

**DIKTAT PERKULIAHAN
FARMAKOTERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR
DAN ENDOKRIN**

“PENGUNAAN OBAT PADA IBU HAMIL”



Oleh :

APT. DIAN AYU JUWITA, M. FARM

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Diktat Perkuliahan	:	FARMAKOTERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR DAN ENDOKRIN
Program Studi	:	Sarjana Farmasi
Judul Diktat	:	Penggunaan Obat Pada Ibu Hamil
Penulis	:	
a. Nama Lengkap	:	apt. Dian Ayu Juwita, M. Farm. (P)
b. NIDN	:	0009018601
c. ID Sinta	:	6010801
d. Jabatan Fungsional	:	Lektor
e. Prodi, Fak	:	Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
f. Nomor HP	:	081363001618
g. Alamat e-mail	:	dianayujuwita@phar.unand.ac.id

 <p>Mengetahui, Wakil Dekan I,</p>  <p>Dr. apt. Salman, M.Si NIP. 196611261992031002</p>	<p>Padang, 10 Januari 2021</p> <p>Penulis,</p>  <p>apt. Dian Ayu Juwita, M.Farm NIP. 1986 01092010 122 005</p>
---	---

HALAMAN PENGESAHAN

Diktat Perkuliahan	:	FARMAKOTERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR DAN ENDOKRIN
Program Studi	:	Sarjana Farmasi
Judul Diktat	:	Penggunaan Obat Pada Ibu Hamil
Penulis	:	
a. Nama Lengkap	:	apt. Dian Ayu Juwita, M. Farm. (P)
b. NIDN	:	0009018601
c. ID Sinta	:	6010801
d. Jabatan Fungsional	:	Lektor
e. Prodi, Fak	:	Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
f. Nomor HP	:	081363001618
g. Alamat e-mail	:	dianayujuwita@phar.unand.ac.id

<p>Mengetahui, Wakil Dekan I,</p> <p><u>Dr. apt. Salman, M.Si</u> NIP. 196611261992031002</p>	<p>Padang, 10 Januari 2021 Penulis,</p>  <p><u>apt. Dian Ayu Juwita, M.Farm</u> NIP. 1986 01092010 122 005</p>
--	---

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan nikmat dan karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Diktat Perkuliahan Farmakoterapi Penyakit Kardiovaskular dan Endokrin yang berjudul “**Penggunaan Obat Pada Ibu Hamil**”. sebagai bentuk apresiasi penulis dalam perkembangan ilmu farmasi di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas Padang.

Dalam penyusunan dan penulisan diktat ini banyak hambatan dan rintangan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat penulis lalui berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Atas bantuan yang diberikan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-nya kepada semua pihak yang telah membantu penulis, Amin. Akhirnya penulis berharap semoga diktat ini dapat bermanfaat untuk kita semua dan untuk perkembangan ilmu pengetahuan farmasi.

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan

BAB 1 Kehamilan	6
1.1 Fisiologi Kehamilan.....	8
1.2 Gangguan yang Mempengaruhi Selama Kehamilan.....	9
1.3 Gangguan Akut Selama Kehamilan	13
1.4 Gangguan Kronis Selama Kehamilan	14
1.5 Efek Teratogen	15
BAB II Penggunaan Obat dan Kehamilan	19
2.1 Farmakokinetik Obat pada Kehamilan	22
2.2 Obat - Obat yang Kontraindikasi pada Ibu Hamil	24
Daftar Pustaka	27

BAB I. KEHAMILAN

Kehamilan merupakan pertumbuhan dan perkembangan janin intra uterin yang dimulai sejak konsepsi dan berakhir sampai permulaan persalinan (Manuaba, 1998). Lamanya kehamilan normal adalah 280 hari (40 minggu atau 9 bulan 7 hari) dihitung dari hari pertama haid terakhir (Sarwono, 2002). Selama masa kehamilan, ibu dan janin adalah unit fungsi yang tak terpisahkan. Kesehatan ibu hamil adalah prasyarat penting untuk fungsi optimal dan perkembangan kedua bagian unit fungsi tersebut (Yulianti, 2009).

Penggunaan obat selama kehamilan memerlukan perhatian khusus. Penggunaan obat harus selektif dan hati-hati (Dewi, 2014). Pemilihan obat harus yang paling aman, dan obat harus diresepkan pada dosis efektif yang terendah dan untuk jangka waktu pemakaian yang sesingkat mungkin (Kee, 1996). Hal ini disebabkan wanita hamil dianggap sebagai populasi yang rentan terhadap obat-obatan karena penggunaannya memiliki potensi bahaya bagi janin (Schwenzer, 2008). Hampir sebagian besar obat dapat melintasi plasenta. Dalam plasenta, obat dapat bersifat menguntungkan dan bersifat membahayakan yang dapat menyebabkan terjadinya cacat pada janin (Yulianti, 2009).

Selama proses kehamilan, masalah medis dapat berkembang bahkan bisa menjadi lebih parah. *World Health Organization* (WHO) (2010), memperkirakan sekitar 15% dari seluruh wanita hamil dapat mengalami komplikasi yang berkaitan dengan kehamilannya. Di Indonesia, sebagian besar dari 5,6 juta wanita hamil akan mengalami suatu komplikasi yang bisa menjadi fatal (Hani *dkk*, 2011).

Wanita hamil sebelum menyadari kehamilannya telah terpapar bahan kimia lingkungan (yang sebagian besar belum pernah diuji), obat *over-the-counter* (OTC) dan obat

resep (Fletcher *et al*, 2002). Studi di beberapa negara menunjukkan bahwa wanita hamil perlu mengkonsumsi obat-obatan karena beberapa keluhan, antara lain sakit otot, ketidaknyamanan sistem saluran cerna, flu, infeksi, serta kebutuhan akan suplemen tambahan seperti vitamin (Jordan, 2003).

Menurut penelitian yang telah dilakukan Marcus, pengobatan dengan peresepan (kecuali vitamin, mineral, dan suplemen zat besi) digunakan oleh 60% dari 578 pasien ibu hamil, pengobatan *over-the-counter* (OTC) 93%, dan pengobatan herbal sebanyak 45%. Empat kategori obat yang paling sering diresepkan adalah: antibiotik (digunakan oleh 35% dari pasien), obat pernapasan (15%), obat gastrointestinal (13%), dan opioid (8%) (Marcus, 2009).

