

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Farmakovigilans

2.1.1 Definisi

Farmakovigilans adalah ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, penilaian, pemantauan, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Kata "*pharmacovigilance*" berasal dari (obat dalam bahasa Yunani) dan *vigilare* (awasi / pantau dalam bahasa Latin). Farmakovigilans pada dasarnya menargetkan keamanan obat-obatan. Pada akhirnya, farmakovigilans berkaitan dengan mengidentifikasi bahaya yang terkait dengan produk farmasi dan dengan meminimalkan risiko bahaya yang pasien dapat hadapi (WHO, 2012).

Farmakovigilans mempelajari mengenai keamanan dan efektivitas obat untuk meminimalkan risiko yang mungkin terjadi terkait dengan penggunaan obat-obatan. farmakovigilans telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring tantangan baru yang dihadapinya. Dengan cepatnya penyebaran informasi di seluruh dunia, akses yang semakin mudah ke berbagai produk obat dan meningkatnya harapan publik terhadap jaminan keamanan penggunaan obat, dibutuhkan perencanaan strategis yang cermat untuk memenuhi tantangan ini (Kumar, 2013).

Farmakovigilans dapat digambarkan sebagai proses yang meliputi langkah-langkah berikut:

- a) Mengumpulkan informasi tentang sifat, karakteristik klinis, dan efek samping dari obat.
- b) Mendokumentasikan dan menganalisis data efek samping yang dikumpulkan untuk mendeteksi hubungan antara obat dan efek samping yang tidak diinginkan.

- c) Menentukan tindakan perbaikan untuk menghilangkan (atau meminimalkan) bahaya yang ditimbulkan oleh efek obat yang merugikan, dan
- d) Memantau dampak dari tindakan perbaikan (Kumar, 2017).

Disamping dari kegunaannya yang dapat mengobati maupun mengurangi rasa sakit yang diakibatkan oleh penyakit, obat memiliki resiko efek samping obat yang tidak diinginkan yang merupakan penyebab utama penyakit dan kematian (Santoro *et al*, 2017.) Efek samping obat yang tidak diinginkan/ *Adverse Drug Reactions* (ADRs) oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai respon terhadap obat yang tidak diinginkan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (Sharma, 2014).

Untuk meminimalkan risiko efek samping obat yang tidak diinginkan, sistem farmakovigilans telah dibentuk untuk terus memantau dari segi keselamatan. Sistem pengaturan ini dirancang untuk mendeteksi perubahan dalam keseimbangan asas manfaat risiko obat yang menjadi jelas selama penggunaan klinis rutin di masyarakat. Saat sinyal keamanan dievaluasi dan dikonfirmasi bahwa menunjukkan adanya sinyal bahaya, tindakan pengaturan yang tepat akan segera diambil untuk meminimalkan risiko, seperti merubah obat yang digunakan, pembatasan dosis, atau kontraindikasi (Goedecke, 2018).

2.1.2 Metode Pelaporan

Sumber data termasuk uji klinis dan non-klinis, literatur ilmiah, studi pharmacoepidemiologic, dan sistem pelaporan spontan. Sistem pelaporan farmakovigilans terutama bergantung pada pembentukan dan deteksi sinyal yaitu komunikasi *adverse drug reaction* (ADR) atau *adverse drug event* (ADE) yang dibuat oleh pasien, produsen, atau penyedia layanan kesehatan ke pusat PV (*Pharmacovigilance*) yang sesuai. Pelaporan ADR yang tidak diminta atau spontan merupakan landasan pembuatan data dalam keamanan

dan pengawasan obat pasca pemasaran. Namun, penelitian menunjukkan bahwa pelaporan spontan bukan metode yang cukup komprehensif untuk menghasilkan data yang diperlukan untuk membuat kesimpulan kuantitatif tentang keamanan obat-obatan dalam jangka panjang (Ndagije *et al*, 2015).

Ada tiga metode utama pelaporan ADR dan informasi keamanan obat. Yang pertama adalah pelaporan spontaneous. Dua lainnya adalah metode surveilans aktif, yaitu: pemantauan kejadian *cohort* (CEM) dan pelaporan spontan yang ditargetkan (TSR)

a). Spontan

Sistem pelaporan spontan adalah tulang punggung utama farmakovigilans yang digunakan untuk membuat hipotesis tentang potensi bahaya obat-obatan yang perlu evaluasi lebih lanjut. Sistem pelaporan spontan mengatur dan mengendalikan keamanan obat-obatan. Sistem ini diterapkan dalam pengumpulan informasi pasca-pemasaran mengenai keamanan obat dan identifikasi sinyal keamanan. Akibatnya, sistem ini digunakan dalam identifikasi sinyal ADR obat-obatan yang baru di pasarkan, obat-obatan yang jarang penggunaannya, dan obat-obatan untuk pengobatan penyakit yang serius. Pelaporan spontan sangat membantu dalam mengidentifikasi reaksi yang sangat langka atau yang tidak dapat terdeteksi selama periode singkat dari uji klinis. Sistem ini memudahkan dokter, pasien dan apoteker untuk melaporkan adanya dugaan ADR ke pusat farmakovigilans. Pusat farmakovigilans mengumpulkan semua laporan ini dan memberi tahu regulator tentang ADR. Dengan metode ini, kita dapat memantau semua obat selama beredar di pasaran (Najafi *et al*, 2018).

b). *Cohort event monitoring* (CEM)

CEM adalah studi kohort prospektif, observasional (non intervensional), yang dilakukan pada awal fase pascapemasaran obat baru. Metode ini dirancang untuk menangkap semua reaksi yang tidak diingkan yang terjadi pada kelompok pasien tertentu (kelompok) yang

terpapar obat spesifik yang baru dipasarkan selama praktik klinis rutin. Informasi demografis dan informasi medis tentang status penyakit pasien, status kehamilan, riwayat medis masa lalu, penggunaan obat-obatan dan gejala yang muncul dikumpulkan. Peristiwa medis baru (perubahan dalam kondisi klinis, gejala baru atau diagnosis, atau perubahan signifikan dalam parameter laboratorium) yang terjadi selama periode pembandingan yang ditetapkan sebelum memulai pengobatan yang dipantau juga dicatat pada inisiasi pengobatan. Pasien kemudian ditindaklanjuti setelah interval yang ditentukan (tinjauan pengobatan) untuk mencatat setiap efek samping baru yang dimulai setelah memulai pengobatan dengan obat yang dipantau, terlepas dari apakah obat itu diduga telah menyebabkan kejadian tersebut atau tidak. Informasi ini dikirim ke Pusat Pharmacovigilance Nasional (NC), di mana setiap peristiwa yang dilaporkan dinilai untuk kualitas untuk menentukan kemungkinan bahwa peristiwa tersebut disebabkan oleh obat yang dipantau, berdasarkan sistem penilaian kausalitas WHO Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) (Suku *et al*, 2015).

