

Obat-Obat Dalam Kehamilan dan Persalinan

Oleh: Risanto Siswosudarmo

Laboratorium Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

R. Siswosudarmo – *Drug use in pregnancy and labor*

Drug use in pregnancy should consider two main things, the first is its indication to the mother and the second, the more important, is its potential side-effect to the fetus. The aim of this paper is to review the possibility of side-effects of drugs commonly used during pregnancy, labor and delivery.

Side-effects of drugs to the fetus are classified into three categories namely

1. embryotoxic effect,
2. teratogenic effect and
3. minor side-effect.

Embryotoxic effect is the most severe side-effect causing to the death of the conceptus which usually terminates in early abortion. Teratogenic effect is an effect that causes major congenital anomalies. This effect happens if certain drugs are taken during the phase of organogenesis, *i. e.* between the third and the eighth week after conception. The minor side-effect may occur if some potential drugs are taken during the fetal period, *i. e.* during the phase of cellular hypertrophy or after the second month of pregnancy.

Based on the teratogenic property of drugs, they can be classified into three major divisions:

1. known teratogens such as thalidomide, anticancer drugs, certain hormones, sodium valproate and isotretionine,
2. probable teratogens such as anticonvulsant, tobacco, alcohol, lithium, warfarin, and
3. possible teratogens such as barbiturate, sulphonamide, certain antimalarials, oral antidiabetics, LSD, certain antibiotics and some vaccines.

The severity of anomalies in the fetus depends on the type of drugs, dosage, phase of fetal development, and species sensitivity. The general rule is all potential teratogenic drugs should be avoided during pregnancy, especially during the first trimester. Drugs with certain teratogenic effect should absolutely not be used during pregnancy, in spite of its indication.

Key Words: drugs – pregnancy – teratogens – embryotoxic effects – congenital malformation

PENGANTAR

Penggunaan obat pada ibu hamil tidak hanya menuntut dokter mengetahui dengan benar indikasi, khasiat dan efek sampingnya, tetapi juga dokter harus mengetahui dengan pasti efek samping yang mungkin terjadi pada janin yang

sedang tumbuh. Efek samping yang paling ditakuti adalah timbulnya cacat bawaan, baik mayor maupun minor, makroskopik maupun mikroskopik. Obat ataupun agen lain yang dapat mengakibatkan cacat bawaan lazim disebut sebagai agen teratogen atau mereka dikatakan bersifat teratogenik. Obat-obatan bertanggung jawab atas kira-kira 2% cacat bawaan, sedang sebagian besar cacat bawaan masih belum diketahui sebabnya (Lancaster, 1985).

Sifat teratogenik suatu obat ditentukan oleh berbagai hal, antara lain adalah cara kerja, kemampuan obat dalam menembus *barrier* plasenta, periode kritis perkembangan janin dan kepekaan spesiesnya. Kecepatan obat menembus *barrier* plasenta tergantung pada besar molekul, kelarutan dalam lemak dan derajat ionisasinya. Obat dengan berat molekul kurang dari 600 (rata-rata obat mempunyai berat molekul 200–400), dapat melewati *barrier* plasenta dengan mudah, juga obat yang derajat ionisasinya tinggi dan mudah larut dalam lemak (Stirrat & Beard, 1983). Di samping itu, tebalnya *barrier* plasenta ikut menentukan apakah obat dapat menembusnya atau tidak. Pada awal kehamilan, tebal *barrier* plasenta kira-kira 25 mikrometer dan pada akhir kehamilan adalah 2 mikrometer (Goldstein *et al.*, *cit.* Davis, 1977).

Tahap paling kritis dalam perkembangan janin adalah minggu ke-2 sampai ke-8 pasca-konsepsi, yang disebut periode organogenesis. Pengaruh buruk suatu obat pada periode ini menghasilkan cacat bawaan yang berat. Sebelum periode ini, pengaruh buruk suatu obat mengakibatkan embrio mati sama sekali (efek embriotoksik), sedang sesudah minggu ke-8 mungkin hanya mengakibatkan kelainan yang lebih ringan (Moore, 1974).

KLASIFIKASI OBAT TERATOGEN

Berdasarkan sifat teratogeniknya obat dapat dibagi dalam tiga golongan besar, yaitu:

1. Obat dengan sifat teratogenik pasti (*known teratogens*)
2. Obat dengan kecurigaan kuat bersifat teratogenik (*probable teratogens*)
3. Obat dengan dugaan bersifat teratogenik (*possible teratogens*).