Berdasarkan data riset kesehatan dasar (RISKESDAS), ibu hamil yang memeriksakan kehamilannya sebanyak 84,5%. Rata-rata perbandingan penggunaan obat selama trimester pertama, kedua, dan ketiga kehamilan adalah 25 : 31 : 31 (Joshi, 2012). Trimester kehamilan yang paling berisiko besar terhadap janin yaitu pada trimester pertama (Prest dan Tan, 2003). Sedapat mungkin dihindari penggunaan segala jenis obat pada trimester pertama kehamilan (Kee, 1996). Pada periode ini merupakan tahap perkembangan dari seluruh tubuh utama (kecuali susunan saraf pusat, mata, gigi, alat kelamin luar dan telinga), oleh karena itu paparan obat selama periode ini dapat menimbulkan resiko terganggunya pembentukan organ-organ tersebut secara permanen. Selama trimester kedua dan ketiga, obat dapat mempengaruhi fungsional janin atau memberi efek toksik pada jaringan janin dan obat yang diberikan sebelum kelahiran bisa menyebabkan efek samping pada kelahiran atau pada janin setelah kelahirannya (Prest dan Tan, 2003).

Pemakaian obat pada ibu hamil meningkat seiring gangguan yang dialami selama kehamilan (Dipiro, 2005). Kasus efek teratogen yang terjadi dalam penggunaan obat selama kehamilan seperti yang paling terkenal yaitu talidomid di tahun 1960-an dan dietilstilbestrol (DES) di tahun 1971 (Gawde *et al*, 2013). Sekitar 8000 wanita hamil yang menggunakan talidomid sebagai obat antiemetik, melahirkan bayi dengan gangguan perkembangan anggota badan (*phocomelia*). Dietilstilbestrol merupakan hormon kelamin sintesis yang digunakan untuk mencegah terjadinya abortus. Obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena dipastikan bahwa wanita-wanita muda berusia 16-22 tahun yang telah terpapar sejak dalam kandungan semakin banyak menderita karsinoma vagina dan cervix (Yulianti, 2012). Hal ini menegaskan US Food and Drug Administration (FDA) untuk menjelaskan keamanan penggunaan dari obat apapun sebelum dipasarkan (Gawde *et al*, 2013).

Masalah yang sering terjadi dalam penggunaan obat pada wanita hamil terletak pada dosis obat. Obat yang termasuk kategori A berdasarkan keamanan selama kehamilan menurut FDA, dapat menjadi kategori C apabila dosis yang diberikan tidak sesuai atau berlebih (Slamberova, 2012). Pada penelitian yang dilakukan Yulianti tahun 2008 tentang penggunaan obat pada ibu hamil di rumah sakit di pulau Jawa, masih terlihat angka kejadian yang tergolong besar yaitu yaitu ketidaktepatan indikasi 2%, ketidaktepatan obat 8%, ketidaktepatan pasien 1%, tidak tepat dosis 36%, dan potensial terjadinya interaksi obat 4% (Yulianti, 2009).

1.1. Fisiologi Kehamilan

Perubahan fisiologi yang terjadi pada wanita selama masa kehamilan mempengaruhi kerja obat dan pemakaiannya. Perubahan tersebut akan mempengaruhi ketersediaan obat didalam darah seperti pengaruh dari hormon-hormon steroid yang beredar dalam sirkulasi, metabolisme obat dalam hati, eksresi obat melalui ginjal yang lebih cepat karena peningkatan

filtrasi di glomerulus dan peningkatan perfusi ginjal, pengenceran obat karena jumlah darah dalam sirkulasi ibu yang meningkat, dan perubahan-perubahan dalam klirens obat pada akhir kehamilan, menyebabkan penurunan kadar serum dan konsentrasi obat dalam jaringan, sehingga obat-obat yang diresepkan secara terapeutik tidak dapat diberikan dengan dosis yang lebih rendah dan interval yang lebih panjang (Kee, 1996).

Plasenta memegang peranan yang penting dalam penggunaan dan metabolisme obat pada wanita hamil. Plasenta dapat dilintasi sama halnya dengan membran semipermeable, maka zat-zat lipofil dapat melewatinya dengan lancar sedangkan zat-zat hidrofil, apabila kadar plasmanya tinggi akan dapat melintasi plasenta juga. Obat akan bertahan lebih lama pada peredaran darah janin karena sistem eliminasinya belum berkembang secukupnya (Tjay, 2002). Menurut Kee (1996), plasenta memiliki sifat selektif untuk mentransfer obat secara perlahan atau secara cepat dari ibu ke janin, tergantung pada variabel seperti kualitas aliran darah uterus plasenta, berat molekul dari substansi obat (bahan yang berat molekulnya lebih kecil dapat melewati plasenta dengan mudah), dan derajat kemampuan ikatan obat dengan protein plasma plasenta (obat-obat yang mudah berikatan tidak mudah menembus plasenta) melawan kemampuannya untuk berikatan dengan protein plasma janin. Selain itu, plasenta juga memiliki aktivitas enzimatis tersendiri dalam biotransformasi suatu obat menjadi metabolit yang dapat mempengaruhi janin.

1.2 Gangguan yang Mempengaruhi Selama Kehamilan

1. Saluran Pencernaan

Konstipasi biasa terjadi pada kehamilan. Ada beberapa faktor yang mempengaruhinya yaitu perubahan dalam kebiasaan makan, asupan cairan, aktivitas fisik, transit usus yang

tertunda (kemungkinan besar karena perubahan hormonal selama kehamilan) dan mungkin obstruksi (Dipiro, 2005).

