



MEDIA FARMASI INDONESIA

- Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus* (Haw.) Britt & Rose) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Minyak Hewani secara In Vitro
- Peranan Pengembangan Obat dalam Penemuan Obat Baru untuk Mengatasi Masalah Resistensi Bakteri terhadap Antibiotika
- Perbandingan Antara Fraksi n-Heksana, Etil Asetat, dan Air dari Daun Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) terhadap Aktivitas Penurunan Kadar Kolesterol
- Aktivitas Hipokolesterol Air Rebusan Jamur Kuping Hitam (*Auricularia polytricha* (Month.) Sacc) pada Tikus yang Diberi Diet Lemak Tinggi
- Penentuan Kadar Inulin dalam Ekstrak Buah Pisang (*Musa paradisiaca*, Linn) Sebagai Prebiotik dengan Metode KLT-Densitometri
- Uji Efektivitas Losio Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* Linn.) sebagai Repelan Terhadap Nyamuk Betina
- Profil Pelepasan Metformin Hidroklorida dari Beads yang Menggunakan Matriks Pautan Silang Kitosan-Alginat
- Optimasi Komposisi Asam Laktat dan Zink Oksida dalam Krim Tabir Surya Kombinasi *Benzophenone-3* dan *Octylmethoxycinnamate* dengan Desain Faktorial
- Penggunaan Obat Selama Kehamilan: Tinjauan dari Aspek Risk and Benefit Ratio
- Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Streptococcus mutans*



Dipublikasikan oleh : Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat
STIFAR "YAYASAN PHARMASI" Semarang

Media Farmasi Indonesia	Vol. 7	No. 2	Halaman 310-414	Semarang September 2012
----------------------------	-----------	----------	--------------------	----------------------------

Volume 7 Nomor 2
September 2012

ISSN 1987-8495

MEDIA FARMASI INDONESIA

Terbit Dua kali Setahun pada Bulan Maret dan September

Redaksi

Penanggung Jawab

Ketua STIFAR "Yayasan Pharmasi" Semarang

Pimpinan Dewan

Drs. Agus Suprijono, M.Kes, Apt

Endang Diah Ikasari, M.Si, Apt

Anggota

Dra. Sri Haryanti, M.Si, Apt

Endang Dwi Wulansari, M.Si, Apt

Dra. M.Caecilia Nany, S.H, M.Sc,Apt

Intan Martha Cahyani, M.Sc,Apt

I Kadek Bagiana, S.Si, Apt

Lia Kusmita, M.Si, Apt

Sirkulasi

Drs. Anang Budi Utomo, S.Mn, M.Pd

Intan Martha Cahyani, M.Sc,Apt

Lia Kusmita, M.Si, Apt

Mitra Bestari

Prof. Dr.Pramono, Apt (Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta)

Prof. Dr.Sarosa Purwadi (Stifar "Yayasan Pharmasi" Semarang)

Dr. Abdul Rohman, M.Si, Apt (Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta)

Dr. A. Tri Widodo (Fakultas Kimia, UNNES, Semarang)

