



Pengetahuan dan Persepsi Apoteker Terhadap Penggunaan Obat *Off-Label* di Indonesia

Pharmacist's Knowledge and Perception of Off-Label Drugs Use in Indonesia

Dwi Aulia Ramdini ⁽¹⁾, Sarmoko ⁽²⁾, Ihsanti Dwi Rahayu ⁽³⁾, Muhammad Iqbal ⁽⁴⁾,
Ramadhan Triyandi ⁽⁵⁾, Dika Pramita Destiani ⁽⁶⁾

⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

⁽²⁾Jurusan Sains, Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia

⁽⁶⁾Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Email Korespondensi: dwi.aulia@fk.unila.ac.id

ABSTRAK

Obat *off-label* umumnya digunakan dalam praktik klinis, namun dalam penggunaannya diperlukan pemantauan yang ketat oleh tenaga kesehatan, khususnya oleh apoteker. Pengetahuan terkait manfaat dan bahaya obat *off-label* diperlukan apoteker dalam menjamin keamanan dan keselamatan penggunaan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengetahuan dan persepsi apoteker terhadap penggunaan obat *off-label* di Indonesia. Metode penelitian yang digunakan adalah studi *cross-sectional* dengan pendekatan observasional analitik melalui penggunaan kuesioner terkait obat *off-label* yang dilakukan secara online. Hasil penelitian sebanyak 174 responden apoteker terdapat 86% responden memiliki pengetahuan yang baik terkait obat *off-label*, dan sebagian lainnya tergolong kurang baik (14%). Responden apoteker menyatakan memiliki fokus terhadap faktor keamanan (96,55%), kemanjuran (86,55%), riwayat pengobatan (72,99%), efisiensi biaya (61,49%), dan target populasi (32,76%) dalam penggunaan obat *off-label*. Berdasarkan analisis faktor, pengalaman menyiapkan obat *off-label* berhubungan signifikan terhadap pengetahuan responden ($p=0,041$), sedangkan faktor jenis kelamin ($p=0,777$), umur ($p=0,677$), pendidikan terakhir ($p=0,801$), dan masa kerja ($p=0,541$) tidak terdapat hubungan signifikan. Kesimpulan penelitian ini adalah mayoritas responden apoteker memiliki pengetahuan yang baik terkait penggunaan obat *off-label* dan menyetujui bahwa apoteker berperan penting dalam monitoring efek samping penggunaan *off label*. Selain itu, hampir keseluruhan responden apoteker memiliki persepsi dimana faktor pertimbangan penggunaan obat *off-label* yang dominan adalah faktor terkait keamanan obat.

Kata kunci: Apoteker, Obat *Off-Label*, Pengetahuan, Persepsi.

ABSTRACT

Off-label drugs are generally used in clinical practice but require close monitoring by health workers, especially pharmacists. Pharmacists need knowledge regarding the potential benefits and dangers of off-label medications to ensure the safety of drug users. This study aims to determine pharmacists' knowledge and perceptions of using off-label drugs in Indonesia. The study design used in this study was a cross-sectional study with an analytic observational approach using off-label drug-related questionnaires conducted online. Results of this study a total of 174 pharmacist respondents filled out a complete questionnaire with the result that 86% of the respondents had good knowledge regarding off-label drugs, and the rest were classified as poor (14%). Pharmacist respondents said they focused on safety (96.55%),

efficacy (86.55%), medication history (72.99%), cost efficiency (61.49%), and also the target population (32.76%) in the use of off-label drugs. Based on factor analysis, the experience of preparing off-label drugs was significantly related to respondents' knowledge ($p=0.041$). In contrast, the factors of gender ($p=0.777$), age ($p=0.677$), last education ($p=0.801$), and years of service ($p=0.541$) there is no significant relationship. Conclusions of this study is The majority of pharmacist respondents in this study had good knowledge regarding the use of off-label drugs and agreed that pharmacists play an important role in monitoring the side effects of off-label use. In addition, almost all pharmacist respondents perceived that drug safety was the dominant factor for the consideration of off-label drug use.