Mual adalah salah satu gejala yang paling umum dari awal kehamilan, dilaporkan sekitar 70% sampai 80% dari wanita hamil. Muntah terjadi pada sekitar 50% dari kehamilan. Muntah yang cukup parah dapat menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit (hiperemesis gravidarum) yang terjadi pada sekitar 1% dari kehamilan (Shenfield, 2007). Farmakoterapi yang mungkin digunakan adalah antihistamin (misalnya, doxylamine), vitamin (misalnya, piridoksin, cyanocobalamin), antikolinergik (misalnya, dicyclomine, skopolamin), antagonis dopamin (misalnya, metoclopramide). Ondansetron dapat digunakan ketika agen lain telah gagal. Deksametason atau prednisolon telah efektif untuk hiperemesis gravidarum, tetapi risiko bibir sumbing meningkat (Well *et al*, 2009). Pengobatan kebanyakan pasien adalah nonfarmakologi. Jahe (dalam dosis setara dengan 1 sampai 2 g bubuk jahe setiap hari) memiliki beberapa khasiat dalam mengurangi mual dan muntah yang berhubungan dengan kehamilan.

2. Diabetes Gestasional

Seorang wanita memiliki faktor risiko untuk mengembangkan diabetes mellitus gestasional (misalnya, obesitas, riwayat diabetes, glikosuria, atau riwayat keluarga yang kuat diabetes) pada kunjungan prenatal pertama (American Diabetes Association, 2003 dalam Dipiro, 2005). Terapi lini pertama meliputi intervensi gizi dan latihan untuk semua wanita, dan pembatasan kalori untuk wanita gemuk. Jika intervensi gizi gagal untuk mencapai kadar glukosa plasma puasa kurang dari atau sama dengan 105 mg/dL, konsentrasi glukosa plasma 1 jam post-prandial kurang dari atau sama dengan tingkat 155 mg/dL, atau 2 jam postprandial

kurang dari atau sama dengan 130 mg/dL, maka terapi dengan insulin harus upayakan. Gliburid dapat dipertimbangkan setelah 11 minggu kehamilan (Well *et al*, 2009).

3. Hipertensi

Hipertensi dilaporkan menjadi penyakit komplikasi 1 dari 10 kehamilan (Samadi, 1996). Dalam kehamilan, cakupan hipertensi meliputi hipertensi kronis, hipertensi gestasional, preeklamsia-eklamsia, dan preeklamsia termasuk pada hipertensi kronis (Dipiro, 2005). Preeklamsia merupakan keadaan patologis yang spesifik pada kehamilan. Angka kejadian preeklamsia berkisar antara 7–10% dari seluruh kehamilan (Many *et al*, 2000).

Bagi wanita yang berisiko tinggi untuk preeklamsia, aspirin dosis rendah setelah usia kehamilan 12 minggu dapat mengurangi risiko preeklamsia sebesar 19%. Terapi antihipertensi untuk hipertensi ringan sampai sedang dalam kehamilan belum terbukti meningkatkan hasil kehamilan, kecuali dalam kasus krisis hipertensi. Obat yang biasa digunakan untuk hipertensi dalam kehamilan termasuk metildopa, labetalol, dan *Calcium Channel Blockers*. *ACE inhibitors* mungkin harus dihindari selama kehamilan. Pada tekanan darah yang sangat tinggi pada kehamilan, obat yang harus dihindari adalah magnesium sulfat (kecuali untuk pencegahan eklamsia), dosis tinggi diazoxid, nimodipin, dan klorpromazin (Well *et al*, 2009).

4. Kelainan Tiroid

Gangguan fungsi tiroid selama periode reproduksi lebih banyak terjadi pada wanita, sehingga tidak mengejutkan jika banyak gangguan tiroid ditemukan pada wanita hamil (Krassas *et al.*, 2010). Kehamilan, begitu juga hipertiroid adalah kondisi peningkatan laju metabolisme. Fakta ini menyulitkan mengenali tanda dan gejala tipikal tirotoksikosis yang biasanya mudah dikenali pada pasien tidak hamil. Misalnya, gejala seperti amenorea, lemas,

labilitas emosi, intoleransi terhadap panas, mual dan muntah dapat terlihat baik pada pasien hamil dan juga hipertiroid (Garry,2013).

Human chorionic gonadotropin (hCG) dapat merangsang kelenjar tiroid karena strukturnya mirip dengan tirotropin. Wanita hamil dengan stimulasi tiroid yang berlebihan oleh mekanisme ini memiliki tirotoksikosis gestasional (Mulder, 1998 dalam Dipiro, 2005).

Secara umum, terdapat beberapa pengobatan hipertiroid antara lain pendekatan farmakologis, pembedahan, dan juga iodin radioaktif, masing-masing dengan risiko terhadap kehamilan. Pada kondisi hamil, pengobatan iodin radioaktif secara langsung merupakan kontraindikasi karena meningkatkan risiko abortus spontan, kematian janin intra uterin, hipotiroid dan retardasi mental pada neonatus (Meczekalski dan Czyzyk, 2009).

Pada ibu hamil, propiltiourasil (PTU) masih merupakan obat pilihan utama yang direkomendasikan. PTU dianggap lebih baik karena lebih sedikit melewati plasenta dibandingkan metimazol tetapi telah terbukti efektivitas kedua obat dan waktu rata-rata yang diperlukan untuk normalisasi fungsi tiroid sebenarnya sama (sekitar 2 bulan), begitu juga kemampuan melalui plasenta. Penggunaan metimazol pada ibu hamil berhubungan dengan sindrom teratogenik ‘embriopati metimazole’ yang ditandai dengan atresi esofagus atau koanal, anomali janin yang membutuhkan pembedahan mayor lebih sering berkaitan dengan penggunaan methimazol, sebaliknya tidak ada data hubungan antara anomali kongenital dengan penggunaan PTU selama kehamilan (Abalovich *et al*, 2007).

5. Tromboemboli Vena

Faktor resiko tromboemboli vena pada kehamilan meliputi bertambahnya usia, riwayat tromboemboli, kondisi hiperkoagulasi, persalinan pervaginam operatif atau operasi caesar, obesitas, dan riwayat keluarga trombosis. Untuk pengobatan tromboemboli akut, dosis

heparin disesuaikan dengan berat badan atau heparin tak terpecah harus digunakan selama kehamilan dan selama 6 minggu setelah melahirkan. Warfarin harus dihindari setelah 6 minggu pertama kehamilan karena dapat menyebabkan perdarahan janin, malformasi hidung, epifisis dibintiki, atau anomali sistem saraf pusat (Well *et al*, 2009).

