jalan, penelitian ini melibatkan 348 pasien, dimana persentase pasien yang menerima obat *off-label* sebesar 60,1% (n = 348 pasien). Jumlah obat yang dianalisis sebanyak 947 obat. Hasil analisis menunjukkan bahwa tingkat kejadian obat *off-label* tertinggi adalah golongan obat batuk dan pilek yaitu sebesar 23,7% (n = 947 obat).

**Tabel II.5** Penggunaan *Off-label* Berdasar Kriteria Arianti, A.L., dkk., (2015)

No.	Kriteria	Jumlah Obat	% <i>Off-label</i> ( n= 451 )
1.	Dosis	446	98,9
2.	Usia	112	24,8
3.	Indikasi	6	1,3
4.	Rute pemberian	0	0

Berdasarkan tabel II.5 menunjukkan persentase penggunaan *off-label* pada kriteria dosis sebesar 98,9% (n = 446 obat), kriteria usia sebesar 24,8% (n = 112 obat), kriteria indikasi sebanyak 1,3% (n = 6 obat) dan pada kriteria rute pemberian tidak ada kasus *off-label*. Kasus *off-label* berdasarkan kriteria dosis paling banyak terjadi pada penggunaan obat golongan obat batuk dan pilek serta obat asma. Obat yang banyak digunakan sebagai obat *off-label* dosis adalah ambroxol sebagai obat batuk dan pilek, dan salbutamol sebagai obat asma. Dosis salbutamol untuk anak dibawah 2 tahun tidak dicantumkan dan tidak ditemukan informasi obat pada brosur. Menurut BNF for Children dosis salbutamol untuk anak usia 1 bulan - 2 tahun sudah tercantum. Kasus *off-label* kriteria usia terjadi pada cetirizin. Pada brosur obat cetirizin tidak dilisensikan digunakan pada anak di bawah 2 tahun. Sedangkan menurut BNF for Children sudah tertera aturan pakai untuk anak usia 1-2 tahun. *Off-label* ada rute pemberian menunjukkan tidak ada kejadian karena obat sudah diberikan sesuai dengan cara yang telah disetujui. Obat yang termasuk dalam *off-label* indikasi adalah asam ursodeoxycholic, dan nystatin. Keduanya digunakan pada penyakit rhinitis yang dilihat pada brosur obat tidak diindikasikan untuk rhinitis. Selain obat asam ursodeoxycholic, dan nystatin obat yang termasuk dalam *off-label* indikasi adalah jenis obat diazepam dan domperidon yang digunakan untuk terapi ISPA. Penentuan kriteria *off-label*

indikasi pada penelitian ini hanya membandingkan antara diagnosa yang tertulis dalam buku registrasi dengan brosur obat, kurang lengkapnya data pada buku registrasi menyebabkan terjadinya *off-label* indikasi.

Berdasarkan penelitian Akbar, R., dkk., (2017) tentang kajian penggunaan obat *off-label* pada anak diperoleh 297 total penggunaan obat dari 100 rekam medik anak. Kemudian 297 total penggunaan obat tersebut dikelompokkan berdasarkan klasifikasi farmakologi obat, sehingga diketahui penggunaan obat tersebut termasuk dalam golongan obat apa saja.

**Tabel II.6** Penggunaan *Off-label* Berdasar Kategori Akbar, R., dkk., (2017)

No.	Kategori <i>Off-label</i>	Jumlah (%)	Persentase (%)
1.	Cara pemberian	12 kasus	4,04
2.	Indikasi	8 kasus	2,69
3.	Usia	5 kasus	1,68
4.	Dosis	0	0
5.	Kontaindikasi	0	0
<b>Total kasus <i>off-label</i></b>		<b>25 kasus</b>	<b>8,41 %</b>

Obat-obat yang termasuk ke dalam obat *off-label* pada penelitian ini yaitu salbutamol, domperidon, vitamin B6, dan gliseril guaiakolat. Setelah didapatkan distribusi penggunaan obat *off-label* kemudian hasil yang diperoleh dikelompokkan lagi berdasarkan farmakologi obat, sehingga diketahui sistem mana yang paling banyak penggunaan obat *off-label*.

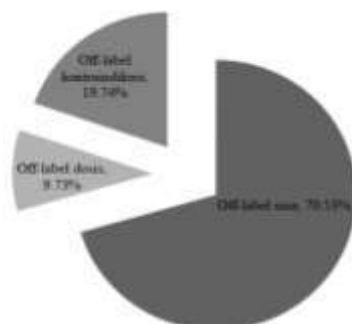
**Tabel II.7** Kategori *Off-label* Berdasarkan Kelas Terapi Akbar, R., dkk., (2017)

No.	Kelas Terapi	Nama Obat	Jumlah Penggunaan (N)	Persentase (%)
1.	Saluran nafas	Salbutamol	12	4,04
		Gliseril guaikolat	1	0,34
2.	Saluran Cerna	Domperidon	8	2,69
3	Vitamin	Vitamin B6	4	1,35
<b>Jumlah total penggunaan obat</b>			<b>25</b>	<b>8,41</b>

Obat yang paling banyak diresepkan secara *off-label* adalah obat-obat pada saluran napas sebanyak 13 obat (4,38 %). Obat-obatan saluran napas yang termasuk *off-label* adalah salbutamol, dan gliseril guaiakolat.

Berdasarkan hasil penelitian Ami A.P., dkk., (2013) tentang peresepan obat – obat *off-label* pada pasien anak usia 0 sampai 2 tahun, dapat disimpulkan

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



**Gambar 2.1** Kategori *Off-label* (Ami A.P., dkk., 2013)

Kategori obat *off-label* yang memiliki persentase paling tinggi dalam penelitian ini yaitu golongan obat sistem pencernaan. Hal tersebut dapat diakibatkan kurangnya sediaan obat golongan sistem pencernaan yang khusus digunakan untuk anak usia 0 hingga 2 tahun atau pemberian dosis yang tidak tepat untuk anak.

Berdasarkan hasil penelitian Setyoningrum, N., dkk., (2017) tentang penggunaan obat *off-label* pada anak, total peresepan anak selama periode penelitian sebanyak 828 rekam medis diantaranya sejumlah 268 peresepan memenuhi kriteria inklusi dengan kelengkapan data diagnosa pada catatan medis pasien. Total penggunaan obat dari 268 peresepan adalah 816 obat dengan 76 jenis obat. Berdasarkan *review* dari 268 peresepan, ditemukan sejumlah 57 (21%) peresepan *off-label*. Prevalensi penggunaan obat *off-label* diklasifikasikan sebagai *off-label* usia sejumlah 91 (11,1%) penggunaan, *off-label* indikasi sejumlah 7 (0,8%), dan tidak ditemukan *off-label* obat kategori dosis, rute pemberian dan kontraindikasi.

**Tabel II.8** Penggunaan *Off-label* Berdasarkan Kategori (Setyoningrum, N., dkk., 2017)

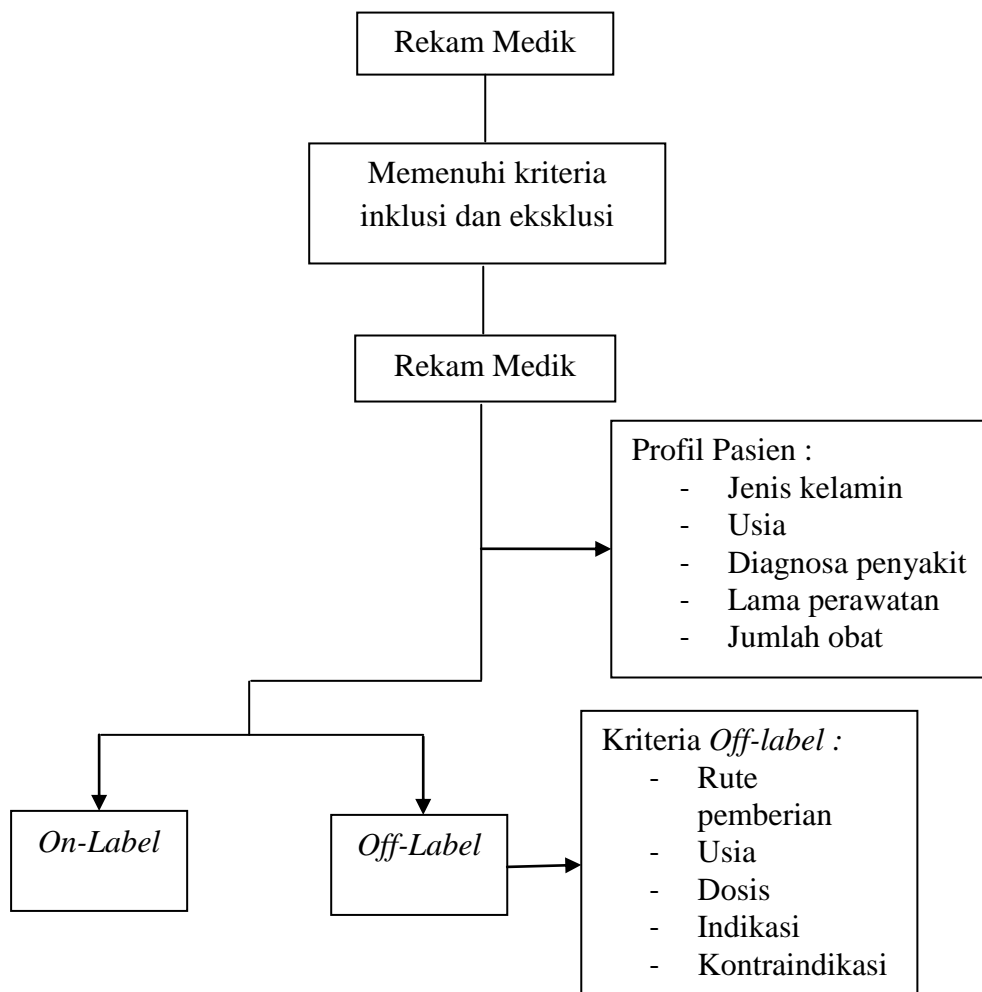
Kategori	Obat	Penggunaan resmi menurut BNFC 2015	Kasus Resep	N (%)	Total
<i>Off-label</i> Indikasi	Ondansetron	Pengobatan muntah akibat kemoterapi, radioterapi dan pasca operasi.	Mual muntah bu-karna kemo-terapi, radioterapi dan pasca operasi (gastroenteritis).	2	7 (0,8)
	Siproheptadin	Pengobatan hay fever, urtikaria dan rinitis alergi.	Pengobatan anorexia.	5	
Usia	Pseudoefidrin	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun.	Digunakan untuk anak usia 9 bulan, 11 bulan, 1 tahun, 1,5 tahun, 2 tahun, 2,5 tahun, 3 tahun, 3,5 tahun, 4 tahun, 5 tahun dan 5,5 tahun.	47	91 (11,1)
	Triprolidin	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun.	Digunakan pada anak usia 7 bulan, 9 bulan, 1 tahun, 2 tahun, 3 tahun, 4 tahun, 5 tahun dan 5,5 tahun.	20	
	Triamsinolon	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun.	Digunakan pada anak usia 7 bulan, 9 bulan, 1 tahun, dan 2 tahun.	8	
	Siproheptadin	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 2 tahun.	Digunakan pada anak usia 1 tahun.	1	
	Bromfeniramin maleat	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun.	Digunakan pada anak usia 1,5 tahun.	1	
	Dekstrometorfan HBr	Batasan penggunaan untuk anak kurang dari 6 tahun.	Digunakan pada anak usia 1,5 tahun 2 tahun, 3 tahun, 3,5 tahun, 4 tahun, 5 tahun dan 5,5 tahun.	14	
Dosis	-	-	-	0	0 (0)
Cara Pemberian	-	-	-	0	0 (0)
Kontraindikasi	-	-	-	0	0 (0)

Jenis obat paling dominan digunakan secara *off-label* antara lain pseudoefedrin sejumlah 47(5,7%), tripolidin 20 (2,4%) dan dekstrometorfan 14 (1,7%) dari total penggunaan obat.

## BAB III METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *cross-sectional* secara retrospektif terhadap data rekam medik pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak di Kabupaten Tulungagung periode Januari sampai Maret 2018. Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif observasional dengan melihat hubungan – hubungan prevalensi kejadian *off-label*.



**Gambar III. 1** Desain Penelitian

## **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung selama periode Januari sampai Maret 2018, karena RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung menjadi rumah sakit yang memiliki jumlah populasi pasien pediatri terbanyak di Kabupaten Tulungagung serta sekitarnya.

## **3.3 Variabel Penelitian**

### **3.3.1 Variabel bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pasien pediatri di RSUD dr. Iskak Tulungagung.

### **3.3.2 Variabel terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah peresepan *Off-label* pada pediatri.

## **3.4 Definisi Oprasional**

### **3.4.1 Pasien pediatri**

Pasien pediatri adalah setiap orang yang melakukan konsultasi masalah kesehatannya untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang diperlukan baik secara langsung maupun tidak langsung kepada dokter atau dokter gigi.

### **3.4.2 Lama perawatan**

Lama waktu merupakan waktu yang dibutuhkan pasien untuk menerima perawatan dan terapi dari tenaga medis hingga mencapai terapi titik kepulihan atau dikatakan pasien membaik.

### **3.4.3 *Off-label***

Obat *Off-label* merupakan obat yang diresepkan tetapi tidak sesuai dengan informasi resmi obat seperti indikasi obat yang tidak sesuai dengan yang dinyatakan oleh izin edar.

#### **1. *Off-label* Indikasi**

Obat dikategorikan sebagai *off-label* indikasi jika digunakan diluar indikasi yang tertera pada leaflet (Kimland, E., *et al.*, 2012).



## 2. *Off-label* Usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan diluar rentang usia yang telah disetujui. Parasetamol yang diberikan kepada bayi prematur adalah salah satu contoh penggunaan obat *off-label* usia / berat (Ami A.P., dkk., 2013).

## 3. *Off-label* Dosis

Informasi dosis merupakan hal penting dalam pengobatan karena profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap rentang usia individu berbeda-beda. Obat yang diberikan dengan dosis lain dari yang tercantum pada izin edar atau izin penjualan dikategorikan sebagai obat *off-label* dosis (Ami A.P., dkk., 2013).

## 4. *Off-label* Rute Pemberian

*Off-label* kriteria Rute Pemberian adalah penggunaan obat diluar rute pemberian yang telah disetujui dan tertera pada brosur obat dan IONI (Kartinah, N., dkk., 2013).

## 5. *Off-label* kontraindikasi

Obat dikatakan termasuk kategori *off-label* kontraindikasi jika menimbulkan kontraindikasi saat diberikan kepada pasien yang usianya tidak sesuai dengan peruntukan obatnya (Ami A.P., dkk., 2013).

## **3.5 Populasi dan Sampel Penelitian**

### **3.5.1 Populasi**

Populasi yang digunakan seluruh pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr.Iskak Kabupaten Tulungagung pada periode Januari sampai Maret 2018

### **3.5.2 Sampel dan Tekning Sampling**

#### **1. Sampel**

Sampel merukan bagian populasi yang akan diteliti atau sebagian jumlah dari karakteristik yang dimiliki oleh populasi. Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien pediatri di RSUD Dr.Iskak Kabupaten Tulungagung pada periode Januari sampai Maret 2018, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

a. Kriteria inklusi

1. Pasien pediatri yang menjalani rawat inap dengan rentang usia 1 bulan sampai 6 tahun.

Jumlah sampel yang dibutuhkan didapat dengan rumus berikut (Notoatmodjo, 2010) :

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{N}{1 + N (d^2)} \\
 &= \frac{490}{1 + 490 (0,10^2)} \\
 &= \frac{640}{1 + 4,9} \\
 &= \frac{640}{5,9} \\
 &= 83,05 \text{ Pasien}
 \end{aligned}$$

Dimana :

N = Besar Populasi

n = Besar Sampel

d = Tingkat kepercayaan / ketepatan yang diinginkan ( dalam penelitian ini menggunakan tingkat kepercayaan 10 % ).

## 2. Teknik Sampling

Teknik sampling merupakan teknik pengambilan sampel. Teknik sampling dalam penelitian ini adalah random sampling yaitu pengambilan sampel secara acak (Sugiyono, 2013). Sampel diambil secara acak pada rekam medis pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr.Iskak Tulungagung, kemudian dicatat dalam lembar pengumpulan data.

### **3.6 Teknik Pengumpulan Data**

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan mencatat rekam medik pasien pediatri di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung pada periode Januari sampai Maret 2018, mengikuti prosedur – prosedur berikut :

**3.6.1** Melalui sumber informasi RSUD dr. Iskak diketahui jumlah dan nomor RM pasien pediatri yang menjalani rawat inap mulai bulan Januari – Maret 2018. Materi yang diteliti adalah studi penggunaan obat *off-label* pada pediatri.

**3.6.2** Pencatatan data ke dalam Lembar Pengumpulan Data (LPD) meliputi:

1. Nomor RM dan tanggal masuk rumah sakit (MRS) dan keluar rumah sakit (KRS).
2. Identitas pasien (Nama pasien, jenis kelamin, umur pasien dan berat badan).
3. Diagnosa pasien (Diagnosa penyakit, riwayat pengobatan dan profil pengobatan).
4. Data klinik (Suhu, frekuensi nafas, tekanan darah dan denyut nadi).
5. Data laboratorium (Hemoglobin, jumlah eritrosit, hematokrit, MCV, MCH, WBC, Platelet, Na dan Ca), pengambilan data laboratorium sesuai dengan diagnosa penyakit pasien.

### **3.7 Instrumen Penelitian**

#### **3.7.1 Alat penelitian**

Alat yang digunakan adalah buku literatur DIH ( *drug information handbook* 2012 ), BNFC (*British National Formulary children* 2018 ) dan program Statistika SPSS 16.0 (*statistical package for the social sciences*).

#### **3.7.2 Bahan penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rekam medik pasien pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung pada periode Januari sampai Maret 2018.

### 3.8 Analisa data

Dari Lembar Pengumpulan Data (LPD) dibuat rekapan, kemudian analisis secara deskriptif mengenai studi penggunaan obat *off-label* pada pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr.Iskak Tulungagung, meliputi :

- 3.8.1 Profil pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, diagnosa, jumlah obat dan lama perawatan yang menjalani rawat inap di RSUD Dr.Iskak Tulungagung disajikan dalam bentuk tabel.
- 3.8.2 Profil kategori penggunaan obat *off-label* meliputi usia, dosis, rute pemberian, indikasi dan kontaindikasi pada pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr.Iskak Tulungagung disajikan dalam bentuk tabel.
- 3.8.3 Melihat hubungan kejadian *off-label* pada pediatri dengan faktor risiko usia, jenis kelamin, jumlah obat, lama perawatan dan diagnosa penyakit terhadap kejadian *off-label*. Analisis ini dilakukan dengan menggunakan program SPSS ( *statistical package for the social sciences* ). Analisis data yang dilakukan meliputi :

#### 1. Analisis statistik

Analisis statistik *chi-square* adalah salah satu uji statistik non parametrik yang melihat hubungan antara 2 variabel. Data kedua variabel merupakan data dalam bentuk kategorik dengan skala ukur nominal. Artinya data yang dikumpulkan peneliti berbentuk data yang dikelompokkan menjadi beberapa kategori tertentu yang spesifik kemudian diberikan kode angka agar dapat diolah secara statistika untuk melihat hubungan dua variabel tersebut. Analisis data menggunakan taraf kepercayaan 90 % (  $\alpha = 10\%$  ) dimana signifikansi hubungan secara statistik didefinisikan sebagai  $p\text{-value} < 0,10$ . Kekuatan hubungan secara statistik untuk uji *chi-square* mengacu pada *koefisien kontingensi*.

Ketentuan yang berlaku pada uji *chi-square* (Sugiyono, 2013)

- 1. Bila tabelnya 2 x 2 dan tidak ada nilai  $E < 5$  maka uji yang dipakai sebaiknya “*Continuity correction*”.
- 2. Bila tabelnya lebih dari 2 x 2 maka digunakan uji “*Pearson chi-square*”

**Tabel III.1** Kekuatan Korelasi Secara Statistik (Sugiyono, 2013)

Nilai	Interpretasi
0,00 – 0,19	Sangat lemah
0,20 – 1,39	Lemah
0,40 – 0,59	Sedang
0,60 – 0,79	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

Nilai *koefisien kontingensi* untuk melihat seberapa besar kekuatan hubungan yang di uji dengan analisis statistik *chi-square*.

**Tabel III.2** Analisis Statistik Korelasi Antar Profil Pasien Dan Kejadian *Off-label*

Variabel	Variabel	Analisis Statistik
<b>Jenis kelamin :</b>		
1.Laki – laki	<i>Off-label</i>	<i>Chi-square</i>
2.Perempuan		
<b>Usia :</b>		
1.Bayi : 1 bulan – 1 tahun	<i>Off-label</i>	<i>Chi-square</i>
2.Anak : 1 tahun – 6 tahun		
<b>Diagnosa :</b>		
1.Saluran nafas	<i>Off-label</i>	<i>Chi-square</i>
2.Saluran pencernaan		
3.Infeksi virus		
4.Lainnya		
<b>Jumlah obat :</b>		
1. 1 – 5 jenis obat	<i>Off-label</i>	<i>Chi-square</i>
2.> 5 jenis obat		
<b>Lama perawatan :</b>		
1.2 hari perawatan	<i>Off-label</i>	<i>Chi-square</i>
2.3 hari perawatan		
3.4 hari perawatan		
dst.		

Analisis statistik *chi-square* pada penelitian ini untuk melihat hubungan profil pasien (jenis kelamin, usia, diagnosa , jumlah obat dan lama perawatan) terhadap kejadian *off-label*.

## 2. Hipotesis dan Pengambilan Keputusan (Sugiyono, 2013)

Hipotesis penelitian ini berdasarkan Sugiyono (2013) dengan menggunakan standar deviasi 90% atau dengan nilai *p-value* (0,10).