Lembaga Penerbit

STIFAR "Yayasan Pharmasi" Semarang

Alamat Redaksi

STIFAR "Yayasan Pharmasi" Semarang

Jl. Sarwo Edhi Wibowo KM 1

Plamongansari, Semarang

Telp: (024) 6706147, 6725272

Fax: (024) 6706148

E-mail: mfi_stifar@yahoo.com

DAFTAR ISI

- 310-318 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Putih (*Hylocereus undatus* (Haw.) Britt & Rose) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Minyak Hewani secara In Vitro
Agus Suprijono, Ika Yunitasari, Achmad Wildan
- 319-326 Peranan Pengembangan Obat dalam Penemuan Obat Baru untuk Mengatasi Masalah Resistensi Bakteri terhadap Antibiotika
Diana Holiday
- 327-336 Perbandingan Antara Fraksi n-Heksana, Etil Asetat, dan Air dari Daun Dewandaru (*Eugenia Uniflora* L.) terhadap Aktivitas Penurunan Kadar Kolesterol
Anang Budi Utomo, Yulia Dwi Lestari, Arsa Wahyu Nugrahani
- 337-347 Aktivitas Hipokolesterol Air Rebusan Jamur Kuping Hitam (*Auricularia polytricha* (Month.) Sacc) pada Tikus yang Diberi Diet Lemak Tinggi
Ika Puspitaningrum, Lia Kusmita
- 348-359 Penentuan Kadar Inulin dalam Ekstrak Buah Pisang (*Musa paradisiaca*, Linn) Sebagai Prebiotik dengan Metode KLT-Densitometri
Yuni Retnaningtyas, Lestyo Wulandari, Rahayu Mustika Sari
- 360-373 Uji Efektivitas Losio Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* Linn.) sebagai Repelan Terhadap Nyamuk Betina
Isnidar, Willy Hervianto, Liza Pratiwi
- 374-381 Profil Pelepasan Metformin Hidroklorida dari Beads yang Menggunakan Matriks Pautan Silang Kitosan-Alginat
Dhadhang Wahyu Kurniawan, Vitis Vini Ffera Ratna Utami, Prisci Permanasari
- 382-394 Optimasi Komposisi Asam Laktat dan Zink Oksida dalam Krim Tabir Surya Kombinasi *Benzophenone-3* dan *Octylmethoxycinnamate* dengan Desain Faktorial
Lidya Ameliana, Lusia Oktora R.K.S, Zulniar Mahanani
- 395-403 Penggunaan Obat Selama Kehamilan: Tinjauan dari Aspek *Risk and Benefit Ratio*
Fransiska Maria Christianty
- 404-414 Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Streptococcus mutans*
Siti Muslichah, Dian Anggraini, Joko Waluyo

**PENGUNAAN OBAT SELAMA KEHAMILAN: TINJUAN DARI
ASPEK
RISK AND BENEFIT RATIO**

**Fransiska Maria Christianty
Fakultas Farmasi Universitas Jember**

Korespondensi: Fransiska Maria Christianty
Jl. Kalimantan I/2 Kampus Tegal Boto, Jember
Email: fransiska_farmasi@yahoo.co.id HP: 081336690096

Abstract

Pregnant women use medicinal products in order to threat chronic or common complaints during pregnancy, such as nausea-vomiting, pain, constipation and other gastrointestinal disorders. The belief that not to take all drugs during pregnancy to avoid the teratogenic effects is unrealistic. In some clinical cases, without drug therapy, pregnant women with gestational diabetic, asthma, epilepsy, or other chronic diseases may have high risks, as uncontrolled maternal condition may adversely affect both the mother and her fetus. In fact, the treatment using medicinal products is necessary to achieve optimal condition for fetus to growth. However, the drugs, especially the teratogenic ones can cause congenital malformation. Then, it is very important for Pharmacist, as drug information professionals have to know the benefit and risk of medicines used during pregnancy. Finally, many considerations should be taken to minimize or even to prevent the serious fetal or maternal risks..

Keyword : *Pregnancy, Teratogenicity, Congenital Malformation, Risk and Benefit Ratio*

PENDAHULUAN

Studi di beberapa negara menunjukkan bahwa wanita hamil perlu mengonsumsi obat-obatan karena beberapa keluhan, antara lain sakit otot, ketidaknyamanan sistem saluran cerna, flu, infeksi, serta kebutuhan akan suplemen tambahan seperti vitamin.¹ Sebagian besar wanita hamil cenderung masih mengikuti anggapan lama yaitu sebisa mungkin menjauhi penggunaan obat-obatan pada masa kehamilan karena adanya kekhawatiran bahwa obat tersebut akan beresiko terhadap janin, yaitu adanya kecacatan pada janin. Anggapan ini tentunya tidak sepenuhnya benar karena tidak semua obat dapat menyebabkan kecacatan atau kelainan congenital. Bahkan, menurut penelitian yang telah dilakukan, kurang dari 1% malabsorpsi congenital yang terjadi akibat penggunaan obat-obatan yang bersifat teratogen.²

Kondisi klinik tertentu pada ibu hamil, seperti diabetes gestasional, asma, epilepsi, penyakit jantung, dan sebagainya tentunya membutuhkan pengobatan yang regular untuk menjaga kondisi kesehatan ibu hamil dan menciptakan lingkungan yang optimal bagi pertumbuhan dan perkembangan janin. Yang menjadi dilema adalah apabila obat-obatan yang harus dikonsumsi

ternyata beresiko pada janin, atau bersifat teratogen yang dapat menyebabkan kecacatan atau malformasi kongenital bagi janin. Pertimbangan dengan cermat tentunya dibutuhkan sebelum mengambil keputusan terapi yang tepat.