Keywords: Pharmacists, Off-Label Drugs, Knowledge, Perception.

PENDAHULUAN

Obat *off-label* adalah obat yang digunakan di luar indikasi yang disetujui oleh lembaga regulasi obat (Wittich *et al.*, 2012). Penggunaan obat dikatakan *off-label* ketika suatu obat diresepkan untuk indikasi, dosis, rute pemberian, usia, jenis kelamin, atau kontraindikasi diluar yang tertera pada label obat yang telah disetujui (Day, 2014; Raine, 2009). Obat *off-label* sangat umum digunakan, bahkan beberapa obat *off-label* menjadi terapi pilihan utama (*first line therapy*) pada kondisi penyakit tertentu. Salah satu contohnya pada penggunaan aspirin yang dikenal dan disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) sebagai obat analgetik, antipiretik, namun aspirin juga direkomendasikan sebagai obat profilaksis penyakit jantung pada pasien dengan resiko tinggi seperti pasien diabetes melitus (Gelbenegger *et al.*, 2019; Wittich *et al.*, 2012).

Penggunaan obat *off-label* juga telah diterapkan selama pandemi COVID-19, karena belum tersedianya obat yang terbukti secara efektif dan aman dalam mengatasi infeksi COVID-19. Obat-obat yang telah memiliki izin edar tertentu telah digunakan dalam terapi infeksi COVID-19 meskipun tidak ada indikasi tersebut dalam kemasan obat sehingga penggunaannya dikenal dengan istilah *drug repurposing medication* (Sultana *et al.*, 2020).

Obat *off-label* yang digunakan harus berdasarkan pada pengobatan berbasis bukti (*evidence-based medicine* (EBM)) yang kuat, agar dapat menjamin efikasi dan

keamanannya (Hussain *et al.*, 2017). Terdapat beberapa studi menyatakan bahwa sekitar 70% penggunaan obat *off-label* memiliki sedikit atau tidak cukupnya bukti ilmiah yang mendukung (Hagemann *et al.*, 2019). Terkait dengan rendahnya bukti ilmiah yang mendukung, risiko besar yang mungkin muncul dari penggunaan obat *off-label* adalah kejadian efek samping yang tidak diinginkan (*adverse drug events*) (ADE). Hasil studi menunjukkan bahwa penggunaan obat *off-label* dengan EBM yang lemah memiliki kejadian ADE lebih tinggi jika dibandingkan dengan penggunaan obat *off-label* dengan EBM yang kuat. Hal ini menunjukkan bahwa adanya korelasi yang signifikan antara penggunaan obat *off-label* dengan kejadian ADE (Egualde *et al.*, 2016).

Studi tentang pemahaman dan pengalaman tenaga kesehatan profesional seperti dokter, perawat, dan apoteker mengenai persepsian *off-label* di beberapa negara telah dilakukan. Secara umum kesadaran tenaga kesehatan profesional terhadap masalah persepsian obat *off-label* berada pada tingkat menengah (*moderate*). Beberapa hasil studi lain juga menunjukkan bahwa para tenaga profesional kesehatan seperti dokter dan apoteker memiliki perhatian terhadap aspek keamanan dan efikasi penggunaan obat *off-label* (Kannan *et al.*, 2015; Mukattash *et al.*, 2018; Shanshal & Ataimish, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa apoteker memiliki peran penting dalam kegiatan monitoring dan evaluasi penggunaan obat (Dalton &

