TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Perubahan Farmakokinetik Obat pada Wanita Hamil dan Implikasinya secara Klinik

Stefani Nindya
Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado

PENDAHULUAN

Perubahan fisiologis yang dinamis terjadi pada tubuh seorang wanita hamil karena terbentuknya unit fetal-plasental-maternal. Keadaan ini mempengaruhi farmakokinetika obat baik dari segi absorbsi, distribusi, maupun eliminasinya. Perubahan-perubahan itu antara lain terjadi pada fungsi saluran cerna, yang akan berpengaruh pada kecepatan absorbsi obat; perubahan fungsi saluran napas akan mempengaruhi absorbsi obat inhalan di paru, sedangkan pada ginjal wanita hamil akan terjadi peningkatan laju filtrasi glomerulus yang akan mengakibatkan eliminasi obat melalui ginjal meningkat[1].

Pada seorang wanita yang hamil akan terjadi peningkatan jumlah volume cairan tubuh yang berakibat penurunan kadar puncak obat dalam serum. Kondisi hipoalbuminemia yang terjadi selama kehamilan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah protein pengikat *(protein binding)*, sehingga kadar obat bebas yang terdapat dalam darah akan meningkat. Seperti diketahui, obat yang beredar bebas dalam darah adalah yang menimbulkan efek terapetik, oleh karena itu pemberian obat pada wanita hamil mengandung risiko efek terapetik yang berlebihan, yang kadangkala justru menimbulkan efek toksik baik pada ibu maupun janinnya[1].

Berdasarkan kondisi-kondisi tersebut di atas pemberian obat pada wanita hamil harus sungguh-sungguh memperhitungkan dosis yang tepat yang didasari oleh pengetahuan tentang kadar obat bebas dalam darah.

Berikut ini akan diuraikan tentang dasar-dasar perubahan farmakokinetika obat yang terjadi pada wanita hamil, dan implikasinya terhadap pengawasan dan penyesuaian dosis dari beberapa jenis obat yang penting dalam kehamilan[1].

PERUBAHAN FARMAKOKINETIK UNIT FETAL-MATERNAL

Hasil survai epidemiologis menunjukkan bahwa antara sepertiga hingga duapertiga dari seluruh wanita hamil akan mengkonsumsi setidaknya 1 macam obat selama kehamilan. Obat-obat yang sering digunakan antara lain antimikroba, antiemetik, obat penenang dan analgesik.

Sesuai dengan perkembangan kehamilan akan terjadi perubahan-perubahan fisiologis yang dinamis terhadap farmakokinetik obat yang meliputi proses absorbsi, distribusi, dan eliminasi obat. Pemberian obat pada masa kehamilan yang terutama ditujukan pada ibu, seringkali tanpa memperhitungkan efeknya pada plasenta dan janin yang merupakan suatu unit yang saling berinteraksi selama kehamilan[1].

Penelitian menunjukkan bahwa kebanyakan obat dapat melewati sawar plasenta dengan mudah, sehingga membuat janin sebagai penerima obat yang tidak berkepentingan. Sebaliknya, dengan ditemukannya teknik diagnosis antenatal yang semakin canggih, muncul upaya untuk memberi terapi pada janin intrauterin melalui pemberian obat pada ibunya[2].

Respon ibu dan janin terhadap obat selama kehamilan dipengaruhi oleh dua faktor utama: 1) Perubahan absorbsi, distribusi, dan eliminasi obat dalam tubuh wanita hamil. 2) unit plasental-fetal yang mempengaruhi jumlah obat yang melewati sawar plasenta, persentase obat yang dimetabolisme oleh plasenta, distribusi dan eliminasi obat oleh janin[3].

1) Perubahan Farmakokinetik Obat Akibat Perubahan Maternal

1.1.a. Absorbsi saluran cerna

Faktor-faktor tersebut di bawah ini mempengaruhi absorbsi obat di saluran cerna[1]:

- Formula obat.
- Komposisi makanan.
- Komposisi kimia.
- pH cairan usus.
- Waktu pengosongan lambung.
- Motilitas usus.
- Aliran darah.

