



# Keamanan Penggunaan Antimikroba pada Kehamilan

Rianto Setiabudy

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## PENDAHULUAN

Setiap tahun diperkirakan ada 200.000 bayi yang lahir cacat di seluruh dunia.<sup>1</sup> Secara umum diperkirakan bahwa penggunaan obat pada waktu hamil mengakibatkan cacat pada 1-3% dari seluruh angka bayi yang lahir cacat, namun tidak ada penelitian yang mendasari pendapat ini. Di Amerika, setiap tahun ratusan ribu wanita hamil menggunakan obat saat mereka belum sempat tahu bahwa mereka hamil.<sup>2</sup> Secara kasar diperkirakan lebih dari 90% wanita menggunakan 3-4 obat selama masa hamilnya.<sup>3</sup> Di samping analgetik, penenang, dan anti-emetik, pada masa hamil antibiotika juga merupakan kelompok obat yang sering digunakan. Selain infeksi yang lazim dijumpai sehari-hari, ada juga infeksi-infeksi yang lebih sering terjadi pada kehamilan sehingga pasien memerlukan terapi antibiotika, misalnya bakteruria asimtomatik, kandidiasis, dermatofitosis, dll.

Tidak semua antibiotika aman diberikan pada wanita hamil. Tulisan ini membahas beberapa aspek yang berkaitan dengan keamanan penggunaan antibiotika pada wanita hamil.

## TRANSFER OBAT LINTAS PLASENTA

Kebanyakan obat dalam sirkulasi darah ibu dapat berdifusi melalui plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi darah fetus. Obat dengan molekul besar (misalnya insulin dan heparin) sulit sekali menembus plasenta. Obat yang lipofilik dan tidak terionisasi, misalnya propranolol, lebih mudah menembus plasenta daripada obat yang polar. Sebaliknya obat yang hidrofilik dan sukar larut dalam lemak, misalnya atenolol, lebih sulit menembus plasenta. Efek teratogenik pada manusia terjadi setelah pemberian obat berulang kali selama sehari-hari; tidak terjadi hanya setelah pemberian obat satu kali saja. Obat bersifat basa lemah akan 'terjebak' dalam sirkulasi fetus karena pH setempat yang sedikit lebih rendah dibandingkan dengan pH plasma ibu. Adanya enzim atau transporter tertentu dapat memfasilitasi atau menghambat transfer obat melintasi plasenta.

Dalam praktek sehari-hari pengetahuan mengenai transfer obat lintas plasenta ini tidak banyak digunakan. Yang lebih penting ialah seorang dokter yang memberi obat pada wanita hamil harus menganggap bahwa semua obat mampu menembus plasenta, dan setiap pemberian obat pada wanita hamil harus berlandaskan pengetahuan mengenai farmakologi dan toksikologi obat tersebut, serta pengalaman penggunaannya pada kehamilan.

## SAAT DAN MEKANISME TERJADINYA EFEK TERATOGENIK

Secara umum disepakati bahwa periode waktu dalam kehamilan yang rawan terhadap terjadinya efek teratogenik akibat penggunaan obat ialah antara 17-70 hari terhitung dari saat terjadinya konsepsi. Berbagai organ pada fetus mempunyai 'masa sensitif'nya sendiri-sendiri. Dua minggu pertama kehamilan dihitung dari saat terjadinya konsepsi adalah periode waktu tidak terjadi efek teratogenik akibat penggunaan obat.

Jantung mempunyai masa sensitif pada minggu ke tiga dan ke empat masa kehamilan, genitalia eksterna pada minggu ke delapan dan ke sembilan, sedangkan otak dan tulang mulai minggu ke tiga sampai akhir kehamilan dan berlangsung sampai periode neonatus.

Penggunaan warfarin pada wanita hamil dapat menimbulkan kelainan yang menyerupai sindrom Happle yaitu suatu kelainan genetik yang ditandai dengan kurangnya mineralisasi tulang dan hipoplasia hidung.<sup>4</sup> Sindrom Happle timbul akibat mutasi pada emopamil-binding protein, yaitu suatu isomerase sterol yang berperan dalam biosintesis kolesterol.<sup>5</sup>

Contoh mekanisme kerja lain ialah obat antikanker siklofosamid yang menimbulkan apoptosis berlebihan yang dimediasi oleh *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alpha), *transforming growth factor-beta* (TGF-beta), dan berbagai sitokin lainnya. *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dilaporkan dapat mencegah terjadinya teratogenesis pada hewan coba.<sup>6</sup>

## PENILAIAN TERATOGENISITAS OBAT

Dewasa ini dikenal beberapa cara untuk menilai efek teratogenik obat (termasuk antibiotika) pada wanita hamil.