Obat dengan sifat teratogenik pasti

1. *Talidomid (alfa-ftalimido-glutaramid)*

Obat ini termasuk hipnotika yang tidak toksik, dan juga bersifat anti-nausea. Dalam tahun 1956–1961, obat ini pernah terkenal dan digunakan secara luas sebagai obat anti-emetik pada wanita hamil di Jerman Barat, Inggris dan Australia. Segera setelah itu, muncullah ledakan cacat bawaan berupa amelia (anggota badan tidak tumbuh), fokomelia (tangan dan kaki menempel langsung pada badan) dan meromelia (pemendekan ukuran anggota badan). Penelitian epidemiologi dan percobaan pada binatang akhirnya membuktikan bahwa cacat bawaan tersebut disebabkan oleh talidomid.

Menurut Wieker (*cit.* Tuchmann, 1975) kelainan akibat talidomid adalah 5% amelia total, 65% aplasia humerus, 15% aplasia radius dan hipoplasia ulna

dan 15% malformasi ibu jari. Kelainan lain yang sering menyertai adalah kelainan jantung, usus dan saluran kencing. Kerusakan terjadi pada hari ke-20–35 pasca-konsepsi. Diduga titik tangkap talidomid adalah melalui metabolitnya yang bersifat toksik terhadap sistem saraf, sehingga stimulus sensoris untuk perkembangan mesoderm menjadi terganggu. Kematian neonatal dan bayi lahir mati mencapai 50%. Yang menarik perhatian ialah 95% kasus yang bertahan hidup mempunyai inteligensia normal dan menunjukkan ekspresi wajah yang menarik.

DAFTAR 1.–Jenis obat berdasar sifat teratogeniknya¹⁾

Sifat Obat	Jenis Obat
1. Obat dengan sifat teratogenik pasti	Talidomid Obat anti tumor Hormon tertentu Valproat (antikonvulsan) Isotretionin
2. Obat dengan kecurigaan kuat bersifat teratogenik	Antikonvulsan Tembakau Alkohol Litium (antipsikotik) Warfarin
3. Obat yang diduga bersifat teratogenik	Salisilat Antasida Penekan nafsu makan Barbiturat Sulfonamida Nikotinamida Obat psikotropik Klorokuin Antidiabetika oral Kotrimoksazol

1) Dikutip dengan perubahan dari Davis (1977) dan Fisher (1986).

2. Obat antitumor

Semua obat anti-tumor bersifat teratogenik, karena jaringan embrional dalam beberapa hal menyerupai jaringan tumor. Aminopterin adalah anti-tumor pertama yang diketahui bersifat teratogenik. Selanjutnya obat-obat lain, baik dari golongan zat alkilasi (klorambusil, siklofosamid, busulfan dan lain-lain), antimetabolit (aminopterin, metotreksat dan lain-lain), alkaloid (vinkristin, vinblastin) dan antibiotika (aktinomisin D) terbukti pula bersifat teratogenik. Dari semua obat anti-tumor tersebut, anti-asam-folat (MTX, metotreksat) adalah obat yang memiliki kemampuan teratogenik yang paling kuat. Kelainan bawaan yang dapat terjadi akibat pemakaian obat anti-tumor adalah cacat anggota, cacat pada sistem saraf pusat, celah langit-langit atau celah muka, kelainan organ dalam dan lain-lain (Davis, 1977).

3. *Hormon*

Kortison dapat mengakibatkan celah langit-langit bila diberikan dalam dosis besar pada trimester pertama, oleh karena itu pemakaiannya pada wanita hamil harus dihindari (Karnofsky, 1965).

Diduga kortison menyebabkan pengurangan air ketuban, sehingga kepala selalu dalam sikap fleksi yang berlebihan. Akibatnya lidah akan jatuh ke arah palatum, sehingga mengganggu fusi kedua tonjolan palatum kanan dan kiri. Selain itu kortison mengganggu sintesis glikosaminoglikan (suatu bahan dasar matriks intersel) dan kolagen, sehingga mengganggu fusi organ di garis tengah, seperti yang terlihat pada kelainan yang disebut selosomia (dinding ventral perut terbuka, sehingga alat dalam terletak di luar) (Wilson & Fraser, 1977). Untuk *life-saving* (shok anafilaksis dll) kortison boleh saja diberikan dalam dosis yang adekuat.

Hormon androgen dan progesterin dapat mengakibatkan virilisasi janin perempuan. Hormon tersebut antara lain adalah etisteron dan noretisteron yang biasanya digunakan untuk mempertahankan kehamilan pada abortus imminens (Karnofsky, 1965). Dengan demikian pengobatan abortus imminens dengan preparat progestogen dalam waktu yang lama tidak lagi dapat dibenarkan.