Peningkatan kadar progesteron dalam darah dianggap bertanggungjawab terhadap penurunan motilitas usus, yang memperpanjang waktu pengosongan lambung dan usus hingga 30-50%. Hal ini menjadi bahan pertimbangan yang penting bila dibutuhkan kerja obat yang cepat. Pada wanita hamil terjadi penurunan sekresi asam lambung (40% dibandingkan

wanita tidak hamil), disertai peningkatan sekresi mukus, kombinasi kedua hal tersebut akan menyebabkan peningkatan pH lambung dan kapasitas buffer. Secara klinik hal ini akan mempengaruhi ionisasi asam-basa yang berakibat pada absorbsinya. Mual dan muntah yang sering terjadi pada trimester pertama kehamilan dapat pula menyebabkan rendahnya konsentrasi obat dalam plasma. Pada pasien-pasien ini dianjurkan untuk minum obatnya pada saat mual dan muntah minimal, biasanya pada sore hari. Dengan mengubah formula obat menurut perubahan sekresi usus dan mengatur kecepatan dan tempat pelepasan obat, diharapkan absorbsi obat akan menjadi lebih baik[4].

1.1.b. Absorbsi paru

Pada kehamilan terjadi peningkatan curah jantung, *tidal volume*, ventilasi, dan aliran darah paru. Perubahan-perubahan ini mengakibatkan peningkatan absorbsi alveolar, sehingga perlu dipertimbangkan dalam pemberian obat inhalan. Hal ini tidak berarti bahwa obat-obat anestesi inhalan akan lebih cepat kerjanya, karena hal itu tergantung pada keseimbangan paru dan distribusi pada jaringan.

1.2. Distribusi

Volume distribusi obat akan mengalami perubahan selama kehamilan akibat peningkatan jumlah volume plasma hingga 50%. Peningkatan curah jantung akan berakibat peningkatan aliran darah ginjal sampai 50% pada akhir trimester I, dan peningkatan aliran darah uterus yang mencapai puncaknya pada aterm (36-42 L/jam); 80% akan menuju ke plasenta dan 20% akan mendarahi myometrium. Peningkatan total jumlah cairan tubuh adalah 8 L, terdiri dari 60% pada plasenta, janin dan cairan amnion, sementara 40% berasal dari ibu. Akibat peningkatan jumlah volume ini, terjadi penurunan kadar puncak obat *(Cmax)* dalam serum. Oleh karena itu obat-obatan yang terutama didistribusikan ke cairan tubuh akan mengalami penurunan *Cmax* dalam serum[4,5].

1.3. Pengikatan protein

Sesuai dengan perjalanan kehamilan, volume plasma akan bertambah, tetapi tidak diikuti dengan peningkatan produksi albumin, sehingga menimbulkan hipoalbuminemia fisiologis. Hormon-hormon steroid dan plasenta akan menempati lokasi pengikatan protein sehingga pengikatan protein oleh obat akan menurun, dan kadar obat bebas akan meningkat. Obat-obat yang tidak terikat pada protein pengikat secara farmakologis adalah obat yang aktif, maka pada wanita hamil diperkirakan akan terjadi peningkatan efek obat. Tetapi obat yang bebas akan mengalami biotransformasi sehingga sesungguhnya tidak terjadi perubahan konsentrasi obat bebas[6].

Konsentrasi glikoprotein pada wanita hamil tidak berbeda dari wanita yang tidak hamil, tetapi terjadi penurunan glikoprotein yang menyolok pada janin.

1.4.a. Eliminasi oleh hati

Fungsi hati dalam kehamilan banyak dipengaruhi oleh kadar estrogen dan progesteron yang tinggi. Pada beberapa obat tertentu seperti phenytoin, metabolisme hati bertambah, cepat mungkin akibat rangsangan pada aktivitas enzim mikrosom hati yang disebabkan oleh hormon progesteron; sebaliknya pada obat-obatan seperti teofilin dan kafein, eliminasi hati berkurang sebagai akibat sekunder inhibisi komfetitif dari enzim oksidase mikrosom oleh estrogen dan progesteron. Estrogen juga mempunyai efek kolestatik yang mempengaruhi ekskresi obat-obatan seperti rifampisin ke sistem empedu.

