

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kehamilan**

##### **2.1.1. Definisi Kehamilan**

Menurut Federasi Obstetri Ginekologi Internasional, kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari *spermatozoa dan ovum* dan dilanjutkan dengan nidasi atau implantasi (Yulistiana, 2015: 81). Manuaba, 2012, mengemukakan kehamilan adalah proses mata rantai yang bersinambungan dan terdiri dari ovulasi, migrasi spermatozoa dan ovum, konsepsi dan pertumbuhan zigot, nidasi (implantasi) pada uterus, pembentukan placenta dan tumbuh kembang hasil konsepsi sampai aterm (Sholichah, Nanik, 2017: 79-80). Manuaba (2010) mengemukakan lama kehamilan berlangsung sampai persalinan aterm (cukup bulan) yaitu sekitar 280 sampai 300 hari (Kumalasari. 2015: 1).

Kehamilan merupakan proses pengembangan dari satu atau lebih keturunan, yang dikenal sebagai embrio atau janin, dalam rahim seorang wanita (Sears & Sears, 2013). Menurut U.S. *Departement Of Veteran Affairs and Departement of defense* (2014), kehamilan merupakan suatu fenomena yang meliputi proses konsepsi (pembuahan), nidasi, pertumbuhan dan perkembangan embrio menuju fetus serta ditandai dengan perubahan anatomi, fisiologi, dan hormonal. Kehamilan memiliki tiga periode trimester, dengan tiap trimester berkaitan dengan perkembangan spesifik dari fetus (janin). Usia hamil normal berkisar 42 minggu, namun jika bayi telah lahir sebelum akhir dari minggu ke-37 maka dapat dikatakan premature. Berikut 3 periode trimester dalam kehamilan (University of California San Fransisco Medical Center, 2015)

- a. Trimester Pertama (0-13 minggu)  
Merupakan periode semester yang paling penting dalam perkembangan janin. Struktur tubuh dan sistem organ sedang berkembang dalam periode ini. Pada periode ini, resiko keguguran dan cacat lahir paling banyak terjadi (Katzung, et al., 2012). Tubuh ibu yang mengandung juga mengalami perubahan menjadi besar dan mulainya timbul gejala kehamilan seperti mual, muntah, lelah, nyeri payudara, dan sering buang air kecil (University of California San Fransisco Medical Center, 2015)
- b. Trimester Kedua (14-26 minggu)  
Merupakan periode emas karena gejala yang tidak menyenangkan pada awal masa kehamilan menghilang. Wanita hamil umumnya mengalami penurunan mual, pola tidur yang cukup baik dan meningkatnya energi tubuh diperiode ini. Selanjutnya pada minggu ke-16 dan minggu ke-20, terjadi pergerakan dari janin untuk pertama kalinya (University of California San Fransisco Medical Center, 2015)
- c. Trimester Ketiga (27-40 minggu)  
Merupakan periode akhir kehamilan dimana akan timbul gejala fisik seperti sesak nafas, inkontinensia urin, varises dan masalah tidur. Gejala ini timbul akibat peningkatan ukuran Rahim yang mengembang menjelang kelahiran (University of California San Fransisco Medical Center, 2015).

### **2.1.2 Proses Kehamilan**

Proses pembuahan satu sel telur yang bersatu dengan sel sperma dan hasilnya akan terbentuk zigot merupakan proses pendahuluan dalam kehamilan. Zigot mulai membelah diri dari satu sel menjadi dua sel, dari dua sel menjadi empat sel hingga terbentuk tiga puluh dua sel. Hari

keempat dimulai dengan pembentukan segumpal sel dari zigot atau blastokista yang sudah siap untuk menempel/nidasi pada lapisan dalam rongga rahim (endometrium). Kehamilan terjadi sejak dimulainya proses nidasi pada endometrium ini. Kemudian pada hari ketujuh gumpalan tersebut sudah tersusun menjadi lapisan sel yang mengelilingi suatu ruangan yang berisi sekelompok sel di bagian dalamnya. Sebagian besar wanita mengalami proses kehamilan dalam waktu sekitar 40 minggu (280 hari) dan tidak lebih dari 43 minggu (300 hari). Kehamilan yang berlangsung antara 20 minggu hingga 38 minggu disebut kehamilan kurang bulan, sedangkan untuk kehamilan yang berlangsung lebih dari 42 minggu disebut kehamilan lebih bulan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006).

Usia gestasi merupakan lamanya kehamilan dihitung dari hari pertama menstruasi terakhir dengan waktu sekitar 2 minggu sebelum terjadinya ovulasi dan fertilisasi. Pada usia gestasi dari fertilisasi hingga 10 minggu, konseptus disebut embrio dan pada usia gestasi dari 10 minggu sampai lahir, konseptus disebut janin (fetus). Periode embrionik berlangsung selama konseptus masih disebut embrio dan berakhir setelah kehamilan berusia 10 minggu dengan panjang embrio sekitar 4 mm. periode fetus yaitu periode saat konseptus disebut janin (fetus) yang ditandai oleh pertumbuhan dan pematangan struktur yang terbentuk selama periode sebelumnya atau embrionik (Norwitz & Schorge, 2008).