**Tabel III.3** Hipotesis dan Pengambilan Keputusan (Sugiyono, 2013)

<b>Hubungan</b>	<b>Hipotesis</b>	<b>Pengambilan keputusan</b>
Hubungan jenis kelamin dengan <i>off-label</i>	H <sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian <i>off-label</i> H <sub>1</sub> : terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian <i>off-label</i>	Jika sig > 0,10 H <sub>0</sub> diterima Jika sig < 0,10 H <sub>0</sub> ditolak
Hubungan usia dengan <i>off-label</i>	H <sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan antara usia dengan kejadian <i>off-label</i> H <sub>1</sub> : terdapat hubungan usia dengan kejadian <i>off-label</i>	Jika sig > 0,10 H <sub>0</sub> diterima Jika sig < 0,10 H <sub>0</sub> ditolak
Hubungan diagnosa dengan <i>off-label</i>	H <sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan antara diagnosa dengan kejadian <i>off-label</i> H <sub>1</sub> : terdapat hubungan diagnosa dengan kejadian <i>off-label</i>	Jika sig > 0,10 H <sub>0</sub> diterima Jika sig < 0,10 H <sub>0</sub> ditolak
Hubungan jumlah obat dengan <i>off-label</i>	H <sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan antara jumlah obat dengan kejadian <i>off-label</i> H <sub>1</sub> : terdapat hubungan jumlah obat dengan kejadian <i>off-label</i>	Jika sig > 0,10 H <sub>0</sub> diterima Jika sig < 0,10 H <sub>0</sub> ditolak
Hubungan lama perawatan dengan <i>off-label</i>	H <sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan antara lama perawatan dengan kejadian <i>off-label</i> H <sub>1</sub> : terdapat hubungan lama perawatan dengan kejadian <i>off-label</i>	Jika sig > 0,10 H <sub>0</sub> diterima Jika sig < 0,10 H <sub>0</sub> ditolak

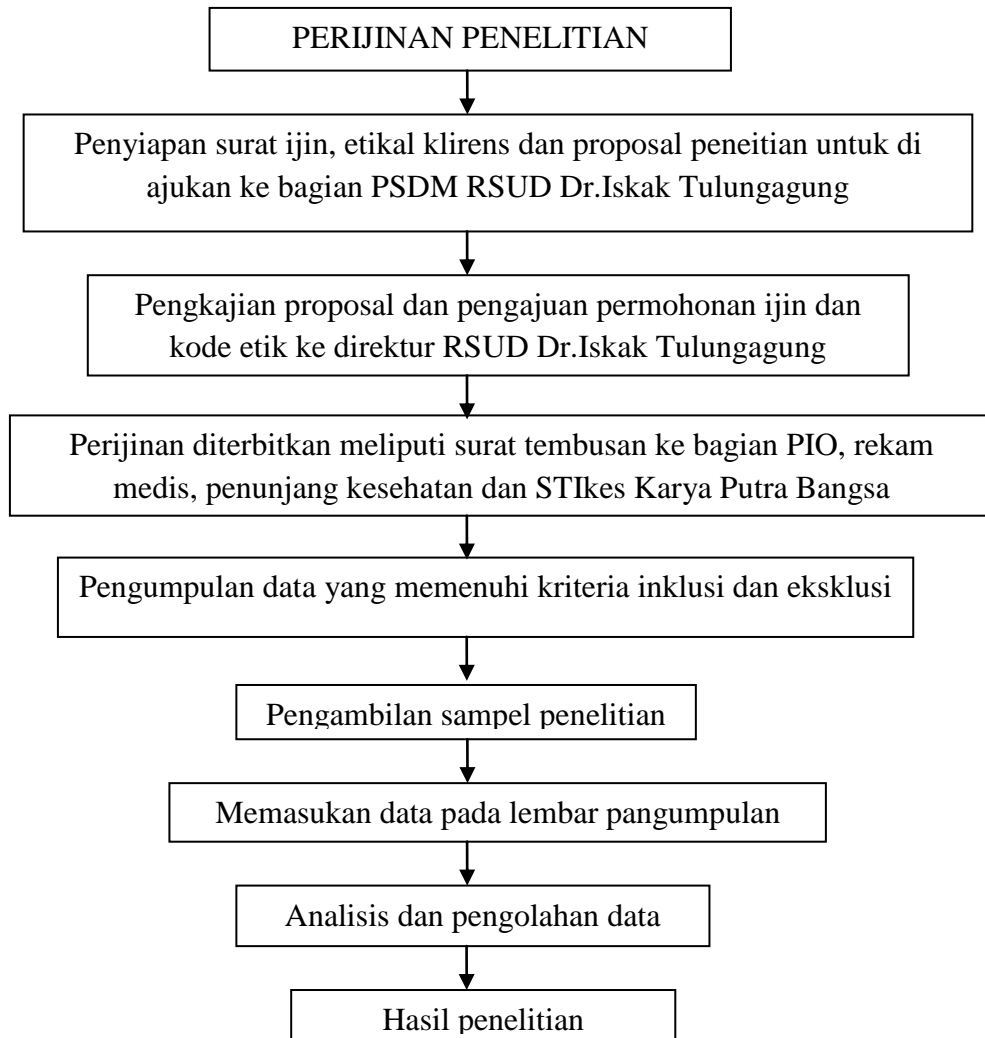
### 3.9 Pertimbangan Etis

Hal – hal yang dilakukan sebagai pertimbangan etis sebelum melaksanakan penelitian ini adalah:

1. Mengirimkan surat permohonan ijin penelitian beserta proposal penelitian kepada kepala PSDM RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung.

### 3.10 Skema Penelitian

Tahap ini dilakukan pencarian pustaka yang mendukung permasalahan yang akan diteliti yaitu studi penggunaan obat Off-label pada pediatri selama periode Januari – Maret 2018 sehingga diperoleh gambaran jelas terhadap penelitian ini. Skema jalannya penelitian dapat dilihat pada gambar 3.2.



**Gambar III.2** Alur Penelitian

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan pengambilan data berdasarkan rekam medis pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung bulan Januari – Maret 2018, total data rekam medis adalah 490 kemudian dilakukan perhitungan menggunakan rumus *Slovin* dengan *Standar Deviasi* 10% diperoleh 83 data rekam medis pasien pediatri. Total penggunaan obat dari 83 persepsan adalah 568 obat dengan 69 jenis obat. Data yang diperoleh sesuai dengan kriteria inklusi yaitu pasien pediatri yang menjalani rawat inap dengan rentang usia 1 bulan – 6 tahun. Data dikelompokkan berdasar demografi pasien, profil penggunaan obat *off-label* berdasar kategori dan dilakukan analisa statistika dengan uji *chi-square*.

### 4.1 Data Demografi Pasien

Demografi pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung didapatkan 83 rekam medis.

**Tabel IV.I** Demografi Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah (n=83)	Persentase (%)
Laki – laki	44	53
Perempuan	39	47
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Berdasarkan tabel IV.1 Menunjukkan demografi pasien yang terdiri dari jenis kelamin laki – laki dan perempuan. Pengelompokan jenis kelamin bertujuan untuk mengetahui prevalensi pasien pediatri yang menjalani rawat inap berdasarkan kelompok jenis kelamin. Persentase tertinggi adalah kelompok jenis kelamin laki – laki yaitu 53%. Pada penelitian ini kelompok jenis kelamin laki – laki mempunyai persentase tertinggi terhadap kejadian *off-label*, meskipun dalam penelitian belum ada yang menyatakan demikian. Kejadian *off-label* pada anak laki-laki disebabkan karna jumlah kejadian penyakit pernapasan pada anak laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan anak perempuan. Hal ini disebabkan



diameter saluran pernafasan anak laki-laki lebih kecil dibandingkan dengan anak perempuan dan juga dapat disebabkan perbedaan daya tahan tubuh antara anak laki – laki dan perempuan. Sempitnya saluran pernafasan akan semakin rentan terhadap bakteri atau partikel di udara tercemar yang masuk kedalam saluran pernafasan, kemudian mekanisme inflamasi sepanjang saluran pernafasan akan bekerja. Inflamasi akan menyebabkan lapisan mukosa menebal, produksi lendir berlebih dan menghambat kerja dari silia. Ketiga faktor ini akan menyebabkan penyempitan pada saluran pernafasan dan menyebabkan kesulitan pembersihan jalan nafas (Lindawaty, 2010).

**Tabel IV.2** Demografi Pasien Berdasarkan Usia

<b>Usia</b>	<b>Jumlah (n=83)</b>	<b>Persentase (%)</b>
Bayi 1 bulan – 1 tahun	33	40
Anak 1 tahun – 6 tahun	50	60
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Berdasarkan tabel IV.2 Menunjukkan persentase profil pasien berdasarkan kelompok usia. Pada penelitian ini kejadian *off-label* pada kelompok usia anak 1 tahun – 6 tahun paling banyak, meskipun dalam penelitian lain tidak ada yang menyebutkan bahwa usia anak 1 tahun – 6 tahun memiliki prevalensi tertinggi terhadap kejadian *off-label*. Tingginya angka kejadian sakit pada kelompok usia anak 1 – 6 tahun ini lah yang menyebabkan tingginya potensi mendapatkan peresepan *off-label*. Pasien pediatri dengan kelompok usia 1 bulan - 6 tahun memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap kesalahan dosis akibat proses peracikan (Knopf, H., *et al.*, 2013). Hal ini dapat disebabkan karna penggunaan obat pada populasi anak 1 bulan – 6 tahun bersifat khusus karna berkaitan langsung dengan laju perkembangan organ, sistem dalam tubuh yang masih belum sempurna seperti enzim yang bertugas dalam metabolisme serta proses ekskresi obat (Departemen Kesehatan RI, 2011). Selain itu kelompok usia anak 1 – 6 tahun pada tahap perkembangan cukup rentan terhadap berbagai serangan penyakit infeksi termasuk diare dan infeksi saluran pernafasan akut. Beberapa faktor yang memicu penyakit pada anak antara lain struktur dan anatomi organ tubuh, sistem kekebalan tubuh berlebihan sehingga mudah alergi maupun kekurangan sehingga

mudah terinfeksi, penyakit infeksi yang tidak diobati dengan tuntas, faktor genetik dan kondisi geografis (Kemenkes, 2015).

**Tabel IV.3** Demografi Pasien Berdasarkan Diagnosa

<b>Diagnosa</b>	<b>Jumlah (n=83)</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>Saluran Pernafasan :</b>		
ISPA	16	19,2
Bronkopneumoni	4	4,8
Asma bronkitis	3	3,6
Tuberkulosis	3	3,6
Bronkitis	2	2,4
Flu dan Batuk	1	1,2
<b>Saluran Pencernaan :</b>		
Gastroenteritis	9	10,8
Diare akut	3	3,6
Obstruksi vomiting	3	3,6
Obstruksi abdominal	1	1,2
Muntah	1	1,2
Obstipasi	1	1,2
<b>Infeksi Virus :</b>		
Viral Infection	3	3,6
Inveksi virus dengue	2	2,4
Varicella	1	1,2
Balanitis	1	1,2
Celulitis cruris	1	1,2
Dengue hemoragic fever	1	1,2
<b>Lainnya :</b>		
Kejang demam sederhana	8	9,6
Radang amandel	8	9,6
Thalasemia	3	3,6
Anemia hemolitik autoimun	3	3,6
Gizi buruk	1	1,2
Status epilepticus	1	1,2
Microcephaly	1	1,2
Febris	1	1,2
Fibrasi atrium	1	1,2
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Berdasarkan tabel IV.3 Menunjukkan persentase demografi pasien berdasarkan diagnosa penyakit. Diagnosa saluran saluran pernafasan 33,73%, diagnosa saluran cerna 21,68%, diagnosa infeksi virus 10,84%, dignosa lainnya 33,73%. Diagnosa saluran pernafasan merupakan diagnosa dengan persentase tertinggi mendapatkan peresepan *off-label* dibandingkan dengan diagnosa

penyakit yang lain meskipun tidak ada penelitian yang mengatakan demikian, namun pada penelitian ini peresepan *off-label* dengan diagnosa penyakit saluran pernafasan pada anak disebabkan karna mekanisme faktor imunitas yang terbentuk belum sempurna. Anak mempunyai kadar sel T yang cukup tinggi, namun sel T tersebut masih berbentuk naif. Sel T yang berbentuk naif tersebut tidak akan berproses terhadap suatu paparan antigen tertentu, salah satunya adalah paparan antigen bila terjadi infeksi, ditambah paparan antigen yang paling sering pada anak yaitu melalui saluran pernafasan. Hal ini lah yang menyebabkan infeksi yang paling sering terjadi pada anak adalah infeksi saluran pernafasan. Mekanisme imunologi lain yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan lebih sering pada anak terutama usia dibawah 6 tahun adalah kadar igG yang belum optimal sehingga memungkinkan terjaddinya infeksi saluran pernafasan akibat respon imunitas yang tidak adekuat (Baratawidjaja KG, 2009).

#### 4.2 Data Demografi Berdasarkan Jumlah Obat

Data demografi pasien berdasarkan jenis obat yang didapatkan dari 83 pasien pediatri yang menjalani rawat inap RSUD Dr. Iskak di Kabupaten Tulungagung adalah sebagai berikut :

**Tabel IV.4** Data Demografi Pasien Berdasarkan Jumlah Obat

<b>Jenis Obat</b>	<b>Jumlah (n=83)</b>	<b>Persentase (%)</b>
1 – 5 jenis obat	48	57,8
>5 jenis obat	35	42,2
<b>Jumlah</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Berdasarkan tabel IV.4 Menunjukkan data demografi pasien berdasarkan jumlah obat dari 83 pasien, Hasil penelitian ini penggunaan obat *off-label* 1 – 5 jenis obat memiliki persentase tertinggi yaitu 57,8%. Pasien pediatri yang mendapat peresepan dengan jumlah obat 1 – 5 merupakan pasien dengan diagnosa yang ringan. Sedangkan pasien pediatri yang medapat peresepan dengan jumlah obat >5 dikarenakan pasien memiliki diagnosa penyakit lebih dari satu sehingga membutuhkan pengobatan yang lebih banyak (Rikomah, 2016).

### 4.3 Data Demografi Pasien Berdasarkan Lama Perawatan

Data demografi pasien berdasarkan lama perawatan yang didapatkan dari 83 pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung adalah sebagai berikut :

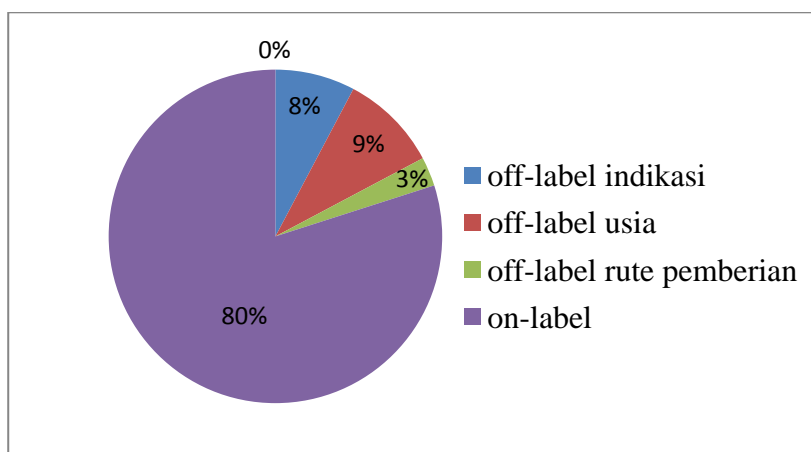
**Tabel IV.5** Profil Pasien berdasarkan Lama Perawatan

<b>Lama Perawatan</b>	<b>Jumlah (n=83)</b>	<b>Persentase (%)</b>
2 hari perawatan	7	7,22
3 hari perawatan	30	36,14
4 hari perawatan	29	34,94
5 hari perawatan	11	13,25
6 hari perawatan	2	2,41
7 hari perawatan	2	2,41
8 hari perawatan	1	1,20
10 hari perawatan	1	1,20
<b>Jumlah</b>	<b>83</b>	<b>100</b>
<b>Rata-rata</b>	<b>3,84</b>	
<b>SD</b>	<b>1,330</b>	

Berdasarkan tabel IV.4 Menunjukkan data demografi pasien berdasarkan lama perawatan dari 83 pasien. Lama perawatan dengan persentase tertinggi yaitu 3 hari 30 pasien (36,14%), 4 hari 29 pasien (34,94%), 5 hari 11 pasien (13,25%) dan 2 hari 7 pasien (7,22%). Lama perawatan suatu pasien tergantung dengan tingkat keparahan suatu penyakit yang diderita. Meskipun penelitian lain tidak menyebutkan bahwa tingkat kejadian *off-label* tertinggi pada lama perawatan 3, 4 dan 5 hari. Namun, dalam penelitian ini pasien dengan lama perawatan 3,4 dan 5 hari mempunyai prevalensi tertinggi terhadap kejadian *off-label* dibandingkan dengan lama perawatan yang lainnya. Lama perawatan 3, 4 dan 5 hari merupakan lama perawatan yang umum untuk suatu penyakit dengan diagnosa yang ringan, pasien anak yang menjalani rawat inap di rumah sakit sebagian besar termasuk dalam diagnosa yang ringan seperti ISPA, gastroenteritis infeksi virus dan lainnya, yang tidak membutuhkan penanganan yang cukup serius seperti pembedahan, radioterapi dan kemoterapi.

#### 4.4 Persentase Penggunaan Obat *Off-label* dan *On-label*

Persentase penggunaan obat *off-label* dan *on-label* yang didapatkan dari 83 pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak Kabupaten Tulungagung adalah sebagai berikut :



**Gambar 4.1** Persentase Penggunaan Obat *off-label* dan *on-label*

Hasil gambar 4.1 dilakukan analisis penggunaan obat *off-label* dan *on-label*. Hasil analisis menunjukkan persentase penggunaan obat *off-label* sebanyak (20%) dan persentase penggunaan *on-label* sebanyak (80%). Persentase penggunaan obat *off-label* terdiri dari *off-label* indikasi (8%), *off-label* usia (9%), *off-label* rute pemberian (3%). Sedangkan *off-label* kategori dosis dan kontraindikasi tidak ditemukan adanya kejadian *off-label*. Distribusi penggunaan obat *off-label* dapat dilihat pada tabel IV.8.

**Tabel IV.6** Persentase Obat *Off-label* Berdasarkan Rute Pemberian

Kategori <i>off-label</i>	Rute pemberian	
	IV (% n=114)	PO (% n=114)
Indikasi	44 (38,59%)	-
Usia	2 (1,75%)	52 (45,61%)
Dosis	-	-
Rute pemberian	-	16 (14%)
<b>Jumlah</b>	<b>46 (40,35%)</b>	<b>68 (59,65%)</b>

Berdasarkan tabel IV.6 menunjukkan persentase *off-label* berdasarkan rute pemberian. *Off-label* dengan rute pemberian peroral mempunyai persentase tertinggi 59,65%.

Hasil penelitian tabel IV.6 pengelompokan rute pemberian bertujuan untuk mengetahui prevalensi *off-label* berdasarkan rute pemberian. Rute pemberian peroral menunjukkan persentase tertinggi 59,65% dimana obat-obatan yang dominan digunakan dalam rute peroral adalah pseudoefidrin dan tripolidin dengan jumlah 21 peresepan, triamsinolon sebanyak 15 peresepan, cetirizin sebanyak 9 peresepan, dan teophilin sebanyak 7 peresepan. Sedangkan rute pemberian intravena menunjukkan persentase 40,35% dimana obat – obatan yang digunakan dalam rute intravena adalah ondansetron sebanyak 44 peresepan dan cetirizin 2 peresepan. Penggunaan obat *off-label* pada rute pemberian peroral sangat tinggi disebabkan karna rute peroral merupakan cara pemberian yang paling sesuai untuk anak-anak, terutama sediaan cair yang sangat cocok untuk balita. Cara pemberian yang tepat tentu mengutamakan keamanan dan efektifitas terapi obat. Sedangkan Obat sering digunakan melalui rute intravena pada kondisi yang serius. Kecepatan penyuntikan obat dan tempat penyuntikan bervariasi luas pada pasien pediatri. Konsentrasi serum efektif diharapkan cepat tercapai setelah pemberian obat infus. Pemantauan obat sebaiknya dilaksanakan secara rutin untuk mengantisipasi konsentrasi serum yang kurang akurat atau bahkan berpotensi untuk menimbulkan bahaya (Burns, M.A., *et al.* 2016).

**Tabel IV.7** Persentase Obat *Off-label* Berdasarkan Jumlah Obat dalam Peresepan

<b>Jumlah obat <i>off-label</i></b>	<b>Banyaknya Peresepan</b>	<b>% (n=66)</b>
1 jenis obat	39	59,09
2 jenis obat	15	22,72
3 jenis obat	3	4,54
4 jenis obat	5	7,57
5 jenis obat	4	6,06
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100</b>

Berdasarkan tabel IV.7 menunjukkan persentase *off-label* berdasarkan jumlah obat dalam 1 peresepan. *Off-label* dengan jumlah obat 1 jenis merupakan persentase yang paling tinggi yaitu 59,09%. Hasil penelitian tabel IV.7 pengelompokan jumlah obat bertujuan untuk mengetahui prevalensi *off-label* berdasarkan jumlah obat dalam peresepan. Jumlah peresepan 1 jenis obat merupakan persentase tertinggi yaitu 59,09%, dimana obat yang sering diresepkan

adalah ondansetron. Jumlah peresepan 2 jenis obat dengan persentase 22,72%. Jumlah peresepan 3 jenis obat dengan persentase 4,54%. Jumlah peresepan 4 jenis obat dengan persentase 7,57%. Jumlah peresepan 5 jenis obat dengan persentase 6,06%. Obat-obatan yang sering diresepkan dalam jumlah 2 – 5 jenis adalah obat saluran pernafasan.

#### **4.5 Profil Penggunaan Obat Berdasar Kategori *Off-label***

Profil pasien berdasarkan kategori *off-label* yang didapatkan dari 83 rekam medik pasien pediatri yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Iskak di Kabupaten Tulungagung. Total penggunaan obat dari 83 peresepan adalah 568 obat dengan 69 jenis obat. Jumlah peresepan yang termasuk kategori *off-label* sebanyak 66 peresepan dan jumlah obat yang masuk kategori *off-label* sebanyak 114.

