

Penggunaan Obat *Off Label* di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Kahyangan

Off Label Drug Use in Kahyangan Hospital Inpatient Installation

Happy Elda Murdiana
Akademi Kebidanan Yogyakarta, JL. Parangtritis Km 6, Yogyakarta
email : happymurdiana@yahoo.com, tlp : 081229778887

ABSTRAK

Penggunaan obat *off label* didefinisikan sebagai peresepan untuk indikasi atau pemberian dosis atau bentuk sediaan yang tidak lolos dalam proses persetujuan *Food and Drug Asociations* (FDA). Alasan utama penggunaan obat *off label* pada ibu hamil adalah menghindari komplikasi masalah kandungan seperti kelahiran prematur, persalinan, preeklampsia dan eklampsia atau meningkatkan kapasitas adaptasi postnatal yang mungkin terjadi misalnya sepsis ataupun respiratori distress. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui macam dan persentase obat *off label* yang digunakan di instalasi rawat inap rumah sakit Kahyangan.

Metode penelitian menggunakan cross section untuk pengambilan data dari rekam medik dan deskriptif untuk analisisnya.

Hasil yang didapatkan adalah lidocain 9,8% untuk anestesi pada terapi jahit perineum, misoprostol 5,6% untuk induksi persalinan dan 8,5% masalah aborsi, ondancetron 59,1% untuk profilaksis mual muntah akibat anestesi bedah sesar, bupivacaine 59,1% FDA tidak menyetujui penggunaan spinal anestesi, ketorolax 59,1% analgetik pembedahan sesar, dexamethasone 1,4% untuk pematangan paru janin belum cukup bulan. Jadi ada 6 macam obat *off label* yang sering digunakan pada permasalahan kandungan.

Kata kunci : obat, *off label*, masalah kandungan

ABSTRACT

Off label drug use is defined as prescriptions for indications or dosage form that did not pass the approval process associations Food and Drug Administration (FDA). The main reason the off label use of the drug in pregnant women is to avoid complications such as premature birth problems womb, labor, pre-eclampsia and eclampsia or increase the capacity of postnatal adaptation that may occur for example, sepsis or respiratory distress. The purpose of this study was to determine the type and percentage of drugs used off label installed hospital inpatient heavenly.

The research method using the cross section for the retrieval of data from medical records and descriptive analysis.

The results obtained was 9.8% lidocaine for perineal sewing anestesi therapy, 5.6% misoprostol for induction of labor and 8.5% issue of abortion, ondancetron 59.1% for the prophylaxis of nausea and vomiting due anestesi cesarean section, bupivacaine 59.1 % The FDA does not approve the use of spinal anestesia, analgesic ketorolax 59.1% cesarean surgery, dexamethasone 1.4% for fetal lung maturation has not been quite the month. So there were six kinds of off label drug used that all off label indications already mentioned above.

Keyword : drug, off label, obgyn

PENDAHULUAN

Penggunaan obat *off label* didefinisikan sebagai peresepan untuk indikasi atau pemberian dosis atau bentuk sediaan yang tidak lolos dalam proses persetujuan *Food and Drug Associations* (FDA). Penggunaan *off label* melibatkan peresepan yang ada sekarang ini dan pengobatan yang beredar untuk para pasien tetapi untuk indikasi yang tidak disetujui oleh FDA jadi indikasi tidak tercantum dalam kemasan atau brosur didalam kardus kemasan, oleh karena itu spesifik penggunaan disebut *off label*. (Wittich dkk, 2012).

Pada tahun 1962, Kefauver Haris merubah kebijaksanaan persetujuan FDA dimana obat baru harus punya evidence keefektifan. FDA menyetujui obat baru harus menunjukkan keamanan dan keefektifan untuk indikasi tertentu misalnya peresepan *off label*. FDA tidak membatasi ataupun memantau bagaimana obat diresepkan oleh seorang dokter dan bagaimana obat beredar dipasaran (Wittich dkk, 2012).