### **2.1.3 Tahap Perkembangan Janin**

Kehamilan yang berlangsung selama 9 bulan digolongkan menjadi 3 periode yang dinamakan trimester dan masing-masing trimester lamanya 3 bulan. Masing-masing trimester ditandai dengan berbagai tahapan perkembangan janin seiring dengan perubahan gejala yang dialami oleh ibunya (UBM Medica, 2012).

Berikut merupakan tahap-tahap perkembangan janin dari bulan ke bulan menurut MIMS Bidan (2012) dan Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik DEPKES RI (2006) yang ditunjukkan pada tabel 2.1.

**Tabel 2.1** Tahap-tahap perkembangan janin

Bulan ke-	Keterangan
I (0-4 minggu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bakal janin mengalami bentuk fisik diantaranya zigot yang kemudian membelah diri menjadi puluhan sel dan pada akhirnya bakal janin tersebut berbentuk seperti “koma”.</li> <li>- Mulai terjadi pembentukan otak, jantung, medulla spinalis, dan cikal bakal wajah janin.</li> <li>- Panjang badan <math>\pm</math> 2 mm.</li> </ul>
II (4-8 minggu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menuju usia ke-6 minggu, tulang punggung dan sistem saraf mulai berkembang.</li> <li>- Tonjolan jantung yang telah terbentuk dalam rongga dada mulai berdenyut pada usia kehamilan 4-5 minggu dan sudah mampu memompa darah ke seluruh tubuh embrio.</li> <li>- Terjadi perkembangan pada tulang wajah, bola mata dan warna mata.</li> <li>- Jari tangan dan jari kaki janin dapat dikenali.</li> </ul>
III (8-12 minggu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Merupakan tahap utama perkembangan janin.</li> <li>- Minggu ke-9 mulut dan hidung janin saat ini sudah terbentuk dan terlihat jelas.</li> </ul>

- Janin sudah bisa membuka dan menutup mulutnya serta mulai berlatih melakukan gerakan menghisap dan menelan.
  - Berat janin bertambah hingga 65 g dan panjangnya 10 cm.
  - Tungkai dan lengan terus tumbuh dan panjang janin 39 mm.
  - Minggu ke-10, bagian luar telinga janin sudah tampak.
  - Kuku jari tangan sudah terbentuk dan sudah mampu menekuk tangannya menjadi setengah kepalan.
  - Bagian luar alat kelaminnya sudah terbentuk.
  - Dagu, dan kelopak mata janin telah terbentuk jelas.
- IV (12-16 minggu)
- Lengan, pergelangan dan jari-jarinya sudah dapat ditebuk dan mengepal.
  - Bobotnya sekitar 285 g.
  - Panjang tungkal janin melebihi panjang lengan.
  - Paru-paru mulai berkembang dan denyut jantung sudah dapat terdengar melalui USG.
  - Tumbuh rambut di kelopak mata, alis dan kulit kepala (mulai memiliki warna).
- V (6-20 minggu)
- Gigi susu dan tunas gigi sudah berkembang di dalam gusinya.
  - Hampir seluruh sistem di dalam tubuh sudah mulai menjalankan tugasnya termasuk sistem saraf.

- Janin sudah dapat mengisap ibu jarinya dan memberikan respon terhadap suara ibunya.
  - Indera pengecapan mulai berkembang dan janin mampu membedakan rasa manis dan pahit.
  - Sel darah putih sudah terbentuk, kulit janin pun sudah menebal dan tidak tembus cahaya.
  - Bobotnya sekitar 425 g dan panjangnya 30 cm.
  - Kelopak mata janin dapat membuka dan menutup, jantungnya berdetak 150 kali per menit.
- VI (20-24 minggu)
- Otot-otot tubuhnya semakin kuat, bobot janin sekitar 150 g
  - Tulang-tulang janin sudah bertambah keras
  - Organ organ genital mengalami perkembangan.
  - Lubang hidung sudah terbuka dan janin mampu melakukan gerakan pernapasan.
  - Janin sudah memiliki pola tidur.
  - Tubuh janin masih nampak kurus namun sudah proporsional dengan ukuran kepalanya.
- VII (24-28 minggu)
- Lapisan lemak di bawah kulit mulai terbentuk, rambut kepala mulai berkembang, kelopak mata terbuka, dan otak menjadi semakin aktif.
  - Kulit dan tubuh janin yang kurus akan tampak berisi.

- Janin dapat mendengar dan mengenali suara ibunya.
  - Paru-paru dan otaknya belum berkembang sempurna namun saraf dan jaringannya sudah berfungsi.
  - Panjang sekitar 43 cm dengan bobot 2 kg.
- VIII (28-32 minggu)
- Bakal bayi mulai memproduksi hormon kortison yang membantu menyempurnakan pembentukan paru-paru agar siap bernafas saat dilahirkan.
  - Di akhir bulan, kepala janin umumnya sudah benar-benar masuk ke rongga panggul dan siap untuk dilahirkan.
  - Tubuh janin sudah terbentuk sempurna dan mampu melihat cahaya di luar perut ibunya dan mengedipkan mata.
  - Pada usia 33 minggu, kuku jari tangannya tumbuh sempurna.
  - Beratnya 2,75 kg dengan panjang sekitar 45-50 cm.
- IX (36 minggu)
- Pada bulan ini normalnya bayi berada di posisi siap untuk lahir.
  - Usus sudah mulai terisi mikonium yang akan dikeluarkan dalam waktu dua hari sesudah ia lahir.
  - *Vernix* yang melindungi kulitnya dari cairan amnion mulai larut.
  - Janin di usia 39 minggu sudah dapat menjalankan fungsi tubuhnya sendiri,
-

termasuk bernapas, mengisap dan menelan dengan baik.