**Tabel IV.8** Profil Penggunaan Obat *Off-label*

Kategori <i>Off-label</i>	Obat	Penggunaan Resmi BNFC 2017 – 2018	Penggunaan Resmi DIH 2011 – 2012	Pereseapan	$\Sigma$ Pereseapan	$\Sigma$ Penggunaan obat n= 568 (%)	$\Sigma$ Penggunaan obat <i>off-label</i> n= 114 (%)
Indikasi	Ondanset-ron	Pengobatan mual muntah akibat kemoterapi, radioterapi dan pa-sca operasi	Pengobatan mual muntah akibat kemoterapi, radioterapi dan pa-sca operasi	Mual muntah bukan karena kemoterapi, radioterapi dan operasi (gastroenteri-tis)	44	7,75	38,60
Usia	Triamsino-lon	Batasan pengguna-an untuk usia di bawah 6 tahun	Batasan pengguna-an untuk usia di bawah 2 tahun	Digunakan un-tuk anak usia di bawah 6 tahun dan 2 tahun	15	2,64	13,16
	Pseudoefi-drin dan Tripolidin	Batasan pengguna-an untuk usia di bawah 6 tahun	Batasan pengguna-an untuk usia di bawah 2 tahun	Digunakan un-tuk anak usia di bawah 6 tahun dan 2 tahun	21	3,70	18,42
Usia	Cetirizin	Batasan pengguna-an untuk usia dibawah 2 tahun	-	Digunakan untuk usia 1 tahun, 10 bulan, 9 bulan, 8 bulan, 7 bulan, 5 bulan, 1,5 bulan dan 1 bulan	11	1,93	9,65
	Teophilin	-	Batasan pengguna-an untuk usia di-bawah 4 tahun	Di gunakan untuk anak usia 8 bulan, 10 bulan, 1 tahun, 2 tahun, dan 3 tahun	7	1,23	6,14
Dosis	-	-	-	-	-	-	-
Rute pemberian	Salbutamol	Dengan penggunaan oral sirup dan tablet tidak digunakan untuk anak usia dibawah 2 tahun	Dengan penggunaan oral sirup dan tablet tidak digunakan untuk anak usia dibawah 2 tahun	Digunakan dalam bentuk puyer pada anak usia 1 bulan, 1,5 bulan, 5 bulan, 7 bulan, 8 bulan, 9 bulan,10 bulan, 1 tahun	16	2,82	14,03



Berdasarkan tabel IV.8 Menunjukkan profil penggunaan obat *off-label* dari 83 resep obat yang terdiri dari 568 penggunaan obat dengan 69 jenis obat, *off-label* kategori indikasi yaitu ondansetron terdapat 44 peresepan obat dengan persentase 7,75%, *off-label* kategori usia terdapat 54 peresepan obat dengan persentase 9,50% yang terdiri dari triamsinolon sebanyak 15 peresepan obat (18%), tremenza 21 peresepan obat (3,70%), cetirizin 11 peresepan obat (1,93%) dan teophilin 7 peresepan obat (1,23%) dan *off-label* kategori cara pemberian terdapat 16 peresepan obat dengan persentase 2,82% yaitu salbutamol. *Off-label* dengan kategori usia merupakan kejadian *off-label* dengan persentase tertinggi dibandingkan dengan kategori *off-label* lainnya.

#### 4.5.1 Penggunaan *Off-label* Kategori Indikasi

##### 4.5.1.1 Ondansetron

Penelitian ini ditemukan *off-label* kategori indikasi yaitu ondansetron. Persentase ondansetron dalam penelitian ini adalah 7,75%. Penggunaan ondansetron dalam penelitian ini adalah untuk mengobati pasien dengan diagnosa gastroenteritis dan keluhan mual muntah bukan karna kemoterapi, radioterapi dan pasca operasi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Bhadiyadara *et al.* (2015) mengatakan bahwa ondansetron tidak direkomendasikan untuk pengobatan gastroenteritis dan termasuk dalam kategori *off-label* indikasi, dimana jumlah penggunaan ondansetron sebanyak 3 peresepan dari total peresepan *off-label* sebanyak 41 peresepan. Hasil Penelitian lain yang dilakukan Saiyed el al. (2014) mengatakan ondansetron termasuk dalam kategori *off-label* indikasi yang tidak direkomendasikan untuk pengobatan gastroenteritis. Menurut literatur DIH (2012) dan BNFC (2018) menyatakan bahwa penggunaan resmi ondansetron digunakan untuk pengobatan mual muntah akibat kemoterapi, radioterapi dan pasca operasi. Ondansetron merupakan obat untuk mencegah mual dan muntah setelah operasi dan radioterapi. Ondansetron bekerja selektif menghambat reseptor 5-Hidroksi Triptamin (5-HT<sub>3</sub>) di otak dan pada aferen vagal saluran cerna. Ondansetron memblokir reseptor di gastrointestinal dan area postrema di

CNS (Nisita, 2010). Efek samping penggunaan ondansetron pusing, konstipasi, demam, cemas, pruritus, diare dan hipoksia (Lacy, 2012).

#### 4.5.2 Penggunaan *Off-label* Kategori Usia

##### 4.5.2.1 Triamsinolon

Hasil penelitian ini didapatkan *off-label* kategori usia yaitu triamsinolon. Penggunaan triamsinolon dalam penelitian ini adalah untuk pengobatan dengan diagnosa ISPA yang digunakan pada pediatri dengan persentase 2,64% yang terdiri dari usia 5 bulan sebanyak 2 peresepan, 7 bulan sebanyak 1 peresepan, 8 bulan sebanyak 2 peresepan, 9 bulan sebanyak 1 peresepan, 1 tahun sebanyak 3 peresepan, 2 tahun sebanyak 1 peresepan, 3 tahun sebanyak 1 peresepan, 4 tahun sebanyak 3 peresepan dan usia 5 tahun sebanyak 1 peresepan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Setyoningrum dkk. (2017) mengatakan bahwa triamsinolon tidak direkomendasikan pada pasien pediatri usia kurang dari 6 tahun, dimana persentase penggunaan triamsinolon adalah 0,89% dari total persentase penggunaan obat *off-label* sebanyak 12%, yang digunakan pada anak usia 7 bulan, 9 bulan 1 tahun dan 2 tahun. Triamsinolon merupakan obat yang digunakan untuk asma bronchial (Ami, A.P., dkk, 2013). Triamsinolon termasuk dalam kategori kortikosteroid oral penggunaan kortikosteroid oral dapat menimbulkan berbagai efek samping. Oleh karena itu telah dikembangkan kortikosteroid inhalasi yang memiliki keuntungan obat dapat langsung ke paru – paru, memiliki toksisitas yang lebih rendah dari pada pemberian sistemik (Lutfiyati, H., 2015) Efek samping triamsinolon meliputi aritmia, brakikardi, pusing, susah tidur, lemas dan mual (Lacy, 2012). Menurut BNFC (2018) penggunaan triamsinolon tidak direkomendasikan untuk anak berusia dibawah 6 tahun, sedangkan menurut DIH (2012) triamsinolon tidak direkomendasikan untuk anak usia kurang dari 2 tahun.

##### 4.5.2.2 Pseudoefidrin dan Tripolidin

Hasil penelitian ini didapatkan *off-label* kategori usia yaitu pseudoefidrin dengan persentase 3,70%. Penggunaan pseudoefidrin dan tripolidin terdapat pada

sediaan dengan merek dagang Tremenza<sup>®</sup> sirup dan Tremenza<sup>®</sup> tablet. Penggunaan sediaan tablet terdiri dari anak usia 5 bulan sebanyak 2, usia 7 bulan sebanyak 1, usia 8 bulan sebanyak 1, usia 9 bulan sebanyak 1, usia 10 bulan sebanyak 1, usia 1 tahun sebanyak 2, usia 3 tahun sebanyak 2, dan anak usia 4 tahun sebanyak 2. Sedangkan penggunaan sediaan sirup pada anak usia 10 bulan sebanyak 2, 1 tahun sebanyak 1, 3 tahun sebanyak 1, 4 tahun sebanyak 1 dan usia 5 tahun sebanyak 1. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setyoningrum dkk. (2017) menyatakan bahwa pseudoefidrin dan tripolidin tidak direkomendasikan pada pasien pediatri usia kurang dari 6 tahun, dimana persentase penggunaan pseudoefidrin sebanyak 5,7% dan tripolidin sebanyak 2,4% dari total persentase penggunaan obat *off-label* sebanyak 12%.

Pseudoefidrin berfungsi sebagai dekonjestan, bekerja melalui reseptor adenergik (Soedibyo, 2013). Dekongestan mempunyai efek samping penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) yang bisa mengakibatkan peningkatan tekanan darah, sakit kepala, jantung berdebar – debar dan gangguan irama jantung (Shefrin, 2009). Menurut BNFC (2018) penggunaan pseudoefidrin tidak direkomendasikan untuk anak berusia dibawah 6 tahun, sedangkan menurut DIH (2012) batas penggunaan pseudoefidrin tidak digunakan untuk usia kurang dari 2 tahun.

Tripolidin merupakan antihistamin yang berfungsi untuk mengobati alergi termasuk rinitis, urtikaria asma dan reaksi anafilaksis (Motala, 2009). Penggunaan tripolidin pada anak – anak akan menimbulkan halusinasi (Shefrin, 2009). Menurut BNFC (2018) penggunaan pseudoefidrin tidak diizinkan untuk anak berusia dibawah 6 tahun, sedangkan menurut DIH (2012) batas penggunaan tripolidin HCL tidak direkomendasikan untuk anak usia kurang dari 2 tahun.

#### 4.5.2.3 Cetirizin

Hasil penelitian ini didapatkan *off-label* kategori usia yaitu cetirizin, dengan persentase 1,93%. Penggunaan cetirizin pada penelitian ini pada usia 1 bulan sebanyak 1, usia 1,5 bulan sebanyak 1, usia 5 bulan sebanyak 2, usia 7 bulan sebanyak 1, usia 9 bulan sebanyak 1, usia 10 bulan sebanyak 1, dan usia 1

tahun sebanyak 2. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhadiyadara *et al.* (2015) mengatakan bahwa cetirizin tidak direkomendasikan untuk anak usia kurang dari 2 tahun, dimana jumlah penggunaan cetirizin sebanyak 1 peresepan dari total peresepan *off-label* sebanyak 41 peresepan.

Sedangkan menurut BNFC (2018) penggunaan cetirizin tidak direkomendasikan untuk anak berusia dibawah 2 tahun. Cetirizin merupakan antihistamin yang berfungsi untuk mengobati alergi termasuk rinitis, urtikaria asma dan reaksi anafilaksis (Motala, 2009). Obat ini tidak mengalami metabolisme, onset lebih cepat dari pada obat yang sejenis dan lebih efektif dalam pengobatan urtikaria kronik. Mekanisme penggunaan obat cetirizin yaitu menghambat fungsi eosinofil, menghambat pelepasan histamin dan prostaglandin D<sub>2</sub>. Efek samping penggunaan cetirizin adalah pusing, insomnia, lelah, lemas, nyeri perut, mulut kering, diare, mual dan muntah (Lacy, 2012).

#### 4.5.2.4 Teofilin

Hasil penelitian ini didapatkan *off-label* kategori usia yaitu tripolidin, dengan persentase 1,23%. Penggunaan teofilin terdapat pada pediatri usia 8 bulan sebanyak 1, usia 10 bulan sebanyak 2, usia 1 tahun sebanyak 1, usia 2 tahun sebanyak 1 dan usia 3 tahun sebanyak 2. Hasil penelitian ini sesuai dengan DIH (2012) batas penggunaan teofilin tidak direkomendasikan pada pasien pediatri usia kurang dari 4 tahun. Teofilin merupakan penghambat reseptor adenosin (reseptor A1 dan A2) poten yang dapat memberikan efek bronkodilator (Momeni, 2009). Teofilin diklasifikasikan sebagai bronkodilator, namun penggunaan pada asma telah berkurang karna penggunaannya diasosiasikan dengan keparahan dan efek samping yang potensial dan efektivitas relatif rendah (GINA, 2011). Efek samping yang mungkin akan terjadi adalah stimulasi sistem saraf pusat, aritmia jantung, hipersekresi gastrik, GERD (*gastro esophageal reflux*) dan diuresis (Momeni, 2009).

### 4.5.3 Penggunaan *Off-label* Kategori Rute Pemberian

#### 4.5.3.1 Salbutamol

Hasil penelitian ini didapatkan *off-label* kategori rute pemberian yaitu salbutamol dengan persentase penggunaan salbutamol 2,82%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Akbar, R dkk. (2017) mengatakan bahwa salbutamol tidak direkomendasikan pada pasien pediatri usia dibawah 2 tahun dalam penggunaan oral. Persentase penggunaan salbutamol pada penelitian ini 4,04% dari total persentase penggunaan obat *off-label* sebanyak 8,41%. Berdasarkan literatur BNFC dan DIH salbutamol dengan penggunaan oral sirup dan tablet tidak di rekomendasikan untuk digunakan pada anak usia dibawah 2 tahun.

Salbutamol merupakan obat golongan agonis  $\beta_2$ , yang berfungsi untuk mengatasi asma atau COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*). Mekanisme kerja dari Salbutamol adalah dengan merelaksasi otot polos bronkial, yang memberikan sedikit efek pada denyut jantung. Salbutamol termasuk dalam golongan beta 2 agonis aksi pendek yang bekerja cepat namun aksinya tidak bertahan lama, umumnya digunakan pada pengobatan serangan akut (Ikawati, Z., 2014). Efek samping penggunaan salbutamol adalah rangsangan kardiovaskular, tremor otot rangka dan hipokalemia. Pemberian secara inhalasi jauh lebih sedikit menimbulkan efek samping daripada oral. Dianjurkan pemberian inhalasi, kecuali pada penderita yang tidak dapat / mungkin menggunakan terapi inhalasi (Lutfiyati, H., 2015).

Penggunaan salbutamol secara oral dalam penelitian ini dapat dikarenakan Rute inhalasi dapat menimbulkan kesulitan pada anak-anak karena penggunaan aerosol yang memerlukan bantuan dari pihak lain. Bayi yang berusia kurang dari 2 tahun paling sesuai untuk menggunakan *nebulizer*. Alat ini memungkinkan pemberian dosis yang besar dalam waktu singkat, walaupun beberapa obat perlu diencerkan sebelum diberikan. Penggunaan alat "*spacer*" memungkinkan anak yang berusia lebih dari 2 tahun untuk menggunakan terapi inhaler tanpa kesulitan penggunaan (Burns, M.A., *et al.* 2016).

#### 4.6 Uji *Chi-square* antara Jenis Kelamin dengan *Off-label*

**Tabel IV.9** Distribusi Jenis Kelamin yang Mendapat Pereseapan *Off-Label* dan *On-label*

			<i>Off-label</i>		Total
			<i>Off-label</i>	<i>On-label</i>	
<b>Jenis Kelamin</b>	<b>Laki-laki</b>	<i>Count</i>	37	8	45
		<i>Expected Count</i>	35,8	9,2	45,0
	<b>Perempuan</b>	<i>Count</i>	29	9	38
		<i>Expected Count</i>	30,2	7,8	38,0
<b>Total</b>		<i>Count</i>	66	17	83
		<i>Expected Count</i>	66,0	17,0	83,0

**Tabel IV.10** Hasil Uji Analisis Statistik *Chi-square* antara Jenis Kelamin dengan *Off-label*

	<i>Value</i>	<i>Df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (1-sided)</i>
<b><i>Pearson Chi-Square</i></b>	0,441	1	0,506	0,590	0,347
<b><i>Continuity Correction</i></b>	0,153	1	<b>0,696</b>		
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>	0,440	1	0,507	0,590	0,347
<b><i>Fisher's Exact Test</i></b>				0,590	0,347
<b><i>Linear-by-Linear Association</i></b>	0,436	1	0,509	0,590	0,347

Berdasarkan tabel IV.6 menunjukkan hasil uji *Chi-square* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,696 ( $>0,10$ ). Artinya  $H_0$  diterima, sehingga tidak terdapat hubungan kelompok jenis kelamin terhadap kejadian *Off-label*. Hal ini disebabkan karena tidak terdapat perbedaan pereseapan maupun dosis yang diberikan terhadap kelompok jenis kelamin laki – laki maupun perempuan pada suatu penyakit tertentu. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Langerova *et al.* (2014) menggunakan analisis statistika *Chi-square* menyatakan tidak terdapat hubungan antara kelompok jenis kelamin terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* sebesar 0,89 ( $>0,05$ ) yang artinya  $H_0$  diterima. Penelitian lain yang dilakukan oleh Silva J., *et al.* (2015) menggunakan analisis statistika *Chi-square* juga menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* 0,550 ( $>0,05$ ) yang artinya  $H_0$  diterima.

#### 4.7 Uji *Chi-square* antara Usia dengan *Off-label*

**Tabel IV.11** Distribusi Usia yang Mendapat Peresepan *Off-Label* dan *On-label*

			<i>Off-label</i>		<b>Total <i>Off-label</i></b>
			<i>Off-label</i>	<i>On-label</i>	
<b>Usia</b>	<b>Bayi</b>	<i>Count</i>	21	11	32
		<i>Expected Count</i>	25,4	6,6	32,0
	<b>Anak</b>	<i>Count</i>	45	6	51
		<i>Expected Count</i>	40,6	10,4	51,0
<b>Total</b>		<i>Count</i>	66	17	83
		<i>Expected Count</i>	66,0	17,0	83,0

**Tabel IV.12** Hasil Uji Analisis Statistik *Chi-square* antara Usia dengan *Off-label*

	<i>Value</i>	<i>Df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (1-sided)</i>
<b><i>Pearson Chi-Square</i></b>	6,172	1	0,013	0,023	0,014
<b><i>Continuity Correction</i></b>	4,862	1	<b>0,027</b>		
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>	6,035	1	0,014	0,023	0,014
<b><i>Fisher's Exact Test</i></b>				0,023	0,014
<b><i>Linear-by-Linear Association</i></b>	6,098	1	0,014	0,023	0,014
<b><i>N of Valid Cases</i></b>	83				

Berdasarkan tabel IV.8 menunjukkan hasil uji *Chi-square* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,027 ( $<0,10$ ) artinya  $H_1$  diterima, sehingga terdapat hubungan kelompok usia terhadap kejadian *Off-label*. hal ini disebabkan terdapat beberapa faktor fisiologis yang mempengaruhi pemberian obat pada bayi usia (1 bulan – 1 tahun) dan anak usia (1 tahun – 6 tahun). Faktor – faktor yang mempengaruhi adalah peningkatan massa tubuh, perbedaan kandungan lemak, dan penurunan volume air tubuh. Semua hal itu akan mempengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme dan eksresi obat (Burns, M.A., *et al.* 2016). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Langerova *et al.* (2014) menggunakan analisis statistika *Chi-square* menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kelompok usia terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* sebesar 0,0001 ( $<0,05$ ) yang artinya  $H_1$  diterima.

#### 4.8 Uji *Chi-square* antara Diagnosa dengan *Off-label*

**Tabel IV.13** Distribusi Diagnosa yang Mendapat Peresepan *Off-Label* dan *On-label*

			<i>Off-label</i>		<b>Total <i>Off-label</i></b>
			<i>Off-label</i>	<i>On-label</i>	
<b>Diagnosa</b>	<b>Saluran nafas</b>	<i>Count</i>	27	2	29
		<i>Expected Count</i>	23,1	5,9	29,0
	<b>Saluran cerna</b>	<i>Count</i>	15	3	18
		<i>Expected Count</i>	14,3	3,7	18,0
	<b>Inveksi virus</b>	<i>Count</i>	8	1	9
		<i>Expected Count</i>	7,2	1,8	9,0
	<b>Lainnya</b>	<i>Count</i>	16	11	27
		<i>Expected Count</i>	21,5	5,5	27,0
<b>Total</b>		<i>Count</i>	66	17	83
		<i>Expected Count</i>	66,0	17,0	83,0

**Tabel IV.14** Hasil Uji Analisis Statistik *Chi-square* antara Diagnosa dengan *Off-label*

	<i>Value</i>	<i>Df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>
<b><i>Pearson Chi-Square</i></b>	10,736	3	<b>0,013</b>
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>	10,611	3	0,014
<b><i>Fisher's Exact Test</i></b>	9,728		
<b><i>Linear-by-Linear Association</i></b>	9,049	1	0,003
<b><i>N of Valid Cases</i></b>	83		

Berdasarkan tabel IV.10 menunjukkan asil uji *Chi-square* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,013 ( $<0,10$ ) yang artinya  $H_1$  diterima. Sehingga terdapat hubungan kelompok diagnosa terhadap kejadian *Off-label*. Peresepan *off-label* tertinggi terdapat pada diagnosa penyakit saluran pernafasan karna pada penyakit saluran pernafasan obat – obatan yang digunakan pada batasan usia tertentu dan penggunaan obat – obatan yang seharusnya di berikan secara inhalasi tetapi diberikan secara oral sehingga terdapat hubungan dengan kejadian *off-label*. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozdamar *et al.* (2017) menggunakan analisis statistika *Chi-square* menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kelompok diagnosa terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* sebesar  $< 0,005$  yang artinya  $H_1$  diterima.



#### 4.9 Uji *Chi-square* antara Jumlah Obat dengan *Off-label*

**Tabel IV.15** Distribusi Jumlah Obat yang Mendapat Pereseapan *Off-Label* dan *On-label*

			<i>Off-label</i>		<b>Total <i>Off-label</i></b>
			<i>Off-label</i>	<i>On-label</i>	
<b>Jumlah Obat</b>	<b>1-5 obat</b>	<i>Count</i>	35	13	48
		<i>Expected Count</i>	38,2	9,8	48,0
	<b>&gt; 5 obat</b>	<i>Count</i>	31	4	35
		<i>Expected Count</i>	27,8	7,2	35,0
<b>Total</b>		<i>Count</i>	66	17	83
		<i>Expected Count</i>	66,0	17,0	83,0

**Tabel IV.16** Hasil Uji Analisis Statistik *Chi-square* antara Jumlah Obat dengan *Off-label*

	<i>Value</i>	<i>Df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (1-sided)</i>
<i>Pearson Chi-Square</i>	3,046	1	0,081	0,102	0,069
<i>Continuity Correction</i>	2,160	1	<b>0,142</b>		
<i>Likelihood Ratio</i>	3,215	1	0,073	0,102	0,069
<i>Fisher's Exact Test</i>				0,102	0,069
<i>Linear-by-Linear Association</i>	3,009	1	0,083	0,102	0,069
<i>N of Valid Cases</i>	83				

Berdasarkan tabel IV.12 menunjukkan hasil uji *Chi-square* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,142 ( $>0,10$ ) yang artinya  $H_0$  diterima, sehingga tidak terdapat hubungan jumlah obat terhadap kejadian *Off-label*. Hal ini disebabkan jumlah obat tidak mempengaruhi kejadian *off-label*, jumlah obat diberikan berdasarkan tingkat keparahan suatu penyakit yang diderita pasien. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhadiyadara *et al.* (2015) menggunakan analisis statistika *Pearson correlation coefficient* menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara kelompok jumlah obat dengan kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* sebesar 0,239 ( $>0,05$ ) (BNFC) dan *p-value* sebesar 0,205 ( $>0,05$ ) (NFI) artinya  $H_0$  diterima.

