

GAMBARAN PENGGUNAAN OBAT OFF-LABEL PADA PASIEN ISPA DI RSUD PROVINSI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2022

Eryona Azizun Rosyida¹, Linda Oktavia Nensi², Anna Pradiningsih³, Dzun Haryadi Ittiko⁴, G.A.P. Sri Erwinayanti⁵

^{1,2,3,4,5}Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Mataram

Email: eryonarosyida@ummat.ac.id

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :15-12-2025

Revised :25-12-2025

Accepted :02-01-2026

Keywords: ISPA, off-label, off-label age

DOI: <https://doi.org/10.62335>

ABSTRACT

Acute Respiratory Infections (ARI) are a common disease in Indonesia, particularly among children, who are at risk of off-label drug prescribing due to limited pediatric efficacy and safety data. Off-label use includes off-label age, dose, indication, and route of administration. This observational, cross-sectional study aimed to describe the pattern of off-label drug use in ARI patients at the West Nusa Tenggara Provincial Hospital. Medical records of outpatients diagnosed with ARI between January and December 2022 were reviewed, with 80 patients meeting the inclusion criteria. The results showed that 27% of ARI prescriptions involved off-label use, exclusively in the off-label age category, with salbutamol being the most frequently prescribed off-label drug. This finding indicates a considerable rate of off-label drug use in ARI management, highlighting the need for collaboration between pharmacists and physicians to monitor such use. Further research is recommended to identify the risk factors and correlations associated with off-label prescribing for ARIs.

ABSTRAK

Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) termasuk penyakit yang banyak terjadi di Indonesia terutama pada usia anak. Pada populasi

anak berisiko mendapatkan peresepan off-label dikarenakan terbatasnya data efikasi obat untuk anak. Penggunaan obat off-label dapat dikategorikan sebagai off-label usia, off-label dosis, off-label indikasi dan off-label cara pemberian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan obat off-label pada pasien ISPA di RSUD Provinsi NTB. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan desain cross-sectional. Populasi yang digunakan pasien dengan diagnosa ISPA di instalasi rawat jalan RSUD Provinsi NTB selama periode Januari-Desember tahun 2022. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini diperoleh 80 pasien. Penggunaan obat off-label pada peresepan ISPA sebesar 27% dengan kategori off-label usia saja. Jenis obat off-label paling banyak diresepkan adalah salbutamol. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penggunaan obat off-label pada penyakit ISPA cukup tinggi. Farmasis dan dokter dapat berkolaborasi untuk pemantauan penggunaan obat yang tergolong off-label. Penelitian lanjutan diperlukan untuk melihat korelasi atau faktor risiko yang berpotensi meningkatkan penggunaan obat off-label pada penyakit ISPA.

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) adalah infeksi yang terjadi pada saluran nafas bagian atas dan bagian bawah. ISPA bisa disebabkan oleh berbagai macam organisme, namun hampir 90% berasal dari infeksi virus dan hanya sebagian disebabkan oleh bakteri (Depkes RI, 2013; Oktarini & Asmara, 2020). ISPA menimbulkan berbagai spektrum dari infeksi ringan sampai berat bahkan menyebabkan kematian bergantung pada pathogen, faktor penjamu, dan faktor lingkungan. Infeksi ini sangat sering dan mudah mengenai balita serta anak-anak sehingga menyebabkan kematian tertinggi (Hartono & Rahmawati, 2021; Jalil et al., 2018). Penyakit dengan morbiditas dan mortalitas menular serta penyebab kematian terbesar ketiga di dunia (Depkes RI, 2013; Lubis & Ferusgel, 2019).

Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi kasus ISPA di Nusa Tenggara Barat (NTB) sebanyak 2,149 kasus (5,28%). NTB termasuk dalam lima provinsi dengan ISPA tertinggi (28,3%) bersama dengan Nusa Tenggara Timur, Papua, Aceh, dan Jawa Timur. Karakteristik usia penduduk dengan ISPA tertinggi yaitu anak 1-4 tahun (25,8%) (Kemenkes RI, 2018). Penatalaksanaan kasus ISPA memberikan petunjuk standar pengobatan yang berdampak mengurangi penggunaan antibiotik untuk kasus-kasus batuk pilek biasa, serta mengurangi penggunaan obat batuk yang kurang bermanfaat.