- Bobotnya sekitar 3 kg dan panjangnya sekitar 50 cm.
- 

## **2.2 Obat dan Kehamilan**

### **2.2.1 Hubungan Obat dengan Kehamilan**

Penggunaan obat-obatan pada ibu hamil dapat memberikan risiko yang besar terhadap janin yang dikandungnya. Sebagian besar obat dapat melalui plasenta sehingga janin yang telah dilindungi oleh selaput ketuban dan plasenta terpapar dari pengaruh lingkungan luar dan kemungkinan resiko dari efek samping yang terjadi sangat besar kemungkinannya (Sary, 2009; UBM Medica, 2012). Obat yang dapat melalui plasenta dan mengakibatkan cacat bawaan pada janin disebut obat yang bersifat teratogenik (Gunatilake & Patil, 2013).

Faktor-faktor yang dapat memengaruhi obat untuk menembus plasenta dan menyebabkan efek atau resiko terhadap janin yaitu (1) sifat fisikokimia obat; (2) kecepatan obat menembus plasma dan jumlah obat yang dapat mencapai janin; (3) lama pajanan/paparan ke obat. (4) karakteristik distribusi di berbagai jaringan pada janin; (5) tahap perkembangan janin dan plasenta pada saat terpapar obat; dan (6) efek obat-obat yang digunakan dalam kombinasi (Katzung, et al., 2012).

### **2.2.2 Farmakokinetika Obat pada Kehamilan**

Perubahan fisiologi yang terjadi selama kehamilan memengaruhi farmakokinetika obat (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Selama kehamilan, absorpsi obat mengalami perubahan akibat terjadinya penurunan pengosongan lambung dan sekresi asam lambung, penurunan motilitas usus, dan meningkatnya volume tidal paru yang dapat memengaruhi absorpsi obat inhalasi. Volume distribusi pun berubah

selama kehamilan dengan meningkatnya volume plasma sebanyak 40%, jumlah total air dalam tubuh meningkat sebanyak 7-8 liter, dan lemak tubuh yang meningkatnya sebanyak 20-40%. Perubahan volume distribusi pun dipengaruhi oleh menurunnya konsentrasi albumin dan peningkatan asam lemak bebas serta nilai lipoprotein. Akibatnya, tingkat sebagian besar obat terikat ke protein plasma lebih rendah selama kehamilan dan menyebabkan peningkatan kadar obat bebas. Proses metabolisme dan eliminasi juga mengalami perubahan selama kehamilan yang dipengaruhi oleh kadar hormon steroid yang tinggi sehingga memengaruhi metabolisme senyawa di hati dan laju filtrasi glomerulus yang meningkat 50-60% meningkatkan bersihan senyawa lain oleh ginjal (Norwitz & Schorge, 2008).

Perubahan yang meliputi meningkatnya volume cairan tubuh misalnya peningkatan volume darah hingga 50% dan curah jantung hingga 30%. Aliran darah ginjal akan meningkat 50% di akhir trimester pertama dan aliran darah ke rahim mencapai puncaknya di akhir kehamilan yaitu mencapai 600-700 ml/menit. Peningkatan volume cairan tubuh tersebut akan terdistribusi 60% di plasenta, janin atau cairan amnionik, serta 40% di jaringan ibu (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Volume cairan tubuh yang mengalami perubahan menyebabkan kadar puncak obat-obat di serum menurun, terutama senyawa yang terdistribusi di air dan obat yang memiliki volume distribusi yang rendah. Cairan tubuh yang meningkat menyebabkan kadar albumin akibat pengenceran albumin serum (hipoalbuminemia) sehingga terjadi penurunan tingkat suatu obat terikat ke protein plasma. Steroid dan hormon yang dilepas plasenta serta obat-obat lain yang ikatan protein plasmanya tinggi akan menjadi lebih banyak dalam bentuk bebas, namun bertambahnya kadar obat dalam bentuk bebas menyebabkan bertambahnya kecepatan metabolisme obat tersebut (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006; Dipiro et al., 2008; Blackburn, 2013).

### 2.2.2.1 Perpindahan Obat Menembus Plasenta

Plasenta merupakan organ perpindahan substansi, seperti obat, dari ibu ke janinya. Perpindahan sebagian besar obat dari sirkulasi ibu hamil ke sirkulasi janin berlangsung secara difusi sederhana (Dipiro, et al., 2008). Perpindahan secara difusi sederhana ini dipengaruhi oleh konsentrasi obat di darah ibu serta aliran darah plasenta (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Perpindahan obat menembus plasenta dipengaruhi hal-hal dibawah ini.

#### a. Kelarutan dalam lemak

Perpindahan obat menembus plasenta dipengaruhi oleh kelarutan dalam lemak. Obat lipofilik akan mudah berdifusi menembus plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi janin. Contohnya, yaitu obat tiopental yang sering digunakan pada persalinan sesar. Obat ini sangat mudah menembus plasenta dan memberikan efek sedasi pada neonates (Katzung, et al., 2012).