#### 4.10 Uji *Chi-square* antara Lama Perawatan dengan *Off-label*

Tabel IV.17 Distribusi Lama Perawatan yang Mendapat Peresepan *Off-Label* dan *On-label*

			<i>Off-label</i>		<b>Total <i>Off-label</i></b>	
			<i>Off-label</i>	<i>On-label</i>		
<b>Lama perawatan</b>	<b>2 hari</b>	<i>Count</i>	5	2	7	
		<i>Expected Count</i>	5,6	1,4	7,0	
	<b>3 hari</b>	<i>Count</i>	21	9	30	
		<i>Expected Count</i>	23,9	6,1	30,0	
	<b>4 hari</b>	<i>Count</i>	26	3	29	
		<i>Expected Count</i>	23,1	5,9	29,0	
	<b>5 hari</b>	<i>Count</i>	9	2	11	
		<i>Expected Count</i>	8,7	2,3	11,0	
	<b>6 hari</b>	<i>Count</i>	1	1	2	
		<i>Expected Count</i>	1,6	0,4	2,0	
	<b>7 hari</b>	<i>Count</i>	2	0	2	
		<i>Expected Count</i>	1,6	0,4	2,0	
	<b>8 hari</b>	<i>Count</i>	1	0	1	
		<i>Expected Count</i>	0,8	0,2	1,0	
	<b>10 hari</b>	<i>Count</i>	1	0	1	
		<i>Expected Count</i>	0,8	0,2	1,0	
	<b>Total</b>		<i>Count</i>	66	17	83
			<i>Expected Count</i>	66,0	17,0	83,0

Tabel IV.18 Hasil Uji Analisis Statistik *Chi-square* antara Lama Perawatan dengan *Off-label*

	<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig.(2-sided)</i>
<b><i>Pearson Chi-Square</i></b>	5,916	7	<b>0,550</b>
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>	6,642	7	0,467
<b><i>Fisher's Exact Test</i></b>	6,621		
<b><i>Linear-by-Linear Association</i></b>	1,681	1	0,195
<b><i>N of Valid Cases</i></b>	83		

Berdasarkan tabel IV.6 menunjukkan hasil uji *Chi-square* didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,550 ( $>0,10$ ) yang artinya  $H_0$  diterima, sehingga tidak terdapat hubungan lama perawatan terhadap kejadian *Off-label*. Hal ini dikarenakan lama perawatan bergantung pada tingkat keparahan pasien sehingga lama perawatan tidak mempengaruhi kejadian *off-label*.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian Studi Penggunaan Obat *Off-label* pada Pasien Pediatri di RSUD Dr. Iskak Tulungagung Periode Januari – Maret 2018 di dapat hasil sebagai berikut :

- 5.1.1 Profil penggunaan obat *off-label* terdiri dari 114 peresepan obat yang terdiri dari ondansetron 44 (7,75%), triamsinolon 15 (2,64%), pseudoefidrin dan tripolodin 21 (3,70%), cetirizin 11 (1,93%), theophilin 7 (1,23%) dan salbutamol 16 (2,83%).
- 5.1.2 Profil penggunaan obat *off-label* berdasar kategori yaitu *off-label* indikasi sebanyak 44 (7,74%), *off-label* usia 54 (9,50%), *off-label* rute pemberian 16 (2,82%), sedangkan *off-label* kategori dosis dan kontaindikasi tidak ditemukan dalam penelitian ini.
- 5.1.3 Analisis *Chi-square* yang dilakukan pada penelitian ini terdapat hubungan antara kelompok usia terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* 0,027 (<0,10) dan kelompok diagnosa terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* 0,013 (<0,10). Kemudian pada kelompok usia, lama perawatan dan jumlah obat tidak terdapat hubungan terhadap kejadian *off-label* dengan nilai *p-value* >0,10. Sedangkan untuk jenis kelamin, lama perawatan dan jumlah obat tidak terdapat hubungan dengan kejadian *off-label*.

## **5.2 Saran**

### **5.2.1 Bagi Tempat penelitian**

1. Bagi Tempat penelitian dengan adanya penelitian ini dapat mengetahui prevalensi penggunaan obat *off-label* pada pasien pediatri di Kabupaten Tulungagung, mengingat penelitian serupa belum pernah dilakukan di Kabupaten tulungagung.

### **5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya**

1. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara mendalam dengan metode prospektif agar dapat memonitoring pasien.
2. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan melakukan penelitian *off-label* dengan jenis penyakit yang lebih spesifik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aamir, M., Jamshaid Ali Khan, Faisal Shakeel, Rabeea Shareef1 and Nazia Shah. 2018. *Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing*. Journal BMC Pediatrics 2018. 18:242
- Akbar, R., Setyaningrum N., Estiningsih, D., 2017. *Kajian Penggunaan)obat Off-label pada Anak di Puskesmas Sleman*. Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal. Vol. 1, No. 1, October 2017.
- Allredge, B.K.,*et al.*, 2013, *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
- American Academy of Pediatrics (AAP), 2012. *Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of all Children*. 2012/02 /22/peds.2011-3552.full.pdf.
- American Pharmacist Association, 2012. *Drug Information Handbook 18th. Ed*, Lexi-Comp Inc., North America, USA.
- Ami A.P., Miski A., Khairinnisa., Sofa D., Alfian., Akhmad Priyadi., Ivan S., Pradipta., Rizki Abdulah. 2013. *Pereseapan Obat Off-label pada Pasien Anak di Apotek Kota Bandung*. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. No. 2. Vol.2: 41.
- Ariati, L.A., Kartinah, N., Intannia, D., 2014, *Gambaran Penggunaan Obat Off label pada Pasien Pediatrik Rawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari-Desember 2013*. *Jurnal Pharmascience*; 2(1):58-64.
- Baratawidjaja KG., Rengganis I. 2009. *Imunologi dasar FK UI*. Edisi ke-8. Jakarta FK UI; 2009.
- Bhadiyadara, *et al.* 2015. *Off-label and Unlicinsed Drug Use in Pediatrics Outpatient Dapartement – A Prospective Study at A Tertiary care Teaching Hospital*. *Journal Of Young Pharmacist* vol. 7 Issue 3.
- Burns, M.A. *et al.* 2016, *Pharmacoteraphy Principles and Practice*, 4<sup>th</sup> Edition, Mc-Graw Education, New York.
- Danes , I., Agusti, A., Vallano, A., Alerany, C., Martinez, J., Bosch, A. J., Bonafont, X. (2014). Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 70(11): 1385–1393.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. *Farmakologi dan Terapi*. Ed V. Jakarta : Badan Penerbit FKUI; 2012.

- Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI 2009. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Pasien Pediatrik*.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., and Ramos, J.T. 2011. “*Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults*”. *Pharmaceutics*, 3. P. 53-72.
- GINA (Global Initiative for Asthma). (2015). *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children*. pdf. Diakses tanggal 9 juli 2019
- Joint Formulary Committee. (2018). *British National Formulary Children*. 47th Edition. London: RPS Publishing.
- Kartinah, N., Dasupantini, S., & Intannia, D. (2015). *Penggunaan Obat Off-label pada Pasien Neonatus Rawat Inap RSD Ulin Banjarmasin Periode Januari - Desember 2013*. *Jurnal Pharmascience*, 1(1).
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, *Buku Panduan Hari Kesehatan Sedunia. Keputusan Menteri Kesehatan Tentang Standard Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit*. 2004. No 1197/MENKES/SK/X/2004.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2015, *Buku Panduan Hari Kesehatan Sedunia. Keputusan Menteri Kesehatan Tentang Standard Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit*. 2004. No 1197/MENKES/SK/X/2004..
- Kimland E, Odland V. 2012. *Off-label Drug Use in Paediatric Patients*. *Nature* 2012; 91(5):796-801.
- Knopf, H., Wolf, I-K., Sarganas, G., Zhuang, W.. “*Off-label Medicine Use in Children and Adolescents: Results of A Population-based Study in Germany*”. *BMC public Health*, 13(631). P. 1-12.
- Lacy, C., Armstrong, L. L., Lance L. L., Goldman, M. P. (2012). *Drug Information Handbook* 20th Edition. USA: Lexi-Comp’s.
- Landwehr C, Richardson J, Bint L, Parsons R, Sunderland B, Czarniak P. 2019. *Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia*. *PLoS ONE* 14(1):e0210237.
- Langerová, P., Jiří Vrtal and Karel Urbánek. 2014. *Incidence of unlicensed and off-label prescription in children*. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:12
- Lindawaty. 2010. Partikulat (Pm10) Udara Rumah Tinggan yang Mempengaruhi

Kejadian Infeksi Saluran Pernafasan atas (ISPA) pada Balita di Kecamatan Mampang Parapatan, Jakarta Selatan tahun 2009-2010. Tesis. UI : Fakultas Kedokteran program Pendidikan dokter Spesialis bidang Studi Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok kepala Leher.

Lutfiyati, H., Ikawati,Z., Wiedyaningsih, C., 2015. *Efek Samping Penggunaan Terapi Oral pada Pasien Asma*. Jurnal Farmasi Sains dan Praktis, Vol. I, No. 1.

Momeni A, Mohammadi MH. *Respiratory delivery of theophylline by size-targeted starch microspheres for treatment of asthma*. Journal of Microencapsulation, 2009, 26(8): 701–710.

Motala C. H1 Antihistamin In Allergic Diseases. Current Allergy and Clinical Immunology. 2009 ; 22.

Mutmainah, D.A., 2016. *Skrining Obat-obat Off-label pada Pasien Obstetri dan Ginekologi di Rumah Sakit Wijayakusuma Purwokerto*. Thesis : Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

*National Formulary of India*, 4th edition, 2011, <http://cdsco.nic.in/writereaddata/NFI2011.pdf>.

Nisita, K., 2010, *Perbandingan Efektifitas Ondansetron Dan Metoklopramid Dalam Menekan Mual Dan Muntah Paska Laparatomi*, Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas 11 Maret.

Notoadmojo S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: RinekaCipta.

Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. *Off-label and Unlicensed Drug se in Neonatal Intensive Care Units in Turkey: The old - Innstudy*. International Journal of Clinical Pharmacy. 2012; 34:(1) 136–141.

Okechukwu R.C and Aghomo O.E., 2009.. *Prescription Pattern of Unlicensed and Off-label Medicines for Children Aged 0-5 Years in A Tertiary Hospital and A Primary Health Care Center in Nigeria*. The South African of Bioethics and Law. vol. 2 ;2.

Ozdamar,E.,N., Ahmet Akici, Ali Alkan, Banu Bayar, Hakki Gursoz. 2017. *A nationwide evaluation of off-label drug utilization in Turkey*. Turkish Journal of Medical Sciences 2017 47: 1229-1238.

Palcevski, G., Skocibusic, N., & Palcevski, V. (2012). Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children. *Eur J Clin Pharmacol*, 00228-012-1221-x.

Saiyed, M.M. et al. 2014. *Off-Label Medicine Use in Pediatric Inpatients: A Prospective Observational Study at a Tertiary Care Hospital in India*.

Hindawi Publishing Corporation International Journal of Pediatrics.  
Volume 2014, Article ID 415815, 6 pages

Setyoningrum,N., Viara Gredynadita, & Suci Gartina. 2017. *Penggunaan Obat Off-Label pada Anak di Apotek Kota Yogyakarta*. Jurnal Sains dan Farmasi & Klinis (p-ISSN:2407-7062 e-ISSN: 2442-5435) diterbitkan oleh Ikatan Apoteker Indonesia - Sumatera Barat.

Shefrin, A. E., & Goldman, R. D. (2009). *Use of over-the-counter cough and cold medications in children*. Canadian Family Physician,55(11), 1081–1083.

Silva,J., Filipa Flor-De-Lima, Henrique Soares, Hercília Guimaraes. 2015. *Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital*. Acta Med Port 2015 May-Jun;28(3):297-306.

Soedibyo,S.,Yulianto Arie dan Wardhana.,2013. *Profila Penggunaan Obat Batuk Pilek Bebas Pada Pasien Anak Dibawah Umur 6 Tahun*. Sari Pediatri. Vol.14 No.6. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UI, Jakarta.

Sugiyono. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R & D*. Bandung : Alfabeta.

Sugiyono. 2013. *Statistika untuk Penelitian*. Bandung : Alfabeta.

Suharjo, 2009, *Obat Kategori Off-Label dalam Aplikasi Klinik*

Susanti, S. (2017). *Analisis program penanggulangan ISPA pada BALITA di Puskesmas sungai lansek tahun 2017*. Universitas Andalas.

Todd, A. 2011. *No Need for more Regulation : Payors and thair role in balancing the cost and safety considerations of off-label prescription*. American Journal of Law and Medicine, 37 ( 2-3 ) : 422-443.



Lampiran 1 : Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. ISKAK TULUNGAGUNG**

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**

NOMOR : 070 / 2161 / 407.206/2019

Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Iskak Tulungagung dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian yang berjudul : **"Studi Penggunaan Obat Off-Label Pada Pediatri di RSUD dr. Iskak Tulungagung Periode Juli – Desember 2018."**

Peneliti : Ayu Tirta Ningsih  
NIM / NIK / NIP. \*) : 1513206007  
Program Studi / Unit / Lembaga / Tempat / Instansi Asal Peneliti : S-1 Farmasi STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung.  
Unit / Lembaga / Tempat Penelitian : Rumah Sakit Umum Daerah ( RSUD ) Dr. Iskak Tulungagung.

Dinyatakan telah Lolos Kaji Etik sesuai kriteria pengambilan keputusan persetujuan protokol.

Tulungagung, 26 Maret 2019



**Dr. RENDRA BRAMANTHI, Sp. MK**  
Pembina  
NIP. 19760919 200605 1 002

Lampiran 2 : Surat Ijin Praktik

CS  
Scanned with  
CamScanner



PEMERINTAH KABUPATEN TULUNGAGUNG  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. ISKAK  
Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo Telp. (0355) 322609 fax. (0355) 322165  
e mail : rsu\_iskak\_ta@yahoo.com  
TULUNGAGUNG Kode Pos 66224

---

Tulungagung, 16 - 11 - 2019

Nomor : 423.4/2830 /407.206/2019 Kepada :  
Sifat : Penting Yth. Sdr. Ka. Prodi S-1 Farmasi  
Lampiran : - STIKes Karya Putra Bangsa Tulungagung.  
Perihal : Ijin Penelitian Di

**TEMPAT**

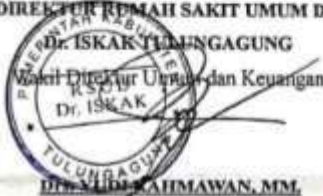
Menindaklanjuti surat Saudara Nomor 058/SKPB.FAR/II/2019 tanggal 11 Februari 2019 Perihal Ijin Penelitian, dengan hormat bahwa kami mengizinkan Penelitian Saudara :

Nama : Ayu Tirta Ningsih  
NIM : 1513206007  
Judul Penelitian : Studi Penggunaan Obat Off -Label pada Pediatri di RSUD dr. Iskak Tulungagung Periode Juli - Desember 2018.

Setelah selesai penyusunan penelitian, yang bersangkutan diwajibkan untuk mempresentasikan hasil penelitian dan mengirimkan copy laporan penelitian kepada Rumah Sakit Umum Daerah dr. Iskak Tulungagung melalui Sub. Bagian Pengembangan Sumber Daya Manusia ( PSDM ) yang dibuktikan dengan surat keterangan telah mempresentasikan hasil penelitian di RSUD Dr. Iskak Tulungagung.

Demikian untuk menjadikan maklum dan atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

A.n. DIREKTUR RUMAH SAKIT UMUM DAERAH  
Dr. ISKAK TULUNGAGUNG  
Wakil Direktur Urutan dan Keuangan  
Dr. ISKAK

  
**DR. NURDI AHMAWAN, MM**  
Pembina Tingkat I  
NIP. 19650223 199403 1 003

Tembusan :

1. Kasi. Pelayanan Penunjang Medis RSUD dr. Iskak Tulungagung
2. Ka. Instalasi Farmasi RSUD dr. Iskak Tulungagung
3. Ka. Instalasi Rekam Medis RSUD dr. Iskak Tulungagung

Lampiran 3: Profil Penggunaan Obat Off-label

1.1 Profil Penggunaan Obat Off-label

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
xx1	1181xxxx	3 th / 14 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				
				Tremenza	3 x 1/5 tab	Po		√			
xx2	1164xxxx	4 th / 25 kg / P	Fibrilasi Atrium	Ondansetron	2 x 2,5 mg	Iv	√				
				Tremenza	1/3 tab	Po		√			
xx3	1181xxxx	4 th / 16 kg / L	AIHA + DADRS	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				
xx4	1180xxxx	5 th 20 kg / L	Gastroenteritis	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
xx5	1172xxxx	8 bln 8,3 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut	Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
				Tremenza	3 x 1/8 tab	Po		√			
				Cetirizin	3 x ¼ tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,4 mg	Po				√	
xx6	1180xxxx	5 th 20 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
xx7	1180xxxx	4 th 16 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
xx8	1174xxxx	5 bln / 7,4 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 0,5 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
				Cetirizin	3 x ¼ tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,4 mg	Po				√	
				Tremenza	3 x 1/8 tab	Po		√			

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
xx9	1171xxxx	10 bln / 8 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
				Cetirizin	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,5 mg	Po				√	
				Tremenza	3 x 1/5 tab	Po		√			
				Theophilin	3 x 15 mg	Po		√			
X10	1164xxxx	1 th / 10,7 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,5 mg	Po				√	
				Triamsinolon	3 x 1/3 tab	Po		√			
X11	1180xxxx	3 th / 10 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Theophilin	3 x 30 mg	Po		√			
X12	1180xxxx	1 th / 15 kg / P	Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
X13	1164xxxx	1 th / 9,2 kg / P	Bronkopneumoni	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
				Cetirizin	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,5 mg	Po				√	
				Tremenza	3 x 1/5 tab	Po		√			
X14	1180xxxx	2 th / 11,4 kg / P	Asma bronkitis	Theophilin	3 x 30 mg	Po		√			
				Tremenza	3 x ¼ tab	Po		√			
X15	1163xxxx	1 th / 13 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut	Cetirizin Syr	1 x ½ cth	Po		√			
				Theophilin	3 x 40 mg	Po		√			
				Salbutamol	3 x 1,5 mg	Po				√	

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemb erian	Kontra indikasi
X16	1181xxxx	2th / 13,5 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Tremenza	3 x 1/5 tab	Po		√			
X17	1171xxxx	1 th / 12 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut	Tremenza	3 x 1/4 tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 2 mg	Po	√				
X18	1160xxxx	4th / 12,7 kg / L	Infeksi saluran pernafasan akut + Epilepsi	Triamsinolon	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Tremenza Syr	3 x ½ cth	Po		√			
X19	1175xxxx	1 bln / 4,3 kg / L	Bronkitis	Salbutamol	3 x 0,6 mg	Po				√	
				Cetirizin	2 x 5 mg	Iv		√			
X20	1160xxxx	3 th / 13,8 kg / L	Asma bronkitis	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
X21	1173xxxx	6 th / 26 kg / L	Asma bronkitis + Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X22	1162xxxx	3 th / 13 kg / L	Asma bronkitis	Theophilin	3 x 40 mg	Po		√			
				Tremenza	3 x ¼ tab	Po		√			
X23	1181xxxx	3 th / 14 kg / P	Tuberkulosis + Tonsilofaringitis	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X24	1175xxxx	6 th / 15 kg / L	Tuberkulosis + Stomatitis	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
X25	1175xxxx	6 th / 15 kg / L	Tuberkulosis + stomatitis	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				
X26	1180xxxx	5 th / 16 kg / L	Comond cold	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
X27	1180xxxx	7 bln / 7,5 kg / P	Bronkopneumoni	Ondansetron	2 x 0,5 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x 1/8 tab	Po		√			
				Cetirizin	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,3 mg	Po				√	
				Tremenza	3 x 1/3 tab	Po		√			
X28	1174xxxx	10 bln / 5 kg / P	Bronkopneumoni	Salbutamol	3 x 0,3 mg	Po				√	
				Theophilin	3 x 15 mg	Po		√			
X29	1172xxxx	8 bln / 9,6 kg / L	Bronkopneumoni	Salbutamol	3 x 0,5 mg	Po				√	
				Triamsinolon	3 x 1/3 tab	Po		√			
				Theophilin	3 x 20 mg	Po		√			
				Cetirizin Syr	1 x ½ cth	Po		√			
X30	1174xxxx	5 bln / 6,4 kg / P	Bronkopneumoni	Salbutamol	3 x 0,3 mg	Po				√	
				Cetirizin	3 x 1/5 tab	Po		√			
				Triamsinolon	3 x 1/5 tab	Po		√			
				Tremenza	3 x 1/10 tab	Po		√			
X31	1175xxxx	2 th / 16 kg / L	Gastroenteritis akut	Ondansetron	3 x 1,5 mg	Iv	√				
X32	1180xxxx	11 bln / 8.7 kg / L	Gastroenteritis akut	Ondansetron	3 x 1 mg	Iv	√				

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
X33	1162xxxx	6 th / 9,4 kg / L	Gastroenteritis + Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X34	1180xxxx	5 th / 16 kg / P	Gastroenteritis akut	Tremenza Syr	3 x 1 cth	Po		√			
X35	1180xxxx	3 th / 11 kg / P	Gastroenteritis akut	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
X36	1165xxxx	2 th / kg / P	Gastroenteritis akut	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
X37	1174xxxx	4 th / 7 kg / L	Diare akut	Ondansetron	2 x 0,5 mg	Iv	√				
X38	1180xxxx	2 th / 16 kg / L	Diare akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X39	1180xxxx	3 th / 17,4 kg / L	Obstruksi Abdomen	Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
X40	1180xxxx	1 bln / 2,6 kg / P	Obstruksi vomiting	Cetirizin	2 x 5 mg	Iv		√			
				Salbutamol	3 x 0,6 mg	Po				√	
X41	1163xxxx	4 th / 17 kg / P	Obstruksi Vomiting + ISPA	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
X42	1162xxxx	2 th / 9 kg / P	Obstruksi Vomiting + viral infection	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
X43	1180xxxx	4 th / 14 kg / P	Obstipasi	Ondansetron	1 x 2 mg	Iv	√				
X44	1180xxxx	3 th / 15 kg / L	Muntah	Ondansetron	3 x 1,5 mg	Iv	√				
X45	1166xxxx	2 th / 12 kg / P	Viral infection	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
X46	1170xxxx	3 th / 15 kg / P	Viral infection	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				
X47	1180xxxx	6 th / 25 kg / L	Viral infection	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X48	1181xxxx	9 bln / 8 kg / L	IVD + ISPA	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
				Cetirizin	3 x ¼ tab	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,4 mg	Po				√	
				Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po		√			
X49	1161xxxx	6th / 19 kg / L	Infeksi virus dengue	Ondansetron	3 x 1,5 mg	Iv	√				
X50	1166xxxx	1 th / 11,6 kg / L	Balanitis	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X51	1166xxxx	5 th / 17 kg / P	Varicella + Infeksi saluran pernafasan akut	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X52	1180xxxx	4 th / 12 kg / P	Dengue heamorrhagic fever	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				