Penggunaan obat *off label* dapat di motivasi oleh beberapa faktor : (1). Pengobatan belum ada penelitian untuk persetujuan pada pasien khusus, misalnya untuk indikasi pediatrik, geriatrik dan maternal, (2). Mengancam kehidupan atau kondisi terminal medis, misalnya pada pilihan terakhir untuk pengobatan khusus yang memotivasi health care professional dalam memberikan beberapa terapi yang logis dan tersedia meskipun disetujui atau tidak disetujui oleh FDA, (3). Jika suatu obat dalam satu golongan disetujui oleh FDA, dokter biasa menggunakan obat

dalam lain dalam golongan yang sama tanpa persetujuan FDA dengan indikasi yang sama.

Peresepan obat pada ibu hamil hendaknya diberikan seminimal mungkin untuk menghindari efek samping obat yang mungkin terjadi. Beberapa penelitian menunjukkan 50-80% ibu hamil mengkonsumsi obat baik dengan resep maupun tanpa resep (Riley dkk, 2005)

Penggunaan obat untuk indikasi *off label* selama kehamilan sering diresepkan untuk masalah kandungan dibanding untuk kondisi obatnya sendiri. Beberapa obat yang digunakan untuk masalah kandungan dan tidak benar benar diindikasikan untuk kondisi sebenarnya. Misalnya penisilin, ampisilin digunakan untuk pencegahan sepsis neonatal terhadap infeksi streptococcal, betametason digunakan untuk meningkatkan kematangan paru janin, indometasin digunakan untuk menghambat persalinan premature. (Rayburn dkk, 1997). Dosis optimal yang diberikan pada ibu hamil seharusnya mempunyai efek terapeutik efikasi yang optimal dan minimum resiko pada ibu hamil, fetal dan toksisitas plasenta (Feghali dan Mattison, 2011).

Alasan utama penggunaan obat *off label* pada ibu hamil adalah menghindari komplikasi masalah kandungan seperti kelahiran prematur, persalinan, preeklampsia dan eklampsia atau meningkatkan kapasitas adaptasi postnatal yang mungkin terjadi misalnya sepsis ataupun respiratori distress.(Rayburn, 1997).

Rumah Sakit ibu dan anak hendaknya memberikan informasi tentang penggunaan obat yang direkomendasikan untuk indikasi *off label*, karena obat *off label* lebih sering diberikan pada praktek kebidanan, namun pasien jarang diberi informasi tentang indikasi penggunaan obat *off label* (Rayburn, 1997).

Berdasarkan banyak permasalahan yang timbul terhadap penggunaan *obat off label* pada pasien kandungan maka diajukanlah penelitian penggunaan obat *off label* pada pasien dengan masalah kandungan di rumah sakit Kahyangan dengan rumusan masalah *obat off label* apa yang digunakan dan untuk indikasi apa saja penggunaan *obat off label* yang diberikan kepada pasien kandungan di rawat inap rumah sakit Kahyangan. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi kepada apoteker tentang macam dan kegunaan *obat off label* di rumah sakit Kahyangan

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan penelitian ini dilaksanakan dengan rancangan studi potong lintang dengan pelaksanaan pengambilan data secara retrospektif dan pengolahan data secara deskriptif. Penelitian ini dilakukan di Instalasi rawat inap rumah sakit Kahyangan Yogyakarta pada bulan September 2015 dengan pengambilan sampel dari rekam medis pasien bulan Mei 2014 berjumlah 71 orang setelah melewati kriteria inklusi dan eksklusi. Ada 84 pasien rawat inap pada bulan Mei 2014, setelah dilakukan screening pada rekam medis pasien kemudian semua diagnose, tindakan

dan obat dicatat dan dievaluasi. Obat yang diberikan pada pasien dibedakan berdasarkan cara penggunaannya, indikasi, dan aturan pakai kemudian dibandingkan dengan literature atau panduan dari WHO untuk *obat on label* atau *off label* yang digunakan pada masalah kandungan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian penggunaan *obat off label* pada masalah kandungan di rumah sakit Kahyangan dengan menggunakan metode penelitian deskriptif observasional dengan melihat data rekam medis pasien rawat inap di bulan Mei 2014 yaitu sebesar 84 pasien, ada 13 pasien yang dimasukkan dalam kriteria eksklusi meliputi pasien gastritis, data rekam medis tidak jelas, dan jahit ulang perineum. Sampel penelitian ini berjumlah 71 pasien dengan kriteria diagnose tercantum pada tabel I.