OBAT DAN KEHAMILAN

Penggunaan obat-obatan selama masa kehamilan biasanya digunakan untuk mengatasi penyakit-penyakit kronis seperti diabetes, tuberculosis, penyakit jantung, hipertensi, HIV/AIDS, epilepsi dan lain sebagainya.³ Selain itu, ada pula obat-obatan yang memang diindikasikan khusus untuk mengatasi keluhan-keluhan yang terjadi selama kehamilan, seperti mual-muntah, nyeri, konstipasi, dan sebagainya

Sebelum mengulas lebih jauh tentang obat-obatan yang digunakan selama kehamilan, terlebih dahulu harus diketahui perubahan-perubahan yang terjadi selama kehamilan, antara lain sebagai berikut:⁴

1. Terganggunya absorpsi obat akibat gangguan fungsi pencernaan saat hamil;
2. Peningkatan GFR sehingga mempercepat eliminasi oleh ginjal serta peningkatan metabolisme hepatic

yang menyebabkan penurunan C_{max} dan C_{ss} akibat peningkatan klirens;

3. Kondisi hipalbumin menyebabkan menurunnya jumlah obat yang terikat protein, meningkatkan fraksi obat bebas sehingga meningkatkan ketersediaan obat untuk dieliminasi

Pada kasus penggunaan obat-obatan selama kehamilan, selain mempertimbangkan farmakokinetika ibu hamil, perlu juga dipertimbangkan sifat fisiko-kimia obat, terutama kemampuannya dalam menembus sawar plasenta karena plasenta merupakan perlindungan utama janin dari efek samping obat. Sebagai contoh, adalah bentuk obat bebas dan obat terikat protein. Obat yang terikat protein akan sulit menembus barrier plasenta. Sementara obat dalam bentuk bebas (tidak terikat dengan protein) cenderung mampu menembus barrier plasenta. Besarnya dosis, rute pemberian, serta waktu pemberian turut mempengaruhi keamanan penggunaan obat selama masa kehamilan.⁵

KLASIFIKASI TERATOGENESITAS OBAT

US Food and Drug Administration (FDA) mengklasifikasikan obat terkait kehamilan ke dalam empat (4) golongan⁶:

1. Kategori A, yaitu obat-obatan yang pada pengujian terkontrol tidak beresiko pada janin trimester pertama kehamilan (dan tidak ada laporan kejadian beresiko pada janin trimester selanjutnya)
2. Kategori B, yaitu obat-obatan yang tidak beresiko pada janin hewan coba, tetapi belum ada data pengujian pada wanita hamil.
3. Kategori C, yaitu obat-obatan yang menunjukkan adanya efek buruk pada janin hewan coba, tetapi belum ada data pengujian pada manusia, penggunaan pada manusia hanya dilakukan bila manfaat lebih besar daripada resikonya
4. Kategori D, yaitu obat-obatan yang terbukti beresiko pada janin melalui uji klinik, penggunaan pada manusia hanya dilakukan bila manfaat lebih besar daripada resikonya.
5. Kategori X, yaitu obat-obatan yang menyebabkan abnormalitas pada janin melalui uji klinik, penggunaannya hanya bila manfaat benar-benar jauh lebih besar daripada resikonya.