c) *Targeted Spontaneous Reporting*

Target spontaneous reporting (TSR) adalah metodologi yang mirip dengan pelaporan spontan, tetapi melibatkan kelompok pasien yang terdefinisi dengan baik di mana profesional kesehatan sedang mencari ADRs tertentu. TSR adalah metode surveilans aktif dalam kelompok populasi yang terdefinisi dengan baik, sedangkan pelaporan spontan adalah metode pasif surveilans yang digunakan dalam populasi yang tidak terdefinisi. Sehingga, TSR lebih spesifik dan intens terhadap sumber daya dibandingkan pelaporan spontan. Namun, TSR menghasilkan data pelaporan dengan standar yang lebih tinggi. Metode TSR telah menunjukkan potensi kuat di negara berpenghasilan rendah dan menengah untuk pemantauan keamanan obat dalam jangka waktu yang lama pada populasi dengan beban penyakit spesifik, seperti HIV dan TB (Mehta *et al*, 2014).

Program pemantauan dan pelaporan ADR dapat memberikan manfaat berikut :

- a) Melayani informasi tentang kualitas dan keamanan produk farmasi.
- b) Rencana manajemen risiko.
- c) Mencegah efek samping yang dapat diprediksi dan membantu dalam mengukur insiden terjadinya ADR.
- d) Menginstruksikan tim kesehatan, pasien, apoteker dan perawat tentang efek obat yang merugikan dan menciptakan kesadaran mengenai ADR (Sowmyanarayan *et al*, 2018.) Tantangan yang dihadapi dalam pemantauan dan pelaporan ADR.
- e) Deteksi Sinyal Dengan peningkatan jumlah data yang melonjak, batasan yang semakin menonjol muncul sehubungan dengan deteksi sinyal manual. Ada kebutuhan mendesak untuk menyadari bahwa deteksi sinyal berbasis komputer diperlukan secara efektif dengan memanfaatkan sejumlah besar data dalam database nasional. Pengawasan Aktif Produk Farmasi Pasca Pemasaran memperkuat penelitian tentang efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh obat; pendekatan yang efektif harus diambil untuk mengintegrasikan sumber daya kerjasama antara rumah sakit dan lembaga penelitian.
- f) Sistem Pharmacovigilance untuk Obat Tradisional Cina Spesifisitas TCM (*Tradisional Chinese Medicine*) dan faktor risiko yang mempengaruhi keamanan TCM, komposisi yang beragam, asal tanaman yang berbeda dan nama obat yang tidak seragam biasanya merupakan tantangan besar bagi *Pharmacovigilance* dalam TCM.
- g) Komunikasi, Pelatihan, dan Berbagi Informasi Dengan wilayah teritorial yang luas dan populasi yang besar, komunikasi dan pembelajaran bersama harus difasilitasi antara lembaga pemantauan melalui pelatihan, berbagi pengalaman dan

kolaborasi penelitian untuk meningkatkan tingkat kemampuan Pharmacovigilance secara keseluruhan (Zhang *et al*, 2014.)

Metode yang saat ini digunakan dalam farmakovigilans perlu mengoptimalkan penggunaan informasi yang dilaporkan dari pasien. Untuk membuat sebagian besar informasi dari pasien, sistem yang kami gunakan untuk mengumpulkan, mengkode dan merekam informasi yang dilaporkan pasien dan metodologi yang diterapkan untuk deteksi sinyal dan penilaian perlu dikembangkan lebih lanjut, seperti bentuk khusus pasien, pengembangan tingkat keparahan penilaian dan evolusi struktur database dan metode deteksi sinyal diterapkan (Linda *et al*, 2016). Sehingga peran mendasar dari pusat farmakovigilans adalah untuk mengumpulkan dan memproses data mengenai ADR dan untuk mendukung dalam identifikasi reaksi efek samping obat yang tidak diinginkan. Tindakan pusat berfungsi untuk mengurangi risiko yang terkait dengan penggunaan obat, meningkatkan kualitas hidup pasien, dan meminimalkan biaya kesehatan (Lobo *et al*, 2013).

Untuk mencapai efek yang diinginkan, intervensi regulasi diharapkan dapat mengarah pada perubahan dalam pengetahuan, sikap, individu (pasien, konsumen, profesional kesehatan) dan organisasi. Mengukur dampak intervensi farmakovigilans merupakan suatu tantangan karena pengobatan dan gejala penyakit sering kali tumpang tindih, dengan kemungkinan adanya jeda waktu yang signifikan hingga efek klinis dapat terlihat. Hal ini juga dapat menjadi sulit ketika mengevaluasi keputusan yang berkaitan dengan produk yang penggunaannya rendah dengan hasil klinis potensial yang jarang terjadi atau bahkan beberapa intervensi terjadi secara bersamaan. (Laporte JR, 2016).

Untuk mengatasi kesenjangan pengetahuan mengenai farmakovigilans dalam masyarakat global, Komite Penaksiran Risiko Obat-obatan farmakovigilans di Eropa atau *European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) diadopsi pada

tahun 2016. Ini merupakan sebuah strategi yang bertujuan untuk menilai apakah farmakovigilans telah mencapai tujuan yang direncanakan dan untuk mengidentifikasi di area mana kinerja dapat ditingkatkan (EMA, 2017). Seperti disebutkan sebelumnya, sistem pelaporan ADR sukarela memiliki berbagai keterbatasan. Alternatif menyeluruh adalah sistem pengawasan aktif yang terkait dengan data berskala besar dan terkomputerisasi dan transisi ini akan menjadi tren global. Administrasi Makanan dan Obat AS (FDA) dan pusat kerja sama mereka, *Harvard Pilgrim Healthcare Institute*, mengembangkan sistem farmakovigilans aktif berdasarkan catatan medis elektronik, bernama program Sentinel. Saat ini, program Sentinel membantu pengambilan keputusan regulasi dan tindakan agensi FDA, seperti penarikan, penarikan, perubahan label, keamanan, dan komunikasi risiko (Seong JM *et al*, 2012). Perubahan ini harus terjadi tanpa membuat celah dalam sistem farmakovigilans saat ini. Sistem pelaporan ADR sukarela sebelumnya harus lebih diaktifkan dengan memasukkan tidak hanya rumah sakit tersier, tetapi juga fasilitas perawatan medis primer dan sekunder, apotek, perusahaan farmasi, kelompok profesional terkait lainnya, dan organisasi konsumen. Selain pelaporan ADR, RPVC harus menjaga fungsi keselamatan publik seperti pendidikan dan konseling tentang penggunaan obat yang aman. Berdasarkan semua upaya untuk meminimalkan kesenjangan transisi dan untuk mengelola dan mencegah ADR secara lebih efektif, farmakovigilans di Korea akan mengembangkan sistem surveilans aktif baru bekerja sama dengan sistem pelaporan spontan yang sudah ada (Kang *et al*, 2017).