Meskipun telah tersedia pedoman terapi ISPA, peresepan off-label masih ditemukan. Berdasarkan jenis penggunaan obat pada selembur resep dokter, terdapat

dua macam terapi on-label dan off-label, keduanya diresepkan secara bersamaan sesuai dengan diagnosa pasien. Penggunaan obat secara off-label merupakan penggunaan obat diluar indikasi resmi yang tertulis pada leaflet saat obat didaftarkan untuk mendapatkan izin edar dari lembaga yang berwenang (Rusli, 2018). Penggunaan obat off-label dapat dikategorikan sebagai off-label usia, indikasi dan cara pemberian (Czarniak et al., 2015).

Menurut data penelitian hasil observasi yang pernah dilakukan di Puskesmas Jagir, Puskesmas Wonokusumo serta Puskesmas Wiyung Surabaya pada bulan November 2019-Januari 2020 (Anggraini et al., 2021) diperoleh data total 124 lembar resep obat pasien klinik anak dengan diagnosa ISPA terdapat 23% resep off-label. Penelitian oleh Akbar, dkk (2017) pada dua apotek kota Yogyakarta tahun 2014-2015, ditemukan dari total 57 lembar resep dengan indikasi off-label sebesar 21%, dan didominasi oleh kategori off-label usia (11,1%) serta kategori off-label indikasi (0,8%) (Akbar et al., 2017). Temuan ini menjadi latar belakang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan off-label pada pasien ISPA di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian ini merupakan Penelitian Observasional Deskriptif. Sumber data yang digunakan adalah rekam medis pada pasien rawat jalan ISPA di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat periode Januari-Desember 2022. Alat penelitian berupa lembar pengumpul data peresepan untuk melakukan kajian obat off-label pada pasien ISPA.

Metode

Proses pengambilan data menggunakan metode retrospektif yaitu pengambilan data variabel akibat (dependent) dilakukan terlebih dahulu, kemudian diukur variabel sebab yang telah terjadi pada waktu yang lalu (Notoatmodjo, 2012). Teknik penentuan sampel dilakukan dengan teknik purposive sampling yang dilakukan melalui data riwayat pasien sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Populasi yang digunakan adalah pasien rawat jalan dengan diagnosa ISPA di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat selama periode Januari-Desember 2022. Data diperoleh dengan penelusuran resep pada pasien ISPA, kemudian subjek dengan kriteria inklusi dicatat dalam instrument pengumpulan data penelitian, berupa nomor resep, nama pasien, umur, dosis, nama obat, dan diagnosa.

Analisis Data

Variable dalam penelitian ini menggunakan variabel tunggal yang tidak memiliki sub variabel dengan mengklasifikasikan obat off-label pada resep pasien menjadi off-label dosis, off-label indikasi, off-label kontraindikasi, off-label usia dan off-label rute pemberian. Analisis data yang digunakan adalah univariate. Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif dalam bentuk persentase yang memuat tabel, diagram dan narasi, menggunakan standar literatur yang ada.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini diperoleh 80 pasien. Penelitian di lakukan di RSUD Provinsi NTB. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Universitas Muhammadiyah Mataram dengan nomor 163/II.3.AU/06/A/IV/2023 kemudian dilanjutkan ke tempat penelitian yaitu di RSUD Provinsi NTB dengan nomor izin 00.9/18/0390/RSUDP/DP/2023. Telah lolos layak etik dari tim etik penelitian RSUD Provinsi NTB dengan nomor surat etik 00.9.1/07/KEP/2023. Surat izin penelitian yang sudah lolos layak etik maka dapat dilakukan penelitian di RSUD Provinsi NTB dari bulan April – Juni 2023.

Bedasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah pasien dengan jenis kelamin perempuan (58,8%) lebih banyak dibandingkan jenis kelamin laki-laki (41,3%), namun tidak berbeda signifikan. Seperti pada penelitian terbaru yang menyebutkan bahwa jenis kelamin merupakan bukan faktor utama dalam penentuan infeksi saluran pernapasan (Xu et al., 2025).