1.4.b. Eliminasi ginjal

Pada kehamilan terjadi peningkatan aliran plasma renal 25-50%. Obat-obat yang dikeluarkan dalam bentuk utuh dalam urin seperti penisilin, digoksin, dan lithium menunjukkan peningkatan eliminasi dan konsentrasi serum *steady state* yang lebih rendah.

1.5. Ketersediaan obat

Perusahaan farmasi sering memberi peringatan kepada masyarakat untuk mengurangi bahkan menghindari penggunaan obat selama kehamilan. Seringkali terdapat informasi yang salah tentang efek teratogenik dari obat yang sebetulnya dapat ditoleransi dengan baik oleh wanita hamil. Hal-hal tersebut berakibat terapi pada wanita hamil sering kali tidak optimal. Dengan mengetahui bahwa konsentrasi obat dalam serum rendah selama kehamilan, akan dihindari pemberian obat yang tidak optimal akibat perubahan farmakokinetik pada wanita hamil[2,5].

2) Efek kompartemen fetal-plasental

Tergantung pada jenis obat dan hasil penelitian eksperimental, tubuh dapat dibagi menjadi satu atau lebih kompartemen. Jika pemberian obat menghasilkan satu kesatuan dosis maupun perbandingan antara kadar obat janin: ibu maka dipakai model kompartemen tunggal. Tetapi jika obat lebih sukar mencapai janin maka dipakai model dua kompartemen di mana rasio konsentrasi janin: ibu akan menjadi lebih rendah pada waktu pemberian obat dibandingkan setelah terjadi distribusi. Contohnya adalah salisilat atau diazepam yang kadarnya dalam plasma janin lebih tinggi dibandingkan kadar dalam plasma ibu. Hal ini penting untuk memperhitungkan efek obat pada janin berdasarkan konsentrasi obat dalam plasma ibu. Perbedaan aliran darah plasenta, protein plasma pengikat, keseimbangan asam basa antara ibu dan janin mempengaruhi rasio konsentrasi obat janin: ibu[7,8].

2.1. Efek protein pengikat

Protein plasma janin mempunyai afinitas yang lebih rendah dibandingkan protein plasma ibu terhadap obat-obatan. Tetapi ada pula obat-obatan yang lebih banyak terikat pada protein pengikat janin seperti salisilat. Albumin plasma ibu akan menurun selama kehamilan sementara albumin janin akan meningkat. Proses yang dinamis ini akan menghasilkan perbedaan rasio albumin janin: ibu pada usia kehamilan yang berbeda. Obat-obat yang tidak terikat (bebas) adalah yang mampu melewati sawar plasenta, seperti dikloksasilin yang mencapai kadar dalam darah ibu lebih tinggi daripada pada

janin[4].

2.2. Keseimbangan asam-basa

Molekul yang larut dalam lemak dan tidak terionisasi menembus membran biologis lebih cepat dibandingkan molekul yang kurang larut dalam lemak dan terionisasi. Jadi pH dan janin merupakan penentu transfer plasenta yang penting khususnya untuk obat-obatan asam atau basa lemah dimana pKa mendekati pH plasma. PH plasma janin sedikit lebih asam dibandingkan ibu. Dengan demikian basa lemah akan lebih mudah melewati sawar plasenta. Tetapi setelah melewati plasenta dan mengadakan kontak dengan darah janin yang relatif lebih asam, molekul-molekul akan lebih terionisasi. Hal ini akan berakibat penurunan konsentrasi obat pada janin dan menghasilkan gradien konsentrasi. Fenomena ini dikenal sebagai *ion trapping*[9].