Berdasarkan klasifikasi tersebut, cenderung akan menimbulkan asumsi bahwa

kategori A adalah yang paling aman, sementara kategori X adalah yang paling berbahaya. Di beberapa negara, klasifikasi FDA yang saat ini ada mulai dirasakan kurang relevan. Sebagai contoh, kontrasepsi adalah termasuk obat dengan kategori X, bukan karena lebih beresiko daripada kategori obat C, tetapi karena memang tidak ada manfaatnya bila digunakan selama kehamilan.⁷ Selain itu juga tidak dilaporkan adanya kejadian malformasi kongenital selama penggunaan obat tersebut, kecuali bila digunakan pada dosis yang relative besar.²

Beberapa negara di Eropa tunduk pada guideline yang dipublikasikan pertama kali oleh EMA (European Medicines Agency) pada Januari 2009, yaitu Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for Post-authorization Data; serta Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling. Sebagai contoh, ada beberapa pernyataan yang dikeluarkan oleh EMA yang disetujui untuk dicantumkan dalam monograf obat, yaitu:

- Berdasarkan pengujian pada manusia (secara spesifik), obat X diduga kuat menyebabkan malformasi kongenital

(secara spesifik) ketika digunakan selama kehamilan

- Obat X tidak boleh digunakan selama kehamilan (pada trimester yang spesifik), kecuali ibu hamil pada kondisi klinik tertentu membutuhkan obat X tersebut
- Sejumlah besar data wanita hamil (antara 300-1000 kehamilan yang terjadi) mengindikasikan tidak ada kejadian malformasi atau toksisitas janin pada penggunaan obat X.
- Efek yang terjadi selama kehamilan tidak ada yang dapat diantisipasi bila pemejanan obat X secara sistemik dapat diabaikan.⁸

Di Canada, sebuah organisasi *non-profit* bernama "Progmedic" yang mempunyai misi menyokong keamanan dan keefektifan penggunaan obat-obatan selama kehamilan.⁹ Organisasi tersebut berawal dari lahirnya aliansi "CaseMed-Pregnancy" yang muncul akibat adanya consensus akan kebutuhan koleksi dan analisa data *fetal safety* pada *post marketing surveillance* di Kanada.¹⁰ Sementara itu, di Hungaria, terdapat HCCSCA (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities) yang memiliki koleksi data pengujian teratogenesitas obat terbesar di Negara

tersebut. Berdasarkan beberapa hasil pengujian yang telah dilakukan, mereka juga menolak klasifikasi oleh FDA.² Begitu pula yang dilakukan oleh Swedia¹¹ dan Australia¹² yang juga memiliki sistem klasifikasi teratogenesitas tersendiri.

Lantas, bagaimana dengan Indonesia? Sampai sejauh ini, Indonesia masih mengacu pada sistem klasifikasi yang telah ditetapkan oleh FDA. Beberapa monograf obat di Indonesia masih menggunakan klasifikasi A,B,C,D, X, dimana kategori A masih dianggap sebagai obat yang paling aman untuk wanita hamil, sedangkan X adalah yang paling tidak aman dan tidak dianjurkan untuk digunakan pada kehamilan.

RISK AND BENEFIT RATIO DARI TERATOGENESITAS OBAT

Beberapa permasalahan terkait teratogenesitas obat dikemukakan oleh Banhidy, et al, 2005 sebagai berikut. Permasalahan pertama adalah kualitas pengujian klinis terkini terkait efek teratogenik obat pada wanita hamil masih sangat kurang sebagaimana konsep trimester pertama yang sudah *outdate*,² sehingga dikembangkanlah kerangka acuan waktu pengujian keteratogenikan obat pada dua pertiga trimester

pertama kehamilan.¹³ Hal ini dikarenakan pada bulan pertama kehamilan, terjadi proses pembentukan embrio. Adanya paparan teratogen akan memunculkan mekanisme *recovery* bila kerusakan yang terjadi masih dalam ambang batas, namun apabila paparan terjadi terus menerus atau kerusakan yang terjadi sangat hebat, maka embrio tidak dapat berkembang, atau biasa disebut "*all or nothing effect*". Jadi, kurang tepat apabila dikatakan bahwa penggunaan obat-obat yang bersifat teratogenik pada masa kehamilan trimester pertama harus dihindari. Selain itu, permasalahan lain yang timbul adalah efek/resiko teratogenik obat yang terlalu dibesar-besarkan, sehingga muncul anggapan sebagian besar wanita hamil untuk menghindari penggunaan obat-obatan selama kehamilan karena kekhawatiran yang berlebihan akan pengaruh buruknya pada janin. Sementara di lain sisi, manfaat pengobatan pada kondisi klinik tertentu sering diabaikan.²