Tabel 1. Karakteristik Pasien ISPA Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	33	41,3
Perempuan	47	58,8
Total	80	100

Pada Tabel 2 berdasarkan kategori usia, pasien diklasifikasikan menjadi enam kelompok, yaitu usia 0-5 tahun, 6-11 tahun, 12-16 tahun, 26-35 tahun, 46-55 tahun, dan 56-65 tahun. Penelitian lain juga menunjukkan kelompok usia 0-17 tahun mendominasi kasus infeksi saluran pernafasan dari ringan hingga berat. Hasil di atas menunjukkan terjadinya penyakit ISPA lebih tinggi kelompok umur 0-5 tahun (73,8%). Hal ini mengungkapkan bahwa beragamnya usia berhubungan dengan kejadian ISPA, terutama pada usia balita yang dikaitkan pada sistem imunitas atau kekebalan tubuh yang masih belum sempurna (Suhada et al., 2023; Xu et al., 2025).

Tabel 2. Karakteristik Pasien ISPA Berdasarkan Usia

<u>Rentang</u> <u>Usia</u>	<u>Jumlah</u>	<u>Persentase</u> <u>(%)</u>
0-5	59	73,8
6-11	16	20,0
12-16	1	1,3
26-35	2	2,5
46-55	1	1,3
56-65	1	1,3
Total	80	100

Pada usia anak sudah bisa bermain diluar dan lebih mudah untuk terkena debu dan mikroorganisme lain yang dapat mengakibatkan anak terkena ISPA. Pada rentang usia tersebut pasien banyak mendapatkan terapi karena pada merupakan masa anak yang aktif sehingga apabila tidak diimbangi dengan gizi yang cukup akan mudah terserang penyakit (Sihotang, 2017).

Pada Tabel 3 terdapat 31 jenis diagnosa penyakit yang dialami pasien dengan keterangan satu pasien memiliki lebih dari satu diagnosa penyakit. Penelitian ini penyakit terbanyak yaitu ISPA (56,3%), dari jumlah total 80 diagnosa penyakit. Sebagian besar anak-anak sering menderita ISPA dikarenakan sistem kekebalan tubuh belum berkembang sempurna, respon imunitas yang masih berkembang. Anak-anak lebih banyak beraktivitas diluar rumah, lebih suka bermain ditempat kotor dan berdebu sehingga lebih rentan terhadap penyakit (Tefera et al., 2017).

Tabel 3. Karakteristik Berdasarkan Diagnosa

Diagnosa	Jumlah	Persentase (%)
ISPA	45	56,3
ISPA + Diare akut	4	5,0
ISPA + Epilepsi	11	13,8
ISPA + Anemia	1	1,3
ISPA + Dermatitis	2	2,5
ISPA + ISK	2	2,5
ISPA + Hipokalemia	2	2,5
ISPA + B20	2	2,5
ISPA + B20 + Epilepsi	1	1,3
ISPA + CCP complite bilateral	1	1,3
ISPA + Sefalgia	1	1,3
ISPA + Anemia + Epilepsi	1	1,3
ISPA + TB paru	2	2,5
ISPA + ASD + Down Syndrom	1	1,3
ISPA + Epilepsi + Hipotiroidisme	1	1,3
ISPA + PDA (patent ductus arteriosus)	1	1,3
ISPA + CP + VSD	1	1,3
ISPA + CP + Mikrosefali + candidias	1	1,3
Total	80	100

Penggunaan antibiotik untuk terapi pokok ISPA di RSUD NTB tahun 2022 dapat dilihat pada Tebel 4. Antibiotik berdasarkan golongan yang paling banyak adalah

sefalosporin, dengan penggunaan cefixime (58,3%) dan cefadroxil (10,4%). Golongan ini paling banyak digunakan karena memiliki aktivitas spektrum yang luas serta aktif terhadap bakteri gram negatif (Metlay et al., 2019).