2.2 Kehamilan

2.2.1 Definisi Kehamilan

Kehamilan adalah proses mata rantai yang berkesinambungan dan terdiri dari ovulasi, migrasi spermatozoa dan ovum, konsepsi dan pertumbuhan zigot, nidasi (implantasi) pada uterus, pembentukan

plasenta dan tumbuh kembang hasil konsepsi sampai atern (cukup bulan) yaitu sekitar 280 hari atau 40 minggu (Kumalasari, 2015).

2.2.2 Farmakoepidemiologi Kehamilan

Sebelum tahun 1940-an, hanya sedikit informasi yang tersedia tentang penggunaan obat-obatan pada wanita hamil. Penemuan cacat lahir akibat paparan janin terhadap obat-obatan tertentu antara tahun 1940-an dan awal tahun 1970-an menimbulkan kesadaran baru tentang potensi teratogenik obat resep. Misalnya, dietilstilbestrol (DES), yang diambil oleh wanita hamil selama tahun 1940-an, 1950-an dan 1960-an untuk melindungi terhadap keguguran, itu didefinisikan sebagai penyebab anomali saluran reproduksi laki-laki dan perempuan, dan vagina langka-sel yang jelas karsinoma pada wanita terkena untuk itu dalam rahim (Hoover RN, 2011). Begitu juga pada tahun 1960-an, thalidomide diresepkan pada wanita hamil di sekitar dunia sebagai pengobatan untuk mual dan muntah selama feta pertama minggu kehamilan menyebabkan beberapa cacat lahir - terutama phocomelia (Kim jh, 2015).

FDA menyetujui pada tahun 1977 Pedoman ' Pertimbangan Umum untuk Evaluasi Klinis Obat (BPOM), yang mengecualikan wanita usia subur dari berpartisipasi dalam uji klinis fase I dan awal fase II. Selain itu, pada tahun 1979, FDA memperkenalkan sistem kategori kehamilan pelabelan (BPOM) yang diharapkan dapat memberikan bimbingan kepada pasien pada ketersediaan nonklinis dan klinis untuk menginformasikan tentang keamanan penggunaan obat pada wanita hamil. Ada beberapa sistem klasifikasi obat yaitu terbagi atas kategori (A, B, C, D dan X), berdasarkan toksisitas produktif kembali

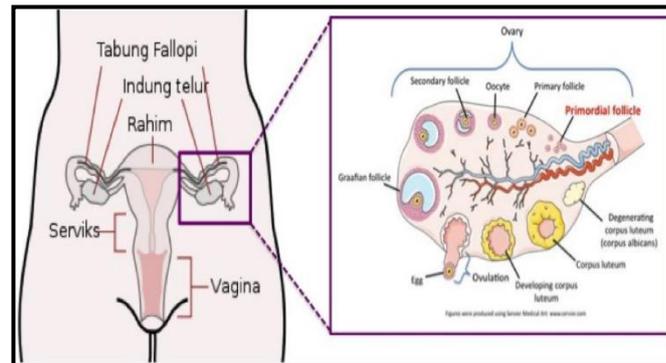
2.2.3 Proses Kehamilan

Bertemunya sel sperma laki-laki dan sel ovum matang dari wanita yang kemudian terjadi pembuahan, proses inilah yang mengawali suatu kehamilan. Untuk terjadi suatu kehamilan harus ada sperma, ovum, pembuahan ovum (konsepsi), implantasi (*nidasi*) yaitu

perlekatan embrio pada dinding rahim, hingga *plasentasi* atau pembentukan plasenta. Dalam proses pembuahan, dua unsur penting yang harus ada yaitu sel telur dan sel sperma. Sel telur diproduksi oleh indung telur atau ovarium wanita, saat terjadi ovulasi seorang wanita setiap bulannya akan melepaskan satu sel telur yang sudah matang, yang kemudian ditangkap oleh rumbai-rumbai (*microfilamen fimbria*) dibawa masuk ke rahim melalui saluran telur (*tuba fallopi*), sel ini dapat bertahan hidup dalam kurun waktu 12-48 jam setelah ovulasi. Berbeda dengan wanita yang melepaskan satu sel telur setiap bulan, hormon pria *testis* dapat terus bekerja untuk menghasilkan sperma. Saat melakukan senggama (*coitus*), berjuta-juta sel sperma (*spermatozoon*) masuk ke dalam rongga rahim melalui saluran telur untuk mencari sel telur yang akan di buahi dan pada akhirnya hanya satu sel sperma terbaik yang bisa membuahi sel telur

a. Sel Telur (*ovum*)

Sel telur berada di dalam indung telur atau ovarium. Sel telur atau *ovum* merupakan bagian terpenting di dalam indung telur atau ovarium wanita. Setiap bulannya, 1-2 ovum dilepaskan oleh indung telur melalui peristiwa yang disebut *ovulasi*. Ovum dapat dibuahi apabila sudah melewati proses *oogenesis* yaitu proses pembentukan dan perkembangan sel telur didalam ovarium dengan waktu hidup 24-48 jam setelah ovulasi, sedangkan pada pria melalui proses *spermatogenesis* yaitu keseluruhan proses dalam memproduksi sperma matang. Sel telur mempunyai lapisan pelindung berupa sel-sel granulose dan zona pellusida yang harus di tembus oleh sperma untuk dapat terjadi suatu kehamilan (Megasari *et al*, 2015). Ovarium terbagi menjadi dua, yaitu sebelah kiri dan kanan, didalamnya terdapat *follicel primary* (folikel ovarium yang belum matang) sekitar 100.000 (Sunarti, 2013). Ovarium berfungsi mengeluarkan sel telur/ *ovum* setiap bulan, dan meghasilkan hormon *estrogen* dan *progesteron*.