#### b. Ikatan Protein

Faktor lain yang mempengaruhi perpindahan obat menembus plasenta adalah ikatan obat dengan protein plasma. Tingkat keterikatan obat dengan protein plasma menentukan kecepatan pemindahan dan jumlah yang dipindahkan. Namun, bila suatu obat bersifat sangat larut dalam lemak akibatnya ikatan protein tidak memiliki pengaruh yang besar, misalnya beberapa gas anestetik. Hal ini dikarenakan obat yang lipofilik sangat cepat berdifusi menembus plasenta dan lebih dipengaruhi oleh aliran darah plasenta (Katzung, et al., 2012). Jika obat kurang larut dalam lemak dan terionisasi, maka perpindahannya akan lambat dan dapat dihambat oleh pengikatan dengan protein plasma. Perbedaan pengikatan protein maternal dan fetal juga penting, misalnya sulfonamid, barbiturat, dan fenitoin, yang pengikatan

proteinnya lebih tinggi di plasma ibu dibandingkan dengan pengikatan protein di plasma janin. Sebaliknya, kokain yang merupakan basa lemah, memiliki kelarutan dalam lemak yang tinggi, berat molekul rendah (305 Da) dan ikatan protein plasma rendah (8-10%) akan mudah terdistribusi ke janin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006; Katzung, et al., 2012).

c. Ukuran Molekul

Berat molekul obat menentukan laju transfer dan jumlah obat yang dipindahkan menembus plasenta. Obat dengan berat molekul 250-500 Da dengan mudah menembus plasenta. Hal ini juga bergantung dalam kelarutan obat tersebut dalam lemak dan tingkat ionisasi. Obat dengan berat molekul 500-1000 Da akan lebih sulit menembus plasenta dan yang berat molekulnya lebih dari 1000 kurang dapat menembus plasenta (Katzung, et al., 2012). Heparin dan insulin dapat dengan aman diberikan kepada ibu hamil karena merupakan obat yang tidak dapat menembus plasenta akibat berat molekulnya sangat besar (lebih dari 1000 Da) (Dipiro, et al., 2008; Norwitz & Schorge, 2008).

d. Derajat Ionisasi

Darah ibu memiliki pH 7,4 dan Ph darah janin 7,3 sehingga obat basa lemah dengan pKa di atas 7,4 akan lebih terionisasi di kompartemen janin, menyebabkan terperangkapnya ion, sehingga terdapat kadar yang lebih tinggi di janin (Katzung, et al., 2012). Obat yang mudah menembus plasenta umumnya tidak terionisasi, sehingga untuk obat yang derajat ionisasinya tinggi akan sulit menembus plasenta. Contoh obatnya suksinil kolin dan tubokurarin yang digunakan pada seksio sesaria merupakan obat yang memiliki derajat ionisasi yang tinggi sehingga sulit menembus plasenta dan kadarnya di janin rendah. Selain itu,

salisilat dapat menjadi contoh lain yang memperlihatkan pengaruh kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasi. Zat ini hampir semua terion pada pH tubuh akan tetapi mudah melewati plasenta. Hal ini disebabkan oleh tingginya kelarutan dalam lemak dari sebagian kecil salisilat yang tidak terion (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006).

#### 2.2.2.2 Metabolisme Obat di Plasenta dan di janin

Menurut Katzung *et al.*, (2012) terdapat dua mekanisme yang ikut melindungi janin dari obat didalam sirkulasi ibu yaitu sebagai berikut.

1. Plasenta berperan sebagai sawar semipermeabel dan sebagai tempat metabolisme beberapa obat yang melewatinya. Beberapa jenis reaksi oksidasi senyawa aromatik (misal. Hidroksilasi, N-dealkilasi, demetilasi) terbukti berlangsung di plasenta. Ada kemungkinan bahwa kapasitas metabolik plasenta menyebabkan terbentuknya metabolit yang toksik. Oleh karena itu, plasenta dapat meningkatkan toksisitas obat.
2. Obat-obat yang telah menembus plasenta akan memasuki sirkulasi janin melalui vena umbilikal. Sekitar 40-60% darah vena umbilikal akan masuk ke hati janin, sisanya akan melewati hati langsung masuk ke sirkulasi umum janin. Obat yang masuk ke hati mungkin mengalami metabolisme parsial sebelum masuk ke hati janin. Obat yang terdapat di arteri umbilikal (yang kembali ke plasenta) mungkin dialihkan melalui plasenta yang kembali ke vena umbilikal dan masuk lagi ke hati.

### 2.2.3 Farmakodinamika Obat pada Kehamilan

#### 2.2.3.1 Efek Obat pada Ibu Hamil

Efek obat pada jaringan reproduksi, payudara, dan uterus pada ibu hamil kadang dipengaruhi oleh hormon dari sistem endokrin sesuai

tahapan kehamilan. Efek obat pada jaringan ibu hamil lainnya (jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat, dsb.) tidak mengalami perubahan bermakna saat kehamilan walaupun terjadi perubahan bermakna pada fisiologisnya seperti curah jantung, aliran darah ginjal, dan sebagainya. Perubahan tersebut dapat menyebabkan wanita hamil membutuhkan obat yang tidak dibutuhkan pada saat tidak hamil. Contohnya insulin untuk mengontrol kadar gula darah yang dibutuhkan akibat diabetes gestasional ataupun glikosida jantung dan diuretik yang dibutuhkan karena adanya peningkatan beban jantung saat hamil (Katzung, et al., 2012).

