

# OBAT PADA WANITA HAMIL DAN MENYUSUI

**dr Qathrunnada Djam'an, MSi Med**

- I. Efek Obat pada Janin**
- II. Pengaruh Kehamilan pada Absorpsi, Distribusi dan Eliminasi Obat**
- III. Terapi Obat pada Masalah Medik Umum Selama Kehamilan**
- IV. Menyusui**

**Obat-obat pada kehamilan dapat dipandang dari dua sudut :**

- 1. Efek obat pada janin**
- 2. Efek kehamilan pada obat**

# **I. Efek Obat pada Janin**

**Obat dapat mempengaruhi perkembangan janin pada tiga stadium terpisah :**

- 1. Periode Fertilisasi dan Implantasi  
konsepsi sampai  $\pm$  17 hari masa gestasi**
- 2. Organo genesis : Hari ke 18 – 55**
- 3. Pertumbuhan dan Perkembangan :  
hari ke 56 dst**

# **Periode Fertilisasi dan Implantasi**

**Obat yang diberikan pada periode ini jelas menyebabkan keguguran pada stadium yang sangat dini, dan stadium subklinis Oleh karena itu sangat sedikit yang diketahui tentang obat yang mempengaruhi proses ini pada manusia**

# **Periode Organo Genesis**

**Embrio yang sedang berkembang sangat peka terhadap efek teratogenik obat.**

**Teratogen adalah setiap zat (virus, racun dari lingkungan atau obat) yang mengakibatkan deformitas (kecacatan).**

## **Hal yang harus difahami terkait sifat teratogenik obat :**

- 1. Teratogenesis pada manusia sulit diperkirakan dari penelitian pada hewan karena variasi spesies yang besar**

**Misal : Talidomid**

- 2. Deformitas kongenital yang serius ditemukan pada 1-2% bayi  
Oleh karena itu obat disebut teratogenik jika efeknya sering, luar biasa dan atau serius**

## **Tabel : Obat yang bersifat teratogenik**

<b><u>Obat</u></b>	<b><u>Deformitas</u></b>
<b>Danazol</b>	<b>Virilisasi pada janin perempuan</b>
<b>Litium</b>	<b>Jantung (kompleks Ebstein)</b>
<b>Fenitoin</b>	<b>Kraniofasial; Ekstremitas</b>
<b>Karbamazepin</b>	<b>Kraniofasial; Ekstremitas</b>
<b>Primidon</b>	<b>Sumbing wajah, Jantung</b>
<b>Asam retinoat</b>	<b>SSP</b>
<b>Natrium valproat</b>	<b>Tabung syaraf</b>
<b>Stilbestrol</b>	<b>Adenokarsinoma vagina pada masa remaja</b>
<b>Warfarin</b>	<b>Defek multipel, Chondrodysplasia punggata</b>

**Pertumbuhan dan Perkembangan Struktur-struktur tubuh yang utama telah dibentuk pada stadium ini.**

**Perkembangan dan fungsi selanjutnya dapat dipengaruhi oleh :**

- 1. Obat-obat anti tiroid melewati plasenta  
➔ Hipotiroidisme janin dan neonatus**
- 2. Tetracyclin :  
menghambat pertumbuhan tulang dan membuat gigi berubah warna**
- 3. Obat-obat dengan potensi ketergantungan, misal ; Benzodiazepin, Opiat, Dextropropoxiphen ➔ gejala putus obat pada neonatus**

# **Obat yang diberikan pada akhir masa kehamilan**

- 1. Aspirin dalam dosis analgetik → perdarahan pada neonatus**
- 2. Indometasin (mungkin Aspirin dosis tinggi → penutupan prematur ductus Arteriosus → hipertensi paru**
- 3. Obat depresan SSP (Opiat dan Benzodiazepin → Hipotensi, depresi pernafasan, Hipotermia pada neonatus**

## II. Pengaruh Kehamilan pada Absorbsi, Distribusi dan Eliminasi Obat

**Absorbsi :**

- Terjadi **↓** motilitas GI pada akhir kehamilan  
→ absorbsi obat-obat yang kurang larut **↑**  
(Digoxin)
- Waktu pengosongan lambung dan intestinal memanjang → **C<sub>max</sub> ↓**,  
**T<sub>max</sub> memanjang**
- Waktu transit intestinal memanjang  
→ **AUC ↑**, **Bioavailabilitas ↑**
- Keasaman lambung **↓**  
(pH lambung **↑**)
- Absorbsi obat-obat yang mengalami metabolisme dalam dinding usus **↓** (CPZ)

# Distribusi

Volume plasma dan volume cairan ekstraseluler Ibu hamil bertambah  $\pm 50\%$  sebelum trimester terakhir.