Gambar 2.2.3.1

Letak dan Gambaran Potongan Melintang Ovarium

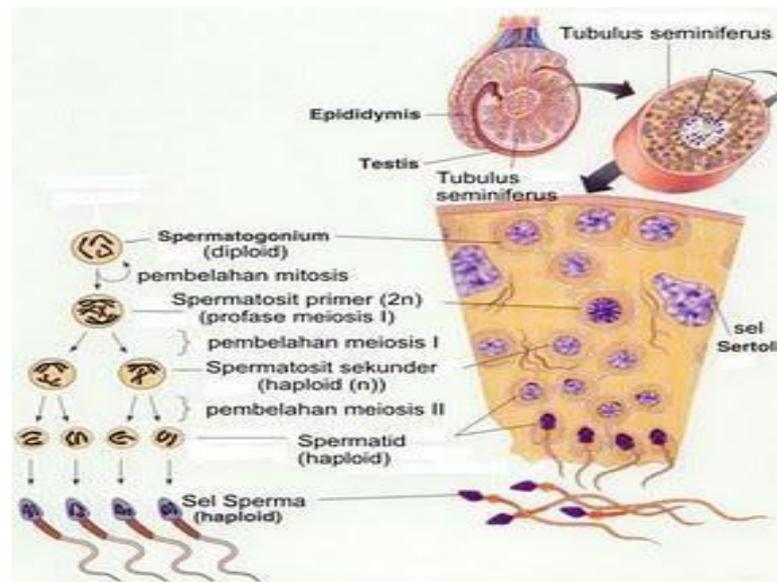
Sumber : kharisma-woman & education. de (diakses 10 Agustus 2017).

Ovarium terletak di dalam daerah rongga perut (*cavitas peritonealis*) pada cekungan kecil di dinding posterior *ligamentum latum*/ligamen yang melekat pada kedua sisi uterus, dengan ukuran 3cm x 2cm x 1cm dan beratnya 5-8 gram (Megasari *et al*, 2015). Didalam ovarium terjadi siklus perkembangan folikel, mulai dari folikel yang belum matang /folikel primordial menjadi folikel yang sudah masak/ (*follicel de graff*). Pada siklus haid, folikel yang sudah matang akan pecah menjadi suatu korpus yang disebut *corpus rubrum* yang mengeluarkan hormon esterogen, saat hormon LH (*luteinizing hormone*) meningkat sebagai sebagai reaksi tubuh akibat naiknya kadar esterogen yang disebut dengan *corpus luteum* / massa jaringan kuning di ovarium yang akan menghambat kerja hormon FSH (*follicel stimulating hormone*) dengan menghasilkan hormon progesteron dan berdegenerasi, jika tidak terjadi pembuahan korpus ini akan berubah menjadi *corpus albican*/ badan putih dan siklus baru pun dimulai.

b. Sel Sperma (*spermatozoa*)

Sperma mempunyai bentuk/ susunan yang sempurna yaitu kepala berbenruk lonjong agak gopeng berisi inti (nucleus), diliputi oleh akrosom dan membran plasma. Leher sperma menghubungkan kepala dan bagian tengah sperma. Ekor sperma mempunyai

panjang kurang lebih 10 kali bagian kepala dan dapat bergetar sehingga sperma dapat bergerak dengan cepat.



Gambar 2.2.3.2

Proses Pembentukan Sel Sperma

Sumber : <http://jatim.bkkbn.go.id>. proses-pembentukan-sperma (diakses 18 Agustus 2017).

Sama halnya ovum yang melalui proses pematangan, sperma juga melalui proses pematangan (*spermatogenesis*) yang berlangsung di tubulus seminiferus testis. Meskipun begitu terdapat perbedaannya yang jelas yaitu setelah melalui proses penggandaan/ replikasi DNA dan pembelahan sel dengan jumlah kromosom yang sama (*mitosis*) serta proses pembelahan sel dengan pengurangan materi genetik pada sel anak yang dihasilkan (*meiosis*) yaitu untuk satu oogonium diploid menghasilkan satu ovum haploid matur/ matang, sedangkan untuk satu spermatogonium diploid menghasilkan empat spermatozoa haploid matur. Pada sperma jumlahnya akan berkurang tetapi tidak habis seperti ovum dan tetap diproduksi meskipun pada lanjut usia. Sperma juga memiliki enzim *hyaluronidase* yang akan melunakkan sel – sel graulosa (sel pelindung ovum) saat berada dituba. Dalam 100 juta sperma pada setiap mililiter air mani yang dihasilkan, rata-rata 3 cc tiap

ejakulasi, dengan kemampuan fertilisasi selama 2 – 4 hari, rata-rata 3 hari (Holmes, 2011).

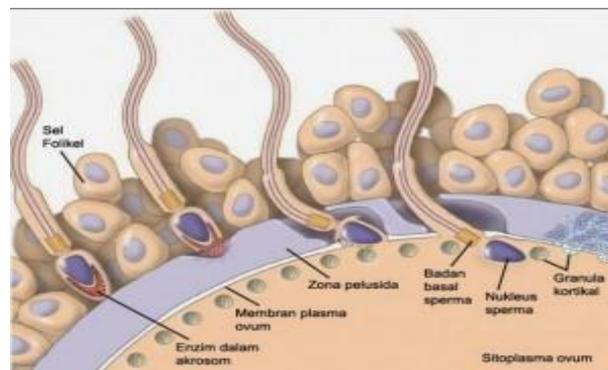
c. Pembuahan Ovum (Konsepsi)