#### 2.2.3.2 Efek Terapeutik Obat pada Janin

Efek terapeutik dari obat yang diberikan kepada wanita hamil dengan sasaran untuk pengobatan janin telah berkembang pesat dalam penelitiannya walaupun belum diketahui mekanismenya secara jelas (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Salah satu contohnya yaitu kortikosteroid yang digunakan untuk pematangan paru janin bila ada persalinan prematur atau kurang bulan. Selain itu, obat antiaritmia yang diberikan kepada ibu hamil juga terbukti efektif pada serangkaian kasus untuk mengobati aritmia jantung janin meskipun belum ada studi terkontrol terkait efektifitasnya. Pemberian zidovudin kepada ibu hamil akan mengurangi resiko penularan HIV dari ibu ke janinnya sebesar dua pertiga dan pemakaian kombinasi tiga antiretrovirus dapat menghilangkan penularan janin hampir seluruhnya (Katzung, et al., 2012).

#### 2.2.3.3 Efek Toksik Obat pada Janin yang Dapat Diperkirakan

Ketergantungan pada fetus (janin) dan neonatus dapat ditimbulkan karena pemakaian kronik opioid oleh ibu. Hal itu dapat bermanifestasi setelah lahir sebagai sindrom lucut neonates (*neonatal withdrawal syndrome*). Suatu toksisitas janin yang lebih

sedikit diketahui yaitu toksisitas akibat pemakaian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang dapat menyebabkan kerusakan irreversible pada ginjal janin. Efek Toksik pada janin juga dapat muncul belakangan, seperti janin perempuan yang terpapar dietilstilbesterol beresiko tinggi mengalami adenokarsinoma vagina setelah pubertas (Katzung, et al., 2012).

#### 2.2.3.4 Kerja Obat Teratogen

Penggunaan obat pada saat perkembangan janin dapat memengaruhi struktur janin pada saat terpapar (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Teratogenik adalah perkembangan janin yang abnormal secara struktural maupun fungsional (Norwitz & Schorage, 2008). Talidomid adalah contoh obat yang dapat mempengaruhi pembentukan ekstremitas meskipun pajanannya berlangsung singkat. Risiko fokomelia talidomid terjadi selama minggu keempat sampai kedelapan gestasi karena pada saat inilah lengan dan tungkai terbentuk (Katzung, et al., 2012).

Mekanisme dan berbagai obat yang bersifat teratogen belum dapat dipahami dan mungkin disebabkan oleh beberapa faktor berikut, yaitu (1) obat dapat bekerja langsung pada jaringan ibu dengan pengaruh tidak langsung pada jaringan janin; (2) obat dapat mengganggu pengaliran nutrient atau oksigen melalui plasenta sehingga berefek pada jaringan janin, (3) obat dapat berefek langsung pada proses diferensiasi di jaringan janin yang sedang tumbuh, contohnya analog vitamin A (isotritenoin, etretinat) yang merupakan teratogen kuat dan berkaitan dengan perubahan proses normal diferensiasi serta terpajannya janin dengan senyawa teratogen secara terus-menerus dapat menimbulkan efek kumulatif atau dapat memengaruhi beberapa organ yang sedang dalam berbagai tahap perkembangan (Katzung, et al., 2012; Direktorat

Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Berikut contoh obat yang digunakan dan memiliki efek teratogenik pada janin dalam tabel 2.2 (Katzung, et al., 2012; UBM Medica, 2012; Cunningham, et al., 2014).

**Tabel 2.2** Contoh obat-obat dengan efek teratogenik pada janin

Obat	Risiko Trimester	Pada	Efek
Androgen	1,2,3		Maskulisasi janin perempuan
Asam Valproat	1,2,3		Cacat tabung saraf, sumbing, kelainan tulang, serta hambatan perkembangan
Estrogen	1		Karsinoma vagina, kelainan urogenital, dan penurunan fertilitas pada janin perempuan, serta peningkatan risiko hipospadia pada janin laki-laki
Fenilefrin	1,3		Malformasi pada trimester ketiga dapat menyebabkan hipoksia dan bradikardi

Fenitoin	1,2,3	Sindrom hidantoin janin
Glibenklamid	3	Kemungkinan terjadi hipoglikemia neonates
Isotretinoin	1,2,3	Risiko sangat tinggi bagi malformasi SSP, wajah, telinga, dan organ lain.
Karbamazepin	1	Sindrom hidantoin janin dan spina bifida
Kaptopril	1,2,3	Kerusakkan ginjal, gangguan tekanan darah janin, menyebabkan kelainan pada tulang tengkorak janin dan oligohidramnion
Ketorolak	3	Gangguan duktus arteriosus pada janin dan kemungkinan hipertensi pulmonal persisten pada neonates