1.3 Gangguan Akut Selama Kehamilan

1. Sakit Kepala

Untuk sakit kepala karena tegang selama kehamilan, paracetamol adalah obat pilihan pertama yang dibutuhkan, namun untuk migrain selama kehamilan sebaiknya istirahat terlebih dahulu. Obat-obat NSAID merupakan kontraindikasi setelah usia kehamilan 37 minggu. Salisilat dan indometasin harus dihindari oleh ibu hamil selama kehamilannya. Penggunaan sumatriptan kontroversial. Mual migrain dapat diobati dengan metoklopramid (Well *et al*, 2009).

2. Infeksi Saluran Kemih

Bakteriuria yang tidak diobati dapat menyebabkan pielonefritis, persalinan prematur, preeklampsia, gagal ginjal sementara, dan berat lahir rendah. Pengobatan bakteriuria asimtomatik diperlukan untuk mengurangi risiko pielonefritis dan kelahiran prematur. Sefaleksin dianggap aman dan efektif. Nitrofurantoin tidak boleh digunakan setelah minggu ke-37 karena dapat menyebabkan anemia hemolitik pada bayi baru lahir. Sulfa yang mengandung obat dapat meningkatkan risiko kernikterus pada bayi baru lahir dan harus dihindari selama minggu-minggu terakhir kehamilan. Antagonis folat, seperti trimetoprim, relatif kontraindikasi selama trimester pertama karena hubungan mereka dengan malformasi kardiovaskular. Florokuinolon dan tetrasiklin merupakan kontraindikasi (Well *et al*, 2009).

3. Penyakit Kelamin

a. Klamidia

Rekomendasi saat ini untuk pengobatan klamidia servisititis adalah azitromisin, 1 g secara oral sebagai dosis tunggal, atau amoksisilin, 500 mg tiga kali sehari selama 7 hari. Pilihan lain termasuk dasar eritromisin atau etilsuksinat.

b. Sipilis

Penisilin adalah obat pilihan, dan efektif untuk mencegah penularan ke janin dan mengobati janin yang sudah terinfeksi. Tidak ada alternatif terhadap penisilin tersedia untuk wanita hamil yang alergi terhadap penisilin.

c. Neisseria gonorrhoeae

Neisseria gonorrhoeae merupakan faktor risiko untuk kelahiran prematur. Pengobatan pilihan adalah seftriakson, 125 mg intramuskular (IM) sebagai dosis tunggal atau sefiksim, 400 mg secara oral dalam dosis tunggal. Spektinomisin 2 g IM sebagai dosis tunggal tepat sebagai pilihan kedua.

d. Bacterial Vaginosis

Bacterial vaginosis merupakan faktor risiko untuk ketuban pecah dini, kelahiran prematur, keguguran, dan postpartum endometritis. Regimen yang direkomendasikan untuk pengobatan metronidazol, 500 mg dua kali sehari selama 7 hari; metronidazol, 250 mg tiga kali sehari selama 7 hari; atau klindamisin, 300 mg dua kali sehari selama 7 hari (Well *et al*, 2009).

1.4. Gangguan Kronis Selama Kehamilan

1. Asma

Dosis rendah kortikosteroid inhalasi adalah terapi pilihan untuk wanita dengan asma persisten ringan. Budesonid lebih disukai, tetapi kortikosteroid inhalasi lain yang digunakan secara efektif sebelum kehamilan dapat dilanjutkan. kromolin, antagonis reseptor leukotrien, dan teofilin dianggap agen alternatif, tetapi mereka tidak disukai (Well *et al*, 2009).

Kortikosteroid intranasal adalah pengobatan yang paling efektif untuk rhinitis alergi selama kehamilan. Beklometason dan budesonid telah sering digunakan. Kromolin intranasal dan antihistamin generasi pertama (klorfeniramin, tripelenamin, dan hidrokisizin) juga dianggap terapi lini pertama. Loratadin dan setirizin belum diteliti secara mendalam. Oksimetazolin topikal jangka pendek atau kortikosteroid inhalasi mungkin lebih disukai daripada dekongestan oral, khususnya selama awal kehamilan (Well *et al*, 2009).

2. Kondisi Dermatologi

Agen topikal dengan risiko kehamilan minimal meliputi bacitracin, benzoil peroksida, siklopiroks, klindamisin, eritromisin, metronidazol, mupirosin, permetrin, dan terbinafin. Kortikosteroid topikal dianggap memiliki risiko kehamilan minimal, tetapi harus diterapkan pada dosis rendah untuk waktu singkat. Agen sistemik yang dianggap aman dalam kehamilan termasuk asiklovir, amoksisilin, azitromisin, sefalosporin, klorfeniramin, siproheptadin, dikloksasillin, dipenhidramin, eritromisin (kecuali estolates), nistatin, dan penisilin. Lidokain dan lidokain dengan epineprin juga dianggap aman selama kehamilan. Asitretin, fluorourasil, isotretinoin, metotreksat, dan talidomid harus dihindari selama kehamilan (Well *et al*, 2009).

3. Diabetes

Insulin adalah pengobatan obat pilihan untuk pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 selama kehamilan. Gliburid dapat digunakan untuk diabetes tipe 2 setelah minggu kesebelas

kehamilan. Metformin juga merupakan pilihan. Tujuannya sama untuk monitor diri terhadap glukosa darah seperti untuk diabetes gestasional (Well *et al*, 2009).

4. Epilepsi

Malformasi utama terjadi pada 4% sampai 6% dari keturunan perempuan yang menggunakan benzodiazepin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, atau asam valproik. Terapi obat harus dioptimalkan sebelum kehamilan, dan monoterapi obat antiepilepsi dianjurkan bila memungkinkan. Jika penggunaan obat direncanakan, hal itu harus dilakukan minimal 6 bulan sebelum kehamilan. Semua wanita dengan epilepsi harus mengambil suplemen asam folat, 4-5 mg per hari. Untuk memperbaiki kekurangan vitamin K pada bayi baru lahir, perempuan harus mengambil 10 mg vitamin K oral sekali sehari selama bulan terakhir kehamilan (Well *et al*, 2009).