Pasien yang melakukan partus cesarean ada 42 orang yang merupakan diagnose dan tindakan terbanyak di RS Kahyangan, karena bila persalinan pertama sudah dilakukan partus cesarean, maka persalinan selanjutnya akan dilakukan cesarean juga jika tidak mampu melakukan persalinan alami. Subjek penelitian yang berjumlah 71 orang mempunyai karakteristik usia dan pekerjaan yang bervariasi, penjelasan lengkap terdapat pada tabel II dan III.

Sebagian besar ibu-ibu yang diperiksa kandungan di daerah sekitar rumah sakit Kahyangan yaitu daerah Kadipiro Bantul yang berpendidikan SMA, sehingga setelah lulus SMA

Tabel 1. Tabel Diagnosa Pasien yang diteliti

No.	Diagnosa	Jumlah (pasien)
1.	Partus spontan dengan induksi	13
2.	Partus section cesarean	42
3.	Aborsi (Kuretase)	16
TOTAL		71

mereka mengurus anak dan keluarga dirumah, hanya beberapa yang bekerja diluar rumah bahkan menjalani usahanya sendiri.

Tabel 2. Karakteristik usia pasien yang diteliti

No.	Umur pasien (tahun)	Jumlah
1.	<20	6
2.	20-30	39
3.	31-35	18
4.	>35	8

Karakteristik usia pasien yang diteliti berkisar umur 17 tahun sampai 41 tahun, kisaran usia terbanyak yang melakukan pemeriksaan kandungan adalah usia paling aman untuk kehamilan yaitu usia kisaran 20-30 tahun.

Tabel 3. Karakteristik pekerjaan pasien yang diteliti

No.	Pekerjaan	Jumlah
1.	Ibu rumah tangga	62
2.	Karyawan	6
3.	Pengusaha	3

Banyak pasien maupun tenaga kesehatan lain seperti bidan, perawat, apoteker dirumah sakit tidak mengetahui indikasi penggunaan obat *off label* yang diresepkan dokter

kandungan. Seharusnya pasien mendapat informasi yang jelas dan rinci terhadap semua peresepan maupun obat yang diterima oleh pasien karena itu adalah hak pasien.

Pengobatan *off label* pada pasien dengan diagnose persalinan dengan induksi terlihat pada tabel IV.

Lidokain HCl termasuk kategori C dalam obat kehamilan, menurut Alliance for the Improvement of Maternity Service (AIMS), lidokain tidak disetujui oleh FDA untuk masalah kandungan. Lidocain tidak disetujui untuk kehamilan, persalinan dan kehamilan atau menyusui (Haire, 2001) pada kasus ini penggunaan lidocain off label untuk anestesi pada jahit perineum.

Lidocain melewati sawar plasenta. Mekanisme obat ini disekresikan melalui asi tidak diketahui, tetapi beberapa obat disekresikan melalui asi, maka disarankan untuk untuk berhati hati jika lidokain diberikan pada ibu menyusui (WHO, 2012; Astra Zeneca, 2010)

Lidocain digunakan pasca persalinan pervaginal untuk anestesia lokal pada jahit perineum pada pasien no 1,10,13,24,40,41,64.

Pada penanganan persalinan dan kelahiran pada label didalam kemasan misoprostol merk tertentu memperingatkan bahwa misoprostol tidak disetujui untuk indikasi persalinan, kelahiran dan aborsi (FDA, 2015; Cytotec, 2012). Misoprostol adalah sintetik analog prostaglandin E1, yang dapat menginduksi kontraksi uterus. Penggunaan misoprostol diluar indikasi yang disetujui oleh FDA, sebagai obat pematang cervik untuk

Tabel 4. Penggunaan obat *off label* pada persalinan induksi

No.	Obat off label	Indikasi off Label	Indikasi on Label	Jumlah (orang)	Persen tase (%)
1.	Lidocaine	Untuk anestesi pada terapi jahit perineum	Anestesi local	7	9,8
2.	Misoprostol	Untuk induksi persalinan Penggunaan pervagina/ perrektal tidak disetujui FDA	Terapi nyeri lambung (ESO) pada pasien penggunaan NSAID kronik	4	5,6

induksi persalinan atau aborsi adalah kontraindikasi selama kehamilan.