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia konsepsi yaitu percampuran inti sel jantan dan inti sel betina, definisi lain konsepsi/ fertilisasi yaitu pertemuan sel ovum dan sel sperma (*spermatozoon*) dan membentuk zigot (Sunarti, 2013). Konsepsi terjadi sebagai dampak beberapa peristiwa kompleks yang mencakup proses pematangan akhir spermatozoa dan oosit, transpor gamet didalam saluran genitalia wanita, selanjutnya peleburan gamet pria dan wanita, pembentukan jumlah kromosom diploid (Holmes, 2017). Sebelum terjadinya konsepsi dua proses penting juga terjadi, yang pertama *ovulasi* (runtuhnya/ lepasnya ovum dari ovarium/ indung telur sebagai hasil pengeluaran dari folikel dalam ovarium yang telah matang (*matur*). Ovum yang sudah dilepaskan selanjutnya masuk kedalam uterus (*tuba fallopi*) dibantu oleh rumbai – rumbai (*microfilamen fimbria*) yang menyapunya hingga ke tuba. Ovum siap dibuahi setelah 12 jam dan hidup selama 48 jam (Sunarti, 2013), apabila dalam kurun waktu tersebut gagal bertemu sperma, maka ovum akan mati dan hancur. Kedua *inseminasi* yaitu pemasukan sperma (*ekspulsi semen*) dari uretra pria kedalam genitalia/ vagina wanita. Berjuta-juta sperma masuk kedalam saluran reproduksi wanita setiap melakukan *ejakulasi semen* / pemancaran cairan mani Dengan menggerakkan ekor dan bantuan kontraksi muskular yang ada, sperma terus bergerak menuju tuba melalui uterus. Dari berjuta-juta sperma yang masuk hanya beberapa ratus ribu yang dapat meneruskan ke uterus menuju *tuba fallopi*, dan hanya beberapa ratus yang hanya sampai pada *ampula tuba* (Sunarti, 2013). Bila ovulasi terjadi pada hari tersebut, ovum dapat segera di buahi oleh sperma yang memiliki cukup banyak enzim *hialuronidase* (enzim yang menembus selaput

yang melindungi ovum). Hanya ada satu dari ratusan sperma yang dapat membuahi ovum dan membentuk zigot.

d. Fertilisasi

Menurut Kamus Saku Kedokteran Dorlan definisi fertilisasi (*fertilization*) yaitu penyatuan gamet jantan dan betina untuk membentuk zigot yang diploid dan menimbulkan terbentuknya individu baru. Fertilisasi adalah proses ketika gamet pria dan wanita bersatu, yang berlangsung selama kurang lebih 24 jam, idealnya proses ini terjadi di *ampula tuba* yaitu tabung kecil yang memanjang dari uterus ke ovarium pada sisi yang sama sebagai jalan untuk *oosit* menuju rongga uterus juga sebagai tempat biasanya terjadi fertilisasi.



Gambar 2.2.3.3

Tahap Sperma Memasuki Ovum

(Sumber: <http://hypnobirththingsurabaya.com> (diakses 18 Agustus 2017)).

Sebelum keduanya bertemu, terdapat tiga fase yang terjadi diantaranya:

- a) Fase Penembusan Korona Radiata Dari 200-300 juta hanya sekitar 300-500 yang sampai di tuba fallopi yang bisa menembus korona radiata karena sudah mengalami proses kapitalisasi,
- b) Fase Penembusan Zona Pellusida, yaitu sebuah perisai glikoprotein di sekeliling ovum yang mempermudah dan mempertahankan pengikatan sperma dan menginduksi reaksi akrosom. Spermatozoa yang bisa

menempel di zona pellusida, tetapi hanya satu yang memiliki kualitas terbaik mampu menembus oosit,

- c) Fase Penyatuan Oosit dan Membran Sel Sperma setelah menyatu maka akan dihasilkan zigot yang mempunyai kromosom diploid dan terbentuk jenis kelamin baru (Megasari *et al*, 2015).

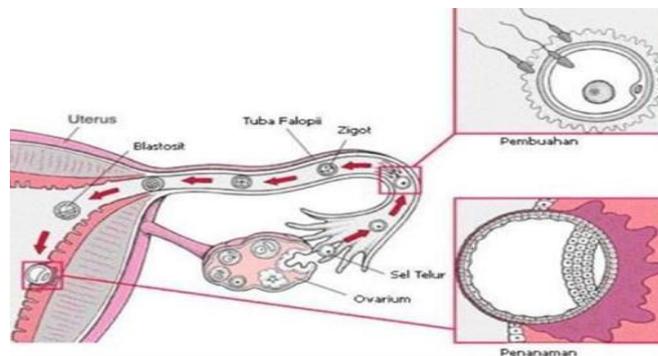
Zigot yang terdiri atas bahan genetik dari wanita dan pria, ada manusia terdapat 46 kromosom dengan rincian 44 dalam bentuk *autosom* (kromosom yang bukan kromosom seks) sedangkan lainnya sebagai kromosom pembawa tanda seks, pada seorang pria satu kromosom X dan satu kromosom Y. Sedangkan pada wanita dengan tanda seks kromosom X. Jika *spermatozoon* kromosom X bertemu, terjadi jenis kelamin 19 wanita dan sedangkan bila kromosom seks Y bertemu, terjadi jenis kelamin pria, sehingga yang menentukan jenis kelamin adalah kromosom dari pria/ pihak suami (Sunarti, 2013).

Sekitar 24 jam setelah konsepsi, zigot mengalami pembelahan menjadi 4 sel, 8 sel hingga 16 sel yang disebut *blastomer* (sel yang dihasilkan dari pembelahan ovum yang sudah dibuahi). Setelah tiga hari sel-sel tersebut akan membelah membentuk buah arbei dari 16 sel tersebut atau disebut dengan *morula* dalam waktu empat hari. Saat morula masuk kedalam rongga rahim, cairan mulai menembus *zona pellusida* lalu masuk kedalam ruang sel yang ada dimassa sel dalam. Berangsur-angsur ruang antar sel menyatu dan akhirnya terbentuklah sebuah rongga (*blastocoele*) biasa disebut blastokista dalam waktu lima hari. Pada sel bagian dalam disebut embrioblas dan bagian luar disebut trofoblas. Seiring bergulirnya blastula menuju rongga uterus, zona pellusida/ membran luar blastula akan menipis dan akhirnya menghilang sehingga trofoblas dapat memasuki dinding rahim/ endometrium dan siap berimplantasi di dalam dinding uterus.