Tabel 4. Penggunaan Antibiotik untuk Terapi Pokok ISPA

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Sefalosporin	Cefixime	28	58,3
	Cefadroxil	5	10,4
Aminoglikosida	Gentamicin	1	2,1
Makrolid	Erythromycin	2	4,2
	Azithromycin	2	4,2
Penisilin	Amoxicillin	10	20,8
Total		48	100

Cefixime paling banyak digunakan karena merupakan antibiotik yang berguna untuk pengobatan infeksi bakteri. Cefixime termasuk dalam golongan sefalosporin generasi ketiga dengan aktifitas sebagai bakterisida yang merusak dinding sel bakteri dengan mekanisme kerja melalui penghambatan protein pengikat penisilin dan mampu merusak jalur sintesis peptidoglikon. Cefixime banyak digunakan di banyak negara karena memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap semua bakteri pathogen gram positif dan negatif serta organism atipikal, misalnya mycoplasma dan shlamydia (Choudhari et al., 2024).

Pada pengobatan ISPA selain menggunakan antibiotik, terapi lainnya yang dapat diberikan adalah analgesik-antipiretik, antihistamin, kortikosteroid, mukolitik, bronchodilator dan lainnya. Tabel 5 menunjukkan penggunaan terapi suportif yang paling banyak yaitu obat mukolitik (31,6%). Terapi mukolitik berfungsi sebagai ekspektoran, obat ini bekerja dengan mengencerkan dahak sehingga lebih mudah dikeluarkan. Dalam penelitian ini mukolitik yang digunakan adalah N-acetylsteine, ambroxol dan erdostein (vectrin).

Tabel 5. Penggunaan obat suportif pada pasien ISPA

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Analgesik-Antipiretik	Paracetamol	14	10,6
	Metilprednisolon	17	12,9
Kortikosteroid	Dexametason	2	1,5
	Triprolidine HCl (Tremenza)	14	10,6

	Cetirizine	18	13,6
	Chlorpheniramine maleate	1	0,8
	Ambroxol	11	8,3
Mukolitik	N-acetylsteine	26	19,7
	Erdosteine (Vectrin)	5	3,8
Bronchodilator	Salbutamol	21	15,9
	Multivitamin Sirup (Apialys)	1	0,8
Vitamin dan Mineral	Vitamin B Kompleks	1	0,8
	Vitamin C	1	0,8
Total		132	100

N-acetylsteine digunakan pada penyakit bronchial dan paru akut yang kronis dengan lendir pekat, bronkitis akut dan kronik, serta emfisema paru. Ambroxol berfungsi untuk mengencerkan dahak, menurunkan viskositas mucus melalui pemutusan serat-serat mukopolisakarida sehingga lendir mudah dikeluarkan lewat bantuan batuk. Ambroxol digunakan untuk mengatasi gangguan pernafasan akibat produksi lendir yang berlebihan atau banyak dan kental hingga menyumbat saluran pernafasan. Erdosteine (vectrin) adalah obat yang digunakan untuk mengobati gangguan saluran pernafasan akut dan kronis, termasuk batuk pada penderita eksaserbasi akut bronkitis akut (Albrecht et al., 2017).

Terapi antihistamin yang digunakan dalam penelitian ini adalah triprolidine (tremenza) sebanyak 10,6%, cetirizine 13,6%, dan chlorpheniramine maleate 0,8%. Antihistamin yang paling banyak digunakan adalah cetirizine, digunakan untuk pengobatan alergi, hay fever, dan biduran. Cetirizin telah masuk kedalam kategori obat wajib apotek dari badan POM. Penggunaan antihistamin pada balita dan anak-anak dapat menghambat pertumbuhan. Mekanisme terjadinya melalui stimulasi stomatostatin, yang menghambat growth hormone, sehingga penggunaan antihistamin pada anak dibatasi (Parisi et al., 2020; Siti et al., 2023).