Efek samping serius telah dilaporkan setelah penggunaan misoprostol secara off label untuk pematangan servik, atau induksi persalinan meliputi kematian ibu dan janin, hiperstimulasi uterin, embolisme cairan amniotic, perdarahan vagina yang parah, shock, bradikardi pada janin, dan nyeri pelvik (FDA, 2015; Oden dkk, 2009)

Efek misoprostol pada pertumbuhan, pengembangan dan kematangan fungsi pada anak kedepannya, jika digunakan misoprostol untuk pematangan servik atau induksi persalinan belum ditegakkan. Informasi efek misoprostol pada yang dibutuhkan pada persalinan forceps atau intervensi lain tidak diketahui (FDA, 2015)

Misoprostol dimetabolisme cepat oleh ibu menjadi misoprostol asam yang lebih aktif dan di sekresikan pada asi. Tidak ada laporan publikasi tentang efek samping penggunaan misoprostol pada ibu menyusui yang mengkonsumsi misoprostol. Tetapi harus diwaspadai penggunaannya pada ibu menyusui. (FDA, 2015)

Misoprostol termasuk kategori X oleh FDA. Ketika misoprostol masuk vagina, disolusi dengan cepat, tidak dapat ditarik kembali dan dapat menyebabkan kejang hebat. Kontraksi pada uterus ibu dapat menghentikan suplay oksigen yang cukup lama dan itu tidak dapat ditoleransi. Misoprostol digunakan karena harganya murah, tetapi penggunaan misoprostol dapat menyebabkan kerusakan permanen. Penggunaan misoprostol dalam penelitian ini diberikan pada pasien no 13, 24, 40, 46, dan kesemua pasien tidak menunjukkan efek samping seperti yang dijelaskan, maka dapat dikatakan bahwa efek samping misoprostol adalah potensial terjadi bukan actual. Penggunaan misoprostol untuk masalah abortus sebelum kuretase terlihat pada tabel 5. Penggunaan misoprostol off label untuk masalah abortus sebelum kuretase pada pasien no. 25, 57,60,61,63,8 tidak menunjukkan efek samping yang nyata.

Penggunaan obat off label pada persalinan bedah sesar lebih banyak jenisnya. Walaupun ada algoritma penggunaan obat pada persalinan sesar tetapi banyak obat yang

Tabel 5. Penggunaan Misoprostol pada masalah abortus sebelum kuretase.

No.	Nama obat	Indikasi <i>off label</i>	Indikasi <i>on label</i>	Jumlah (orang)	Persentase (%)
1.	Misoprostol	Untuk masalah aborsi sebelum dilakukan kuretase	Terapi nyeri lambung (ESO) pada pasien penggunaan NSAID kronik	6	8,5

digunakan termasuk daftar *off label* menurut persetujuan FDA

Persentase penggunaan secara rinci terlihat pada tabel VI.

Pada saat pasien akan melakukan persalinan sesar, kemungkinan banyak sekali permasalahan yang timbul kenapa tidak dilakukan persalinan normal yang lebih alami. Jika persalinan sebelumnya dilakukan sesar, maka persalinan berikutnya jika ibu tidak bisa melakukan persalinan alami harus dilakukan sesar kembali, kemungkinan bayi terlalu besar, karena gagal induksi persalinan, ketuban pecah dini dan proses persalinan tidak segera berlangsung, posisi bayi yang tidak representative. Sebelum dilakukan bedah sesar pasien diberi ceftriakson perinfus untuk profilaksis bedah besar, penggunaan ceftriakson untuk profilaksis dalam kasus ini adalah tepat indikasi. Pada pasien no 58, 59, 66, 69, 72,77, 79 menggunakan amoxilin untuk profilaksis bedah. Menurut Cecatti, 2005, penggunaan antibiotic apapun bukan masalah tetapi masalah utama adalah pengendalian infeksi setelah bedah sesar dan efektifitas biaya menjadi pertimbangan. (Cecatti, 2005)

Antibiotic pada bedah sesar bertujuan untuk menurunkan resiko yang berhubungan dengan komplikasi,

meliputi panas, endometritis, infeksi saluran kencing, dan infeksi serius setelah bedah sesar (Cecatti, 2005)