No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
X53	1181xxxx	1 th / 12kg / P	Kejang demam sederhana + Bronkopneumoni	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
X54	1181xxxx	2 th / 11,5 kg / L	Kejang demam sederhana + Gastroenteritis akut	Ondansetron	2 x 1 mg	Iv	√				
X55	1180xxxx	1 th / 10,7 kg / L	Kejang demam sederhana + Gastroenteritis akut	Salbutamol	3 x 2 mg	Po	√				
				Triamsinolon	3 x ¼ tab	Po				√	
X56	1160xxxx	4 th / 4 kg / P	Kejang demam sederhana	Ondansetron	3 x 2 mg	Iv	√				
X57	1181xxxx	1 th / 10,2 kg / L	Kejang demam sederhana + Gastroenteritis akut	Ondansetron	3 x 2 mg	Iv	√				
X58	1180xxxx	5 th / 20 kg / P	Kejang demam sederhana	Ondansetron	3 x 2 mg	Iv	√				
				Triamsinolon	3 x ½ tab	Po		√			
X59	1180xxxx	4 th / 15 kg / L	Kejang demam sederhana	Ondansetron	3 x 1 mg	Iv	√				
X60	1164xxxx	6 th / 29 kg / P	Tonsilofaringitis Akut	Ondansetron	2 x 3 mg	Iv	√				
X61	1164xxxx	4 th / 16 kg / L	Tonsilofaringitis	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				

No.	No. RM	Usia / BB / JK	Diagnosa	Nama Obat	Dosis	Rute Pemberian	Off-label				
							Indikasi	Usia	Dosis	Rute Pemberian	Kontra indikasi
X62	1164xxxx	6 th / 14 kg / L	Tonsilofaringitis	Ondansetron	2 x 1,5 mg	Iv	√				
X63	1181xxxx	5 th / 25 kg / L	Tonsilofaringitis	Ondansetron	3 x 2,5 mg	Iv	√				
X64	1180xxxx	4 th / 21 kg / L	Tonsilofaringitis Akut + Infeksi saluran pernafasan akut	Triamsinolon	3 x ½ tab	Po		√			
				Tremenza	3 x 1/4 tab	Po		√			
X65	1164xxxx	4 th / 16 kg / L	Tonsilofaringitis	Ondansetron	2 x 2 mg	Iv	√				
X66	1171xxxx	10 bln / 7 kg / L	Microcephaly + Infeksi saluran pernafasan akut	Tremenza Syr	2 x 2 ml	Po		√			
				Salbutamol	3 x 0,5 mg	Po				√	

## Lampiran 4 : Hasil Analisis Statistik *Chi-Square*

### Crosstabs

[DataSet1] E:\jenis kelamin spss.sav

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
jk * offlabel	83	100.0%	0	.0%	83	100.0%

#### jk \* offlabel Crosstabulation

			offlabel		Total
			offlabel	onlabel	
jk	laki-laki	Count	37	8	45
		Expected Count	35.8	9.2	45.0
		% within jk	82.2%	17.8%	100.0%
		% of Total	44.6%	9.6%	54.2%
	perempuan	Count	29	9	38
		Expected Count	30.2	7.8	38.0
		% within jk	76.3%	23.7%	100.0%
		% of Total	34.9%	10.8%	45.8%
Total		Count	66	17	83
		Expected Count	66.0	17.0	83.0
		% within jk	79.5%	20.5%	100.0%
		% of Total	79.5%	20.5%	100.0%

#### Chi-Square Tests<sup>a</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.441 <sup>a</sup>	1	.506	.506	.347	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.153	1	.696			
Likelihood Ratio	.440	1	.507	.506	.347	
Fisher's Exact Test				.506	.347	
Linear-by-Linear Association	.438 <sup>c</sup>	1	.508	.506	.347	.172
N of Valid Cases	83					

- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.78.  
 b. Computed only for a 2x2 table  
 c. The standardized statistic is .660  
 d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

#### Symmetric Measures

			Value	Asymp. Sig.	Monte Carlo Sig.		
					Sig.	90% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound	
Nominal by Nominal	Phi	Cramer's V	.073	.506	.827 <sup>a</sup>	.539	.714
			.073	.506	.827 <sup>a</sup>	.539	.714
		Contingency Coefficient	.073	.506	.827 <sup>a</sup>	.539	.714
N of Valid Cases			83				

- a. Based on 83 sampled tables with starting seed 2000000.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jk (laki-laki / perempuan)	1.435	.493	4.181
For cohort offlabel = offlabel	1.077	.862	1.347
For cohort offlabel = onlabel	.751	.321	1.754
N of Valid Cases	83		

[DataSet1] E:\skripsi\chisquare\usia spes.sav

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
usia * offlabel	83	100.0%	0	.0%	83	100.0%

**usia \* offlabel Crosstabulation**

			offlabel		Total
			offlabel	onlabel	
usia	bayi	Count	21	11	32
		Expected Count	25.4	6.6	32.0
	% within usia	65.6%	34.4%	100.0%	
	% within offlabel	31.8%	64.7%	38.6%	
anak	Count	Count	45	6	51
		Expected Count	40.6	10.4	51.0
	% within usia	89.2%	11.8%	100.0%	
	% within offlabel	68.2%	25.3%	61.4%	
Total	Count	Count	66	17	83
		Expected Count	66.0	17.0	83.0
	% within usia	79.5%	20.5%	100.0%	
	% within offlabel	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests<sup>d</sup>**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6.172 <sup>a</sup>	1	.013	.023	.014	
Continuity Correction <sup>b</sup>	4.862	1	.027			
Likelihood Ratio	6.035	1	.014	.023	.014	
Fisher's Exact Test				.023	.014	
Linear-by-Linear Association	6.098 <sup>c</sup>	1	.014	.023	.014	.011
N of Valid Cases	83					

- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,55.
- b. Computed only for a 2x2 table
- c. The standardized statistic is -2,469.
- d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

**Symmetric Measures**

			Value	Approx. Sig.	Monte Carlo Sig.		
					Sig.	90% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Nominal by Nominal	Phi		-.273	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
	Cramer's V		.273	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
	Contingency Coefficient		.263	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
N of Valid Cases			83				

- a. Based on 83 sampled tables with starting seed 926214481.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for usia (bayi / anak)	.255	.083	.781
For cohort offlabel = offlabel	.744	.568	.974
For cohort offlabel = onlabel	2.922	1.199	7.123
N of Valid Cases	83		

[DataSet1] E:\skripsi\chisquare\sps diagnosa.sav

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
diagnosa * offabel	83	100.0%	0	0%	83	100.0%

**diagnosa \* offabel Crosstabulation**

			offabel		Total
			offabel	onlabel	
diagnosa	saluran nafas	Count	27	2	29
		Expected Count	23.1	5.9	29.0
		% within diagnosa	93.1%	6.9%	100.0%
		% within offabel	40.9%	11.8%	34.8%
	saluran cerna	Count	15	3	18
		Expected Count	14.3	3.7	18.0
		% within diagnosa	83.3%	16.7%	100.0%
		% within offabel	22.7%	17.6%	21.7%
	wral infeksi	Count	8	1	9
		Expected Count	7.2	1.8	9.0
		% within diagnosa	88.9%	11.1%	100.0%
		% within offabel	12.1%	5.9%	10.8%
	lainnya	Count	16	11	27
		Expected Count	21.5	5.5	27.0
		% within diagnosa	59.3%	40.7%	100.0%
		% within offabel	24.2%	64.7%	32.5%
Total		Count	66	17	83
		Expected Count	66.0	17.0	83.0
		% within diagnosa	79.5%	20.5%	100.0%
		% within offabel	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		Monte Carlo Sig. (1-sided)			
				Sig.	90% Confidence Interval		90% Confidence Interval		Sig.
					Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	
Pearson Chi-Square	10.736 <sup>a</sup>	3	.013	.000 <sup>b</sup>	.000	.027			
Likelihood Ratio	10.611	3	.014	.000 <sup>b</sup>	.000	.027			
Fisher's Exact Test	9.726			.000 <sup>b</sup>	.000	.027			
Linear-by-Linear Association	9.049 <sup>a</sup>	1	.003	.000 <sup>b</sup>	.000	.027	.000	.027	.000 <sup>c</sup>
N of Valid Cases	83								

- a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,84.
- b. Based on 83 sampled tables with starting seed 562334227.
- c. The standardized statistic is 3,006.

**Symmetric Measures**

		Value	Asymp. Sig.	Monte Carlo Sig.		
				Sig.	90% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Nominal by Nominal	Phi	.360	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
	Cramer's V	.360	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
	Contingency Coefficient	.338	.013	.000 <sup>a</sup>	.000	.027
N of Valid Cases		83				

- a. Based on 83 sampled tables with starting seed 562334227.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for diagnosa (saluran nafas / saluran cerna)	=

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

[DataSet1] E:\skripsi\chisquare\spss jenis obat.sav

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
jumlahobat * offlabel	83	100.0%	0	.0%	83	100.0%

**jumlahobat \* offlabel Crosstabulation**

			offlabel		Total
			offlabel	onlabel	
jumlahobat	1-5 obat	Count	35	13	48
		Expected Count	38.2	9.8	48.0
		% within jumlahobat	72.9%	27.1%	100.0%
		% within offlabel	53.0%	76.5%	57.8%
	> 5 obat	Count	31	4	35
		Expected Count	27.8	7.2	35.0
		% within jumlahobat	88.6%	11.4%	100.0%
		% within offlabel	47.0%	23.5%	42.2%
Total		Count	66	17	83
		Expected Count	66.0	17.0	83.0
		% within jumlahobat	79.5%	20.5%	100.0%
		% within offlabel	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests<sup>a</sup>**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3.046 <sup>a</sup>	1	.081	.102	.069	
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.180	1	.142			
Likelihood Ratio	3.215	1	.073	.102	.069	
Fisher's Exact Test				.102	.069	
Linear-by-Linear Association	3.009 <sup>c</sup>	1	.083	.102	.069	.080
N of Valid Cases	83					

- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.17.
- b. Computed only for a 2x2 table.
- c. The standardized statistic is -1.735.
- d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

**Symmetric Measures**

		Value	Asymp. Sig.	Sig.	Monte Carlo Sig.	
					90% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Nominal by Nominal	Phi	.192	.081	.145 <sup>a</sup>	.081	.208
	Cramer's V	.192	.081	.145 <sup>a</sup>	.081	.208
	Contingency Coefficient	.198	.081	.145 <sup>a</sup>	.081	.208
N of Valid Cases		83				

a. Based on 83 sampled tables with starting seed 2000000.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jumlahobat (1-5 obat / > 5 obat)	.347	.103	1.177
For cohort offlabel = offlabel	.823	.668	1.015
For cohort offlabel = onlabel	2.370	.844	6.655
N of Valid Cases	83		

➔ **Crosstabs**

[DataSet1] E:\spss lama perawatan.sav

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
lamaperawatan * offlabel	83	100.0%	0	.0%	83	100.0%

**lamaperawatan \* offlabel Crosstabulation**

			offlabel		Total
			off label	on label	
lamaperawatan	2 hari	Count	5	2	7
		Expected Count	5.6	1.4	7.0
		% within lamaperawatan	71.4%	28.6%	100.0%
		% of Total	6.0%	2.4%	8.4%
	3 hari	Count	21	9	30
		Expected Count	23.9	6.1	30.0
		% within lamaperawatan	70.0%	30.0%	100.0%
		% of Total	25.3%	10.8%	36.1%
	4 hari	Count	26	3	29
		Expected Count	23.1	5.9	29.0
		% within lamaperawatan	89.7%	10.3%	100.0%
		% of Total	31.3%	3.6%	34.9%
5 hari	Count	9	2	11	
	Expected Count	8.7	2.3	11.0	
	% within lamaperawatan	81.8%	18.2%	100.0%	
	% of Total	10.8%	2.4%	13.3%	
6 hari	Count	1	1	2	
	Expected Count	1.6	.4	2.0	
	% within lamaperawatan	50.0%	50.0%	100.0%	
	% of Total	1.2%	1.2%	2.4%	
7 hari	Count	2	0	2	
	Expected Count	1.6	.4	2.0	
	% within lamaperawatan	100.0%	.0%	100.0%	
	% of Total	2.4%	.0%	2.4%	
8 hari	Count	1	0	1	
	Expected Count	.8	.2	1.0	
	% within lamaperawatan	100.0%	.0%	100.0%	
	% of Total	1.2%	.0%	1.2%	
10 hari	Count	1	0	1	
	Expected Count	.8	.2	1.0	
	% within lamaperawatan	100.0%	.0%	100.0%	
	% of Total	1.2%	.0%	1.2%	
Total	Count	66	17	83	
	Expected Count	66.0	17.0	83.0	
	% within lamaperawatan	79.5%	20.5%	100.0%	
	% of Total	79.5%	20.5%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		Monte Carlo Sig. (1-sided)			
				Sig.	90% Confidence Interval		90% Confidence Interval		Sig.
					Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	
Pearson Chi-Square	5.916 <sup>a</sup>	7	.550	.747 <sup>a</sup>	.668	.825			
Likelihood Ratio	6.642	7	.467	.699 <sup>a</sup>	.616	.782			
Fisher's Exact Test	6.621			.602 <sup>a</sup>	.514	.691			
Linear-by-Linear Association	1.681 <sup>c</sup>	1	.195	.217 <sup>a</sup>	.142	.291	.043	.150	.096 <sup>a</sup>
N of Valid Cases	83								

- a. 10 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,20.
- b. Based on 83 sampled tables with starting seed 1502173562.
- c. The standardized statistic is -1,296.

**Symmetric Measures**

	Value	Approx. Sig.	Monte Carlo Sig.		
			Sig.	90% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Nominal by Nominal Phi	.267	.550	.747 <sup>a</sup>	.668	.825
Cramer's V	.267	.550	.747 <sup>a</sup>	.668	.825
Contingency Coefficient	.258	.550	.747 <sup>a</sup>	.668	.825
N of Valid Cases	83				

- a. Based on 83 sampled tables with starting seed 1502173562.

**Risk Estimate**

	Value
Odds Ratio for lamaperawatan (2 hari / 3 hari)	<sup>a</sup>

- a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.





### DATA KLINIK

Data Klinik	Nilai Normal	Tanggal																			
Suhu	36°C																				
RR																					
Tekanan Darah																					
Denyut Nadi																					

### DATA LABORATORIUM

Data Klinik	Nilai Normal	Tanggal																			
Hemoglobin	12.00 – 16.00 g/dL																				
Jlh Eritrosit	4.00 – 5.30 10 <sup>6</sup> /uL																				
Hematokrit	35.0 – 45.0 %																				
MCV	75.0 – 91.0 fL																				
MCH	25.0 – 33.0 pg																				
WBC	5.0 – 11.00 10 <sup>3</sup> /uL																				
Platelet	150 – 450 10 <sup>3</sup> /uL																				

Lampiran 6 : 10 Besar Penyakit Pediatri

**10 BESAR PENYAKIT PEDIATRI  
RSUD Dr. ISKAK TULUNGAGUNG PERIODE 2018**

NO.	KODE ICD	DIAGNOSA	JUMLAH
1	A09.0	Other and unspecified gastroenteritis and colitis of infectious origin	284
2	J06.9	Acute upper respiratory infection, unspecified	189
3	J18.0	Bronchopneumonia, unspecified	84
4	D56.9	Thalassaemia, unspecified	67
5	R56.0	Febrile convulsions	65
6	B34.9	Viral infection, unspecified	61
7	J02.9	Acute pharyngitis, unspecified	59
8	A91	Dengue haemorrhagic fever	51
9	A90	Dengue fever (classical dengue)	38
10	G40.9	Epilepsy, unspecified	37

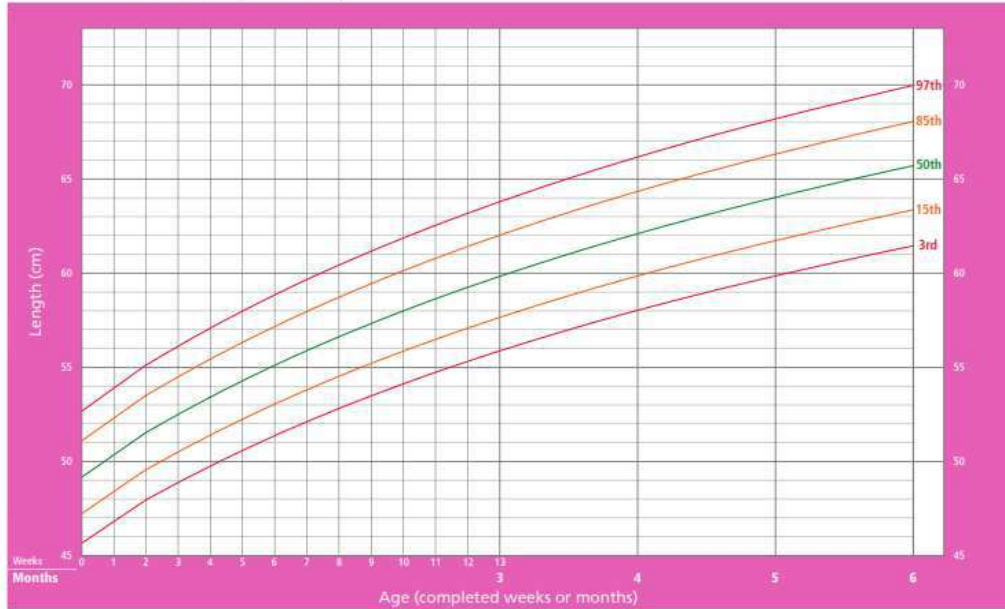
Lampiran 7 : Kurva Pertumbuhan Anak Menurut WHO dan CDC

A. Kurva Pertumbuhan Anak Menurut WHO

1. Length for age (0-6 bulan)

**Length-for-age GIRLS**

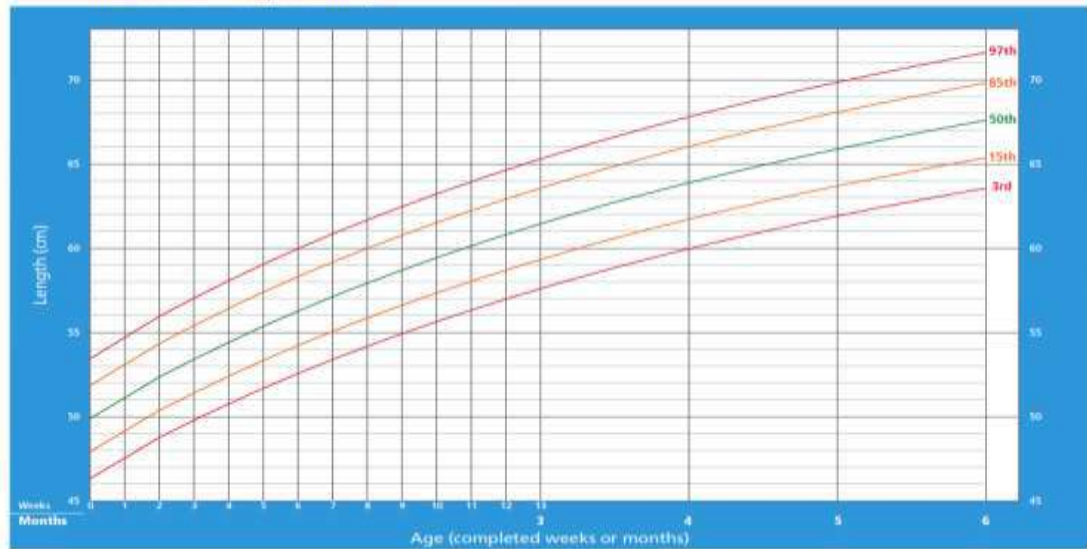
Birth to 6 months (percentiles)



WHO Child Growth Standards

**Length-for-age BOYS**

Birth to 6 months (percentiles)