- e. Implantasi (*nidasi*)

Pada hari keenam, lapisan trofoblas blastosis bersentuhan dengan endometrium uterus, biasanya terjadi di dinding posterior atas dan mulai

berimplantasi. Pada lapisan luar sel (*trofoblas*), dapat mengeluarkan enzim proteolitik (enzim yang kaya protein) yang melarutkan sebagian endometrium. Jaringan endometrium banyak mengandung sel-sel desidua yaitu sel-sel besar yang banyak mengandung glikogen dan mudah dihancurkan oleh trofoblas, lalu sel-sel trofoblas (*sinsitiotrofoblas*) menyekresi enzim yang mengikis endometrium untuk membantu penyediaan nutrisi bagi embrio yang tengah berkembang serta membantu perlekatan embrio pada endometrium. Blastula berisi massa sel dalam (*inner cell mass*) akan mudah masuk ke dalam desidua, menyebabkan luka yang kemudian sembuh dan menutup lagi. Saat nidasi terjadi sedikit perdarahan akibat luka desidua (*tanda hartman*) (Megasari *et al*, 2015)



Gambar 2.2.3.4

Proses Pembuahan (Fertilisasi) Dan Penanaman (Implantasi).

Sumber: <http://hypnobirthingsurabaya.com> (diakses 18 Agustus 2017).

2.2.4 Kategori Tingkat Keamanan Obat Untuk Ibu Hamil Menurut FDA (*Food Drug Administration*)

Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	Kategori X
Vitamin C	Amoxsisilin	Albendazol	Alprazolam	Dogestrel+Etinil Estradil
Asam Folat	Azitromisin	Aspirin	Amiodaron	Ergometrin
Vitamin B6	Bisakodil	Amitriptilin	Carbamazepin	Estradiol
Zinc	Cefadroksil	Kalsitriol	Klordiazepoksid	Misoprostol
	Cefepim	Kalsium Laktat	Diazepam	Oksitosin

Cefixim	Kloramfenikol	Kanamisin	Simvastatin
Cefotaxim	Cifrofloksasin	Fenitoin	Wafarin
Ceftriaxon	Klonidin	Asam Valproat	
Cetirizin	Kontrimoksazol		
Klopidogrel	Codein+Parasetamol Dektro		
Eritromisin	Digoksin		
Ibu Profen	Enalapril		
Insulin lansoprazol	Efedrin		
Loratadin	Flukonazol		
Metformin	Amlodipine		
Metildopa			
Metronidazol			

Sumber : Food Drug Administration (2011)

Ada beberapa kategori tingkat keamanan obat untuk ibu hamil menurut FDA yaitu, Kategori A : Aman untuk janin. Kategori B : Cukup aman untuk janin. Kategori C : Dapat beresiko, digunakan jika perlu. Kategori D : Ada bukti positif dari resiko, digunakan jika darurat saja. Kategori X : Kontraindikasi dan sangat berbahaya bagi janin.

2.3 Menyusui

2.3.1 Definisi Menyusui

Menurut World Health Organization (WHO), menyusui adalah suatu cara yang tidak dapat tertandingi oleh apapun dalam penyediaan makanan ideal untuk pertumbuhan dan perkembangan seorang bayi yang juga merupakan bagian yang berkesinambungan dengan proses reproduksi dan memiliki hubungan dengan kesehatan ibu. (WHO,2015).

2.3.2 Pemberian Asi

Kandungan nutrisi di dalam ASI, terdiri atas laktosa sebesar 77 g/L lemak 45 g/L, dan protein 11 g/L (Schaefer & Lawrence, 2015). Komposisi ASI yang dikeluarkan oleh ibu menyusui dapat dibedakan menjadi foremilk dan hindmilk. Foremilk adalah ASI yang dikeluarkan pertama kali oleh ibu menyusui yang memiliki kandungan laktosa yang tinggi, sedangkan hindmilk adalah ASI matang yang keluar setelah (foremilk) dimana memiliki kandungan lemak yang tinggi (Martin, 2016). ASI memiliki banyak manfaat, tidak hanya untuk bayi tetapi juga untuk ibu menyusui. Manfaat ASI bagi bayi adalah dapat menghindarkan bayi dari berbagai infeksi seperti otitis media, infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran pencernaan, dan infeksi saluran kemih. Sedangkan, manfaat menyusui bagi ibu adalah dapat menurunkan risiko obesitas, osteoporosis, kanker payudara dan kanker ovarium (Schaefer & Lawrence, 2015).

2.3.3 Pemberian ASI Eksklusif di Indonesia

Saat pemberian ASI eksklusif, bayi hanya menerima ASI tanpa cairan lain atau zat padat bahkan air putih (WHO, 2011). ASI secara eksklusif diberikan selama 6 bulan tanpa makanan tambahan dan dilanjutkan sampai berusia 2 tahun atau lebih bersamaan dengan makanan tambahan (Kemenkes RI, 2014). Indonesia sudah sejak lama menjadi negara yang mendukung program pemberian ASI eksklusif. Selain itu, Indonesia memiliki capaian target dalam program pemberian ASI eksklusif sebesar 80% di setiap tahunnya (Sriningsih, 2011). Namun, berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Provinsi pada tahun 2013, cakupan pemberian ASI eksklusif hanya 54,3% (Kemenkes RI, 2014). Untuk meningkatkan apalan pemberian ASI eksklusif pada bayi, Indonesia memiliki berbagai macam program. Salah satu programnya adalah penyediaan ruangan khusus bagi ibu menyusui di tempat umum seperti terminal, stasiun, pusat perbelanjaan dan juga tempat kerja (Pemerintah RI, 2012). Banyak hal yang perlu diketahui oleh ibu menyusui saat memberikan

ASI. Salah satunya adalah ibu menyusui perlu memerhatikan keamanan penggunaan obat pada menyusul bayinya

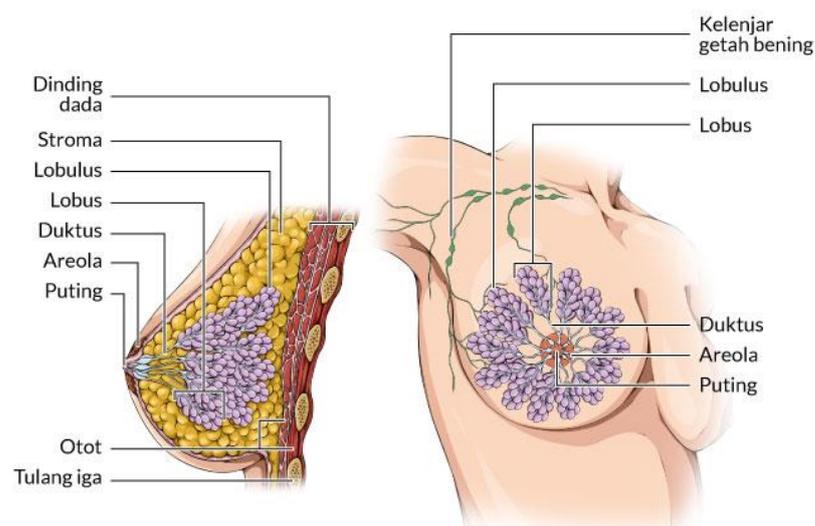
2.3.4 Tinjauan Tentang Payudara

2.3.4.1 Anatomi Payudara

Payudara (mamae) merupakan organ reproduksi aksesoris pada perempuan dan ketika pada masa laktasi maka akan mengeluarkan air susu yang disebut dengan ASI. Glandula mammae terletak pada fascia superfisialis antara sternum dan aksila, meluas sampai setinggi *costae II* sampai *costae VII* (Irianto, 2014).