Ondancetron tidak disetujui FDA untuk kehamilan, persalinan, kelahiran atau menyusui⁸. Sebuah studi kasus-kontrol terbaru menunjukkan ada peningkatan risiko bibir sumbing terkait dengan ondansetron. Ondancetron agen antiemetik potensial adalah 5 hydroxytryptamine reseptor 3 antagonis yang menghalangi efek serotonin . Ini dirancang secara original untuk kemoterapi induksi mual dan muntah . Obat ini pada label utamanya untuk digunakan dalam mual dan muntah yang berhubungan dengan terapi radiasi , anestesi dan pembedahan . Dalam kasus ini ondancetron diberikan secara bolus IV sebelum pemberian anestesi bupivacain untuk mengatasi mual dan muntah akibat efek anestesi (Koren, 2012). Efek samping ondansetron tidak terjadi pada pasien, berarti efek samping ondansetron bersifat potensial.

Ondansetron diekskresikan pada air susu tikus dan kelinci, belum diketahui diekskresikan pada ASI, penelitian reproduksi pada tikus dan kelinci IV dosis sampai 4 mg/kg/hari tidak menunjukkan kerusakan kesuburan, atau gangguan pada fetus (Zofran, 2015).

Tabel 6. penggunaan obat *off label* pada persalinan sesar

No.	Nama obat	Indikasi <i>off label</i>	Indikasi <i>on label</i>	Jumlah (orang)	Persentase (%)
1.	Ondansetron	Mual muntah pada ibu hamil, persalinan, melahirkan, dan menyusui, ESO bibir sumbing	Mual muntah yang berhubungan dengan terapi radiasi, anastesi, dan pembedahan	42	59,1
2.	Bupivacaine	Fda tidak menyetujui penggunaan spinal anastesi	Analgetik dan anastesi	42	59,1
3.	Ketorolax	analgetik pada bedah sesar. Kontra indikasi pada persalinan, berdampak pada sirkulasi fetal dan menghambat kontraksi uterus	analgetik	42	59,1

Bupivacain diberikan secara spinal untuk anestesia setelah pemberian ondansetron. Menurut persetujuan FDA untuk local anestesi diberikan secara epidural, caudal atau pudendal blok anestesi (FDA, 2015; Bupivacain, 2015)

Efek samping neurologi pemberian bupivacain meliputi hipotensi secondary karena spinal blok, retensi urin, fecal dan urinary inkontinen, kehilangan sensasi perineal dan fungsi seksual, anestesi persistent (FDA, 2015)

Depresi pernafasan adalah efek samping bipivacain spinal yang actual terjadi pada pasien no 53,76,56,18,39 dan terapi untuk depresi pernafasan segera diberikan oksigen pada pasien.

Oxytocin tidak disetujui pemakaiannya oleh FDA untuk induksi atau stimulasi persalinan elektif walaupun oxytocin telah disetujui FDA sebagai obat induksi dan stimulasi (FDA, 2015 ; Tse, 2013). Pada kasus ini oxytoksin diberikan setelah bayi lahir jadi alasan pemberian bukan untuk induksi atau stimulasi.

Ketorolac tidak disetujui penggunaannya untuk kehamilan, persalinan, kelahiran atau ibu menyusui. Penggunaan ketorolac kontraindikasi pada persalinan dan kelahiran karena ketorolac berefek pada penghambatan prostaglandin sintetase yang menimbulkan dampak pada sirkulasi fetal dan menghambat kontraksi uterin yang mengakibatkan

uterin hemoragi. Ketorolac juga dikontraindikasikan pada pasien dengan resiko pendarahan termasuk juga pasca persalinan bedah sesar (Toradol, 2015). Walaupun pada kasus ini penggunaan tramadol diberikan sesudah bayi lahir untuk mengatasi nyeri pada pasca bedah, tetapi resiko terhadap pasien dengan resiko pendarahan tidak terlihat pada semua pasien yang diberi ketorolac. Ketorolac disekresikan melalui ASI, efek ketorolac bisa terjadi pada bayi yang mimun ASI ibu, harus diwaspadai penggunaan ketorolac pada ibu menyusui (Toradol, 2015). Penggunaan ketorolac digantikan oleh tramadol pada pasien no 28, karena pasien tersebut mengalami reaksi alergi terhadap ketorolac, penggunaan tramadol maupun ketorolac tidak disetujui FDA pada ibu hamil, persalinan, kelahiran dan menyusui (FDA, 2015; Toradol, 2015). Tramadol adalah analgesic opioid yang bekerja pada susunan syaraf pusat dengan efikasi mirip petidin tetapi lebih disukai dibanding analgetik lain pada situasi akut tetapi petidin bukan termasuk obat penting dalam emergensi (Toradol, 2015).