Byrne, 2017; Kehrer *et al.*, 2013). Dalam menunjang peran tersebut dibutuhkan studi terkait persepsi, pengetahuan, dan sikap apoteker terhadap penggunaan obat *off-label* yang pada kenyataannya studi tersebut masih sangat jarang dilakukan. Hasil studi dalam penelitian ini diharapkan dapat menjadi gambaran kondisi nyata tentang persepsi dan pengetahuan apoteker terhadap penggunaan obat *off-label* di Indonesia serta dapat mendorong apoteker yang ada agar dapat berperan langsung terhadap pemantauan penggunaan obat *off-label* yang aman dan evaluasi penggunaannya.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*cross-sectional*) dengan pendekatan observasional analitik. Populasi pada penelitian ini adalah apoteker di Indonesia yang memiliki latar belakang minimal pendidikan profesi apoteker. Pengambilan sampel dilakukan secara *non-probability sampling* yakni, dengan teknik pengambilan sampel rujukan (*snowball*). Periode pengambilan data dilakukan pada bulan Agustus-Oktober 2020. Adapun kriteria inklusi responden pada penelitian ini adalah apoteker yang berstatus bekerja, dan bersedia mengisi kuesioner dengan lengkap. Sementara itu, Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah responden yang tidak mengisi kuesioner dengan lengkap.

Pengumpulan dan Analisis Data

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan instrumen kuesioner *online* melalui *google form*. Kuesioner diuji validitas dan reliabilitasnya terlebih dahulu sebelum digunakan. Kuesioner terdiri dari 11 pertanyaan yang mengukur pengetahuan responden terkait obat *off-label*, dimana jawaban benar bernilai 1, dan salah bernilai 0. Jawaban dari masing-masing responden pada tahap akhir dikalkulasikan sehingga diperoleh skor total. Kategori tingkat pengetahuan dinilai berdasarkan nilai rata-

rata dari skor jawaban dengan kriteria sebagai berikut: skor dibawah rata-rata dikategorisasikan memiliki pengetahuan kurang baik dan lebih dari sama dengan skor rata-rata dikategorisasikan memiliki pengetahuan baik.

Analisis bivariat digunakan untuk melihat ada atau tidaknya hubungan karakteristik responden meliputi jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, masa kerja, dan pengalaman menyiapkan obat *off-label* dengan pengetahuan responden melalui uji *chi-square* dengan nilai $p < 0,05$. Dalam pelaksanaannya, studi ini juga telah memperoleh izin etik penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Nomor 1377/UN26/PP.05.02.00/2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Karakteristik Demografi

Hasil karakteristik demografi terdapat pada tabel 1.

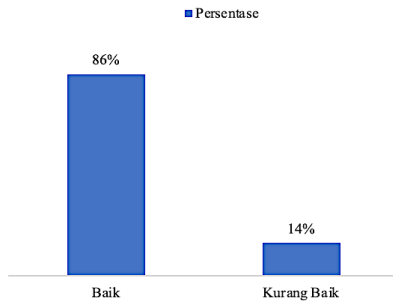
Tabel 1. Karakteristik Responden Apoteker yang Mengisi Kuesioner

Karakteristik	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	37	21,26
Perempuan	137	78,74
Umur		
<40 tahun	102	58,62
≥40 tahun	72	41,38
Pendidikan terakhir		
Apoteker	150	86,21
Magister Farmasi	24	13,79
Masa Kerja		
≤ 5 Tahun	116	66,67
>5 Tahun	64	36,78

Sebanyak 174 apoteker terdiri dari perempuan (78,74%) dan laki-laki (21,26%), dengan mayoritas usia dibawah 40 tahun (58,62%). Hampir sebagian besar responden berlatar belakang pendidikan terakhir adalah profesi apoteker (86,21%), dan memiliki masa kerja ≤ 5 tahun (66,67%).

Pengetahuan Responden Terkait Penggunaan Obat *Off-label*

Hasil skoring penilaian pengetahuan responden terdapat pada gambar 1.



Gambar 1. Pengetahuan Responden Apoteker Terhadap Obat *Off-label*

Berdasarkan gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat 86% responden memiliki pengetahuan yang baik terkait penggunaan obat *off-label* dan 14% lainnya memiliki pengetahuan yang kurang baik. Hasil jawaban responden apoteker pada pertanyaan kuesioner terdapat pada tabel 2.