Bagian bagian pada payudara meliputi korpus, puting, serta areola. Pada puncak mammae terdapat papilla serta areola mammae. Papilla mammae terletak ditengah areola dan berbentuk conus atau silinder yang tingginya bervariasi. Di dalam areola mammae terdapat pula glandulae areolares dan glandulae (Irianto, 2014).

Korpus mamamae terdiri atas 15-25 lobus yang bercabang-cabang, setiap lobus terdiri dari 20-40 lobulus, dan setiap lobulus terdiri atas 10-100 alveolus. Kelenjar tubulo alveolus tersebut kemudian bermuara pada duktus laktiferus dan melebar menuju sinus laktiferus dan akhirnya menuju ke arah puting. (Astutik, 2017).



Gambar. 2.3 Anatomi payudara (Maryunani, 2012).

2.3.4.2 Fungsi Payudara

Payudara berfungsi untuk menghasilkan ASI, yang dibantu oleh hormon prolaktin. Hormon prolaktin diproduksi di plasenta dan kelenjar anterior pituitary di otak. Kadar hormon prolaktin akan sangat tinggi pada malam hari sehingga waktu tersebut baik untuk memerah ASI. Hormon prolaktin akan meningkat dalam keadaan stres, tindakan anestesi dan rangsangan puting susu. Sedangkan, keadaan yang menurunkan hormon prolaktin adalah gizi ibu yang buruk dan penggunaan obat seperti misalnya ergot (Soetjningsih, 2012). Selain hormon prolaktin, pengeluaran ASI juga dibantu oleh hormon oksitosin. Oksitosin akan dilepas karena adanya reaksi pengisapan puting oleh bayi. Oksitosin akan memengaruhi sel-sel mioepitel yang mengelilingi alveoli sehingga berkontraksi dan ASI dapat keluar (Widuri, 2013).

2.3.5 Tinjauan Tentang Keamanan Penggunaan Obat Pada Masa Menyusui

2.3.5.1 Mekanisme Masuknya Obat ke dalam ASI

Salah satu proses ekskresi obat adalah melalui air susu ibu (ASI), tetapi obat yang terekskresikan pada ASI masih berada dalam jumlah kecil. Walaupun, jumlah obat yang diekskresikan sedikit, ada beberapa hal yang dapat menyebabkan suatu obat mencapai dosis yang dapat menimbulkan efek bagi bayi yang menyusui. Pada umumnya terdapat tiga mekanisme penting untuk suatu obat agar dapat sampai permeasi ke dalam ASI, yaitu difusi pasif, difusi dengan bantuan khusus (difusi terfasilitasi), dan difusi aktif (Schaeter *et al*, 2015). Mekanisme penghantaran obat ke dalam ASI melalui karier atau difusi terfasilitasi dan difusi pasif.

Mekanisme masuknya obat ke dalam ASI dapat dijelaskan sebagai berikut :

- a) Difusi pasif terjadinya disebabkan karena adanya perbedaan konsentrasi pada kedua barrier, barrier ini bisa berupa cairan atau lemak. Pada difusi ini cairan dapat melalun pori-pori kecil pada membran sel alveoli pada payudara atau dapat melalui celah sempit yang ada di antara sel. Akibat celah sempit yang berada di dalam sel alveoli, maka molekul-molekul atau obat yang dapat masuk hanya yang memiliki BM (berat molekul) kurang dari 200 Dalton (Hale, 2013). Masuknya obat tergantung dari sifatnya, jika mudah larut dalam air maka akan melewati barrier cairan sedangkan yang mudah larut dalam lemak akan melewati membran seperti yang terdiri dari bahan lipid, yaitu lipoprotein, glikolipid, dan lemak bebas.
- b) Difusi terfasilitasi menggunakan karier dan yang bertindak sebagai karier dalam hal ini adalah enzim-enzim atau protein tertentu. Pada difusi terasilitasi ini dapat teradi melalui perbedaan konsentrasi atau konsentrasi yang sama pada kedua sisi barrier. Obat atau bahan yang mudah larut dalam air akan lebih mudah untuk berdifusi.
- c) Pada difusi aktif disini tidak berbeda jauh dengan menggunakan karier tetapi membutuhkan energi untuk perpindahannya karena harus menuju ke daerah dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Bahan atau obat yang bisa berdifusi ke dalam ASI menggunakan bantuan glukosa, asam amino, kalsium, natrium dan magnesium (Soetjaningsih, 2012).

Saat setelah ibu melahirkan sekitar 2-3 hari, sel-sel epitel yang melapisialveoli ini memiliki persimpangan yang sedang terbuka dan hal ini memudahkan obat atau molekul besar seperti protein

untuk ditransfer ke dalam ASI. Proses ini dapat dikatakan paraseluler melalui proses difusi pasif. Setelah 2-3 minggu dapat dikatakan komponen dari ASI mulai matang, komponen tersebut berupa ion, protein dan lipid (ristensen *et al*, 2005).

2.3.5.2 Faktor Penentu Keamanan Penggunaan Obat pada Masa Menyusui

Beberapa penelitian menginformasikan bahwa yang menjadi penyebab berhentinya ibu menyusui memberikan ASI lebih dini adalah masalah yang berkaitan dengan adanya risiko paparan obat terhadap bayi. Kurangnya informasi tentang obat menyebabkan banyak tenaga medis seperti dokter lebih memilih untuk menghentikan proses menyusui pada ibu saat menggunakan obat. Selain itu, informasi obat yang ada belum cukup memadai untuk dipelajari sehingga sifatnya kontroversi dalam literatur (Chaves, 2014). Tenaga kesehatan penting untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang dapat menentukan keamanan penggunaan obat pada masa menyusui. Faktor-faktor tersebut berkaitan dengan kandungan ASI kondisi pengobatan pada ibu menyusui, kondisi bayi dan karakteristik obat.