Penggunaan tramadol terutama pada terapi postoperative nyeri sedang sampai berat. Tramadol mempunyai potensi penyalahgunaan dan ketergantungan pada pasien dengan histori penyalahgunaan atau ketergantungan opioid. Tramadol kategori C, yang artinya tramadol tidak ada studi cukup untuk membuktikan resikonya pada manusia. Tramadol diketahui disekresi melewati asi, jadi pemberian asi pada ibu yang mengkonsumsi tramadol hendaknya dihindari. Pada persalinan penggunaan tramadol tidak disetujui FDA karena dapat menyebabkan depresi bayi. Meskipun tidak ada farmakokinetik interaksi obat antara ondansetron dan tramadol yang telah diamati, ada 2 data penelitian mengindikasikan bahwa ondansetron mungkin berhubungan dengan peningkatan efek pada pasien yang mengkonsumsi tramadol bersamaan dengan ondansetron. (Zofran, 2015). Penggunaan off label pada masalah kehalalan lainnya adalah dexamethasone. Penjelasan secara rinci terlihat pada tabel VII.

Tabel 7. penggunaan *off label* lainnya.

No	Nama obat	Indikasi <i>off label</i>	Indikasi <i>on label</i>	Jumlah (orang)	Persentase (%)
.	Deksametason	Untuk pematangan paru janin belum cukup bulan	Kortikosteroid	1	1,4

Penggunaan dexametason sebagai pematangan paru janin adalah off label. Masalah kematangan paru pada janin menjadi tantangan bagi dokter kandungan dan dokter anak pada kasus premature dan ketuban pecah dini. Pada bayi premature dan dan penyakit membrane hyaline menjadi penyebab utama kematian bayi dan pemecahan masalah ketidakmatangan paru janin menjadi konsentrasi utama. Pengenalan kortikosteroid untuk pematangan paru janin pertama oleh Liggins dan Howie pada tahun 1972 (Liggins dan Howie, 1972)

Surfactan pulmonary diproduksi oleh tipe 2 alveolar sel yang membentang di jaringan paru, mencegah kolep alveolar selama ekspirasi dan memungkinkan alveoli membuka dengan mudah pada inspirasi sesudahnya (J.Obst Gyn, 2005). Penyakit membrane hyaline terjadi karena produksi surfactant pulmonary yang kuat dan terjadi bila persalinan sebelum 32-34 minggu kehamilan. Alveoli akan kolep selama ekspirasi dan inspirasi yang lain akan membutuhkan usaha yang sungguh sungguh. Situasi ini menyebabkan cepat lelah, menurunkan usaha respiratori, hipoksia, sianosis, dan kejadian kematian (J.Obst Gyn, 2005). Ligin dan Howie mengguna glukokortikoid untuk meningkatkan kematangan paru tidak hanya menurunkan kematian bayi dan kematian disebabkan respiratory distress sindrom, tapi juga mengurangi kebutuhan bayi akan rawatan intensive dan penggunaan eksogenous surfactant

terapi yang menyebabkan penghematan secara ekonomi.

Steroid yang biasa digunakan adalah betametason dan dexametason, efek menembus plasenta dan mengakibatkan mineralocorticoid dan menyebabkan penurunan imun. FDA tidak menyetujui penggunaan kortikosteroid pada kehamilan, karena dexametason klasifikasi C dan D, yang artinya efek samping tidak dapat diabaikan untuk kehamilan. Penggunaan dexametason diberikan pada pasien no 22 pada kehamilan 34 minggu dan tidak menunjukkan efek samping yang nyata saat itu.