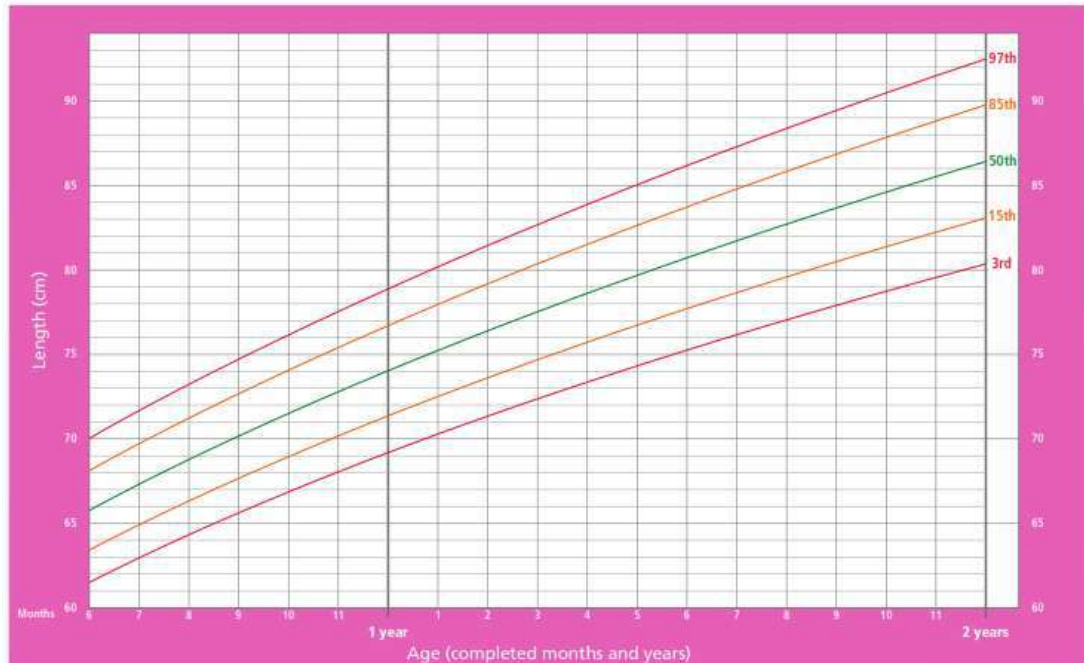


WHO Child Growth Standards

## 2. Length for age (6 bulan-2 tahun)

### Length-for-age GIRLS

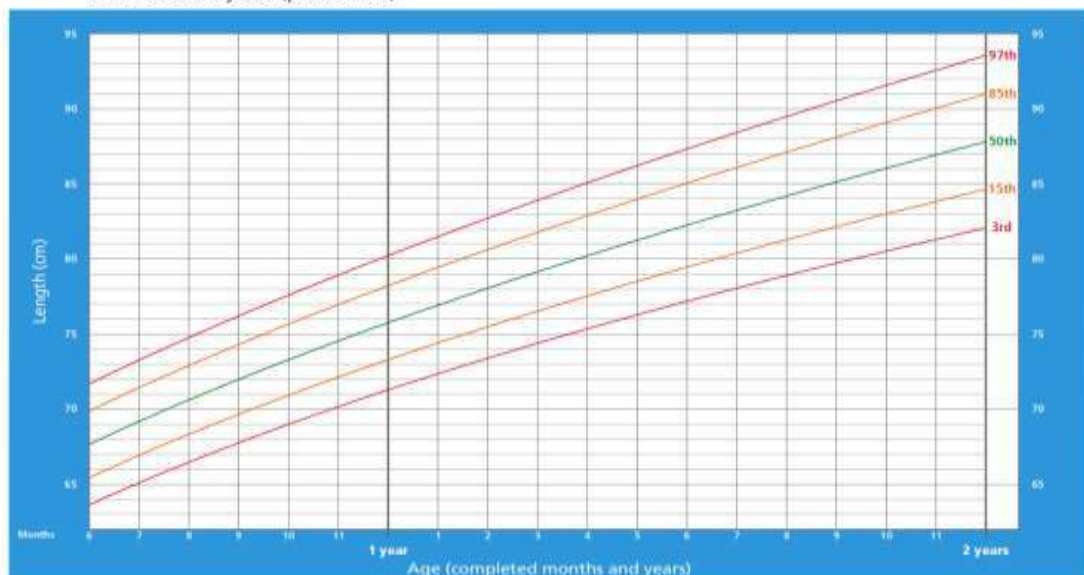
6 months to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Length-for-age BOYS

6 months to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### 3. Length for age (0-2 tahun)

#### Length-for-age GIRLS

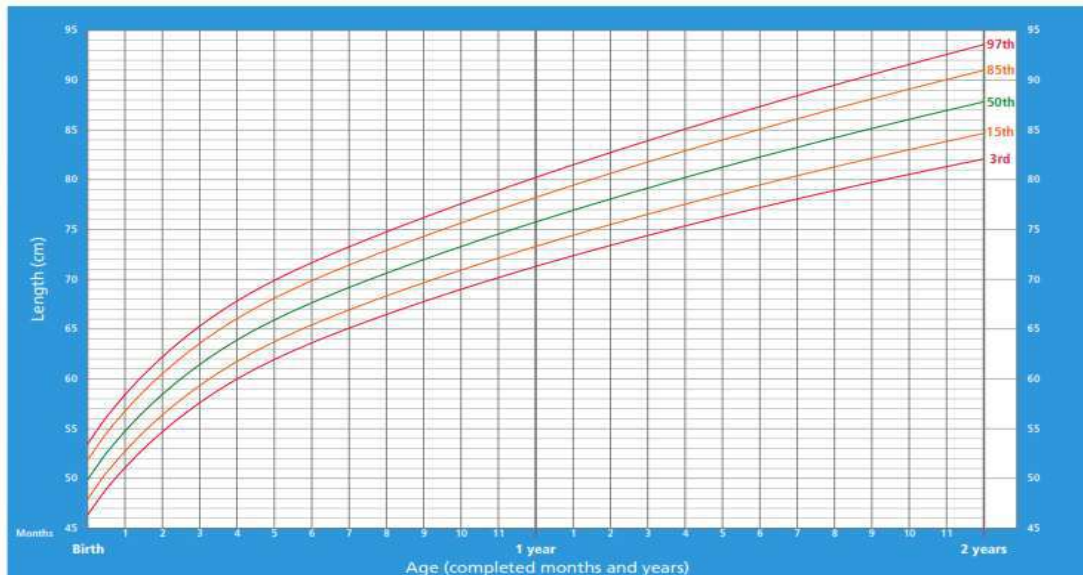
Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

#### Length-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

4. Height for age (2 tahun - 5 tahun)

### Height-for-age GIRLS

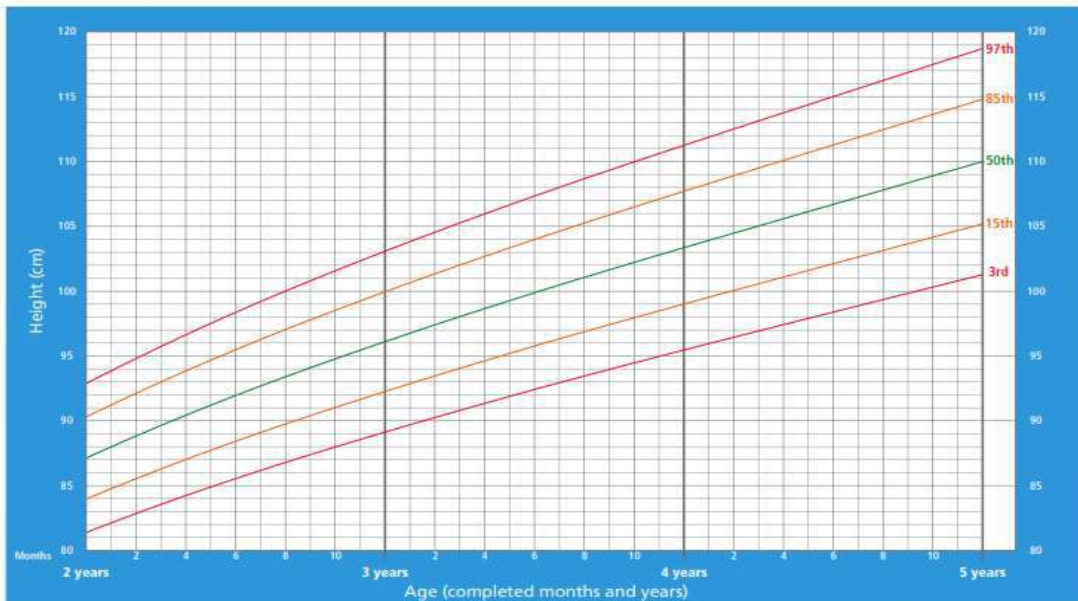
2 to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Height-for-age BOYS

2 to 5 years (percentiles)

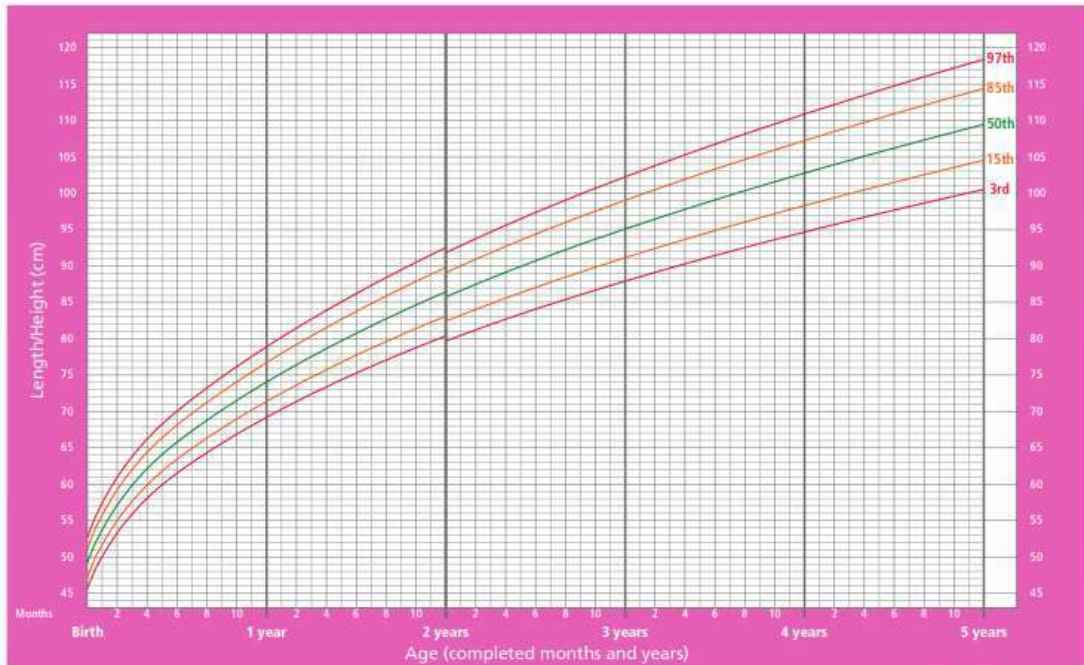


WHO Child Growth Standards

5. Length/Height for age (0 bulan - 5 tahun)

### Length/height-for-age GIRLS

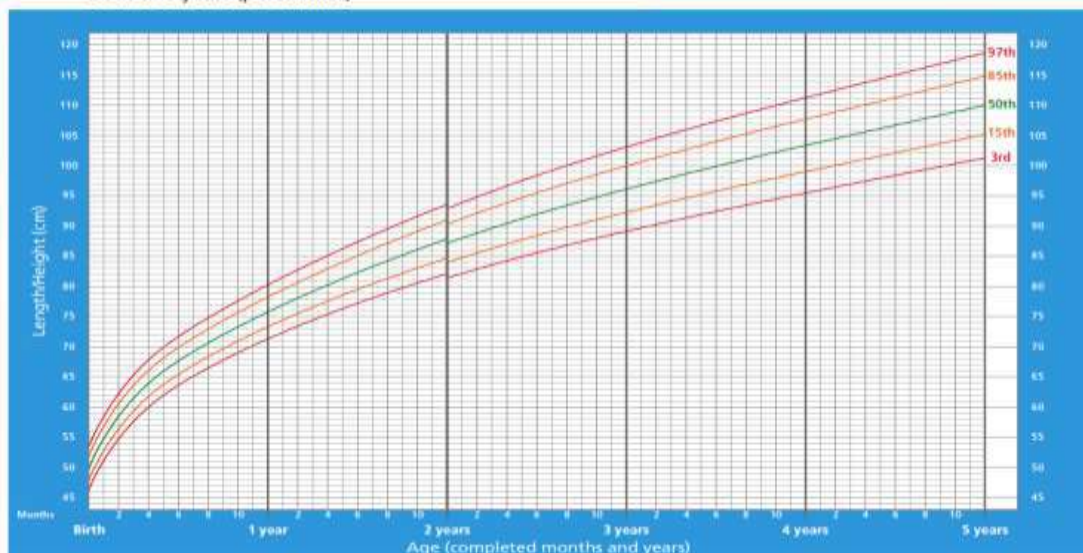
Birth to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Length/height-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)



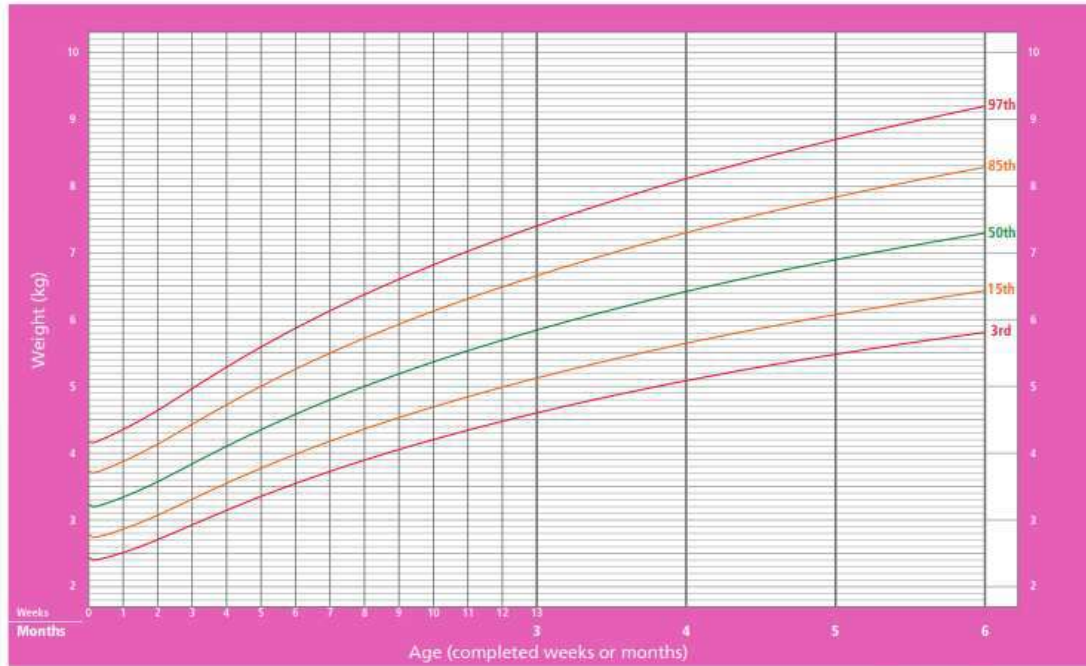
WHO Child Growth Standards



6. Weight for age (0-6 bulan)

### Weight-for-age GIRLS

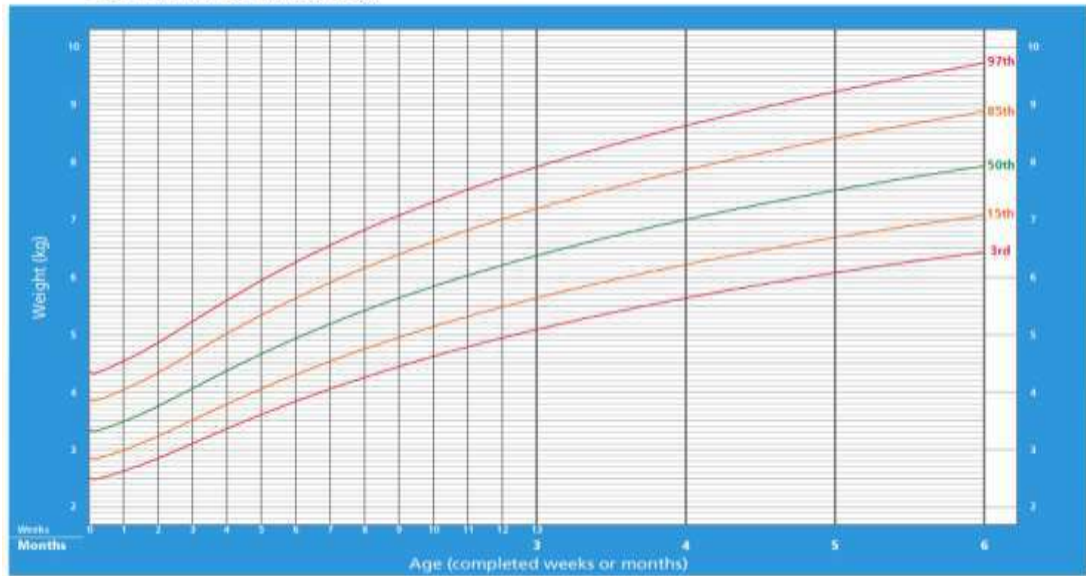
Birth to 6 months (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-age BOYS

Birth to 6 months (percentiles)

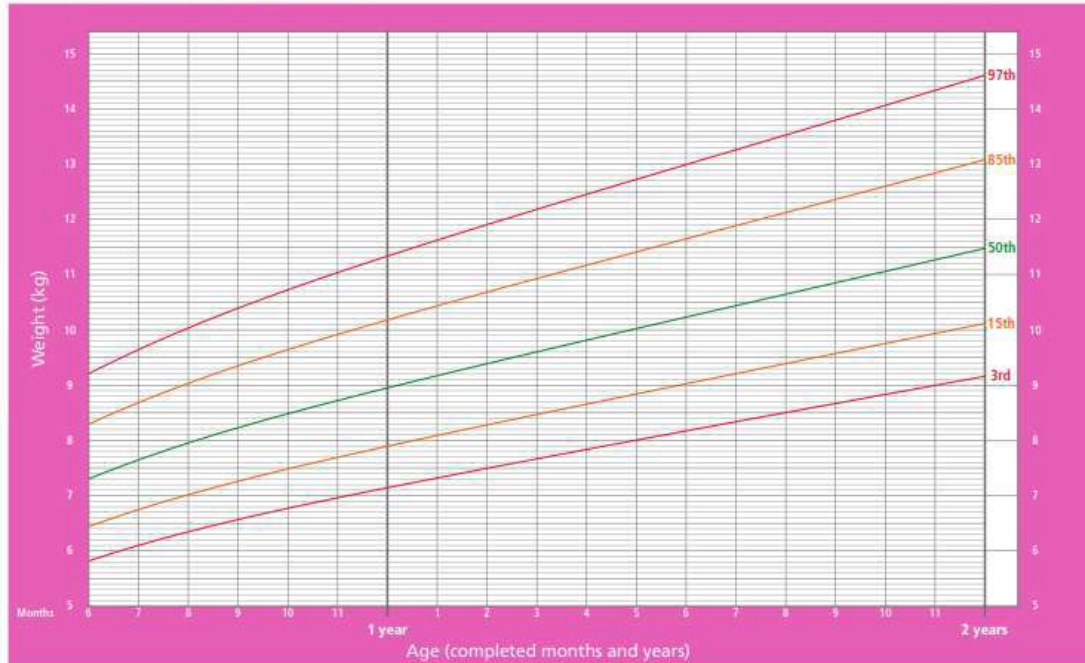


WHO Child Growth Standards

7. Weight for age (6 bulan-2 tahun)

### Weight-for-age GIRLS

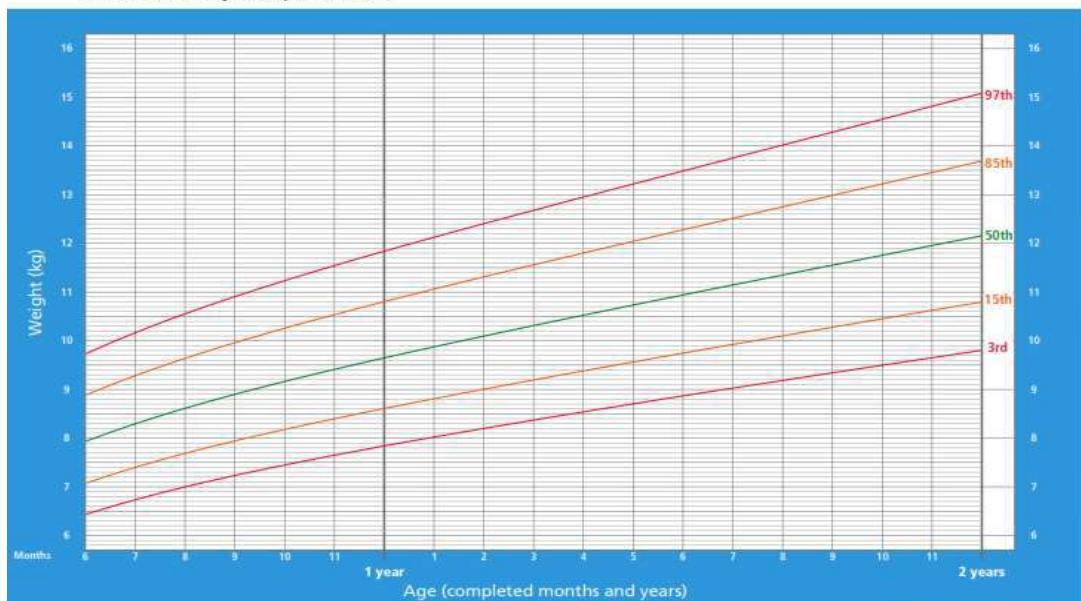
6 months to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-age BOYS

6 months to 2 years (percentiles)

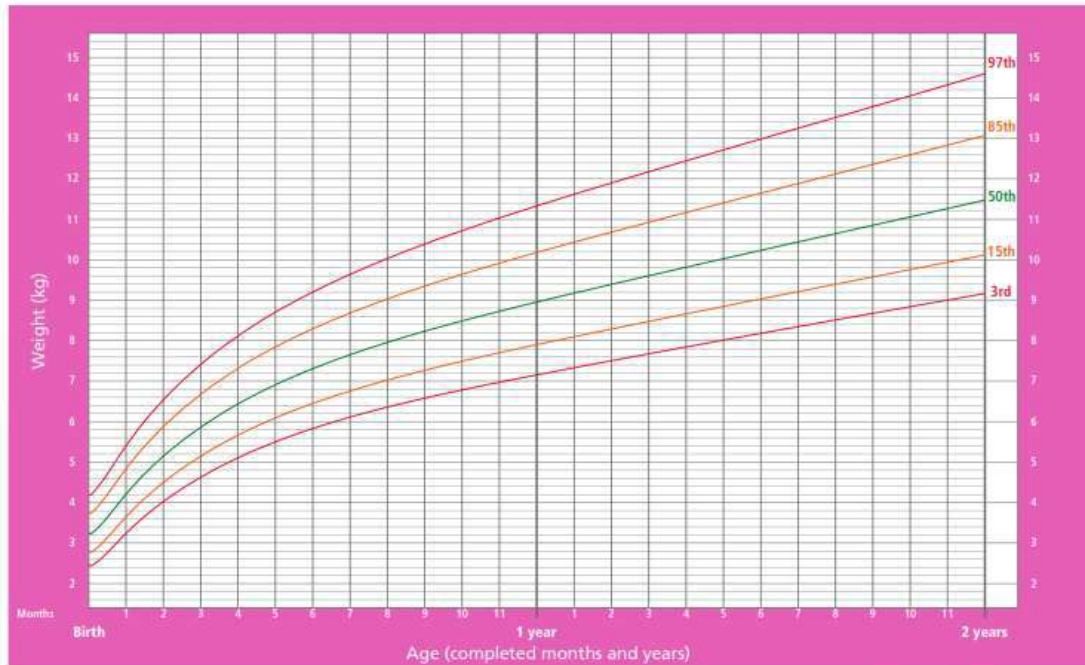


WHO Child Growth Standards

## 8. Weight for age (0-2 tahun)

### Weight-for-age GIRLS

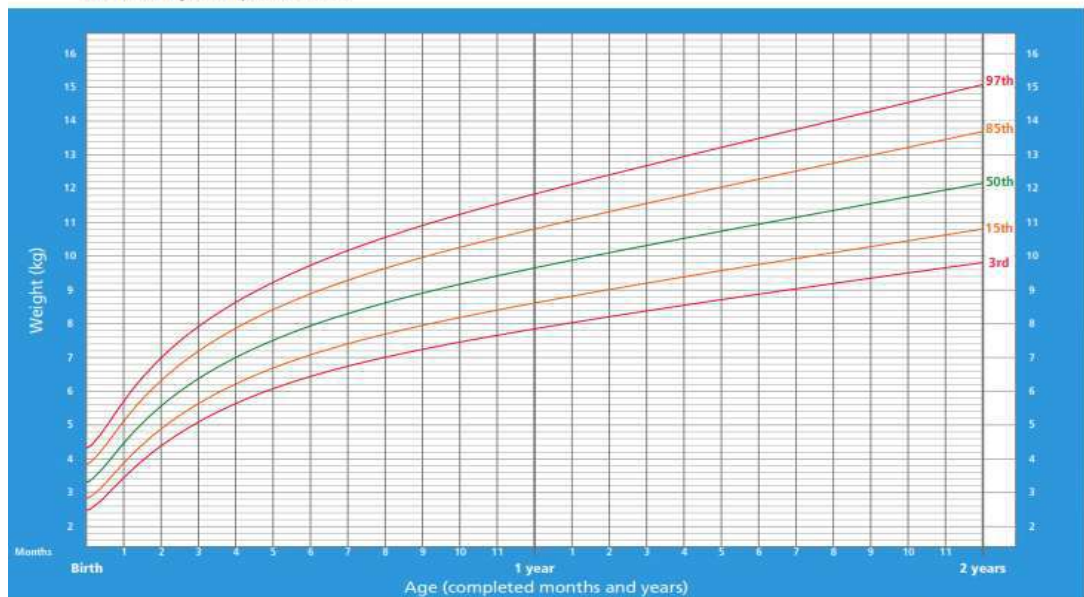
Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)