Bagaimanapun, menghindari penggunaan obat-obatan pada kondisi klinik "tertentu" pada masa kehamilan adalah tidak rasional. Dikatakan tertentu di sini karena memang ada beberapa penyakit yang terjadi selama kehamilan yang tidak memerlukan terapi farmakologi, seperti acne dan

psoriasis.² Janin membutuhkan asupan gizi dan kondisi lingkungan yang optimal untuk pertumbuhan dan perkembangannya di dalam rahim, dan hal tersebut hanya bisa diperoleh bila kondisi ibu juga baik. Wanita hamil yang berada dalam kondisi sakit bila tidak segera ditangani dapat beresiko buruk pada janin. Beberapa contoh kasus yang bisa menjadi pertimbangan :

1. Diabetes gestasional, merupakan kasus yang umum terjadi pada wanita hamil akibat perubahan fisiologis tubuh. Apabila kadar gula darah tidak dikontrol dengan baik, maka akan sangat beresiko pada ibu hamil maupun pada janin (diabetic embriopati).¹⁴ Di sisi lain, penggunaan antidiabetes oral merupakan kontraindikasi karena obat tersebut akan menembus plasenta, menyebabkan *fetal hyperinsulinsm* dan peningkatan resiko *neonatal hypoglycemia*. Namun, melalui sederet penelitian yang panjang, akhirnya digunakanlah gliburid sebagai solusi pengobatan diabetes gestasional karena tidak ditemukannya kejadian malformasi pada pengujian in-vitro.¹³
2. Pada wanita hamil yang mengidap asma, memerlukan pengobatan yang tepat untuk mencegah memburuknya asma sehingga dapat menyebabkan hipoksemia pada ibu yang tentunya dapat berefek pada oksigenasi janin yang tidak adekuat.¹⁵ Selain bronkodilator, kortikosteroid diperlukan sebagai upaya penanganan asma. Belum ada laporan kejadian malformasi kongenital akibat penggunaan kortikosteroid inhalasi. Kortikosteroid oral selama kehamilan meningkatkan risiko preeklampsia, kelahiran prematur dan berat bayi lahir rendah. Bagaimanapun juga, mengingat pengaruh serangan asma berat bagi ibu dan janin, penggunaan kortikosteroid oral tetap diindikasikan secara klinis selama kehamilan.¹⁶
3. Epilepsi merupakan kelainan neurologik yang dapat mengakibatkan munculnya bangkitan secara tiba-tiba dan bersifat kambuhan. Wanita hamil yang mengidap penyakit tersebut, membutuhkan tata laksana yang adekuat dan diupayakan tanpa beresiko baik terhadap ibu dan bayi. Di lain pihak, hampir semua obat antiepilepsi bersifat teratogenik. Obat-obat epilepsi berikut ini menyebabkan malformasi bila digunakan pada kehamilan, antara lain trimetadion

(50%), fenitoin (30%), sodium valproat (1,2%), karbamazepin (0,5-1%), fenobarbital (0,6%).¹⁷ Resiko yang akan dialami janin bila terjadi bangkitan pada ibu bisa jadi akan sama besar dengan resiko malformasi kongenital akibat penggunaan obat anti epilepsi. Namun, mengingat resiko pada wanita epilepsi yang hamil lebih besar dari pada wanita normal yang hamil, maka pengobatan tetap dilakukan dengan prinsip pengobatan yang sama dengan pasien tidak hamil.¹⁸

Setelah melihat beberapa kasus di atas, sangatlah penting bagi profesi kesehatan untuk mengetahui *risk and benefit* dari obat-obatan yang akan digunakan pada kondisi klinis tertentu saat kehamilan. Berbagai pertimbangan diperlukan untuk meminimalisir, bahkan bila memungkinkan untuk menghilangkan resiko baik pada ibu maupun pada janin yang dikandungnya, sehingga pada akhirnya dapat diambil suatu keputusan yang tepat.