Tabel 2. Jawaban Responden Apoteker Pada Pertanyaan Kuesioner

No	Pertanyaan	Benar n (%)	Salah n (%)
1	<i>Off label</i> adalah obat yang digunakan di luar indikasi pada label produk obat yang disetujui oleh badan regulasi obat (Badan pengawasan obat dan makanan).	150 (86,21)	24 (13,79)
2	<i>Off label</i> “usia” merupakan kategori <i>off label</i>	105 (60,34)	69 (39,66)
3	<i>Off label</i> “dosis” merupakan kategori <i>off label</i> .	142 (81,61)	32 (18,39)
4	<i>Off label</i> “indikasi” merupakan kategori <i>off label</i>	163 (93,68)	11 (6,32)
5	<i>Off label</i> “rute pemberian” merupakan kategori <i>off label</i>	82 (47,13)	92 (52,87)
6	<i>Off label</i> dapat digunakan pada saat diperlukan obat yang ditujukan untuk meningkatkan kualitas hidup atau kondisi yang mengancam jiwa, dan tidak ada obat yang disetujui untuk indikasi tersebut.	152 (87,36)	22 (12,64)
7	<i>Off label</i> dapat digunakan sebagai bagian dari proyek penelitian yang telah memperoleh persetujuan	148 (85,06)	26 (14,94)
8	<i>Off label</i> dapat digunakan jika tersedianya bukti (<i>Evidence Based Medicine</i>) level tertinggi untuk mendukung penggunaannya	160 (91,95)	14 (8,05)
9	Apoteker berperan dalam monitoring efek samping penggunaan <i>off label</i>	170 (97,70)	4 (2,30)
10	Apoteker tidak berperan dalam mengevaluasi keamanan dan kemanjuran obat <i>off label</i> .	156 (89,66)	18 (10,34)
11	Apoteker tidak berperan memberikan rekomendasi obat <i>off label</i> dengan bukti level tertinggi (<i>Evidence Base Medicine</i>)	118 (67,82)	56 (32,18)
Rata-rata Jawaban Responden		140,54 (80,77)	33,45 (19,23)

Rata-rata persentase jawaban responden yang bernilai benar dan salah terhadap pertanyaan seputar penggunaan obat *off-label* mencapai 80,77% dan 19,22%. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa mayoritas responden (97,70%) menyetujui bahwa apoteker berperan penting dalam monitoring efek samping penggunaan *off label*. Selain itu, terdapat 91,95 % responden beranggapan pentingnya

ketersediaan EBM dengan level tinggi dalam mendukung praktik penggunaan obat *off-label* yang ada (Tabel 2).

Hubungan Karakteristik Demografi dan Pengetahuan Responden

Hasil gambaran pengetahuan berdasarkan katagori responden terdapat pada tabel 3.

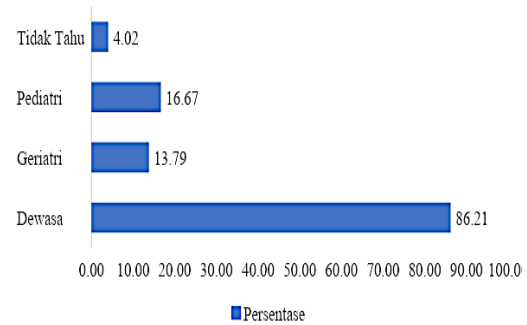
Tabel 3. Gambaran Pengetahuan Berdasarkan Kategori Responden

Kategori	Pengetahuan		p-value
	Baik (n) %	Kurang (n) %	
Jenis Kelamin			0,777
laki-laki	32 (18)	6 (3)	
Perempuan	117 (67)	19 (11)	
Umur			0,677
<40 tahun	133 (65)	23 (13)	
>= 40 tahun	16 (9)	2 (1)	
Pendidikan terakhir			0,801
Magister farmasi	21 (12)	4 (2)	
Apoteker	128 (74)	21 (12)	
Masa Kerja			0,541
<=5 tahun	98 (56)	18 (10)	
>5 tahun	51 (29)	7 (4)	
Pengalaman Menyiapkan obat Off-label			0,014*
Ya	103 (59)	11 (6)	
Tidak	46 (26)	14 (8)	

Analisis statistik keterkaitan karakteristik demografi responden dengan pengetahuan yang dimiliki menunjukkan hasil bahwa jenis kelamin, umur, pendidikan, dan masa kerja tidak berhubungan signifikan terhadap pengetahuan dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Sementara itu, faktor adanya pengalaman menyiapkan obat *off-label* ($p = 0,014$) berhubungan signifikan terhadap pengetahuan dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ (Tabel 3).