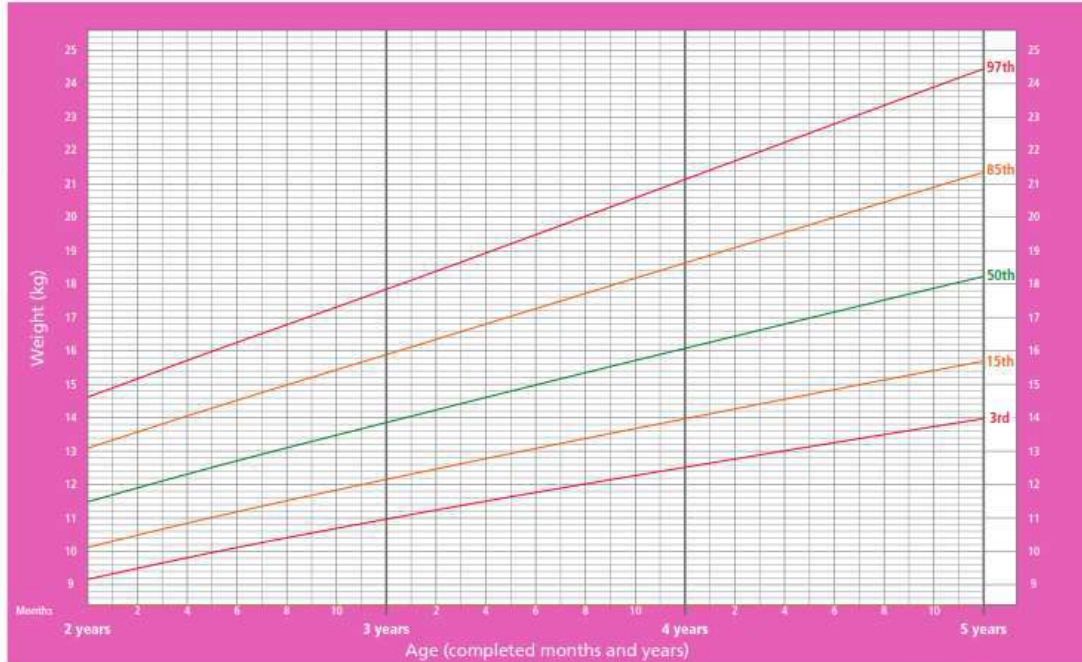


WHO Child Growth Standards

9. Weight for age (2 tahun-5 tahun)

### Weight-for-age GIRLS

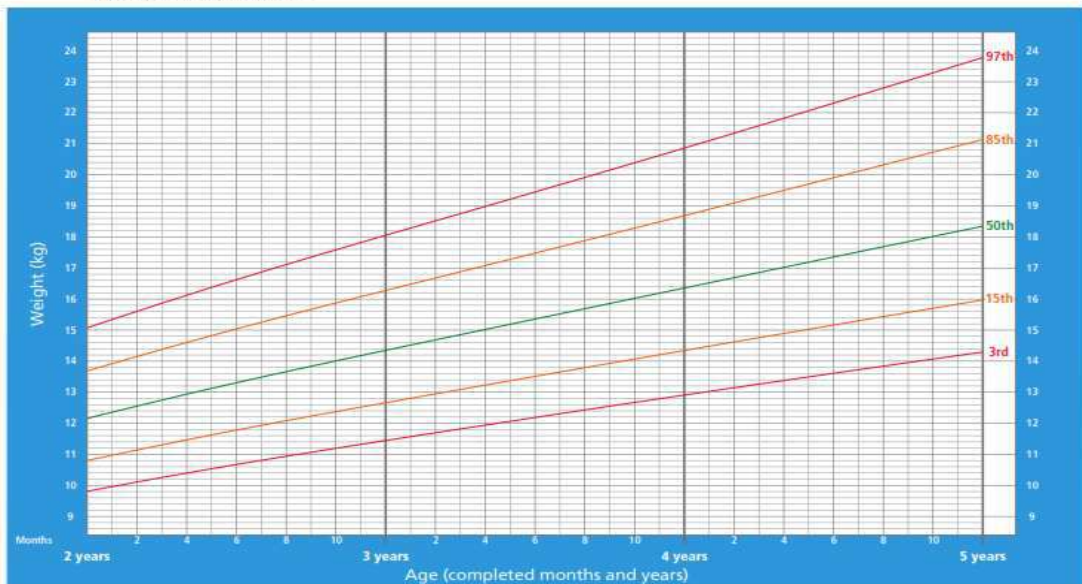
2 to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-age BOYS

2 to 5 years (percentiles)

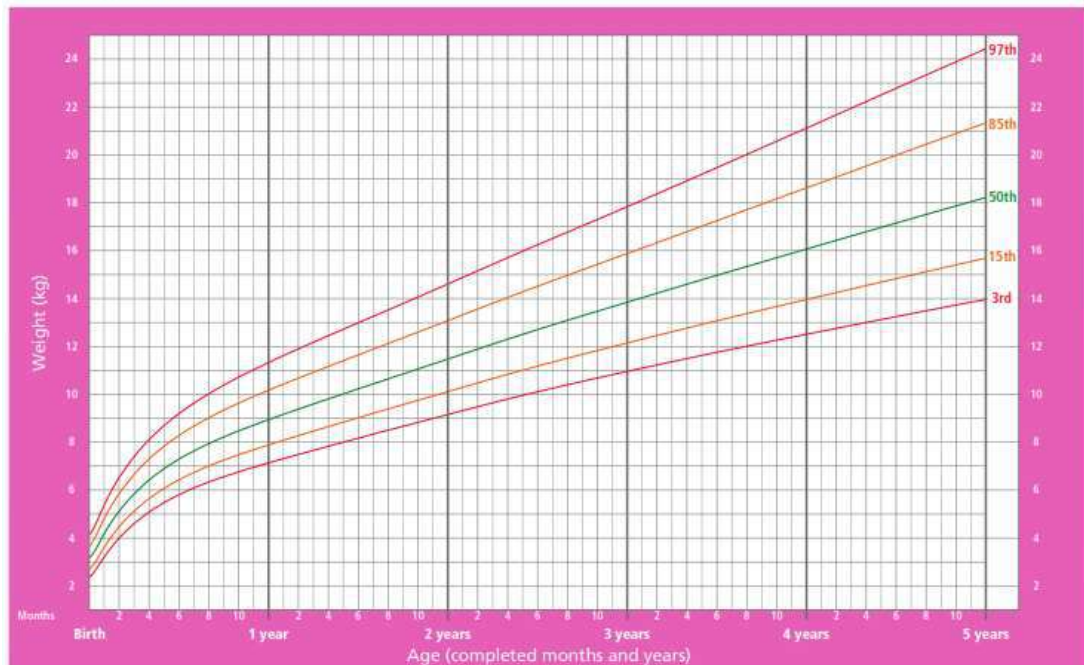


WHO Child Growth Standards

## 10. Weight for age (0-5 tahun)

### Weight-for-age GIRLS

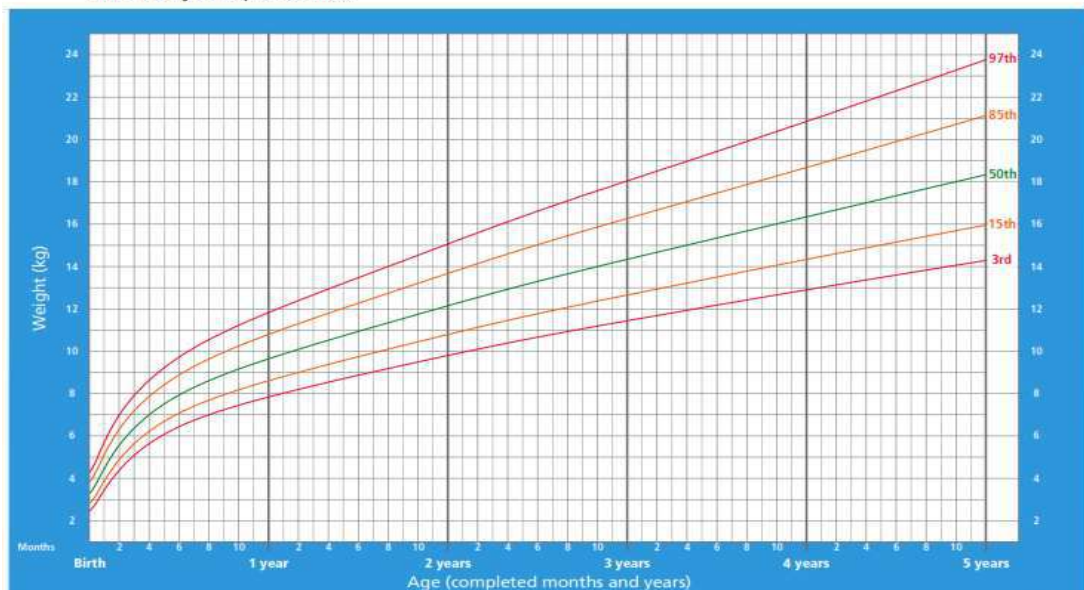
Birth to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-age BOYS

Birth to 5 years (percentiles)

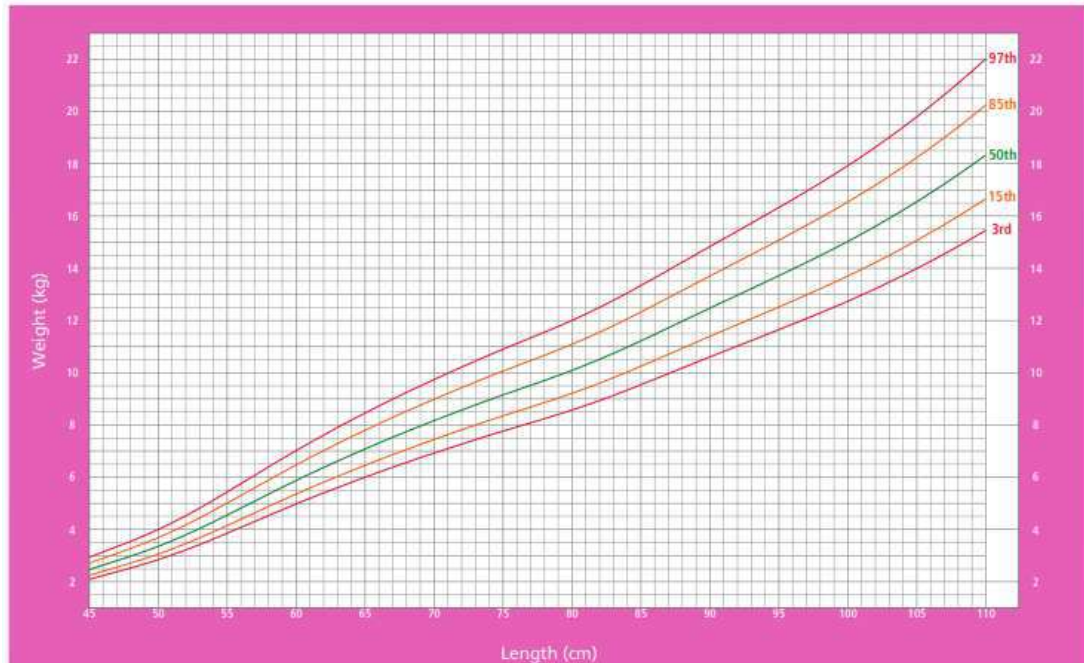


WHO Child Growth Standards

## 11. Weight for age (0-2 tahun)

### Weight-for-length GIRLS

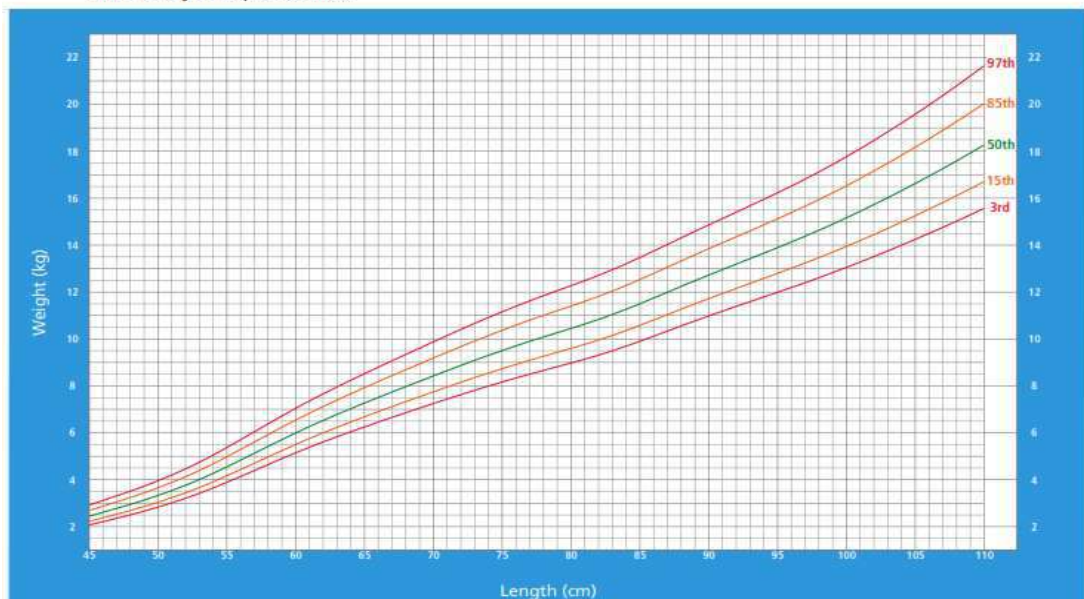
Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-length BOYS

Birth to 2 years (percentiles)

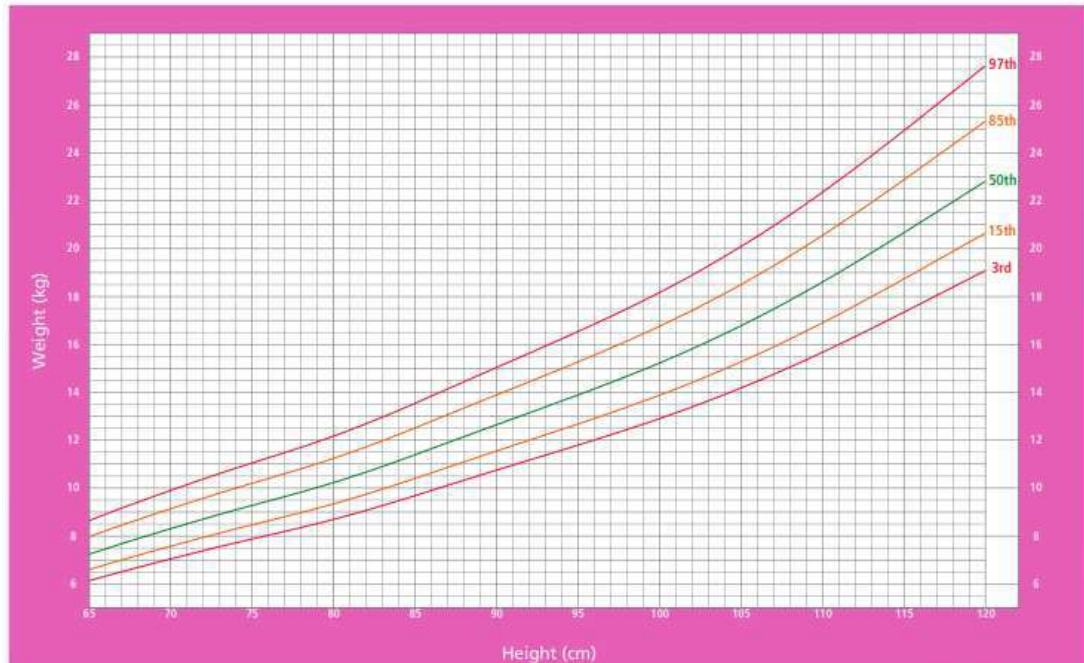


WHO Child Growth Standards

## 12. Weight for Height (2-5 tahun)

### Weight-for-height GIRLS

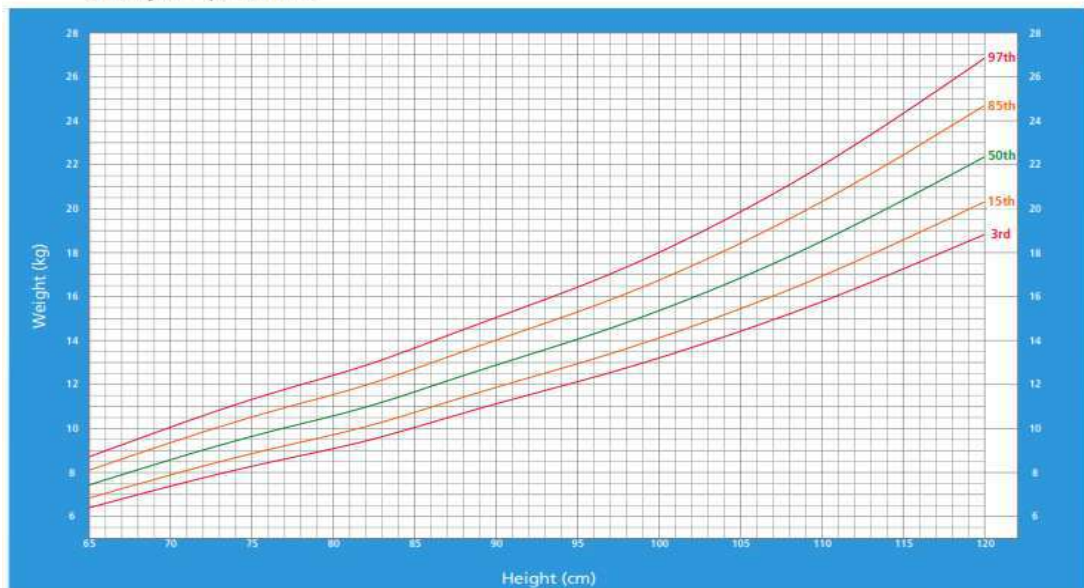
2 to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### Weight-for-height BOYS

2 to 5 years (percentiles)

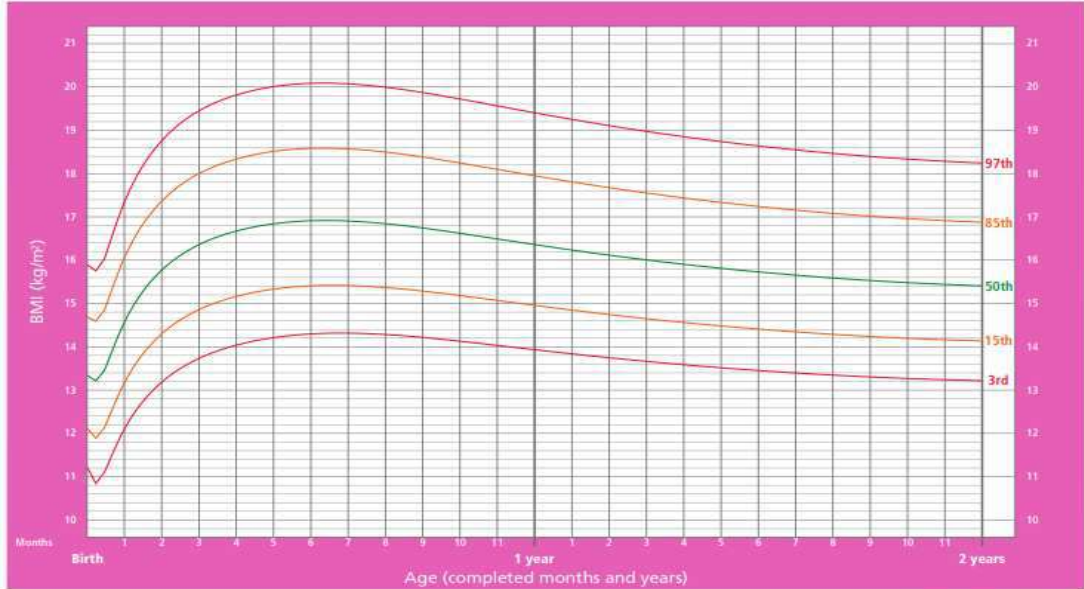


WHO Child Growth Standards

### 13. BMI for age (0-2 tahun)

#### BMI-for-age GIRLS

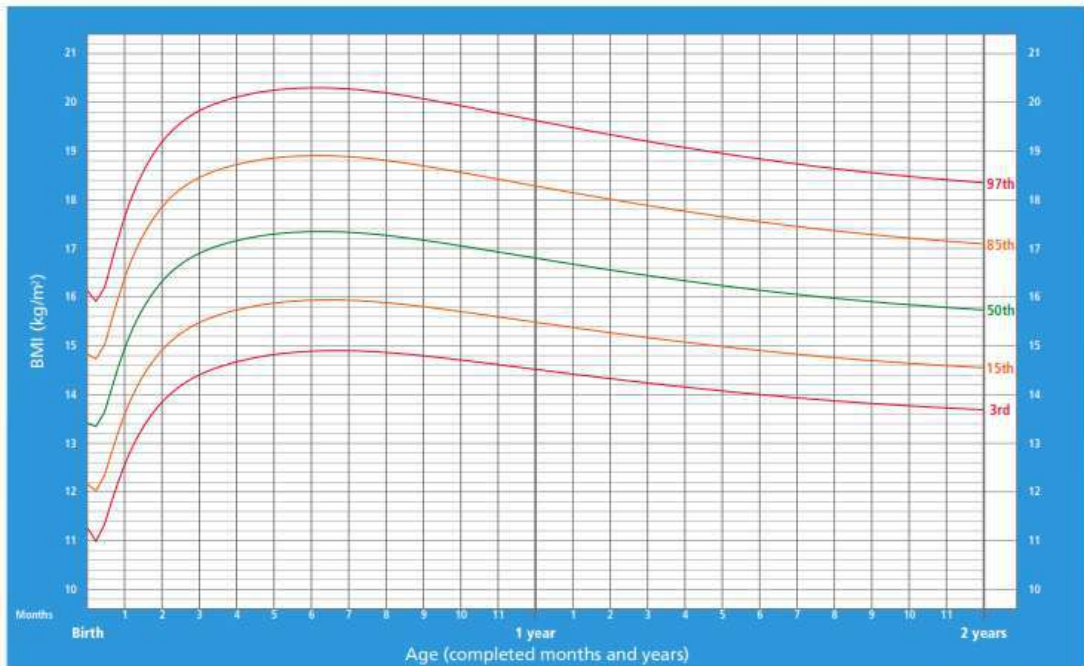
Birth to 2 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