Hal ini mengurangi kadar mantap obat-obat dengan volume distribusi yang kecil

**Perubahan-perubahan pada trimester terakhir**

- **Konsentrasi plasma albumin**    
**protein binding** , **fraksi obat bebas** , **klirens obat** 

**Albumin serum ↓ 20%**

**$\alpha$ 1 Glikoprotein asam ↗ ± 40%**

**Pada eklampsi albumin serum ↓ 40%**

**$\alpha$ 1 Glikoprotein asam ↗ 100%**

**Ini berarti fraksi bebas obat yang bersifat asam dapat sangat bertambah dan yang bersifat basa sangat berkurang pada trimester terakhir**

**Diazepam, Penitoin, Na valproat →  
fraksi bebas yang ↗ sig dalam trimester  
terakhir**

# **METABOLISME**

- **Klirens obat dihati ditentukan oleh :**
  - **Ikatan protein**
  - **Aktivitas enzim hati**
  - **Kecepatan aliran darah ke hati**
- **Estrogen dan progesteron → mempengaruhi metabolisme hati :**
  - \* **Metabolisme obat seperti fenitoin ↗**
  - \* **↘ eliminasi hepatic obat seperti teofilin dan kafein**
- **Hepatic blood flow ↘**

# Eliminasi

**Aliran plasma ginjal dua kali lebih banyak pada akhir kehamilan.**

**Misal ; Clearens Ampicillin jadi 2 x lipat dan dosisnya juga harus digandakan untuk infeksi sistemik (tidak berlaku untuk infeksi Traktus Urinarius**

**Sistem oxidase fungsi campuran mikrosom hati mengalami induksi pada kehamilan, akibat progesteron yang  $\uparrow$  dalam sirkulasi**

**Keadaan ini ↗ clearans obat yang mengalami metabolisme pada jalur ini**

**Terbukti konsentrasi keadaan mantap obat-obat anti konvulsi Na valproat, Fenitoin, Karbamazepin dan Fenobarbital ↘ sig secara Klinis pada trimester II & III**

**Dosis obat dinaikan selama kehamilan dengan pengawasan ketat**

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI  
TRANSFER OBAT MELALUI  
PLASENTA  
DAN  
EFEK OBAT TERHADAP JANIN**

- Sifat fisikokimia obat
- Kecepatan obat melewati plasenta dan jumlah obat yang sampai ke janin
- Lamanya paparan obat
- Karakteristik distribusi obat pada berbagai jaringan janin
- Tahapan perkembangan plasenta dan janin ketika terpapar obat

# **Transfer obat dari maternal ke janin → Difusi.**

**Dipengaruhi oleh :**

- **Kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasi obat**
- **Ukuran/berat molekul (BM) obat**
- **Transporter plasenta**
- **Ikatan protein**
- **Metabolisme obat oleh plasenta dan janin**

# **KELARUTAN DALAM LEMAK DAN DERAJAT IONISASI OBAT**

- **Nonionized, lipofilik → cepat dan mudah lewat**
- **Ionized, sedikit larut lemak → sulit lewat**
- **Tiopental, lipofilik → cepat melewati plasenta & dapat menyebabkan sedasi / apneu pada bayi yg baru lahir**
- **Suksinilkolin, derajat ionisasinya ↗, lambat melewati plasenta, konsentrasi di janin sangat rendah**

# **BERAT MOLEKUL (BM) OBAT**

**250 - 500 mudah menembus plasenta**

**500 - 1000 lebih sulit >**

**1000 sangat sulit**

## **IKATAN PROTEIN**

- **Ikatan Protein tinggi menyebabkan obat sulit melewati plasenta**
- **Ikatan protein yang tinggi dan BM obat besar seperti heparin, insulin → tidak dapat melewati plasenta.**
- **Namun, obat yang sangat larut lemak, akan berdifusi secara cepat, tidak dipengaruhi ikatan Protein.**