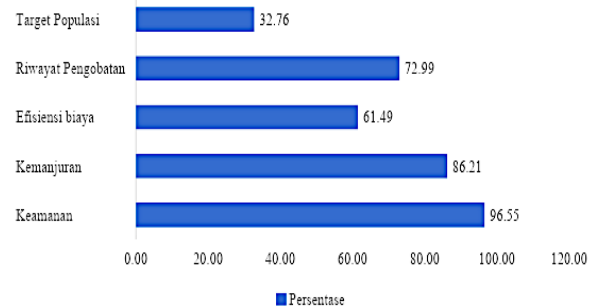
Persepsi responden tentang populasi yang mendapatkan obat *off-label*

Hasil Persepsi responden tentang populasi yang mendapatkan obat *off-label* terdapat pada gambar di bawah.



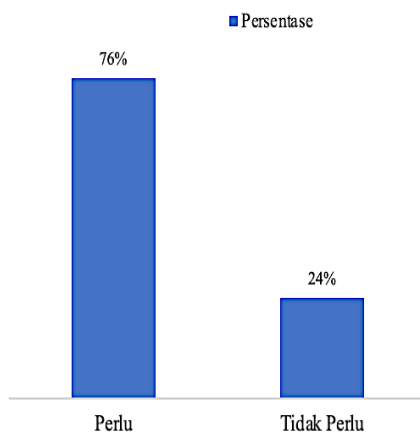
Gambar 2. Mayoritas Populasi Yang Mendapat Obat *Off-Label* Menurut Responden Apoteker

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden memilih obat *off-label* banyak diberikan pada populasi dewasa (86,21%), diikuti pada populasi pediatri (16,67%), geriatri (13,79%), dan responden sisanya menjawab tidak tahu (4,02%) (Gambar 2).



Gambar 3. Faktor Pertimbangan dalam Pemberian *Off-Label* Menurut Responden Apoteker

Ditinjau dari faktor pertimbangan dalam penggunaan obat *off-label*, responden memiliki fokus utama terhadap faktor keamanan (*safety*) (96,55%), diikuti faktor kemanjuran (*efficacy*) (86,21%), riwayat pengobatan (72,99%), efisiensi biaya (61,49%), dan target populasi (32,76%) dalam penggunaan obat *off-label* (Gambar 3).



Gambar 4. Respon Jawaban Responden Terhadap Perlunya Pedoman dan Persetujuan Ketika Memberikan Obat *Off-Label*

Sebanyak 76% responden apoteker juga berpendapat bahwa perlu adanya pedoman dan lembar persetujuan (*informed consent*) ketika penggunaan obat *off-label* diberikan, sementara 24% responden sisanya menjawab tidak perlu (Gambar 4).

Pembahasan

Mayoritas responden dalam studi ini setuju akan risiko kejadian yang tidak diinginkan (ADE) dari penggunaan obat *off-label*, dan pentingnya penggunaan EBM dengan level tertinggi dalam mendukung praktik penggunaan obat *off-label*. Faktor keamanan dan kemanjuran menjadi faktor paling dominan dalam pertimbangan penggunaan obat *off-label*. Hasil studi yang dilakukan sebelumnya kepada responden apoteker juga menyatakan bahwa faktor keamanan merupakan faktor yang menjadi fokus utama terkait penggunaan obat *off-label* (Balan *et al.*, 2015). Disamping faktor keamanan, responden juga menganggap kemanjuran obat menjadi faktor penting dalam penggunaan obat *off-label*. Faktor-faktor lain diantaranya riwayat pengobatan penyakit, efisiensi, dan target populasi juga menjadi pertimbangan dalam penggunaan obat *off-label*.