Penggunaan bronchodilator pada penelitian ini adalah salbutamol (15,9%). Pada infeksi saluran pernafasan merupakan penyebab utama eksaserbasi asma pada anak-anak (80-85%). Anak-anak yang berisiko tinggi terkena asma dan mereka yang menderita asma berisiko lebih tinggi terkena infeksi pernafasan atas. Salbutamol merupakan beta-2 adrenergik kerja cepat yang berfungsi sebagai bronkodilator yang dapat memperbaiki jalan napas, sehingga gejala sesak napas dapat berkurang (Global Initiative for Asthma (GINA), 2014).

Golongan obat kortikosteroid sebanyak 19 pasien (14,4%), diantaranya obat yang digunakan adalah metilprednisolon (12,9%) dan dexametason (1,5%). Kortikosteroid berfungsi untuk mengatasi gejala peradangan. Selain itu, obat golongan analgesik-

antipiretik sebanyak 14 pasien (10,6%), obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah paracetamol, yang berfungsi untuk meredakan rasa nyeri ringan hingga sedang serta dapat menurunkan panas (Martino & Chiarugi, 2015).

Penggunaan vitamin dan suplemen pada pasien ISPA adalah sebagai tambahan nutrisi untuk bayi dan anak-anak, juga dapat membantu menstimulasi sistem imun terhadap penyakit agar pertahanan tubuh anak terhadap penyakit menjadi lebih baik. Secara umum anak merupakan populasi yang rentan terhadap penyakit, sehingga obat tersebut diberikan (Nagara & Gonius, 2021; Paul et al., 2022)

Tabel 6 menunjukkan penggunaan obat off-label pada pasien ISPA di RSUD Provinsi NTB. Kategori off-label berupa off-label usia, off-label dosis, off-label indikasi, off-label kontaindikasi dan off-label rute pemberian.

Tabel 6. Penggunaan Obat Off-Label Usia

Nama Obat	Penggunaan Resmi	Jumlah	Presentase (%)
Salbutamol	Tidak dianjurkan untuk anak dibawah 2 tahun	8	30
Tremenza (kombinasi pseudoefedrin HCl dan triprolidine HCl)	Tidak dianjurkan untuk anak dibawah 6 tahun	14	52
Cetirizine	Tidak dianjurkan untuk anak dibawah 2 tahun	5	19
Total		27	100

Off-label kategori usia adalah obat yang digunakan diluar rentang usia yang diizinkan dan tidak sesuai dengan literatur acuan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Drug Information Handbook 17th edition (DIH), British National Formulary Children (BNFC) 2019-2020. Penggunaan obat off-label kategori usia pada penelitian ini merupakan kategori off-label paling banyak dibandingkan dengan kategori yang lainnya. Hal ini terjadi karena tidak adanya alternatif terapi lain yang dapat diberikan pada pasien dengan indikasi penyakit tersebut sehingga dalam penggunaannya termasuk dalam kategori off-label usia (BNFC, 2019).

Obat yang dikategorikan yang termasuk ke dalam off-label usia adalah salbutamol, tremenza (kombinasi pseudoefedrin hcl dan triprolidine), dan cetirizine. Salbutamol tidak dianjurkan untuk anak usia dibawah 2 tahun, pada penelitian ini pemberian obat salbutamol sebanyak 8 kasus. Berdasarkan literatur penggunaan obat salbutamol tidak dilisensikan untuk penggunaan secara oral pada anak usia dibawah 2 tahun. Terapi dengan oral bronkodilator tidak dianjurkan karena kerja obat (onset of action) yang lebih lambat dan efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan bronkodilator yang dihirup. Meskipun resiko tertelannya kecil, namun komplikasi yang

mungkin terjadi termasuk hipokalemia, hipoglikemia, kegelisahan dan takikardia (Global Initiative for Asthma (GINA), 2014).

Tremenza adalah obat yang mengandung pseudoefedrin HCL dan triprolidine HCl. Obat ini termasuk kedalam golongan obat dekongestan dan antihistamin. Golongan dekongestan untuk anak usia dibawah 6 tahun tidak dianjurkan karena resiko keamanan dan efikasi obat ini belum diketahui. Dekongestan memiliki efek samping penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) yang bisa mengakibatkan peningkatan tekanan darah, sakit kepala, jantung berdebar-debar, dan gangguan irama jantung. FDA bersama American Academy of Pediatrics merekomendasikan pembatasan penggunaan obat batuk flu pada anak kurang dari 6 tahun (Gitawti, 2014; Pappas & Hendley, 2011).