# **TRANSPORTER PLASENTA**

- **Transporter P-glycoprotein :**  
**memompa kembali sejumlah obat ke sirkulasi maternal, misalnya obat kanker (vinblastine, doxorubicin), protease inhibitor**  
**→ kadarnya rendah di janin.**
- **Glyburide tidak terukur di darah umbilikal, karena di efluks dari sirkulasi janin**

# **METABOLISME OBAT OLEH PLASENTA DAN JANIN**

**Ada 2 mekanisme.**

**Yang melindungi janin dari obat yang ada di sirkulasi ibu :**

- 1. Plasenta : barrier semipermeable, tempat metabolisme beberapa obat yang lewat**

**2. Obat yang masuk ke sirkulasi janin melalui v. Umbilikalis → 40-60% mengalir ke liver janin, sebagian besar dimetabolisme**

**Namun harus diperhatikan, hasil metabolit beberapa obat mungkin saja > aktif → dapat mempengaruhi janin**

# **III. Terapi Obat pada Masalah Medik Umum selama Kehamilan**

## **Infeksi**

**Infeksi Saluran Kemih sering terjadi pada Kehamilan.**

- Golongan Penicillin : Tidak teratogenik**
- Nitrofurantoin :**
  - tidak bahaya pada janin**
  - mual**
- Tetracyclin : kontraindikasi pada kehamilan**

- **Kotrimoksazol :**
  - harus dihindari
  - awal kehamilan Trimetoprim →
    - . Reduksi ekstremitas
    - . Sumbing palatum
  - Akhir kehamilan Sulfonamid dapat melewati placenta dan menggeser bilirubin dari tempat pengikatan protein pada neonatus
- **Aminoglikosid :**
  - kerusakan N VIII janin
- **Sefalosporin, Metronidazol → tidak menunjukkan adanya kerusakan janin**

## **- Kloramfenikol :**

- dapat menyebabkan kolaps kardiovaskuler pada neonatus**
- sebaiknya tidak digunakan pada akhir masa kehamilan**

## **TBC**

**INH, Etambutol → cacat janin (-)**

**Rifampisin → deformitas janin**

**harus dihindari pada trimester I**

**Streptomisin → gangguan pendengaran  
tidak boleh digunakan**

# DM

**Kehamilan pada DM → mortalitas perinatal  
2 x lipat**

**Bayi yang hidup rentan terhadap :**

- respiratory distress syndrome**
- hipoglikemia**
- hipokalsemia**
- ikterus**

**Tujuan terapi DM pada kehamilan :**

**mempertahankan konsentrasi glukosa  
darah preprandial 3-6 mmol/liter  
(55-110 mg/100ml)**

## **DM Gestasional**

**Terjadi intoleransi glukosa ringan selama Kehamilan → cukup dengan pembatasan KH**

**Jika gagal, dipakai Insulin**

**Insulin yang dipakai adalah campuran kerja ringan dan sedang**

**Kebutuhan insulin sering meningkat sejak sekitar minggu ke 15 sampai minggu ke 30 kehamilan dan tetap konstan sampai persalinan.**

**Kemudian menurun cepat ketingkat sebelum hamil**

**Oleh karena itu pemantauan glukosa darah tiap hari mutlak dilakukan**

# Asma

**Asma yang tidak terkontrol ↗ mortalitas perinatal. Hipoksia maternal dan Alkalosis respiratorik merupakan penyebab utama terjadinya gawat janin pada kehamilan penderita Asma.**

**Teofilin, Salbutamol sprej dan Steroid, aman pada semua stadium kehamilan**

**Bronkospasme dan abnormalitas gas darah harus dikendalikan dan dihindari**

# Epilepsi

## Masalah Utama :

- Kemungkinan teratogenisitas yang berhubungan dengan obat antikonvulsi
- Perlunya pemantauan kadar terapi obat untuk mengendalikan kejang

Timbulnya malformasi kongenital pada anak dari ibu hamil yang menderita epilepsi  $\pm 6\%$

(3x lebih tinggi daripada populasi umum)