Hal ini disebabkan karena penggunaan obat *off-label* erat kaitannya dengan kejadian yang tidak diinginkan

(ADE), dan berkaitan dengan lemahnya EBM yang mendasari penggunaan suatu obat (Egual *et al.*, 2016). Sayangnya pengukuran kejadian ADE terkait penggunaan obat *off-label* sulit dilakukan karena sangat sedikitnya laporan kejadian yang dicurigai sebagai ADE yang muncul akibat penggunaan obat *off-label*.

Kesadaran masyarakat dan peran serta masyarakat dalam melaporkan kejadian ADE masih rendah. Hal ini didukung dengan hasil studi yang dilakukan di Arab Saudi yang menyatakan bahwa kesadaran tentang pelaporan ADE dan sistem farmakovigilans masyarakat masih rendah (Sales *et al.*, 2017). Secara umum, apoteker mengakui bahwa pelaporan kejadian ADE merupakan bagian tugas profesional apoteker. Namun bukti penelitian menunjukkan masih adanya kesenjangan pengetahuan berkaitan dengan pelaporan ADE antar apoteker, terutama pada negara dengan peran apoteker dalam sistem kesehatan yang masih terbatas (Hadi *et al.*, 2017).

Apoteker menjalankan peran sebagai pihak yang memastikan keamanan obat yang akan diberikan kepada pasien. Hal ini didukung dengan studi yang dilakukan di Iraq yang melaporkan bahwa sebanyak 980 permintaan resep obat *off-label* hanya sekitar 22,7% disetujui oleh apoteker. Dimana 25,9% diantaranya termasuk penggunaan obat *off-label* dengan bukti yang rendah (*low evidence*) dan 47,2% bukti yang sangat rendah (*very low evidence*). Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa apoteker memiliki peran penting dalam pengambilan keputusan penggunaan obat *off-label* dalam pelayanan kesehatan (Hussain *et al.*, 2017). Hal ini sejalan dengan temuan terkait persepsi apoteker dalam studi ini, dimana apoteker memiliki peran penting dalam kegiatan monitoring dan memastikan bahwa penggunaan obat *off-label* terbukti aman dan berkhasiat. Pengalaman apoteker dalam menyiapkan obat *off-label* dalam praktik kefarmasian yang dilakukan juga

berhubungan dengan pengetahuan yang dimiliki terkait penggunaan obat *off-label* yang diberikan (Tabel 3). Mengingat meningkatnya jumlah dan kompleksitas permintaan penggunaan obat *off-label*, sumber daya farmasi tambahan juga diperlukan untuk memastikan tinjauan yang tepat, baik pada waktu pelayanan dan ketepatan penggunaan obat yang diberikan yang memungkinkan apoteker untuk dapat melakukan peran dan tanggung jawab sesuai dengan profesinya (Zangardi *et al.*, 2018).

Di beberapa negara regulasi tentang penggunaan obat *off-label* dalam dunia medis diatur dengan dikeluarkannya pedoman penggunaan obat *off-label*. Negara-negara yang telah memiliki pedoman khusus obat *off-label* diantaranya adalah China, Perancis, Brazil, dan beberapa negara lain di Eropa (Joret-Descout *et al.*, 2016; Mei *et al.*, 2019). Penggunaan obat *off-label* dianggap legal dan tidak menyalahi kode etik, namun dalam penggunaannya memerlukan kehati-hatian. Beberapa negara seperti Australia telah memberlakukan regulasi dengan adanya persyaratan lembar persetujuan (*informed consent*) dalam penggunaan obat *off-label*. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat peran penting dari komunikasi antara pihak pasien atau keluarga pasien dengan tenaga profesional kesehatan ketika obat *off-label* akan digunakan (Mei *et al.*, 2019).