Dalam tulisan ini akan dikemukakan 2 metode yang sering digunakan yaitu:

### a. Metode US-FDA:

US-FDA menggunakan 5 kategori untuk menilai keamanan pemberian suatu obat pada wanita hamil. Kebanyakan obat yang bersifat teratogenik ada dalam kategori D atau X, namun beberapa di antaranya ada dalam kategori C.

Kelima kategori itu adalah sbb:

- Kategori A: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang sudah mempunyai data penelitian yang memadai dan ter-



kontrol pada manusia dan tidak memperlihatkan adanya risiko terhadap fetus.

- Kategori B: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang dalam penelitian pada hewan tidak memperlihatkan adanya risiko terhadap fetus, tetapi belum ada penelitian terkontrol pada manusia; atau penelitian pada hewan memperlihatkan adanya risiko terhadap fetus tapi melalui penelitian terkontrol tidak dapat dikonfirmasi terjadi pada wanita hamil trimester pertama. Walaupun ada risiko yang menyertainya, penggunaan obat ini pada wanita hamil masih dapat dibenarkan bila manfaatnya dipertimbangkan melebihi risiko terhadap fetus.
- Kategori C: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang dalam penelitian pada hewan coba sudah diketahui membawa risiko bagi fetus, tetapi belum cukup data atau belum ada penelitian terkontrol pada manusia. Obat dalam kategori ini boleh digunakan oleh wanita hamil bila manfaatnya dipertimbangkan melebihi risikonya terhadap fetus, misalnya untuk mengatasi kondisi yang membahayakan jiwa atau untuk mengobati penyakit berat di mana tidak ada pilihan obat lain yang lebih aman.
- Kategori D: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang sudah terbukti dapat menimbulkan dampak negatif pada fetus bila diberikan kepada wanita hamil. Obat dalam kategori ini masih dapat diberikan pada wanita hamil bila manfaatnya lebih besar dari risiko potensialnya. Di dalam brosur produk obat, risiko ini dicantumkan dalam subjudul "Peringatan dan Perhatian".
- Kategori X: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang bila diberikan pada wanita hamil akan menimbulkan dampak negatif pada fetus dan risiko penggunaannya pada wanita hamil jelas melebihi manfaat potensialnya. Obat dalam kategori ini dikontraindikasikan bagi wanita hamil. Di dalam brosur produk obat, risiko ini dicantumkan dalam subjudul "Kontraindikasi".

#### **b. Metode *Therapeutic Good Administration* dari Australia<sup>7</sup> :**

Metode penilaian yang disusun TGA ini garis besarnya mirip dengan metode penilaian US-FDA, namun untuk kategori B terlihat lebih teliti karena dibagi lagi menjadi 3 subkelompok. Secara menyeluruh penilaian menurut TGA adalah sebagai berikut:

- Kategori A: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang telah digunakan oleh sejumlah besar wanita hamil dan wanita pada usia reproduktif tanpa ada bukti peningkatan kejadian malformasi atau efek yang bersifat langsung maupun tidak langsung merugikan bagi fetus.
- Kategori B: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang telah digunakan oleh sejumlah terbatas wanita hamil dan wanita pada usia reproduktif tanpa ada bukti peningkatan kejadian malformasi atau efek yang langsung maupun tidak langsung merugikan bagi fetus.