5. Hipertensi

Untuk wanita dengan 140-179 mmHg sistolik atau 90-109 mmHg diastolik, keputusan untuk melanjutkan atau menghentikan terapi antihipertensi selama kehamilan masih kontroversial. Obat antihipertensi dapat dilanjutkan selama kehamilan kecuali *ACE inhibitor* dan *angiotensin II receptor blockers*. Jika dihentikan, terapi harus dimulai kembali jika tekanan darah melebihi 150-160 mmHg sistolik atau 100-110 mmHg diastolik atau jika muncul kerusakan organ target. Penggunaan diuretik dapat diterima untuk hipertensi kronis. Tidak ada bukti untuk kemanjuran unggul satu agen antihipertensi dibandingkan antihipertensi lain. Untuk wanita dengan hipertensi berat (tekanan darah diastolik lebih besar dari atau sama dengan 100 mmHg), manfaat dari terapi obat dapat lebih besar daripada risiko (Well *et al*, 2009).

1.5 Efek Teratogen

Pada peredaran darah ibu hamil, semua zat gizi dan zat pertumbuhan masuk ke dalam sirkulasi janin (Tjay, 2002). Kebanyakan obat mencapai janin dari aliran darah ibu, sehingga pemaparan embrio dan janin tergantung pada beberapa faktor, seperti usia kehamilan, rute pemberian, dosis, penyerapan obat, kadar serum ibu, dan sistem pembersihan ibu dan plasenta (Buhimschi Dan Weiner, 2009).

Obat teratogen adalah obat yang pada dosis terapeutik untuk ibu dapat mengakibatkan cacat pada janin, seperti focomelia (kaki dan tangan seperti singa laut), kerusakan pada mata, telinga, dan jantung, juga saluran pencernaan dan saluran kemih (Tjay, 2002). Sebagian besar obat yang digunakan oleh wanita hamil dapat menembus plasenta, sehingga embrio dan janin dalam masa perkembangan terpapar oleh efek farmakologis dan teratogenik obat tersebut (Katzung, 2004).

Pada kehamilan, pemilihan obat dapat berdasarkan hasil penilaian terhadap keamanan obat tersebut bagi janin, bukan berdasarkan khasiatnya dalam penanganan suatu keadaan tertentu. Oleh sebab itu, obat yang dipilih untuk pengobatan ibu hamil bisa berbeda dengan obat yang secara empiris dianggap sebagai pilihan pertama bagi wanita yang tidak hamil. Pengobatan ibu hamil cenderung berdasarkan pada obat-obat yang sudah ada sejak lama dan dianggap aman bagi kehamilan (Jordan, 2003).

Kelainan janin terhebat terjadi pada masa kehamilan muda, yaitu selama 12 minggu pertama kehamilan, dihitung dari haid pertama haid terakhir. Selama masa inilah terbentuk kaki, tangan, dan semua organ penting pada bayi. Karenanya untuk mengatasi keluhan-keluhan yang tidak begitu serius pada trimester pertama kehamilan, dianjurkan penggunaan obat seminimal mungkin. Misalnya, untuk rasa mual di pagi hari (morning sickness) yang

sering terjadi, sebaiknya jangan diberi obat antimual, melainkan jahe yang lebih aman (Tjay, 2002). Obat yang diberikan pada masa akhir kehamilan dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan, misalnya hormon androgen dan progesteron, yang menimbulkan ciri-ciri maskulin pada bayi perempuan. Atau turunan tetrasiklin yang dapat mengganggu pertumbuhan tulang dan gigi. Klorokuin dan klorpromazin diakumulasi pada mata fetus dan dapat merusak retina. Antidiabetik oral dan sulfonamida diperkirakan dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan (Tjay, 2002).

Faktor-faktor kritis yang mempengaruhi transfer obat menembus plasenta dan efek obat terhadap janin termasuk hal-hal sebagai berikut: (1) sifat fisikokimiawi; (2) kecepatan menembus plasenta dan jumlah yang mencapai janin; (3) durasi paparan; (4) sifat distribusi pada jaringan janin yang berbeda; (5) tahap perkembangan janin dan plasenta pada saat pemaparan; dan (6) efek obat yang digunakan secara kombinasi (Katzung, 2004).

BAB II

PENGGUNAAN OBAT DAN KEHAMILAN

Dalam Kebijakan Obat Nasional (KONAS) yang dituangkan dalam Kepmenkes RI No.189/Menkes/SK/III/2006, obat merupakan salah satu komponen yang tak tergantikan dalam pelayanan kesehatan. Obat adalah bahan atau paduan bahan-bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi termasuk produk biologi. Akses terhadap obat terutama obat esensial merupakan salah satu hak asasi manusia. Penggunaan obat rasional adalah pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinisnya dalam dosis yang sesuai dengan kebutuhannya, dalam satu kurun waktu yang adekuat dan harga terendah baginya dan masyarakat sekitarnya (WHO, 2002).

Pedoman pemberian obat selama kehamilan harus memperhatikan bahwa keuntungan yang didapat dengan pemberian obat jauh melebihi resiko jangka pendek maupun jangka panjang terhadap sistem ibu dan janin. Pemilihan obat perlu dilakukan secara hati-hati dan pemantauan untuk mendapatkan dosis efektif terendah untuk interfal yang pendek dengan mempertimbangkan perubahan-perubahan yang berkaitan dengan fisiologi kehamilan (Kee, 1996).

Menurut Shaikh (2013), kategori obat pada kehamilan menurut FDA adalah sebagai berikut:

a. Kategori A

Studi terkontrol pada wanita tidak memperlihatkan adanya resiko pada janin pada kehamilan trimester pertama (dan tidak ada bukti mengenai resiko terhadap trimester

berikutnya), dan sangat kecil kemungkinan obat ini untuk membahayakan janin. Contohnya: multivitamin, asam folat, zat besi, dan magnesium sulfat.

b. Kategori B

Studi terhadap reproduksi binatang percobaan tidak memperlihatkan adanya resiko terhadap janin tetapi belum ada studi terkontrol yang diperoleh pada ibu hamil. Studi terhadap reproduksi binatang percobaan memperlihatkan adanya efek samping (selain penurunan fertilitas) yang tidak didapati pada studi terkontrol pada wanita hamil trimester pertama (dan ditemukan bukti adanya pada kehamilan trimester berikutnya). Contohnya: parasetamol, amoksisilin, metildopa, sefiksime, ondansetron.