2.3. Eliminasi obat secara feto-placental drug eliminaton

Terdapat bukti-bukti bahwa plasenta manusia dan fetus mampu memetabolisme obat. Semua proses enzimatik, termasuk fase I (oksidasi, dehidrogenasi, reduksi, hidrolisis, dan lain-lain) dan fase II (glukoronidase, metilasi dan asetilasi) telah ditemukan pada hati bayi sejak 7 sampai 8 minggu pasca pembuahan. Tetapi kebanyakan proses enzimatik tidak matang, dan aktivitasnya sangat rendah. Kemampuan eliminasi yang berkurang dapat menimbulkan efek obat yang lebih pan-jang dan lebih menyolok pada janin. Kenyataan bahwa lebih dari setengah aliran darah janin menuju ke jantung dan otak tanpa melalui hati menambah alasan terjadinya efek ini. Se-bagian besar eliminasi obat pada janin adalah dengan cara difusi obat kembali ke kompartemen ibu. Tetapi kebanyakan metabolit lebih polar dibandingkan dengan asal-usulnya se-hingga kecil kemungkinan mereka akan melewati sawar plasenta, dan berakibat penimbunan metabolit pada jaringan janin. Dengan pertambahan usia kehamilan, makin banyak obat yang diekskresikan ke dalam cairan amnion, hal ini menunjukkan maturasi ginjal janin[10].

2.4. Keseimbangan Obat Maternal-fetal

Jalur utama transfer obat melalui plasenta adalah dengan difusi sederhana. Obat-obat yang bersifat lipofilik lebih mudah menembus plasenta daripada zat nonlipofilik. Obat yang tidak terionisasi pada pH fisiologis akan lebih mudah berdifusi melalui plasenta dibandingkan obat-obat yang bersifat asam atau basa.

Perubahan-perubahan pada aliran darah plasenta akibat keadaan patofisiologis sekunder (hipertensi dalam kehamilan, solusio plasenta) atau karena efek farmakologis obat oksitosik atau nikotin dapat mempengaruhi transfer obat melalui plasenta. Kecepatan tercapainya keseimbangan obat antara ibu dan janin mempunyai arti yang penting pada keadaan konsentrasi obat pada janin harus dicapai secepat mungkin, seperti pada kasus-kasus aritmia atau infeksi janin intrauterin, karena obat diberikan melalui ibunya[6].

3) Mekanisme Transfer Obat melalui Plasenta

Obat-obatan yang diberikan kepada ibu hamil dapat menembus sawar plasenta sebagaimana halnya dengan nutrisi yang dibutuhkan janin, dengan demikian obat mempunyai potensi untuk menimbulkan efek pada janin. Perbandingan konsentrasi obat dalam plasma ibu dan janin dapat memberi gambaran pemaparan janin terhadap obat-obatan yang diberikan kepada ibunya[2].

Waddell dan Marlowe (1981) menetapkan bahwa terdapat 3 tipe transfer obat-obatan melalui plasenta sebagai berikut:

1) Tipe I

Obat-obatan yang segera mencapai keseimbangan dalam kompartemen ibu dan janin, atau terjadi transfer lengkap dari obat tersebut. Yang dimaksud dengan keseimbangan di sini adalah tercapainya konsentrasi terapetik yang sama secara simultan pada kompartemen ibu dan janin.

2) Tipe II

Obat-obatan yang mempunyai konsentrasi dalam plasma janin lebih tinggi daripada konsentrasi dalam plasma ibu atau terjadi transfer yang berlebihan. Hal ini mungkin terjadi karena transfer pengeluaran obat dari janin berlangsung lebih lambat.

3) Tipe III

Obat-obatan yang mempunyai konsentrasi dalam plasma janin lebih rendah daripada konsentrasi dalam plasma ibu atau terjadi transfer yang tidak lengkap[2].

Faktor-faktor yang mempengaruhi transfer obat melalui plasenta antara lain adalah:

- Berat molekul obat.

Pada obat dengan berat molekul lebih dari 500D akan terjadi transfer tak lengkap melewati plasenta.