Kategori B ini dibagi lagi menjadi 3 kelompok yaitu:

- Kelompok B1: Penelitian pada hewan coba sudah ada dan tidak menunjukkan adanya peningkatan kerusakan pada fetus.
- Kelompok B2: Penelitian pada hewan tidak ada atau belum mencukupi .
- Kelompok B3: Penelitian pada hewan menunjukkan adanya efek yang merugikan terhadap fetus.
- Kategori C: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang mempunyai efek farmakologik yang sifatnya sedemikian rupa sehingga menyebabkan atau patut diduga menyebabkan kelainan pada fetus atau neonatus tanpa menimbulkan malformasi. Efek ini mungkin bersifat sementara.
- Kategori D: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang telah terbukti atau patut diduga mengakibatkan peningkatan angka kejadian malformasi atau kerusakan fetus yang permanen pada manusia. Kelompok obat ini juga mungkin menimbulkan efek farmakologik yang merugikan. Obat ini masih dapat diberikan pada wanita hamil bila dipertimbangkan dengan masak bahwa manfaatnya lebih besar dari risikonya.
- Kategori X: Yang termasuk dalam kategori ini ialah obat yang berisiko tinggi menimbulkan kerusakan permanen. Obat dalam kategori ini tidak boleh digunakan pada wanita hamil atau wanita dengan kemungkinan menjadi hamil.

#### **Beberapa antibiotika yang harus diwaspadai atau dikontraindikasikan pada kehamilan<sup>7</sup>**

1. Golongan tetrasiklin (kategori D): Pada umumnya golongan tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin, tetrasiklin) masih dapat dianggap aman bila diberikan pada kehamilan kurang dari umur 18 minggu. Setelah ini pemberian tetrasiklin dapat menimbulkan perubahan warna yang permanen pada gigi anak.
2. Golongan aminoglikosida (kategori D): semua anggota golongan aminoglikosida (streptomisin, gentamisin, amikasin, kanamisin, netilmisin, neomisin, dan tobramisin) yang diberikan pada masa kehamilan berpotensi menimbulkan efek nefrotoksik dan ototoksik pada fetus. Sekalipun kadar aminoglikosid dalam darah ibu ada dalam batas terapeutik, tidak berarti bahwa obat ini akan aman terhadap fetus.
3. Flukonazol (kategori D): Pemberian fukonazol dosis tunggal (150 mg) terkesan tidak menimbulkan dampak negatif terhadap fetus, tetapi pemberian berulang dengan dosis tinggi (400-800 mg/hari) dapat menimbulkan cacat bawaan pada manusia seperti yang terlihat pada hewan coba, yaitu berupa kelainan kraniofasial, tulang, dan jantung.<sup>8</sup> Obat-obat derivat azol lainnya seperti itrakonazol dan ketokonazol hanya terbukti meimbulkan cacat bawaan pada hewan, tetapi belum terlihat pada manusia.
4. Asam fusidat (kategori C): Obat ini mempunyai sifat seperti sulfonamid yaitu mendesak bilirubin dari ikatannya dengan albumin sehingga terjadi ikterus pada neonatus.<sup>9</sup> Oleh karena



itu sedapat mungkin pemberian obat ini harus dihindari pada bulan terakhir kehamilan.