Sebagian besar disebabkan oleh obat antikonvulsi berupa sumbing palatum dan

Penyakit jantung kongenital

**Obat-obat Troksidon,  
Fenitoin,  
Fenobarbital, hampir pasti  
bersifat teratogenik**

# **Penatalaksanaan penderita epilepsi yang hamil**

- 1. Penatalaksanaan harus dimulai sebelum konsepsi :**
  - a. Jika seorang wanita telah bebas kejang selama 2-3 tahun, pertimbangkan untuk menghentikan pengobatan secara perlahan-lahan**
  - b. Tidak dibenarkan mengganti suatu obat misal; dari Fenobarbital atau Fenitoin dengan obat yang lain.**

- 2. Rundingkan kemungkinan cacat lahir**
- 3. Tidak ada gunanya mengganti pengobatan jika seorang wanita datang setelah 8-9 mgg pertama kehamilan, karena kerusakan yang timbul mungkin sudah terjadi.**
- 4. Skanning tepat waktu sekitar 18 mgg, dapat mendeteksi kerusakan struktural utama.**

**Perubahan Farmakokinetik yang menyertai kehamilan secara klinis dalam pengobatan Epilepsi.**

**Konsentrasi obat anti konvulsi cenderung turun selama hamil. Oleh karena itu pemantauan konsentrasi diperlukan dengan interval bulanan selama hamil**

**Pada masa nifas kinetik kembali normal dalam 5-10 hari → pantau lagi untuk penyesuaian dosis**

**Terjadi supresi faktor-faktor pembekuan,  
tergantung vitamin K yang di induksi oleh  
Obat**

**Jadi ibu yang mendapat antikonvulsi dan  
bayi yang baru dilahirkannya harus di beri  
Vitamin K 20 mg/hr selama 2 mgg terakhir  
masa kehamilan**

# Hipertensi

**Hipertensi pada ibu hamil merupakan penyebab utama kematian janin.**

**Obat anti hipertensi yang dipakai yaitu**

- Metildopa (paling banyak digunakan) menurunkan tekanan darah dan mengurangi angka abortus trimester ke 2 pada hipertensi esensial, tetapi tidak mempengaruhi keadaan janin pada hipertensi yang muncul dalam kehamilan. Obat ini tidak teratogenik**

**Beta-blocker juga tidak teratogenik**

**Hidralazin juga sering dipakai untuk melengkapi obat-obat diatas**

**Diuretik dihindari dalam penatalaksanaan hipertensi selama kehamilan.**

# Hipertiroidisme

**Karbimazol melewati plasenta dan ditemukan dalam ASI**

**Beberapa pendekatan yang dianjurkan :**

- 1. Pemakaian Karbimazol menjelang akhir kehamilan dalam dosis paling rendah yang yang dapat mengontrol hipertiroidisme**
- 2. Pemberian beta blocker saja untuk meredakan gejala sampai pengobatan lain dapat diberikan setelah persalinan.**
- 3. Tiroidektomi partial jika keadaan ini di diagnosis dalam trimester I**

## **IV. Menyusui**

**Faktor-faktor yang menentukan perpindahan obat ke dalam ASI = faktor yang mempengaruhi distribusi obat pada umumnya**

**Obat akan masuk ke dalam ASI, tetapi karena konsentrasinya telah berkurang akibat distribusi dalam seluruh tubuh ibu, maka Jumlah obat yang sebenarnya diterima bayi yang disusui, secara klinis tidak signifikan**

# **Obat yang dapat diberikan dengan aman pada Ibu menyusui**

**Penicillin, Sefalosforin**

**Teofilin, Salbutamol via inhaler, Prednisolon**

**Valproat, Karbamazepin, Fenitoin.**

**Beta-blocker, Metildopa, Hidralazin.**

**Warfarin, Heparin.**

**Haloperidol, Chlorpromazin**

**Anti depresan trisiklik**

**Oral Kontra Sepsi dengan dosis estrogen rendah tidak mempengaruhi ASI atau bayi**

# **Obat yang harus dihindari pada Ibu menyusui**

**Sulfonamid, Kloramfenikol, Isoniazid,  
Tetracyclin**

**Analgetik narkotik,  
Benzodiazepin**

**Litium**

**Obat anti Tiroid, Jodium Radio Aktif**

**Fenindion**

**Obat anti neoplastik**