Penting untuk meningkatkan perhatian apoteker dan masyarakat luas untuk tidak bersikap apatis terhadap penggunaan obat *off-label*. Semakin kuat bukti EBM terkait penggunaan obat *off-label* yang tersedia, maka akan memberikan manfaat yang semakin baik dari penggunaan obat *off-label* yang dapat dirasakan baik oleh tenaga kesehatan profesional maupun oleh pasien (Andermann *et al.*, 2016; Lafuente-Lafuente *et al.*, 2019; Lozada-Martínez *et al.*, 2021). Selain itu, pendidikan mengenai penggunaan obat yang rasional dan benar

juga diperlukan tidak hanya di kalangan tenaga kesehatan profesional akan tetapi juga di pihak pengguna obat *off-label*. Hal ini diperlukan agar obat-obatan yang digunakan didasarkan pada informasi berbasis ilmiah yang kuat (Klara *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2022).

Studi kolaborasi penelitian internasional dalam penelitian praktik kefarmasian khususnya terkait penggunaan obat *off-label* masih sangat jarang. Hal ini disebabkan karena regulasi obat dan penggunaan obat *off-label* tidak sama di semua negara yang membatasi kerjasama penelitian internasional. Berbeda dengan negara yang memiliki regulasi yang jelas, peneliti di negara-negara yang tidak memiliki regulasi tentang penggunaan obat *off-label* atau tanpa izin mungkin tidak tertarik atau terlibat dalam kegiatan penelitian dengan peneliti di negara-negara yang melarang penggunaan penggunaan obat *off-label* (Lenk & Duttge, 2014; Sweileh, 2021). Adanya regulasi yang mengatur secara khusus terkait penggunaan obat *off-label* diharapkan dapat mempermudah dalam pelayanan kesehatan apabila digunakan obat *off-label* dengan tetap memberikan rasa aman kepada pengguna obat.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 86% responden apoteker dari total responden memiliki pengetahuan yang baik terkait penggunaan obat *off-label*. Terdapat 97,70% responden apoteker menyetujui bahwa apoteker berperan penting dalam monitoring efek samping penggunaan *off-label* dimana 90% responden apoteker juga memiliki anggapan terkait pentingnya ketersediaan informasi pengobatan berbasis bukti dengan level tinggi dalam mendukung praktik penggunaan obat *off-label*. Sementara itu, fokus utama terkait *safety* atau keamanan dan efikasi obat *off-label* menjadi persepsi responden apoteker tertinggi dari studi ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini, khususnya kepada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selaku pemberi dana melalui program hibah DIPA BLU Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

- Andermann, A., Pang, T., Newton, J. N., Davis, A., & Panisset, U. (2016). Evidence for Health I: Producing evidence for improving health and reducing inequities. *Health Research Policy and Systems*, 14(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12961-016-0087-2/FIGURES/2>
- Balan, S., Hassali, M. A., & Mak, V. S. L. (2015). Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(6), 1269–1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.12750>
- Dalton, K., & Byrne, S. (2017). Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 6, 37. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S108047>
- Day, R. (2014). Off-label prescribing. *Medical Journal of Australia*, 200(2), 65. <https://doi.org/10.5694/mja13.00184>
- Egualde, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2016). Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
- Gelbenegger, G., Postula, M., Pecen, L., Halvorsen, S., Lesiak, M., Schoergenhofer, C., Jilma, B., Hengstenberg, C., & Siller-Matula, J. M. (2019). Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-019-1428-0>
- Hadi, M. A., Neoh, C. F., Zin, R. M., Elrggal, M., & Cheema, E. (2017). Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 6, 91–98. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S105881>
- Hagemann, V., Bausewein, C., & Remi, C. (2019). Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. In *Palliative Medicine* (Vol. 33, Issue 6). <https://doi.org/10.1177/0269216319840602>
- Hussain, S. A., Abbas, A. N., Alhadad, H. A., Al-Jumaili, A. A., & Abdulrahman, Z. S. (2017). Physician-pharmacist agreement about off-label use of medications in private clinical settings in Baghdad, Iraq. *Pharmacy Practice*, 15(3), 1–6. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2017.03.979>
- Joret-Descout, P., Bataille, J., Brion, F., Bourdon, O., Hartmann, J. F., & Prot-Labarthe, S. (2016). Attitudes and experiences of off-label prescribing among paediatricians in a French university teaching hospital. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 74(3). <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2015.08.002>
- Kannan, S., Bahl, A., & Khosla, P. P. (2015). Knowledge and perception of off-label drug use amongst