5. Nitrofurantoin (kategori A): Secara umum obat ini sebenarnya relatif aman bila diberikan untuk jangka waktu singkat pada wanita hamil, namun ia dapat menimbulkan hemolisis pada individu yang mengidap defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) dan juga berpotensi menimbulkan hemolisis pada neonatus akibat belum sempurnanya kerja sistem enzim. Nitrofurantoin mempunyai efikasi yang baik untuk infeksi saluran kemih bagian bawah, tetapi saat ini tidak ada perusahaan yang memasarkannya di Indonesia.
6. Klofazimin (kategori C): Obat ini adalah leprostatik yang lazim dipakai di seluruh dunia. Klofazimin dapat menimbulkan perubahan warna kulit pada bayi menjadi merah kecoklatan. Perubahan warna ini bersifat non-permanen, namun pulihnya memerlukan waktu lama karena masa paruh eliminasi klofazimin yang panjang.
7. Rifampisin (kategori C): Penggunaan tuberkulostatik ini pada akhir masa kehamilan dapat menimbulkan perdarahan baik pada ibu maupun pada neonatus akibat terjadinya hipoprotrombinemia. Oleh karena itu pemberian rifampisin pada beberapa minggu terakhir masa kehamilan harus disertai pemberian vitamin K pada ibu maupun neonatusnya. Rifampisin tidak termasuk tuberkulostatik yang dikontraindikasikan pada wanita hamil.
8. Klorokuin (Kategori A atau D): Pemberian klorokuin untuk tujuan profilaksis terhadap malaria tergolong aman karena dosisnya kecil (kategori A) namun bila digunakan untuk tujuan terapi diperlukan dosis yang lebih besar (kategori D). Penggunaan dosis terapi ini dapat menimbulkan neurotoksisitas, gangguan pendengaran, keseimbangan, dan penglihatan pada fetus.
9. Primaquin (kategori D): Ini adalah obat satu-satunya pada saat ini yang efektif mematikan *P. vivax* di hati, namun penggunaannya harus dihindari pada trimester terakhir kehamilan karena dapat menimbulkan hemolisis dan methemoglobinemia pada neonatus.
10. Pirimetamin (kategori B3): Obat antifolat ini lazim digunakan untuk pengobatan toksoplasmosis yang sering menjadi masalah pada masa kehamilan. Pemberian obat ini pada wanita hamil perlu disertai suplementasi folat 0.4 mg/hari untuk mencegah terjadinya cacat bawaan.<sup>10,11</sup>
11. Golongan sulfonamid (kategori C): Kelompok obat ini dapat menimbulkan anemia hemolitik dan ikterus pada neonatus.
12. Kuinin (kategori D): Pemberian obat ini dengan dosis tinggi pada masa kehamilan dapat menimbulkan kerusakan sistem pendengaran pada fetus. Selain itu kuinin juga dapat meningkatkan kontraksi uterus sehingga meningkatkan risiko abortus.
13. Sidofovir (kategori D): Obat ini sering digunakan untuk mengobati retinitis oleh *cytomegalovirus* yang sering menimbulkan masalah pada wanita hamil.<sup>12</sup> Sidofovir berpotensi menimbulkan kematian fetus atau menimbulkan cacat bawaan.

14. Gansiklovir (kategori D): Obat yang digunakan untuk mengobati infeksi *cytomegalovirus* ini bersifat teratogenik pada hewan coba. Efek samping ini berpotensi juga terjadi pada manusia.
15. Ribavirin (kategori X) : Obat ini lazim diberikan dalam bentuk kombinasi dengan interferon untuk infeksi virus hepatitis C. Obat ini memperlihatkan efek teratogenik yang konsisten pada hampir semua hewan coba dan dikontraindikasikan untuk wanita hamil
16. Zalsitabin (kategori D): Obat yang digunakan untuk infeksi virus HIV ini menimbulkan cacat bawaan pada hewan coba.
17. Albendazol (kategori D): Obat antelmintik ini terbukti menimbulkan efek teratogenik pada beberapa spesies hewan coba dan ada dugaan cukup kuat bahwa efek samping serupa juga terjadi pada manusia walaupun data yang terkumpul sampai sekarang belum cukup untuk memastikannya.

#### Antibiotika yang relatif aman bagi ibu hamil

Menurut penilaian TGA-Australia beberapa antibiotika yang menduduki peringkat tertinggi dalam keamanannya terhadap fetus (kategori A) ialah<sup>7</sup>:

- Golongan betalaktam: sefalekssin, sefalotin, ampisilin, amoksisilin
- Golongan antijamur: nistatin (karena tidak diserap pada pemberian per oral)
- Golongan makrolid: eritromisin
- Lain-lain: kloramfenikol, klindamisin, linkomisin, asam nalidixat

Antibiotika yang termasuk golongan B mempunyai tingkat keamanan terhadap fetus yang tidak setinggi kategori A, tetapi umumnya masih cukup memadai karena setidaknya sudah mempunyai sedikit data yang berasal dari penggunaan bagi manusia.

Sebagian besar antibiotika yang digunakan sehari-hari masuk dalam golongan ini, misalnya:

- Golongan betalaktam: sefotaksim, seftazidim, seftriakson, amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, dikloksasilin, dll
- Golongan antijamur: amfoterisin, flusitosin, itrakonazol, ketokonazol, terbinafin
- Golongan kuinolon: siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, dll.
- Golongan makrolid: azitromisin, roksitromisin, klaritromisin
- Golongan lain-lain: meropenem, metronidazol, vankomisin, aztreonam, dll.