- PKa (pH saat 50% obat terionisasi).
- Ikatan antara obat dengan protein plasma.

Mekanisme transfer obat melalui plasenta dapat dengan cara difusi, baik aktif maupun pasif, transport aktif, fagositosis, pinositosis, diskontinuitas membran dan gradien elektrokimiawi[7].

3.1. Difusi pasif

Difusi tidak memerlukan energi, hal ini digambarkan menurut Fick's sebagai berikut:

$$\frac{\Delta q}{\Delta t} = \frac{KA\,(C2-C1)}{d}$$

Δ q/Δ t	: kecepatan transfer zat
K	: konstanta difusi (tergantung karakteristik fisika-kimiawi dari obat)
A	: luas permukaan membran
D	: ketebalan membran
C2-C1	: perbedaan konsentrasi antara kedua membran

$$\frac{d}{KA}\,\frac{C2-C1}{\Delta q/\Delta t} = \frac{\quad}{\quad}$$

D/KA adalah resisitensi membran; adalah perbedaan konsentrasi yang dibutuhkan oleh sejumlah zat agar dapat berdifusi melewati plasenta.

Pada manusia sawar plasenta terdiri atas 3 lapisan, yaitu: epitel trofoblas yang melapisi vili, jaringan ikat korion dan endothel kapiler. Terdapat hubungan langsung antara permukaan vili, yang merupakan permukaan tempat pertukaran zat,

dengan kebutuhan nutrisi janin (yaitu berat badan janin). Perbandingan antara berat plasenta/berat janin sesuai usia kehamilan mengikuti kurva eksponensial dan rasio ini menurun sesuai pertambahan usia kehamilan. Tetapi pada keadaan patologis kemampuan plasenta untuk mengadakan transfer zat akan mengalami gangguan, sehingga hubungan antara berat plasenta dengan luas permukaan pertukaran tidak berlaku lagi[9].

3.2. Transport fasilitatif dan transport aktif

Pada transport fasilitatif tidak diperlukan energi, tetapi memerlukan keberadaan zat pembawa *(carrier)* untuk mengangkut zat-zat melalui plasenta. Hal ini terjadi pada transport glukosa.

Transport aktif membutuhkan energi. Perpindahan zat-zat terjadi karena adanya gradien (perbedaan) konsentrasi, transport ini dapat dihambat atau menjadi jenuh oleh kerja racun metabolik.

Fagositosis dan pinositosis adalah mekanisme transport lambat seperti yang terjadi pada mukosa usus dan dapat terjadi pada trofoblas. Proses ini berlangsung sangat lambat dan tidak mempunyai makna dalam transfer obat melalui plasenta. Eritrosit dapat melewati plasenta karena adanya celah-celah pada permukaan plasenta, tetapi belum jelas apakah mekanisme ini juga berlaku untuk obat-obatan. Terdapat suatu gradien elektrokimiawi pada plasenta akibat perbedaan pH darah ibu dan janin. Obat yang bersifat basa lemah cenderung lebih mudah terurai dalam darah janin dibandingkan di dalam darah ibu. Jadi gradien elektrokimiawi lebih bermakna pada obat-obat yang terionisasi yang mempunyai pK mendekati pH darah[3].

3.3. Aspek-aspek mutakhir transfer obat melalui plasenta

Kemajuan pesat telah dicapai dalam hal teknik pemeriksaan darah dari arteri dan vena tali pusat sewaktu janin di dalam kandungan. Keuntungan metode ini adalah bahwa darah dapat diambil sewaktu-waktu dari pertengahan usia kehamilan hingga genap bulan, untuk mempelajari farmakokinetika obat. Tetapi terdapat 2 masalah yaitu: 1. Memilih jenis obat yang akan diteliti dan 2. Desain protokol penelitian. Variabel tentang transfer obat melalui plasenta sangat luas dan masih harus diawasi terutama untuk obat-obat yang membahayakan janin dan obat-obat yang proses transfernya buruk tetapi harus mencapai konsentrasi yang dibutuhkan oleh janin.