#### BMI-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)



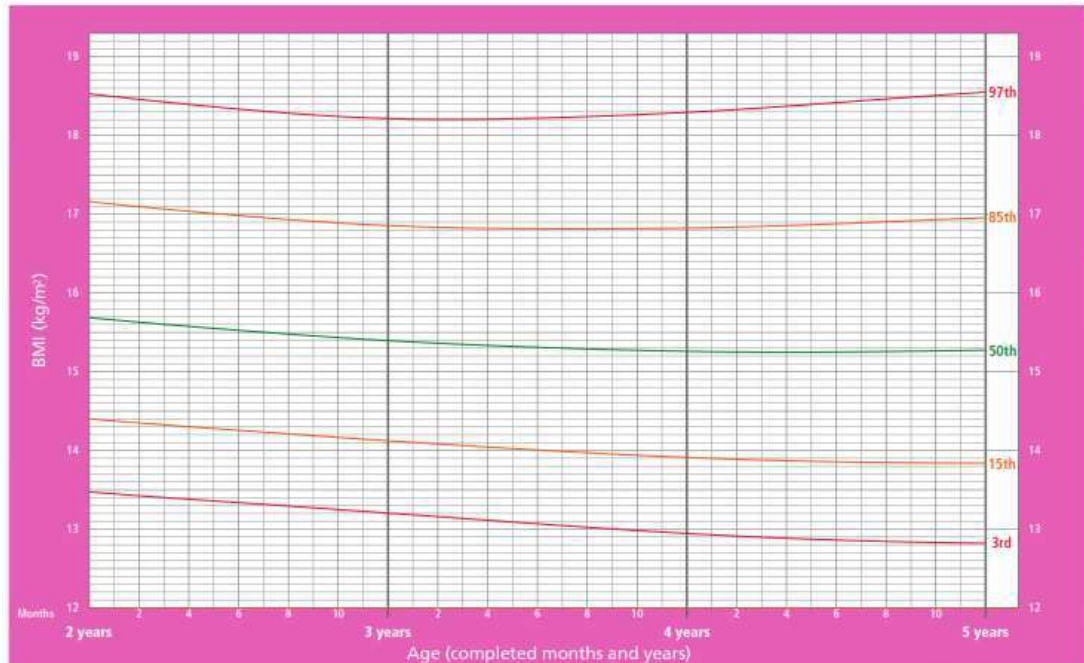
WHO Child Growth Standards



## 14. BMI for age (2 tahun-5 tahun)

### BMI-for-age GIRLS

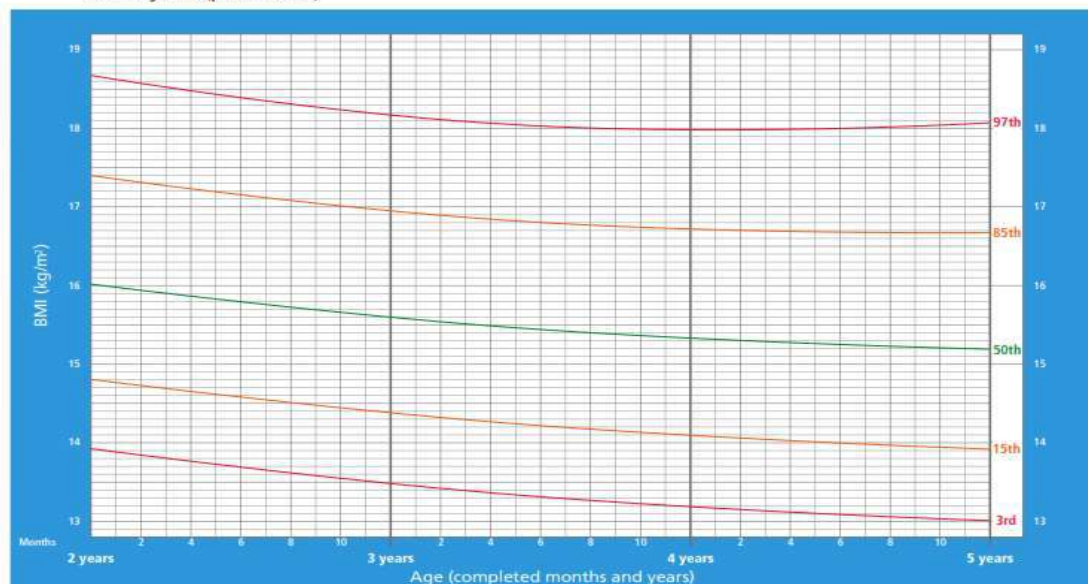
2 to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

### BMI-for-age BOYS

2 to 5 years (percentiles)

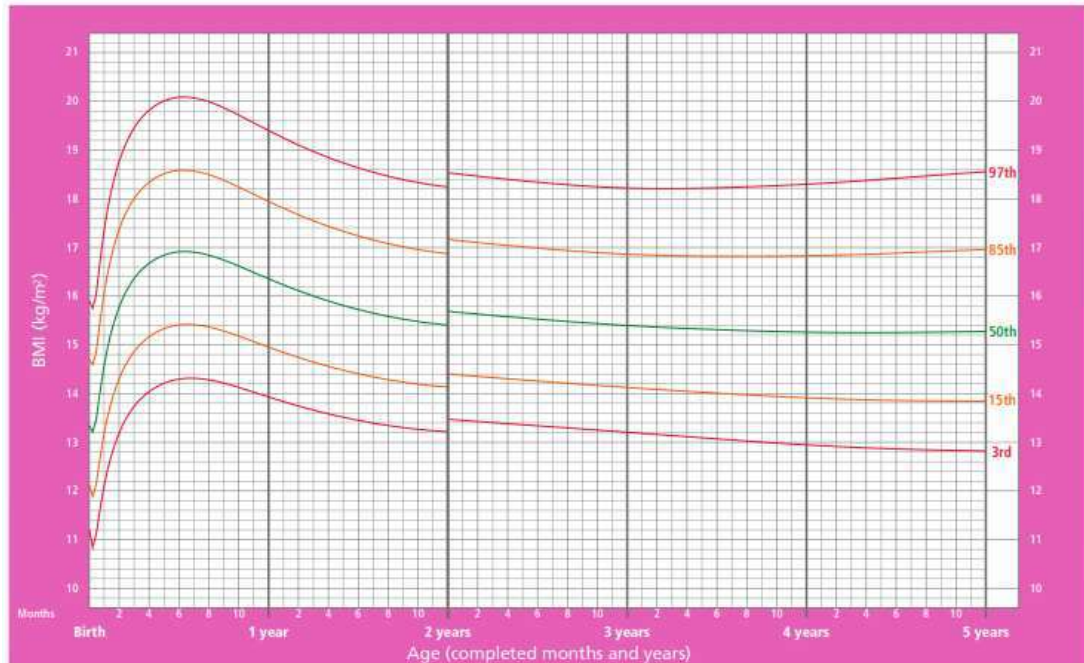


WHO Child Growth Standards

### 15. BMI for age (0-5 tahun)

#### BMI-for-age GIRLS

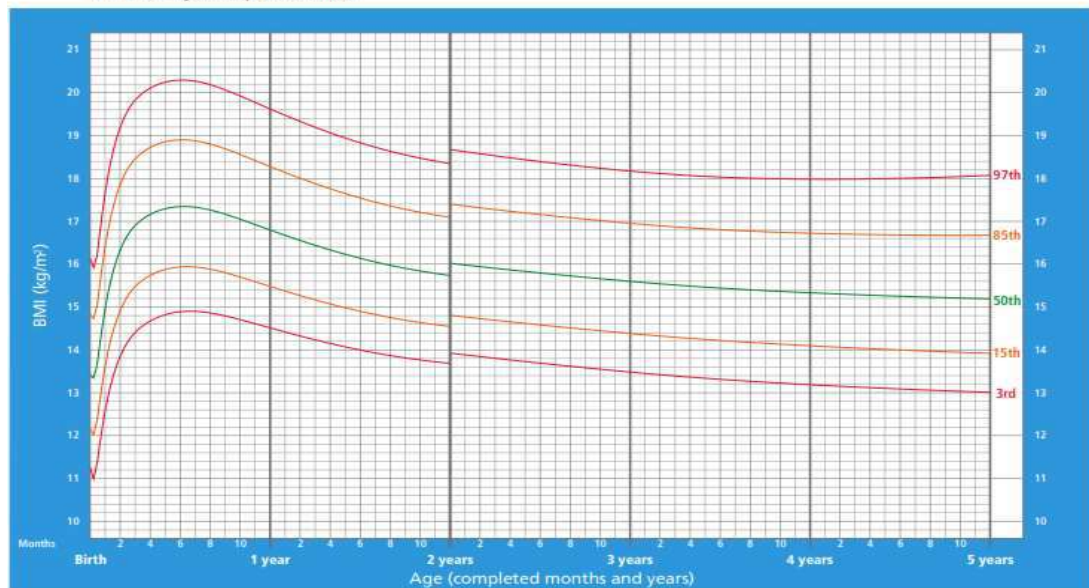
Birth to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

#### BMI-for-age BOYS

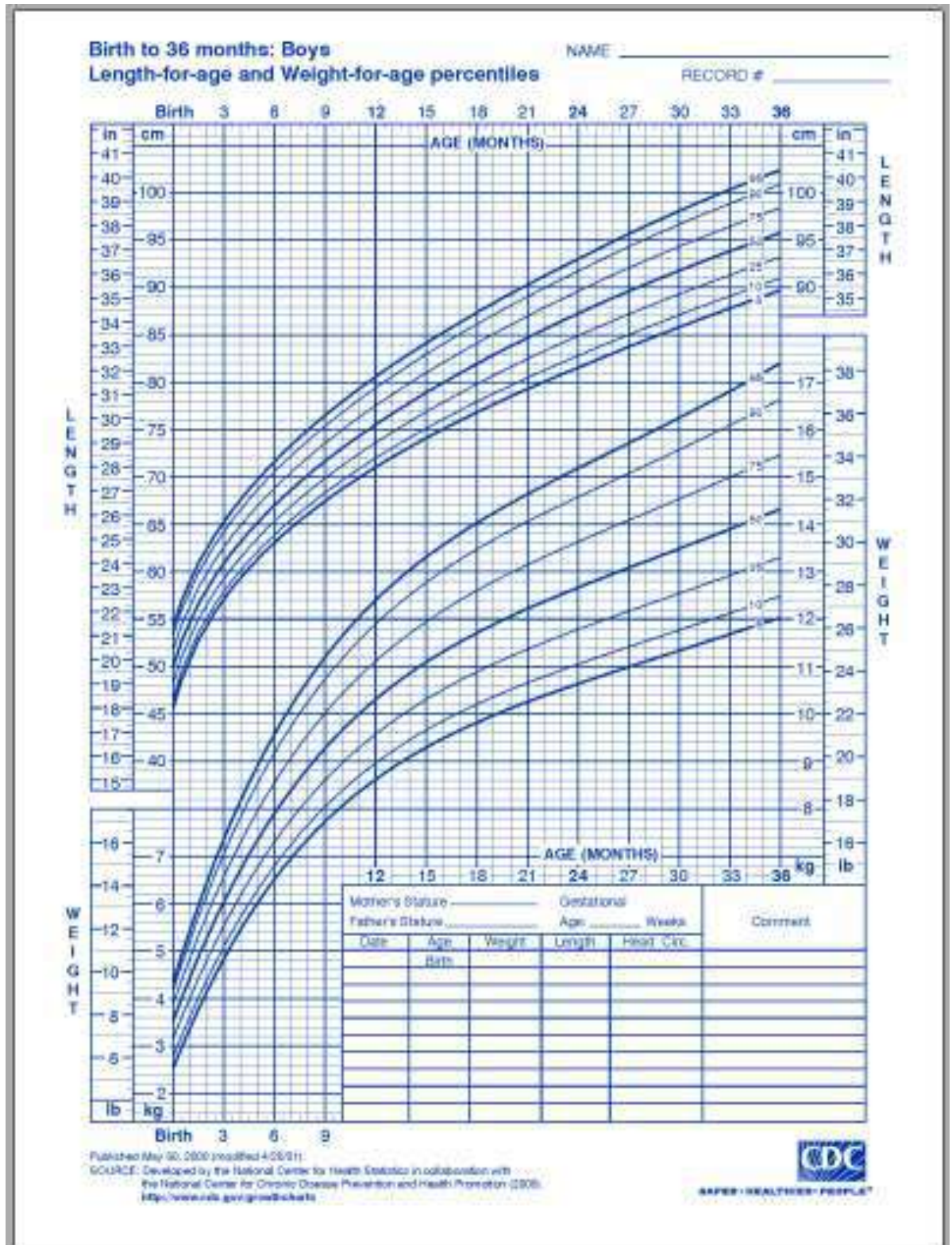
Birth to 5 years (percentiles)



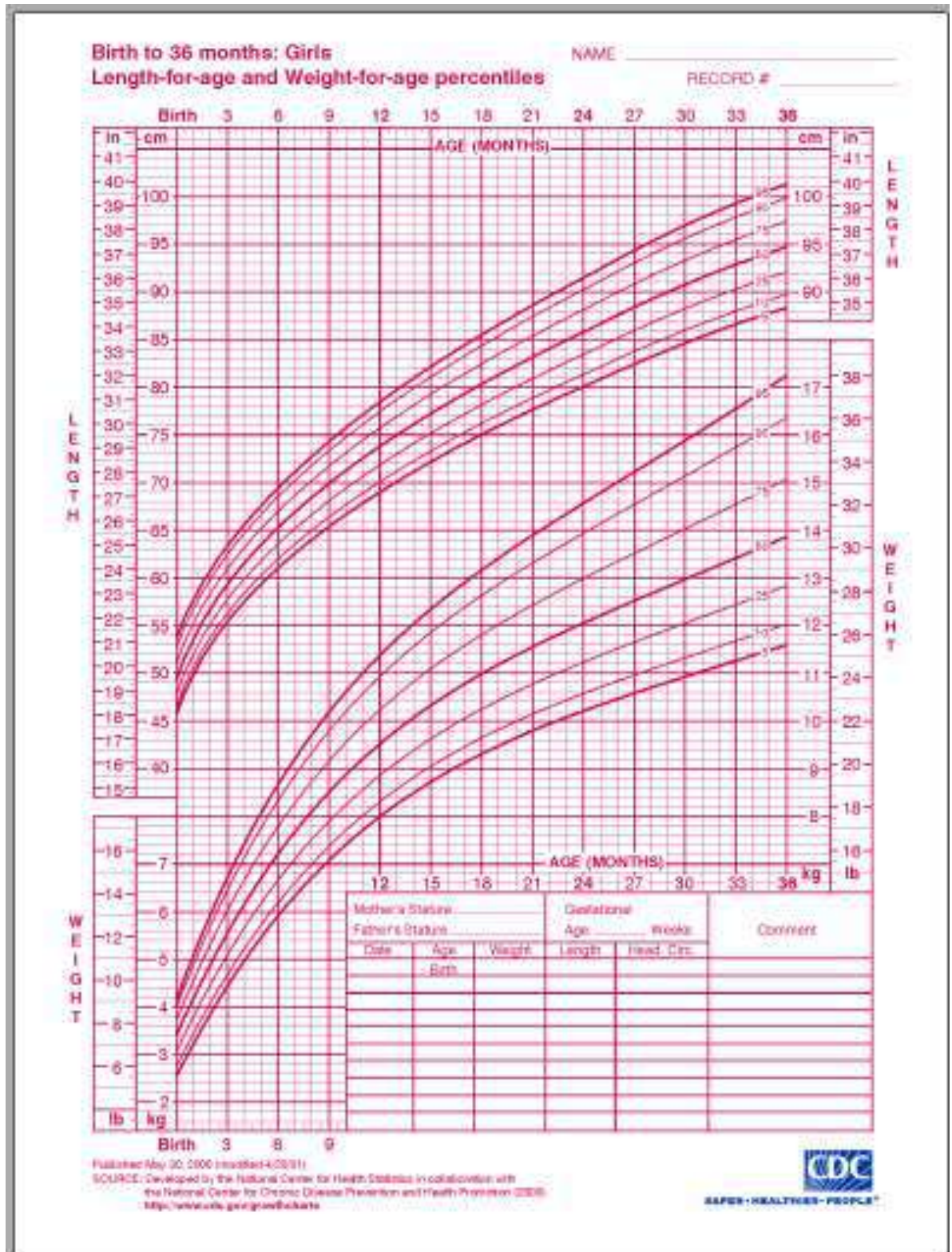
WHO Child Growth Standards

B. Kurva Pertumbuhan Anak Menurut CDC

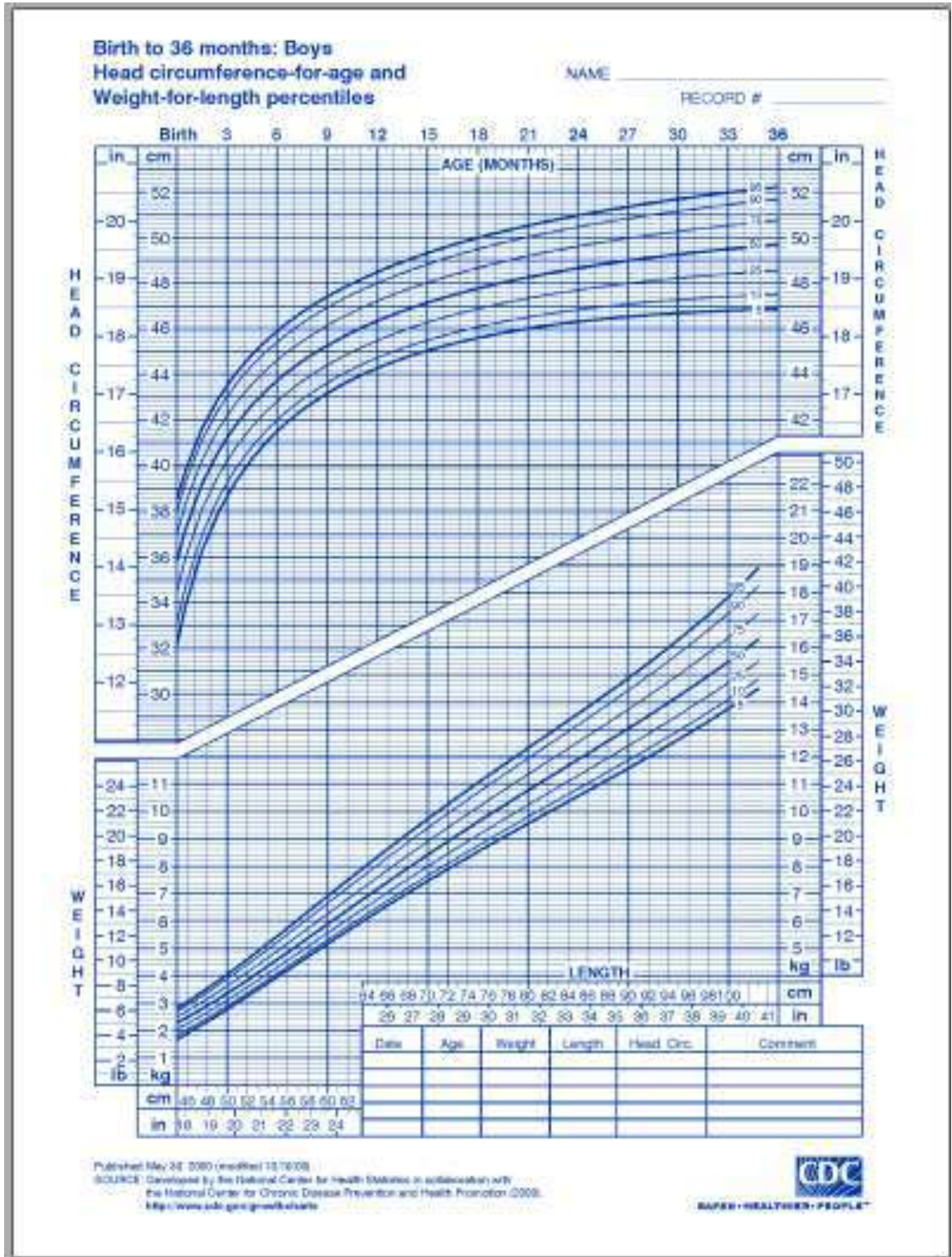
1. Length for age dan weight for age (lahir- 36 bulan)



2. Length for age dan weight for age (lahir – 36 bulan)



3. Head circumference for age dan weight for length (lahir – 32 bulan)



4. Head circumference for age dan weight for length (lahir – 32 bulan)