#### PENUTUP

Penggunaan obat pada masa kehamilan sulit sekali dihindari secara menyeluruh karena selama masa gestasi dapat terjadi berbagai kondisi atau kelainan yang membutuhkan pengobatan medikamentosa. Penelitian menunjukkan hampir semua wanita hamil pernah menggunakan 3-4 macam obat selama kehamilannya.



Menurut hemat penulis, untuk memperkecil kemungkinan terjadinya efek teratogenik atau terjadinya dan dampak negatif lainnya dari antibiotik terhadap fetus dapat dilakukan beberapa upaya sbb:

1. Pada masa hamil perlu ditekankan perlunya upaya non-medikamentosa untuk menghindari terjadinya infeksi
2. Bila terjadi infeksi harus dipertimbangkan juga apakah pemberian antibiotika memang benar diperlukan
3. Sedapat mungkin harus dihindari pemberian antibiotika (dan obat-obat lainnya) pada trimester pertama kehamilan
4. Bila terjadi infeksi yang membutuhkan pengobatan antibiotika, harus dipertimbangkan risiko-manfaat pemberian obat dengan memperhatikan kategori keamanannya (kategori A, B, C, D, atau X)
5. Untuk infeksi-infeksi yang tidak mengancam jiwa, digunakan dosis terkecil yang efektif dan diberikan untuk dalam jangka waktu yang wajar
6. Penggunaan semua obat (termasuk antibiotika) pada masa kehamilan selalu harus ditimbang dengan baik risiko-manfaatnya

Sebagai penutup perlu ditekankan pentingnya komunikasi antara dokter dengan pasien. Setiap wanita hamil yang menerima instruksi untuk makan obat tertentu dari dokternya selalu mempunyai perasaan waswas bahwa obat itu mungkin akan berdampak buruk terhadap kandungannya. Tanpa penjelasan yang cukup dari dokter, pasien mungkin saja tidak akan memakan obatnya atau ia bahkan akan berupaya menggugurkan kandungannya bila sudah terlanjur makan obat yang dicurigainya tidak aman.

Perhatian khusus harus diberikan kepada obat dalam kategori D. Untuk kelompok obat ini dokter seyogyanya tidak hanya memberikan penjelasan mengenai risiko dan manfaat obat tapi juga mengikutsertakan pasien dalam membuat keputusan mengenai penggunaan obat itu.



### Konflik kepentingan

Penulis tidak mempunyai konflik kepentingan dalam menyusun tulisan ini

### DAFTAR PUSTAKA

1. Center for Disease Control and National Birth Defects Prevention. Available at <http://nbdpn.org/current/2008pdf/PrevBDBroch.pdf>
2. Koren G, Pastuzak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37
3. Gardiner S, Woods DJ. Drugs in pregnancy and lactation. In: Walker R & Whittlesea C, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007, pp 681-90
4. Raghav S, Reutens D. Neurological sequelae of intrauterine warfarin exposure. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 99-103
5. Has C, Bruckner-Tuderman L, Muller D, Donnai D, Traupe H. The Conradi-Hunermann-Happle syndrome (CDPX2) and emopamil binding protein: novel mutations, and somatic and gonadal mosaicism. *Hum Mol Genet* 2000; 13: 1951-55
6. Punareewattana K, Sharowa LV, Li W, Ward DL, Holladay SD. Reduced birth defects caused by maternal immune stimulation may involve increased expression of growth promoting genes and cytokine GM-CSF in the spleen of diabetic ICR mice. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1639-55
7. Therapeutic Good Administration, Australian Drug Evaluation Committee. *Prescribing Medicines in Pregnancy*, 4th ed. Woden, ACT, Australia: Commonwealth of Australia, 1999
8. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336-40
9. Brodersen R. Fusidic Acid Binding to Serum Albumin and Interaction with Binding of Bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:874-80
10. Ouma P, Parise ME, Hamel MJ, Kuile FO, Otieno K, Ayisi JG, et al. A Randomized Controlled Trial of Folate Supplementation when treating Malaria in Pregnancy with Sulfadoxine-Pyrimethamine. *Plos Clin Trials* 2006; e28:1-9
11. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic Acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14
12. Garcia CR, Toriani FJ, Freeman WR. Cidofovir in the treatment of Cytomegalovirus retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6: 195-203