Klorpropramid	3	Kemungkinan terjadi hipoglikemia neonates
Talidomid	1	Fokomelia

---

#### 2.2.4 Kategori Keamanan Obat dalam Kehamilan

Obat digunakan oleh lebih dari setengah pasien hamil serta prevalensi penggunaannya pun semakin meningkat. Obat-obat yang umumnya digunakan yaitu antiemetik, antasid, antihistamin, analgesik, antimikroba, diuretik, hipnosis, serta tranquilizer. Meskipun terjadi kecenderungan pemakaian obat-obatan, namun pedoman berbasis bukti yang kuat untuk menentukan keamanan dan efikasi obat dalam kehamilan masih kurang (Gunatilake & Patil, 2013). Kategori keamanan obat dalam kehamilan menurut kategori *Us Food and Drug Administration* (FDA). Untuk produk-produk yang tidak memiliki kategori kehamilan, tidak dicantumkan keterangan mengenai keamanan obat dalam kehamilan, pada monograf produk ditandai dengan simbol. Semua preparat topikal tidak memiliki kategori kehamilan karena absorpsi sistemik pada obat golongan ini umumnya sedikit kecuali bila digunakan pada area tubuh yang luas dan terus menerus (UBM Medica, 2012).

Berdasarkan Katzung, *et al.*, (2012), berikut merupakan kategori keamanan obat dalam kehamilan yang telah diklasifikasikan oleh *US Food and Drug Administration* (FDA), yaitu:

1. Kategori A, yaitu studi terkontrol pada wanita tidak menunjukkan adanya risiko pada janin (fetus) dalam kehamilan trimester pertama (dan tidak ada bukti risiko pada trimester-trimester berikutnya) dan memiliki kemungkinan yang kecil untuk membahayakan janin.
2. Kategori B, yaitu studi pada sistem reproduksi hewan coba tidak memperlihatkan adanya risiko bagi janin tetapi tidak ada studi terkontrol

- pada wanita hamil, atau studi terhadap sistem reproduksi hewan coba memperlihatkan adanya efek samping (selain penurunan fertilitas) yang tidak dikonfirmasi oleh studi terkontrol pada wanita hamil trimester pertama (dan tidak ada bukti risiko pada trimester-trimester berikutnya).
3. Kategori C, yaitu studi pada hewan coba menunjukkan adanya efek samping pada janin (teratogenik atau embriosidal atau lainnya) dan tidak terdapat studi terkontrol pada wanita, atau belum ada studi terkontrol pada wanita dan hewan coba. Obat seharusnya diberikan jika besarnya manfaat melebihi risikonya terhadap janin.
  4. Kategori D, yaitu terdapat bukti positif mengenai risiko terhadap janin, tetapi manfaat dari penggunaannya pada wanita hamil mungkin masih dapat ditoleransi meskipun terdapat risiko itu (mis, jika obat tersebut diperlukan dalam situasi yang mengancam jiwa atau untuk penyakit serius ketika obat yang lebih aman tidak digunakan atau tidak efektif).
  5. Kategori X, yaitu studi pada hewan coba atau manusia telah membuktikan adanya kelainan janin atau terdapat bukti risiko janin dari pengalaman pada manusia ataupun keduanya, dan risiko pemberian obat pada wanita hamil jelas lebih besar daripada kemungkinan manfaat apapun yang diharapkan. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita yang sedang atau kemungkinan menjadi hamil.

Sistem FDA untuk potensi teratogenik ini merupakan suatu upaya untuk menghitung risiko teratogenik dari A (aman) hingga X (jelas memiliki risiko teratogenik pada manusia). Sistem ini dikritik karena dianggap tidak akurat dan tidak praktis. Contohnya yaitu beberapa obat di label "X" meskipun banyak terdapat data keamanan pada manusia (mis. kontrasepsi oral) (Katzung et al., 2012). Pada bulan maret 2014 FDA mempublikasikan *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling* atau yang disebut *Pregnancy and Lactation Labelling Rule* (PLLR) yang akan menggantikan dan

menghilangkan kategori huruf keamanan obat dalam kehamilan yaitu A, B, C, D, dan X (*Food and Drug Administration*, 2014).

## 2.3 *Off-Label*

### 2.3.1 Definisi *Off-Label*

*Off-label* merupakan istilah yang digunakan dalam penggunaan obat diluar ketentuan dari izin edarnya dalam hal indikasi, usia, kontraindikasi, rute, dan dosis (Stafford, 2008). Obat dalam peresepan maupun obat *over-the-counter* dapat digunakan secara *off-label*. Penggunaan obat *off-label* umumnya legal kecuali melanggar pedoman atau etik atau regulasi keamanan, namun penggunaan ini memiliki risiko dalam kesehatan dan perbedaan dalam tanggung jawab hukum (*Food and Drug Administration*, 2014).

Penggunaan obat *off-label* umumnya ditemukan terutama obat generik yang tidak memiliki sponsor sehingga penggunaan dapat meluas dan insentif yang diperlukan pun terbatas untuk melakukan uji klinis dalam menghasilkan data tambahan untuk lembaga persetujuan memperluas indikasi obat secara eksklusif (Radley Finkelstein, & Stafford, 2006). Sponsor merupakan entitas yang memegang pemeriksaan mengenai aplikasi obat baru dan bertanggung jawab untuk memulai pemeriksaan mengenai aplikasi obat baru dan bertanggung jawab untuk memulai pemeriksaan mengenai aplikasi obat baru dan bertanggung jawab untuk memulai pemeriksaan klinis. Sponsor harus memberikan bukti substansial kepada badan pemberi izin edar terkait efikasi dan keamanan, jika bukti yang diberikan dianggap tidak cukup atau sponsor tidak menyerahkan bukti, maka tidak ada indikasi yang ditambahkan sehingga memicu meluasnya penggunaan *off-label* (*Food and Drug Administration*, 2014, *American Academy of Pediatrics*, 2014). Di Indonesia, badan pemberi izin edar yang mengatur seluruh persetujuan mengenai data regulasi keamanan dan efikasi obat untuk penggunaannya adalah Badan Pengawas Obat dan

Makanan Republik Indonesia (BPOM) sehingga penggunaan obat yang *off-label* di Indonesia terkait dengan kesesuaiannya dengan data informasi produk yang tertera dari BPOM (Purba, 2007; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2008).