Tabel 2.2 Faktor penentu keamanan penggunaan obat pada masa menyusui

1.	Faktor yang berhubungan dengan ASI.	Komposisi ASI (konsentrasi lipid dan protein).
2.	Faktor yang berhubungan dengan ibu menyusui.	<ul style="list-style-type: none"> • Ekskresi obat di organ ginjal dan hati. • Dosis dan durasi pengobatan. • Jalur Administrasi obat.
3.	Faktor yang berhubungan dengan bayi.	<ul style="list-style-type: none"> • Usia. • Absorbsi obat. • Ekskresi obat di organ ginjal dan hati. • Volume konsumsi ASI. • Keamanan obat untuk bayi.

4. Faktor yang berhubungan dengan obat.
- Kelarutan obat dalam air dan lipid.
 - Ukuran molekul obat.
 - pKa.
 - Bioavailabilitas oral.
 - Lama kerja obat.

Sumber : Chaves (2014).

a. Faktor yang berhubungan dengan ASI

Komposisi ASI dapat mengalami perubahan yang signifikan terutama pada konsentrasi lipid dan protein. Kondisi ini bergantung pada kondisi tertentu misal ibu menyusui yang baru melahirkan. Perubahan komposisi tersebut memengaruhi berapa banyak obat yang dapat ditransfer dari plasma ke asi, menyebabkan variasi konsentrasi obat dalam ASI (Chaves, 2014).

b. Faktor yang berhubungan dengan ibu menyusui

Berkurangnya kemampuan ibu menyusui untuk melakukan proses metabolisme obat dapat meningkatkan paparan obat terhadap bayi. Oleh karena itu, penggunaan obat pada ibu menyusui dengan gangguan ginjal atau hati dapat mengakibatkan peningkatan kadar obat di dalam aliran darah ibu. Selain itu, rute pemberian obat pada ibu menyusui juga penting untuk diperhatikan. Obat yang diberikan secara topikal atau dihirup, konsentrasi obatnya tidak dapat mencapai signifikan di dalam darah atau konsentrasinya di dalam ASI tidak dapat diukur (Chaves, 2014).

c. Faktor yang berhubungan dengan bayi

Usia merupakan faktor yang perlu dipertimbangkan ketika ibu menyusui menggunakan obat pada masa menyusui. Pada keadaan bayi yang baru lahir, efek suatu obat akan lebih kuat. Kondisi ketidakmatangan organ hati dan ginjal pada bayi dapat memperpanjang waktu paruh suatu obat sehingga menghasilkan akumulasi setelah pemberian dosis berulang

(Chaves & Lamounier, 2004). Hale mengklasifikasikan usia bayi mulai dari berisiko tinggi, sedang dan rendah. Bayi berisiko terpapar obat lebih tinggi pada usia neonatus/bayi baru lahir, berisiko sedang pada usia < 6 bulan, dan berisiko rendah pada usia 6-18 bulan (Hale, 2013). Volume ASI yang diterima oleh bayi sangat bervariasi sesuai dengan usia bayi tersebut. Bayi yang menerima ASI secara eksklusif diperkirakan mengonsumsi ASI sebesar 150 mL/kg/hari (Hotham, 2015). Bayi dengan usia lebih muda cenderung mengonsumsi ASI lebih sedikit daripada bayi dengan usia lebih tua yang mengakibatkan bayi tersebut lebih sedikit terpapar obat (Chaves, 2014). Ketidak sempurnaan organ pada bayi seperti organ ginjal dan hati dapat menyebabkan penurunan proses ekskresi obat dari dalam tubuh bayi. Penurunan proses ekskresi obat dapat menyebabkan waktu paruh obat yang lebih panjang dan memungkinkan terjadinya toksisitas obat (Hotham, 2015).

1. Faktor yang berhubungan dengan obat ada beberapa obat dengan karakteristik tertentu dapat masuk atau dikeluarkan melalui ASI. Hal ini karena obat harus melewati epitel alveoli sebelum masuk ke dalam ASI Jadi, epitel alveoli yang menjadi pemisah antara kompartemen ASI dan kompartemen plasma (Hotham, 2015).

2.3.5.3 Tabel 2.3 Kategori Penggunaan Obat Bagi Ibu Menyusui

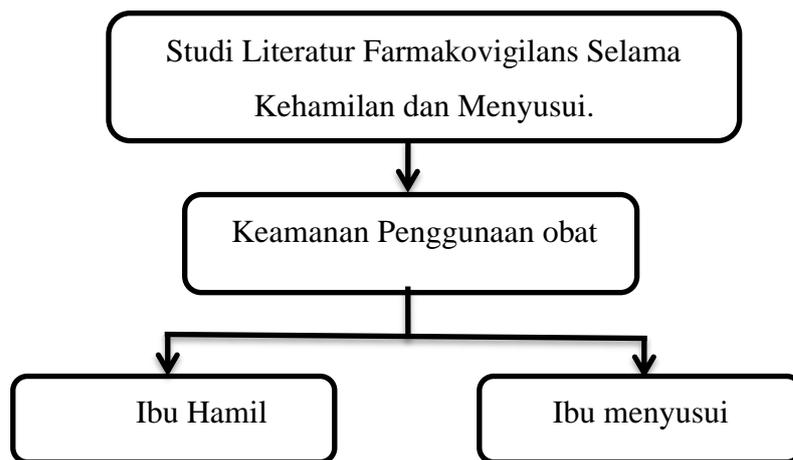
Kategori L1 (Paling Aman)	Kategori L2 (Aman)	Kategori L3 (Cukup Aman)	Kategori L4 (Kemungkinan Berbahaya)	Kategori L5 (Kontraindikasi)
Paracetamol	Cetirizin	Pseudoefedrin	Kloramfenikol	Amiodaron
Ibu Profen	Dimenhidrinat	Lorazepam	Sibutramin	
Loratadin	Guafenesim	Aspirin		

Sumber : Food Drug Administration (2011)

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka Konsep adalah model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menghubungkan secara logis beberapa faktor yang di anggap penting dalam penelitian (Notoatmodjo, 2012).

Kerangka konsep untuk penelitian Study Literatur Farmakovigilans Selama Kehamilan dan Menyusui ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2.4 Kerangka Konsep