c. Kategori C

Studi pada binatang percobaan memperlihatkan adanya efek samping terhadap janin (teratogenik), dan studi terkontrol pada wanita dan binatang percobaan tidak tersedia atau tidak dilakukan. Obat yang masuk kategori ini hanya boleh diberikan jika besarnya manfaat terapeutik melebihi besarnya resiko yang terjadi pada janin. Contohnya: domperidon, propranolol.

d. Kategori D

Terdapat bukti adanya resiko pada janin, tetapi manfaat terapeutik yang diharapkan mungkin melebihi besarnya resiko (misalnya jika obat perlu digunakan untuk mengatasi kondisi yang mengancam jiwa atau penyakit serius bilamana obat yang lebih aman tidak digunakan atau tidak efektif). Contohnya: aspirin, fenitoin.

e. Kategori X

Studi pada manusia atau binatang percobaan memperlihatkan adanya abnormalitas pada janin, atau terdapat bukti adanya resiko pada janin. Besarnya resiko jika obat ini

digunakan pada ibu hamil jelas-jelas melebihi manfaat terapeutiknya. Obat yang masuk dalam kategori ini dikontraindikasikan pada wanita yang sedang atau memiliki kemungkinan hamil. Contohnya: hormon estrogen, talidomid.

Menurut Jordan (2003), ada beberapa prinsip penggunaan obat pada kehamilan:

1. Bila mungkin, penanganan tanpa obat harus dicoba terlebih dahulu.
2. Umumnya obat-obat lama yang sudah terbukti keamanannya lebih disukai dari pada obat-obat yang baru dipasarkan.
3. Preparat kombinasi, sedapat mungkin harus dihindari dan sebaiknya dipilih preparat yang mengandung sebuah unsur obat saja.
4. Hindari penggunaan obat pada trimester pertama kecuali bila terdapat alasan yang mendesak.
5. Gunakan obat dengan takaran yang paling rendah untuk jangka waktu yang sesingkat mungkin.

Menurut Gawde (2013), ditinjau dari usia kehamilan, kehamilan terbagi atas 3 trimester yaitu: trimester I antara 0-12 minggu, kehamilan trimester II antara 12-28 minggu, kehamilan trimester III antara 28-40 minggu. Wanita pada trimester pertama umumnya diresepkan antiemetik untuk mual di pagi hari (morning sickness), antasida untuk asam lambung, parasetamol untuk demam, tiroksin untuk hipotiroid. Pada trimester kedua sering diresepkan suplemen protein, antimikroba untuk pengobatan infeksi, metildopa untuk hipertensi dalam kehamilan, dan pada trimester ketiga suplemen protein, antimikroba, betametason, dan penghambat pompa proton/H₂ bloker sering diresepkan.

2.1 Farmakokinetik Obat pada Kehamilan

Perubahan fisiologi ibu selama kehamilan mempengaruhi farmakokinetik obat, dan ini memiliki pengaruh penting untuk dosis obat. Bagi kebanyakan obat absorpsinya menurun dan eliminasinya meningkat, sehingga cenderung mengurangi konsentrasi plasma (Dawes Dan Chowienczyk, 2001).

1. Absorpsi

Dalam kehamilan, peningkatan progesteron menyebabkan waktu pengosongan lambung tertunda dan waktu transit usus halus yang lebih lama, sekitar 30-50%. Absorpsi obat juga menurun oleh adanya mual dan muntah pada kehamilan awal. Hal ini menyebabkan konsentrasi obat dalam plasma lebih rendah. Peningkatan pH lambung dapat meningkatkan ionisasi asam lemah, sehingga mengurangi penyerapannya (Costantine, 2014).

2. Distribusi

Peningkatan jumlah cairan tubuh, volume darah, dan tekanan hidrostatik kapiler meningkatkan volume distribusi obat hidrofilik secara signifikan. Secara klinis, volume distribusi yang lebih besar membutuhkan dosis awal dan dosis pemeliharaan yang lebih tinggi untuk obat hidrofilik sehingga tercapai konsentrasi terapi dalam plasma. (Pacheco et al., dalam Costantine, 2014).

3. Metabolisme

Enzim untuk metabolisme obat dihati diinduksi selama kehamilan. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan progesteron sehingga menyebabkan metabolisme yang cepat, terutama obat larut lemak (Costantine, 2014).

4. Ekskresi

Aliran darah pada kedua ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR) meningkat 50%, sejak 14 minggu kehamilan. Mekanisme peningkatan GFR mungkin karena terjadi vasodilatasi aferen dan arteriol eferen. Peningkatan GFR menyebabkan penurunan konsentrasi kreatinin serum. Peningkatan klirens ginjal dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan (20-65%) obat yang dibersihkan sehingga waktu paruh obat lebih pendek (Davi dan Dunlop dalam Costantine, 2014).

Menurut Katzung (2004), berikut hal-hal yang mempengaruhi penyerapan obat pada kehamilan:

1. Kelarutan Lipid

Seperti membran biologik lainnya, obat yang melintasi plasenta tergantung pada kelarutan lipid dan derajat ionisasi obat, obat lipofilik cenderung berdifusi dengan mudah melintasi plasenta dan masuk sirkulasi janin.

2. Ukuran Molekul

Berat molekul obat juga mempengaruhi kecepatan transfer dan jumlah obat yang ditransfer melalui plasenta. Obat-obat dengan molekul 250-500 dapat melintasi plasenta dengan mudah, tergantung pada kelarutan lipidnya dan derajat ionisasi. Obat dengan berat molekul 500-1000 lebih sulit melintasi plasenta, dan obat dengan berat molekul lebih dari 1000 sangat sulit melintasi plasenta.

3. Ikatan Protein

Derajat ikatan obat dengan protein plasma (albumin) dapat mempengaruhi laju transfer dan jumlah obat yang dipindahkan. Namun, jika obat sangat mudah larut lipid, tidak akan banyak dipengaruhi oleh ikatan protein.

4. Metabolisme obat plasenta dan janin

Terdapat dua mekanisme yang memberikan perlindungan janin dari obat dalam sirkulasi darah maternal:

- a. Plasenta sendiri berperan baik sebagai sawar semipermeabel dan sebagai tempat metabolisme beberapa obat yang melaluinya.
- b. Obat yang telah melewati plasenta masuk dalam sirkulasi janin melalui vena umbilikus.