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

### **2.3.2 Kategori Off-Label**

Penggunaan obat *off-label* atau penggunaan diluar ketentuan izin dan informasi yang tertera didasarkan oleh berbagai alasan medis. Alasan penggunaan obat yang termasuk *off-label* oleh praktisi kesehatan dinyatakan dalam lima katagori *off-label* yaitu *off-label* indikasi, *off-label* kontraindikasi, *off-label* usia, *off-label* rute pemberian, dan *off-label* dosis (NSW *Thearapeutic Advisory Group*, 2003, Purba, 2007).

#### **2.3.2.1 Off-Label Indikasi**

*Off-label* indikasi merupakan katagori untuk penggunaan obat di luar ketentuan indikasi yang telah disetujui atau diberi izin yang tertera dalam informasi produk (NSW *Therapeutic Advisory Group*, 2003). Contoh obat yang termasuk kategori ini adalah misoprostol yang merupakan analog prostaglandin E1 sintetis yang telah disahkan oleh FDA sejak tahun 1985 untuk pengobatan ulkus peptikum akibat pemakaian NSAID. Di Indonesia, misoprostol

sudah banyak digunakan dalam bidang obstetri. Penggunaan misoprostol untuk obstetri tidak diindikasikan dalam kemasan obat (Depkes RI, 2008).

#### 2.3.2.2 *Off-Label* Kontraindikasi

Kategori *off-label* kontraindikasi didefinisikan sebagai kategori untuk obat yang diberikan kepada pasien yang mengalami kontraindikasi dengan obat tersebut (Pratiwi, et al., 2013). Contoh obat yang dikategorikan *off-label* kontraindikasi yaitu obat antidiabetes sulfonilurea pada kehamilan trimester 3 dikarenakan dalam penggunaannya kemungkinan terjadi hipoglikemia neonatus (UBM Medica, 2012).

#### 2.3.2.3 *Off-label* Usia

Obat dikategorikan sebagai obat *off-label* usia jika digunakan di luar ketentuan rentang usia yang telah tercantum pada izin penjualan atau izin edar (Shah, et al., 2009). Contoh obat yang digunakan *off-label* usia adalah valasiklovir yang digunakan pada anak dengan usia di bawah dua belas tahun namun kenyataannya informasi produk valasiklovir menyatakan keamanan dan keefektifan pada anak-anak belum diketahui (NSW Therapeutic Advisory Group, 2003).

#### 2.3.2.4 *Off-label* Rute Pemberian

Dalam kategori ini, obat diberikan melalui rute pemberian yang tidak sesuai dengan rute pemberian yang tertera pada izin edar. Contoh obat dalam kategori ini adalah diazepam injeksi yang diadministrasikan secara rektal dalam pengobatan status epileptikus, asetilsistein cair untuk inhalasi yang diadministrasikan secara oral untuk proteksi renal (NSW Therapeutic Advisory Group, 2003), dan obat suntik vitamin K yang diberikan secara oral kepada bayi baru lahir untuk menghindari penyakit yang memiliki manifestasi pendarahan (Purba, 2007).

#### 2.3.2.5 *Off-Label* Dosis

Obat dikategorikan *off-label* dosis jika dosis yang diberikan kepada pasien tidak sesuai dengan yang tercantum pada izin penjualan atau izin edar. Dosis merupakan informasi yang penting dalam manajemen pengobatan karena profil farmakokinetika dan farmakodinamika setiap individu berbeda-beda dipengaruhi oleh faktor sosio-demografinya. Contoh obat *off-label* dosis yaitu ipratropium bromide *nebulizer* yang diberikan izin untuk penggunaan sehingga tiga kali sehari namun digunakan lebih dari tiga kali (Purba, 2007; NSW Therapeutic Advisory Group, 2003).

#### 2.3.3 Obat *Off-Label* Pada Masa Hamil

Penggunaan obat-obatan dengan studi yang kurang memadai dan terkendali terkait data farmakokinetik, farmakodinamik serta efek samping terutama efek teratogenik untuk menentukan efikasi dan keamanan penggunaan suatu obat pada wanita hamil didefinisikan sebagai penggunaan obat-obat *off-label* (Alliance for the Improvement of Maternity Services, 2001). Penggunaan obat *off-label* Pada wanita hamil umumnya dipicu oleh efek terapeutik suatu obat yang dapat diterapkan pada indikasi lain sesuai dengan penelitian yang dilakukan namun belum cukup bukti mengenai kemungkinan adanya efek teratogenik sehingga belum disetujui penggunaannya (Phillip, et al., 2003). Berikut ini adalah daftar beberapa obat yang sudah digunakan *off-label* dalam penanganan kehamilan maupun persalinan dalam tabel 2.3 (Loughlin & Generali, 2006; Alliance for the Improvement of Maternity Services, 2013; UMB Medica, 2012).