Obat-obat yang diberikan pada pasien selama persalinan, konsentrasinya dalam darah talipusat bukan merupakan petunjuk jumlah obat yang ditransfer ke janin. Apabila obat melewati plasenta, terjadi distribusi dalam janin dan konsentrasi obat di darah perifer menurun bersamaan dengan kemampuan jaringan untuk mengeluarkan obat tersebut. Pada akhir proses distribusi jumlah obat yang ditransfer harus sama dengan jumlah obat yang diekskresikan dari janin dengan anggapan bahwa konsentrasi obat tetap konstan dalam darah ibu dan tercapai keseimbangan antara kompartemen ibu dan janin[1].

Pemberian obat secara langsung ke dalam cairan amnion akan mengatasi masalah yang berkaitan dengan sawar plasenta. Metode pemberian obat ini sangat berguna khususnya pada obat-obatan yang transfernya buruk[1].

KESIMPULAN

Kehamilan berkaitan dengan berbagai macam perubahan fisiologis yang mempengaruhi perlakuan tubuh terhadap obat-obatan. Tetapi pada kebanyakan obat hasil akhir perubahan-perubahan ini tidak menimbulkan perubahan kadar obat bebas dalam darah, yang berarti tidak terjadi perubahan efek obat. Pada obat-obatan yang mengalami peningkatan ekskresi, dosis perlu ditingkatkan, sedangkan pada obat-obatan yang terikat pada protein plasma, kondisi hipoalbuminemia yang terjadi berakibat konsentrasi obat bebas menjadi lebih tinggi. Maka pengaturan dosis pada obat-obatan tersebut harus mengacu pada pengukuran kadar obat bebas.

Aspek lain yang penting mengenai pemberian obat pada wanita hamil adalah efek obat itu pada janin. Hampir semua obat dapat melewati sawar plasenta dan mencapai konsentrasi yang terdeteksi di dalam janin. Pemberian obat selama kehamilan dapat bertujuan pengobatan pada ibu maupun janin intrauterin. Pemberian obat harus mengacu pada tujuan pengobatan dan kedaruratan pemberian; pola terapi yang bersifat rasional, efektif, aman dan ekonomis, dapat dijangkau jika dalam pengobatan dipakai prinsip "Panca Tepat":

1. Diagnosis penyakit yang tepat.
2. Pemilihan jenis obat yang tepat.
3. Dosis, lama pemberian, dan interval pemberian yang tepat.
4. Memperhatikan patologi dan perlangsungan penyakit secara tepat.
5. Pengawasan dan penanganan efek dan efek samping obat secara tepat.

Oleh karena itu seorang dokter haruslah bijaksana dalam menentukan terapi yang terbaik untuk kepentingan ibu dan janin.

KEPUSTAKAAN

1. Loebste R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet, 1997; 33: 328-43.
2. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet, 1995; 28: 235-69.
3. Stile IL, Hegyi T, Hiatt IM. Drugs used with neonates and during pregnancy. 2nd ed. New Jersey: Medical Economics Co Inc, 1984.
4. Ganiswara SG. Farmakologi dan terapi. Edisi ke 4. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI. 1995; 728-59.
5. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. USA: McGraw-Hill, 1996; 1317-65.
6. Jacobs RA. Anti-infective chemotherapeutic and antibiotic agents. In: Current Medical and Treatment. 35th ed. USA: Lange Med Publ. 1996; 1317-65.
7. Fraser VJ, Dunagan WC. Prinsip-prinsip terapi antimikrobial. Dalam: Woodley M, Whelan A, eds. Pedoman pengobatan. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica. 1992; 357-79.
8. Moningka BH. Ringkasan farmakologi umum. Manado: Sam Ratulangi University Press. 1999; 12-29, 47-50.
9. Graham- Smith.DG, Aronson JK. The four processes of drug therapy. In: Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2nd ed. 1993; 3-8.
10. Rubin PC. Drugs in special patient group: Pregnancy and nursing. In: Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics, 3rd ed. 1992; 805-25.