Cetirizin adalah obat antihistamin generasi kedua yang secara luas digunakan untuk alergi. Mekanisme kerja cetirizine adalah sebagai antagonis reseptor histamin H1 perifer dengan efek sedasi minimal karena tidak menembus sawar otak. Cetirizine efektif menurunkan efek histamin, mengurangi permeabilitas vascular dan bronkospasme, serta memiliki aktifitas anti inflamasi dengan menghambat infiltrasi neutrophil dan eosinophil pada kondisi alergi. Cetirizine tidak boleh digunakan pada anak usia dibawah 2 tahun karena belum terbukti keamanan dan efektivitasnya (Ghosh et al., 2025). Penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti masih memiliki beberapa keterbatasan diantaranya, jumlah subjek pasien ISPA yang menggunakan obat off-label terbatas dan data rekam medik yang kurang lengkap.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap 80 pasien ISPA di RSUD Provinsi NTB dapat disimpulkan bahwa terdapat karakteristik pasien dengan jenis kelamin perempuan (58,8%) dan laki-laki (41,3%). Terdapat 27 peresepan obat off-label dengan klasifikasi off-label usia. Jenis obat off-label yang paling banyak diresepkan adalah salbutamol. Sesuai literatur, penggunaan obat off-label tersebut sudah berdasarkan dasar ilmiah yang benar dengan resiko tinggi. Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui bahawa penggunaan obat off-label pada anak cukup tinggi sehingga pengawasan terkait resiko penggunaan obat perlu dilakukan oleh apoteker.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, R., Setyaningrum, N., & Estiningsih, D. (2017). Kajian Penggunaan Obat Off-Label Pada Anak Di Puskesmas Sleman. *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, Vol. 1 No. 1, 21–33.
- Albrecht, H. H., Dicipinigaitis, P. V., & Guenin, E. P. (2017). Role of Guaifenesin in the Management of Chronic Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infections. In *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>
- Anggraini, E. D., Putra, O. N., & Faizah, A. K. (2021). Peresepan Obat “Off-label” Pada Anak Dengan Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2, No. 1(1).

- BNFC. (2019). *BNF For Children (BNFC) 2019-2020*. www.sps.nhs.uk/ukdilas
- Choudhari, S., Pawar, D., Bhure, A., & Ade, A. (2024). CefixView: understanding trends in respiratory infections. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 13(5), 685–690. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20242429>
- Czarniak, P., Bint, L., Favié, L., Parsons, R., Hughes, J., & Sunderland, B. (2015). Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in A Paediatric Teaching Hospital. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120630>
- Depkes RI. (2013). *Laporan Riskesdas 2013 Profil Kesehatan Indonesia*.
- Ghosh, S., Debnath, I., Bhunia, S., Hazra, S., Nandi, S., Mandal, S. K., Mallya, S., Chakraborty, S., Shaw, A. R., Patra, S., & Khatun, R. (2025). A Review on Mechanism of Histamine Mediated Allergic Reactions: Therapeutic Role, Safety, and Clinical Efficacy of Cetirizine in Modern Allergy and Other Diseases Management. In *Biomedical and Pharmacology Journal* (Vol. 18, Issue 1, pp. 411–429). Oriental Scientific Publishing Company. <https://doi.org/10.13005/bpj/3097>
- Gitawti, R. (2014). *Bahan Aktif Dalam Kombinasi Obat Flu Dan Batuk-Pilek, Dan Pemilihan Obat Flu Yang Rasional* (Vol. 24, Issue 1).
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2014). *GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION REVISED 2014*. www.ginasthma.org.
- Hartono, R., & Rahmawati, D. (2021). *ISPA Gangguan Pernapasan Pada Anak: Panduan Bagi Tenaga Kesehatan dan Umum*. Nuha Medika.
- Jalil, R., Yasnani, & Sety, L. O. M. (2018). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ispa Pada Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Kabangka Kecamatan Kabangka Kabupaten Muna. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat (JIMKESMAS)*, Vol.3 No.3, 1–8. <https://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=910570&val=9109&title=FAKTOR-FAKTOR%20YANG%20BERHUBUNGAN%20DENGAN%20KEJADIAN%20ISPA%20PADA%20BALITA%20DI%20WILAYAH%20KERJA%20PUSKESMAS%20KABANGKA%20KECAMATAN%20KABANGKA%20KABUPATEN%20MUNA%20TAHUN%202018>
- Kemendes RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*.
- Lubis, I. P. L., & Ferusgel, A. (2019). Hubungan Kondisi Fisik Rumah dan Keberadaan Perokok dalam Rumah dengan Kejadian ISPA pada Balita di Desa Silo Bonto, Kecamatan Silau Laut, Kabupaten Asahan Relationship Between Home Physical Condition and Existence of Smokers with ARI on Toddler in Silo Bonto Village, Silau Laut, Asahan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat*, 11, Edisi 2.
- Martino, M., & Chiarugi, A. (2015). Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. In *Pain and Therapy* (Vol. 4, Issue 2, pp. 149–168). Springer Healthcare. <https://doi.org/10.1007/s40122-015-0040-z>
- Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired

- pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), E45–E67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Nagara, A. J., & Gonijs, A. (2021). Continuing Medical Education the Role of Vitamin D in Enhancing Immunity and its Recommendations. *CDK Edisi CME-1*, 48(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
- Oktarini, M. Z., & Asmara, I. W. S. (2020). Keadaan Sanitasi Rumah Penderita Infeksi Saluran Pernapasan Akut Pada Balita Di Wilayah Kerja Uptd Puskesmas I Dinas Kesehatan Kecamatan Denpasar Selatan Tahun 2020. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 10 No. 2, 116–125.
- Pappas, D. E., & Hendley, J. O. (2011). The common cold and decongestant therapy. In *Pediatrics in Review* (Vol. 32, Issue 2, pp. 47–55). <https://doi.org/10.1542/pir.32-2-47>
- Parisi, G. F., Leonardi, S., Ciprandi, G., Corsico, A., Licari, A., Miraglia del Giudice, M., Peroni, D., Salpietro, C., & Marseglia, G. L. (2020). Antihistamines in children and adolescents: A practical update. In *Allergologia et Immunopathologia* (Vol. 48, Issue 6, pp. 753–762). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.02.005>
- Paul, P. Y., Satya, L. K., Satyanath, D., & Muralidharan, S. (2022). Role of vitamins and minerals in immunity. *International Journal of Health Sciences*, 9686–9698. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns1.7267>
- Rusli. (2018). *Bahan Ajar Farmasi Farmasi Klinik*.
- Sihotang, R. S. (2017). *Persepsi Perawat Tentang Pelaksanaan Terapi Bermain Pada Anak Di RSUD Dr. Piringan Medan*. Universitas Sumatera Utara.
- Siti, H., Isman, M., & Iskandar, Y. (2023). Studi Literatur: Penggunaan Antihistamin Dalam Terapi Kondisi Alergi Pada Masa Kehamilan. *Farmaka*, 21(3), 371–378.
- Suhada, S. B. N., Novianus, C., & Wilti, I. R. (2023). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Ispa pada Balita di Puskesmas Cikuya Kabupaten Tangerang Tahun 2022. *Environmental Occupational Health and Safety Journal* •, 3(2), 115.
- Tefera, Y. G., Gebresillassie, B. M., Mekuria, A. B., Abebe, T. B., Erku, D. A., Seid, N., & Beshir, H. B. (2017). Off-Label Drug Use in Hospitalized Children: A Prospective Observational Study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacology Research and Perspectives*, 5(2). <https://doi.org/10.1002/prp2.304>
- Xu, Y., Qi, L., Yang, J., Duan, Y., Jiang, M., Sun, Y., Cao, Y., Wu, Z., Tang, W., & Feng, L. (2025). Factors affecting the severity of respiratory infections: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11121-z>