**Tabel 2.3** Contoh obat-obat yang digunakan *off-label* pada kehamilan

Nama Generik	Katagori <i>Off-Label</i>	Keterangan
Misoprostol	<i>Off-Label</i> Indikasi	Misoprostol telah disetujui penggunaannya untuk mencegah ulkus lambung akibat pemakaian obat anti inflamasi non steroid. Namun, pada kehamilan obat ini dimanfaatkan untuk aborsi efektif, indukasi persalinan, serta untuk evakuasi uterus dalam kasus kematian janin intrauterine.
Simvastatin	<i>Off-Label</i> Kontraindikasi	Simvastatin tidak direkomendasikan penggunaannya pada kehamilan terkait dengan cacat lahir, mengurangi sintesis kolesterol yang dapat memengaruhi perkembangan janin.
Levonorgestrel Estradiol	Etinil <i>Off-Label</i> Indikasi	Levonorgestrel-Etinil Estradiol merupakan

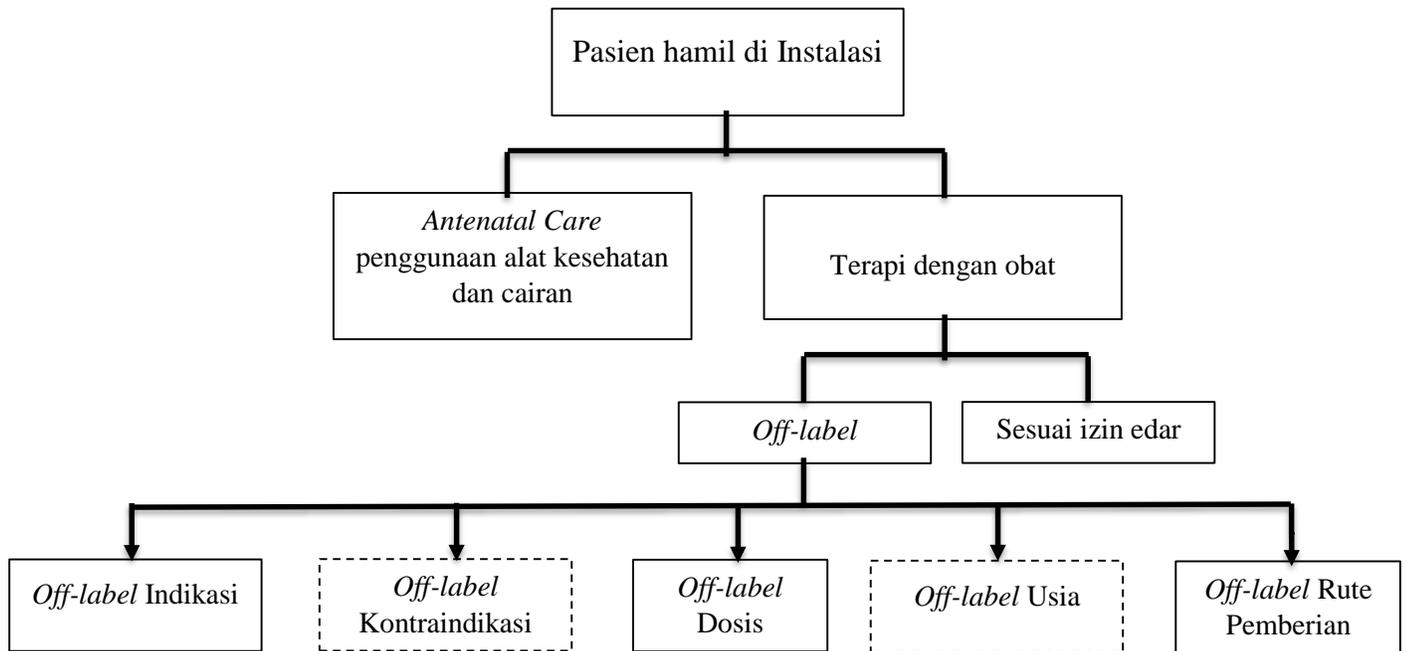
		<p>obat golongan kontracepsi oral untuk mengontrol kehamilan, tetapi pada kehamilan digunakan untuk mengobati endometriosis</p>
Glibenklamid	<p><i>Off-Label</i> Kontraindikasi</p>	<p>Glibenklamid yang merupakan obat diabetes golongan sulfonilurea tidak direkomendasikan penggunaannya saat hamil terutama pada trimester 3 dikarenakan dalam penggunaannya kemungkinan terjadi hipoglikemia neonates.</p>
Kaptopril	<p><i>Off-Label</i> Kontraindikasi</p>	<p>Kaptopril tidak dianjurkan penggunaannya pada saat kehamilan karena dapat menyebabkan gangguan tekanan darah janin, kerusakan yang signifikan dan ireversibel pada ginjal</p>

---

janin, kelainan tulang  
tengkorak dan  
oligohidramnion

---

## 2.4 Kerangka Konsep



Keterangan: ↓ : Arah Alir Penelitian

⋯ : Tidak Teliti

□ : Diteliti

Pada Studi Literatur Pola Penggunaan Obat *Off-Label* Pada Pasien Obstetri dan Ginekologi