2.2 Obat - obat yang Kontraindikasi pada Ibu Hamil

Menurut Katzung (2004), ada beberapa obat yang memiliki efek samping yang signifikan pada janin, seperti yang dijelaskan pada tabel.1.

Tabel 1. Obat-obat dengan efek samping yang signifikan pada janin.

Obat	Trimester	Efek
Inhibitor ACE	Semua	Kerusakan ginjal
Amfetamin	Semua	Pola perkembangan yang abnormal, menurunnya kinerja belajar
Aminopterin	Pertama	Anomali besar yang multipel
Androgen	Kedua dan ketiga	Maskulinisasi pada janin perempuan
Antidepresan trisiklin	Ketiga	Gejala-gejala penghentian neonatus yang terbukti dengan <i>clomipramine</i> , <i>desipramine</i> , dan <i>imipramine</i> .
Asam valproat	Semua	Kerusakan-kerusakan <i>neural tube</i>
Barbiturat	Semua	Penggunaan lama dapat menyebabkan ketergantungan neonatal

Busulfan	Semua	Berbagai malformasi kongenital; berat badan lahir rendah
Karbamazepin	Pertama	Kerusakan-kerusakan <i>neural tube</i>
Klomipramin	Ketiga	Letargi neonatus, hipotonia, sianosis, hipotermia
Klorpromazin	Semua	Simptomatik neonatal hipoglikemia
Kokain	Semua	Peningkatan resiko aborsi spontan, persalinan prematur, infark otak neonatal, perkembangan abnormal.
Siklofosfamid	Pertama	Berbagai malformasi kongenital
Sitarabin	Pertama, kedua	Berbagai malformasi kongenital
Diazepam	Semua	Penggunaan lama dapat menyebabkan ketergantungan neonatal dan meningkatkan risiko mulut sumbing
Dietilstilbestrol	Semua	Adenosis vagina, adenokarsinoma vagina
Etanol	Semua	Resiko terjadinya sindrom alkohol pada janin dan kerusakan-kerusakan perkembangan saraf yang terkait dengan alkohol
Etretinat	Semua	Resiko tinggi malformasi kongenital multipel
Feniton	Semua	Gejala <i>hydantoin</i> janin
Heroin	Semua	Penggunaan kronis menyebabkan ketergantungan neonatal
Iodida	Semua	Kongenital <i>goiter</i> , hipotiroidisme

Isotertinoin	Semua	Resiko SSP yang sangat tinggi, malformasi pada wajah, telnga, dan malformasi lainnya
Litium	Pertama	Anomali Ebstein
Metadon	Semua	Penggunaan kronis menyebabkan ketergantungan neonatal
Metiltiourasil	Semua	Hypothyroidisme
Metotreksat	Pertama	Malformasi kongenital multipel
Metronidazol	Pertama	Mungkin bersifat mutagenik
Misoprostol	Pertama	Sekuen Mobius
Pelarut organik	Pertama	Malformasi multipel
Penisilamin	Pertama	<i>Cutis Laxa</i> , malformasi kongenital lainnya
Pensiklidin	Semua	Pemeriksaan neurologis yang abnormal
Rokok (mengandung tembakau)	Semua	Terlambatnya pertumbuhan intrauterin, prematur, sindrom kematian bayi secara mendadak, komplikasi-komplikasi perinatal
Streptomisin	Semua	Toksisitas saraf kedelapan dijelaskan dalam beberapa kasus
Talidomid	Pertama	Phocomelia (pemendekan atau tidak adanya tulang panjang pada anggota badan) dan banyak malformasi internal
Tamoksifen	Semua	Peningkatan risiko aborsi spontan atau kerusakan janin
Tetrasiklin	Semua	Perubahan warna gigi
Trimetadion	Semua	Beberapa kelainan kongenital

DAFTAR PUSTAKA

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, Leslie J, Glinoe D. 2007. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum. *J. Endocrinol. Metabolism*. 92(8): 1-47.
- Anwar, Ruswana. 2005. *Endokrinologi Kehamilan Dan Persalinan*. Bandung : Unpad
- Bandiyah, Siti. 2009. *Kehamilan, Persalinan, dan Gangguan Kehamilan*. Yogyakarta : Nuha Medika.
- Becker, Wulf. 2004. Nordic Nutrition Recommendations 2004: Integrating Nutrition And Physical Activity. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 48 (4): 178-187
- Costantine, Maged M. 2014. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology, Review Article*. published: 03 April 2014
- Dawes, Matthew., Philip J.C. 2001. Pharmacokinetics in Pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*.15.6: 819-826.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *RISKESDAS 2007*. Depkes RI.
- Dewi, C.P. 2014. Identifikasi Drug Therapy Problems Pada Pelayanan Resep Untuk Ibu Hamil. *Jurnal Farmasi Komunitas*.1.1:11-16.
- Dipiro, J.T., Robert L.T., Gary C.Y., Gary R.M., Barbara G.W., L.Michael P. 2005. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*. New york : The McGraw-Hill Companies.
- Ehrenpreis, Seymour., Eli D. Ehrenpreis . 2001. *Clinician's Handbook Of Prescription Drugs*. New York : Mcgraw-Hill Medical Division.
- European Food Safety Authority. 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal*. 11(11):3418.
- Farida, Helmia., Herawati., Hapsari., Harsoyo Notoatmodjo., dan Hardian. 2008. Penggunaan Antibiotik Secara Bijak Untuk Mengurangi Resistensi Antibiotik, Studi Intervensi di Bagian Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi. *Sari Pediatri*, 10, No. 1.
- Fletcher, A.J., Lionel D.E., Anthony W.F., Peter S. 2002. *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine*. New York : Jhon Wiley & Sons, Ltd.
- Garry, Dimitry. Penyakit Tiroid pada Kehamilan. 2013. *CDK-206*. 40: 7.
- Gawde, S.R., S.S Bhide., T.C Patel., A.R Chauhan., N.M Mayadeo., S.B Sawardekar. 2013. Drug Prescription Pattern in Pregnant Women Attending Antenatal Out Patient Department of a Tertiary Care Hospital. *British Journal of Pharmaceutical Research*.3.1:1-12.