- prescribing physicians in a tertiary care hospital. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 27(4), 219–223. <https://doi.org/10.3233/JRS-150664>
- Kehrer, J. P., Eberhart, G., Wing, M., & Horon, K. (2013). Pharmacy's role in a modern health continuum. *Canadian Pharmacists Journal: CPJ*, 146(6), 321. <https://doi.org/10.1177/1715163513506370>
- Klara, K., Kim, J., & Ross, J. S. (2018). Direct-to-Consumer Broadcast Advertisements for Pharmaceuticals: Off-Label Promotion and Adherence to FDA Guidelines. *Journal of General Internal Medicine*, 33(5), 651. <https://doi.org/10.1007/S11606-017-4274-9>
- Lafuente-Lafuente, C., Leitao, C., Kilani, I., Kacher, Z., Engels, C., Canoui-Poitaine, F., & Belmin, J. (2019). Knowledge and use of evidence-based medicine in daily practice by health professionals: a cross-sectional survey. *BMJ Open*, 9(3). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-025224>
- Lenk, C., & Duttge, G. (2014). Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10(1), 537–546. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40232>
- Lozada-Martínez, I. D., Acevedo-Aguilar, L. M., Mass-Hernández, L. M., Matta-Rodríguez, D., Jiménez-Filigrana, J. A., Garzón-Gutiérrez, K. E., Barahona-Botache, S. A., Vásquez-Castañeda, D. L., Caicedo-Giraldo, S. del R., & Rahman, S. (2021). Practical guide for the use of medical evidence in scientific publication: Recommendations for the medical student: Narrative review. *Annals of Medicine and Surgery*, 71, 102932. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2021.102932>
- Mei, M., Xu, H., Wang, L., Huang, G., Gui, Y., & Zhang, X. (2019). Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China—a questionnaire-based study. *BMC Pediatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1664-7>
- Meng, M., Liu, E., Zhang, B., Lu, Q., Zhang, X., Ge, B., Wu, Y., Wang, L., Wang, M., Luo, Z., Hua, Z., Wang, X., Zhao, W., Zheng, Y., Wu, X., Zhao, R., Meng, W., Xiang, L., Wang, G., ... Chen, Y. (2022). Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021). *BMC Pediatrics*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12887-022-03457-1/FIGURES/1>
- Mukattash, T. L., Alzoubi, K. H., Abuirjie, A. M., Jarab, A. S., Abu Farha, R. K., Nusair, M. B., & McElnay, J. C. (2018). Perceptions and attitudes towards off-label dispensing for pediatric patients, a study of hospital based pharmacists in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(1), 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.11.004>
- Mulyani, U. A. (2018). Should Off-Label Medicines Be Included In The Universal Health Coverage (UHC) Schemes? Why, When, and How? *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.22435/jpppk.v1i1.1417>
- Raine, J. M. (2009). Off-Label Use of Medicines: Legal Aspects.

- Contrast Media*, 15–19.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-72784-2_3
- Sales, I., Aljadhey, H., Albogami, Y., & Mahmoud, M. A. (2017). Public awareness and perception toward Adverse Drug Reactions reporting in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 25(6), 868.
<https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2017.01.004>
- Shanshal, A. M., & Ataimish, A. H. (2019). Evaluation of knowledge, attitudes and experience of off-label drug prescribing practice among physicians in Baghdad City Hospitals. In *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 28, Issue 2).
<https://doi.org/10.31351/vol28iss2pp115-123>
- Sultana, J., Crisafulli, S., Gabbay, F., Lynn, E., Shakir, S., & Trifirò, G. (2020). Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1657.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.588654/BIBTEX>
- Sweileh, W. M. (2021). Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs: A bibliometric analysis (1990–2020). *International Journal of Risk & Safety in Medicine*.
<https://doi.org/10.3233/jrs-210012>
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(10), 982–990.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Zangardi, M. L., Kim, E. B., Blouin, G. C., & Obama, P. (2018). *the Review and Approval of Off-Label Oncology*. 8(2), 72–76.