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penggunaan obat-obatan selama

kehamilan dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut:

1. Hindari penggunaan obat-obatan, utamanya pada kasus *self-limiting disease* atau *non life threatening disease* yang terjadi selama kehamilan dan pada kasus lainnya lakukan *treatment* non-farmakologi bila masih memungkinkan.
2. Bila penyakit tersebut harus diobati, bila memungkinkan hindari penggunaan obat-obat yang bersifat teratogenik. Lebih diutamakan obat-obatan yang non-teratogenik (klasifikasi disesuaikan dengan guideline yang ada di masing-masing negara).
3. Bila penggunaan obat non teratogenik tidak memungkinkan, untuk menghindari malformasi kongenital dilakukan modifikasi penggunaan obat teratogenik terhadap waktu pemberian (yakni pada bulan pertama kehamilan, dan setelah melewati trimester pertama kehamilan), dosis pemberian (diupayakan dosis rendah), jangka waktu pemberian (singkat lebih diutamakan), rute pemberian (hindari rute sistemik).
4. Bila langkah di atas belum memungkinkan, obat tetap harus diberikan secara regular, utamanya pada kasus *life threatening disease*, tetap gunakan obat

meski bersifat teratogenik tersebut dan pantau kondisi janin pada bulan kedua dan ketiga kehamilan. Pertimbangan *risk and benefit ratios* sangat diperlukan pada tahap ini.

5. Pada akhirnya, bila selama penggunaan obat teratogenik tersebut diketahui bahwa janin mengalami malformasi kongenital, maka keputusan yang "cepat" dan "tepat" perlu dipertimbangkan demi kebaikan bersama.

DAFTAR PUSTAKA

- Crowter, C. and Henry, A. The MAP Study: Patterns of Medication Use during and Prior to Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000. 40(2):165-72
- Banhidy, Lowry, and Czeizel. Risk and Benefit of Drug Use During Pregnancy. *Int.J.Med.Sci.* 2005. 2(3):100-106
- Zein, Umar. Penyakit-penyakit yang Mempengaruhi Kehamilan dan Persalinan. Edisi Kedua. Medan: USU Press. 2008
- Loebstein, Lalkin, and Koren. Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance. *J.Clin.Pharmacokinetis.* 1997. 33(5):328-343
- Gondo, H.K. Penggunaan Antibiotika pada Kehamilan. *Wijaya Kusuma.* 2007. 1(1): 57-6
- Adapted from: FDA Consumer magazine. Volume 35, Number 3, May-June 2001.
- <http://www.perinatology.com/Archive/FDA%20CAT.htm> (September 28, 2012).
- Witkop CT. New Prescription Drug Labeling Regulations and the Demise of "the Letter". *Obstet Gynecol.* 2009. 114(3):502-3.
- European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use (London, July 24,2008).
- http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003307 (3 September, 2012).
- Knoppert. D. Safety and Efficacy of Drugs in Pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011. 18(3): e506-e512.
- Davis, D. Drugs in Pregnancy-The Issue for 2010. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 17(3): e331-e335.
- FASS (Swedish System of Approved Drugs). *Classification of Medical Products for Use During Pregnancy and Lactation: The Swedish System.* Stockholm: Drug Information Ltd. 1993.
- Australian Drug Evaluation Committee. *Medicines in Pregnancy: An Australian Categorization of Risk.* Canberra, Australia: AGPS. 1992.
- Koren, MacLeod, and Davis. Drugs in Pregnancy: Acknowledging Challenges – Finding Solutions. *Can J. Clin Pharmacol.* 2007. 14(1):e2-e4.

Nielsen GL, Norgaard B, Puho E, et al. Risk of Specific Congenital Abnormalities in Offspring of Women with Diabetes. *Diabet Medicine*. 2005. 22: 693-696.

Subijanto, A.A. Review: Keanekaragaman Genetik HLA-DR dan Variasi Kerentanan terhadap Penyakit Asma; Tinjauan Khusus pada Asma dalam Kehamilan. *Biodiversitas*. 2008. 9(3): 237-243.

Nelson C, Piercy. Asthma in Pregnancy. in : Respiratory Diseases in Pregnancy-1. *Thorax*. 2001.56:325-328.

Japardi, I. *Epilepsi pada Kehamilan*. Medan: USU Digital Library. 2002.

Yerby MS. *Pregnancy and Teratogenesis in Woman and Epilepsy*. 1991. JohnWiley & Sons, p. 163-181.