- Hani, Umami., Jiarti Kusbandiyah., Marjati., Rita Yulifah., 2011. *Asuhan Kebidanan Pada Kehamilan Fisiologis*. Jakarta: Salemba Medika.
- Hoyo, Cathrine., Amy P Murtha., Joellen M Schildkraut., Michele R Forman., Brian Calingaert., Wahnefried., Joanne Kurtzber., Randy L Jirtle., Susan K Murphy. 2011. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health*.11:46.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2012. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta : PT. ISFI Penerbitan.
- Jepsen, Peter., Mette V. Skriver., Andrea Floyd., Loren Lipworth., Henrik C. Schønheyder ., Henrik T. Sørensen. 2003. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *J Clin Pharmacol*, 55: 216–221.
- Jordan, Sue. 2003. *Farmakologi Kebidanan*. Jakarta : EGC.
- Joshi, Harsh. 2012. Drug Use Pattern During Pregnancy: A Prospective Study At Tertiary Care Teaching Hospital. *NHL Journal of Medical Sciences*.1:1.
- Katzung, Betram G. 2004. *Basic and Clinical Pharmacology edisi 9*. Lange Medical Books/McGraw Hill.
- Kee, Joyce L, Evelyn R. Hayes. 1996. *Farmakologi: Pendekatan Proses Keperawatan*. Jakarta : EGC.
- Kemenkes RI.2013. *Profil Kesehatan Indonesia 2013*. Jakarta : Kemenkes RI.
- Kennedy, Debra. 2014. Classifying Drugs In Pregnancy. *Australian Prescribing*. 37 : 2. 37:3 8–40.
- Kepmenkes RI No.189/Menkes/SK/III/2006 Tentang Kebijakan Obat Nasional.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. 2010. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocrine Rev*. 31:702-755.
- Ladipo, Oladapo A. 2000. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *American Journal Clinical Nutrition*. 72 : 28–90.
- Manuaba. 2002. *Memahami Kesehatan Reproduksi Wanita*. Jakarta : EGC.
- Many, A., Hubel, A.C., Fisher, J.S., Roberts, M.J., Zhou, Y. Invasive Cytotrophoblasts Manifest Evidence of Oxidative Stress in Preeclampsia, *AM.J. Pathology*. 2000; 158: 321-331.
- Marcus, D, Bain P.A. 2009. *Effective Migrain Treatment in Pregnant and Lactating Women : A Practical Guide*. Humana Press.
- Meczekalski B, Czyzyk A. 2009. Hyperthyroidism in Pregnancy: Diagnosis and Management. *Arch. Perinatal Med*. 15(3):127-135.
- Milman, Nils. 2012. Oral Iron Prophylaxis in Pregnancy: Not Too Little and Not Too Much. *Journal of Pregnancy*, 2012.

- Nakhai, Hamid Reza., Perrine Broy., Odile Sheehy., Anick Bérard. 2011. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*.
- Palmer, Julie R., Elizabeth E. Hatch., R. Sowmya Rao., Raymond H. Kaufman., Arthur L. Herbst., Kenneth L. Noller., Linda Titus-Ernstoff., dan Robert N. Hoover. 2001. Infertility among Women Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. *American Journal of Epidemiology*. . 154: 4.
- Prest, M., Tan, C.K. 2003. *Penggunaan Obat pada Masa Kehamilan dan Menyusui*. Jakarta : PT Elex Media Komputindo.
- Priyanto, 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Lembaga Studi Dan Konsultasi Farmakologi.
- Saifuddin, A.B., 2005. *Ilmu Kebidanan*. Edisi 3. Cetakan 7. Jakarta: YBP-SP
- Samadi AR, Mayberry RM, Zaidi AA, Pleasant JC, McGhee N Jr, Rice RJ. 1996. Maternal hypertension and associated pregnancy complications among AfricanAm and other women in the United States. *Obstet Gynecol*. 87:557–563.
- Sarwono, P. 2002. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka.
- Schwenzer, K.J. 2008. Protecting Vulnerable Subjects in Clinical Research: Children, Pregnant Women, Prisoners, and Employees. *Respiratory Care Journal Symposium*. 53:10.
- Shaikh, A.K, Madhuri D.K. 2013. Drug in pregnancy and lactation. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology, Review Artikel* 10.54-55
- Shenfield, Gill. 2007. *Therapeutic Drug Guidelines Kiribati Ministry of Health Book 3 : Gastrointestinal and Respiratory*. Adapted from the draft prepared for the Fiji National Drug and Therapeutic Committee by Prof Gill Shenfield in July 2007.
- Slamberova, R. 2012. Drugs In Pregnancy: The Effects On Mother And Her Progeny. *Physiol*. 61:1: 123-135
- Soong, Derrick., Adrienne Einarson. 2009. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 55: 03.
- Sweetman, Sean C. 2009. *Martindale ed 36 : The Complete Drug Reference*. London : Pharmaceutical Press.
- Timmermans. S., Jaddoe VW., Hofman A., Steegers-Theunissen RP., Steegers EA. 2009. Periconception Folic Acid supplementation, Fetal Growth and The Risks of Low Birth Weight and Preterm Birth: the Generation R Study. *The British journal of nutrition*. 1:9.
- Tjay, H., Rahardja K. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat Penggunaan dan Efek Sampingnya, Edisi Kelima, Cetakan Kedua*, Jakarta : Penerbit Pt Elex Media Computindo Gramedia.
- Utami, Eka Rahayu. 2012. Antibiotika, Resistensi, Dan Rasionalitas Terapi. *Sainstis*. 1.1:89-99.

Well, B.G., Joseph T. Dipiro., Terry L.S., Cecily V.D. 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seventh edition*. New York : Mc Graw Hill Companies.

Whitrow, Melissa J., Vivienne M. Moore., Alice R. Rumbold., Michael J. Davies. 2009. Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 10:1093.

World Health Organization. 2002. *Promoting Rational Use Of Medicine*. Geneva: Core Components.

Yulianti, Tri, Dahlia Nugrahini, EM Sutrisna. 2009. Drug Use Evaluation On Pregnant Woman At X Hospital Surakarta. *Pharmacon*. 10:1.