KESIMPULAN

Penggunaan *obat off label* di instalasi rawat inap rumah sakit Kahyangan yaitu lidocain 9,8% untuk anestesi pada terapi jahit perineum, misoprostol 5,6% untuk induksi persalinan penggunaannya pervagina/per rektal tidak disetujui FDA, 8,5% untuk masalah aborsi sebelum dilakukan kuretase, ondancetron 59,1% untuk profilaksis mual muntah akibat anestesi bedah sesar, bupivacaine 59,1% FDA tidak menyetujui penggunaan spinal anestesi , ketorolax 59,1% analgetik pembedahan sesar, dexamethasone 1,4% untuk pematangan paru janin belum cukup bulan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada Yesus Kristus yang selalu membimbing saya dalam segala hal hingga terselesainya tulisan ini, dr Andang selaku direktur RS Kahyangan yang mengizinkan saya untuk belajar banyak,

Ibu Istri bartini, S.SiT, MPH selaku direktur AKBIDYO yang memberi kesempatan saya untuk melakukan penelitian dan suami dan anak anak yang memberi waktu saya untuk semua ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Astra Zeneca LP, 2010, Daily Med-Xylocaine®- Lidocaine Hydrochloride Injection, diunduh 2 September 2015, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>
- Bupivacain, 2015, Food and Drug Administration, <http://www.accessdata.fda.gov>. diunduh : 10 September 2015.
- Cetati, J.G, 2005, Antibiotik Profilaksis of Ceasarean section, RHL Commentary, The WHO Reproductive Health Library, Geneva, WHO, diunduh 10 September 2015, www.apps.who.int/rhl/archive/jgccom/en/index.html
- Cytotec ® (Misoprostol) Tabelt, 2012, Detailed View: safety labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), diunduh : 10 September 2015, <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/safetyInformation>.
- FDA, 2015, Alliance for the Improvement of maternity Service (AIMS), Drug Not FDA Approved for obstetrics, diunduh 10 Agustus 2015, <http://aimsusa.org/obstetricdrug-NotApproved.htm>.
- FDA, 2015, Drug not FDA approved for obstetric, diunduh 10 September 2015, <http://www.aimsusa.org/obstetricdrug-NotApproved.htm>
- Feghali, M.N, Mattison, D.R.,2011, Clinical Therapeutic in Pregnancy, diunduh 2 september 2015, <http://www.researchgate.net>
- Haire D., 2001, FDA Approved Obstetrics drug; Their effect on Mother and baby; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- J.Obst Gyn, 2005, Fetal Lung Maturity, The journal of Obstetric and Gynecology of India, volume 55, no. 3 : may and June 2005, page 215-217
- Jawn.J, 19th expert committee on the selection and use of essential medicines-who model list of essential medicines of dexamethasone for accelerating lung maturation in preterm babies. Diunduh 20 September 2015, <http://www.who.int>
- Koren, G, 2012, Is Ondansetron safe for use during pregnancy?, Canada family Physician Oktober 2012 volume 58 no. 1092-1093, diunduh 13 September 2015, <http://www.cfp.ca/content>
- Ligging G dan Howie R.A.,1972, A Countrolled Trial of antepartum glukokortikoid treatment for Prevention of respiratory distress syndrome in premature infant in Editorial Journal, The Journal Of Obstetric and Gynaecology of India, Vol 53 no 03 may/June 2005 (215-217)
- Oden M,Certificate, D., 2009, The freedom to Birth. The use of Cytotec to Induce Labor: A non evidence based intervention, The

- Journal of Perinatal Education. NCBI, PMC. Diunduh 10 September 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Rayburn, W.F, Farmer, K.C., 1997, Off Label Prescribing during Pregnancy, Prescribing in Pregnancy, diunduh 2 September 2015 <http://www.researchgate.net>
- Riley, E.H, 2005, "Correlates of prescription drug use during pregnancy", Journal of Women's Health, volume 14, no 5
- Toradol medication guide. Food and Drug Administration Medication Guideline for Non steroidal Anti inflammatory Drug, diunduh 20 September 2015, <http://www.fda.gov/drug/drugsafety/ucm089165.pdf>.
- Tse, L.C.,2013, Oxytocin Use for Cesarean Delivery : Time for a Paradigma Shift? Minnesota Society of Anesthesiologists, Fall Conference 2013.
- WHO, 2012, Lidocain Hydrochloride and 5% Dextrose Injections, USP, diunduh September 2015, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/0200007s043lb.pdf
- Witch, C.M, Burkle, C.M., and Lanier, W.L, 2012, The Common Question (and Their Answer) About Off label Drug Use, Mayo Clinic Proceedings, diunduh 2 September 2015 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Zofran, 2015, ondancetronhydrochloride injection, archived Drug Label, diunduh September 2015, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=1725>