Pemakaian hormon estrogen dan progesteron dalam dosis kecil seperti dalam pil kontrasepsi atau pil uji kehamilan juga mengakibatkan efek teratogenik. Suatu penelitian retrospektif menunjukkan bahwa dari 108 anak dengan anggota badan yang cacat (ukuran lebih pendek), 14% ibunya menunjukkan pernah memakan obat sewaktu hamil, sedang dari 108 kontrol hanya 4% yang menderita kelainan bawaan. Ini menunjukkan bahwa risiko relatif menderita cacat bawaan akibat pemakaian obat tadi menjadi 3,5 kali lebih besar (Janerich *et al.*, *cit.* Davis, 1977).

Penggunaan estrogen dalam dosis relatif besar sebelum umur kehamilan empat bulan (dulu dipakai sebagai terapi abortus imminens) juga membawa efek teratogenik pada janin berupa *clear-cell adenocarcinoma* pada serviks dan vagina setelah gadis tadi berusia 19–20 tahun (Uifelder, *cit.* Davis, 1977). Diduga perubahan-perubahan yang terjadi pada sel-sel epitel ductus Müllerli telah terjadi sejak kehidupan intrauterin, tetapi manifestasinya baru terjadi setelah pubertas pada saat hormon gonadotropin mulai bekerja.

4. *Sodium valproate*

Obat ini dikenal sebagai antikonvulsan baru yang sekarang digunakan pada pengobatan epilepsi. Ternyata risiko timbulnya spina bifida naik menjadi 1–2%, kira-kira menjadi 10 kali insidensi spina bifida pada populasi normal (Fisher, 1986).

5. *Isotretionin*

Obat ini banyak digunakan dalam pengobatan *cystic acnedi* Amerika Serikat. Pada binatang ia terbukti teratogenik. Pada wanita hamil pendedahan terhadap obat ini biasanya mengakibatkan abortus, sedang pada bayi yang berhasil dilahirkan kelainan bawaan yang konsisten berupa kelainan telinga, hidrosefalus dan cacat jantung ditemukan (Lancaster, 1985).

Obat yang dicurigai bersifat teratogenik

1. *Antikonvulsan*

Wanita hamil yang mendapat pengobatan antikonvulsan mempunyai risiko melahirkan bayi cacat sebesar 2-3 kali dibandingkan dengan wanita normal. Kelainan ini berupa celah bibir, celah langit, retardasi mental, dan cacat rangka. Jenis antikonvulsan yang dicurigai bersifat teratogenik adalah fenitoin, trimetadion, dan karbamazepin (Fisher, 1986), meskipun tidak berarti obat lain adalah aman.

2. *Tembakau (rokok dan nikotin)*

Insidensi abortus dan partus prematurus meningkat pada wanita perokok dibanding dengan wanita bukan perokok. Insidensi bayi dengan berat lahir rendah juga meningkat. Kelainan bawaan yang sering terjadi adalah kelainan jantung kongenital, seperti tetralogi Fallot dan *patent ductus arteriosus*. Diduga merokok menyebabkan timbulnya kelainan pada pembuluh darah, menurunkan nafsu makan dan meninggikan saturasi HbCO dalam darah (Tuchmann, 1975).

3. *Alkohol*

Alkoholisme kronik dapat mengakibatkan kelainan janin seperti kelainan kepala (mikrosefali, celah langit), kelainan kardiovaskuler, janin tumbuh lambat dan retardasi mental. Diduga alkoholisme menyebabkan defisiensi nutrisi pada ibu atau memang berefek toksik langsung pada jaringan embrio (Davis, 1977).

4. *Litium*

Obat ini digunakan pada penyakit manik-depresif. Beberapa ahli masih mempertentangkan masalah ini, karena bukti pada manusia masih kontroversi. Kelainan yang mungkin terjadi adalah kaki bengkok, spina bifida, meninggokel dan lain-lain (Tuchmann, 1975).

5. *Warfarin*

Bila diberikan dalam trimester pertama kehamilan, warfarin dapat menyebabkan kelainan rangka, muka dan retardasi mental. Heparin adalah anti-koagulan yang aman, karena obat ini tidak menembus *barrier* plasenta (Benson, 1980).

Obat yang diduga bersifat teratogenik

Penelitian retrospektif terhadap 1369 wanita yang mengkonsumsi obat tertentu, seperti aspirin, antasida, deksamfetamin, barbiturat, sulfonamida dan nikotinamida, dibandingkan dengan kontrol menghasilkan kesimpulan bahwa kelainan kongenital lebih banyak terjadi pada ibu yang dalam kehamilannya minum obat-obat tersebut. Akan tetapi perbedaannya hanya sedikit, dan mungkin masih banyak faktor lain yang berpengaruh (Davis, 1977).

1. *Barbiturat*

Pemberian barbiturat pada penderita epilepsi (tanpa obat lain) dalam trimester pertama kehamilan menunjukkan adanya kenaikan insidensi kelainan kongenital yang berat (Davis, 1977), tetapi obat ini jauh lebih aman dibanding-

kan golongan fenitoin. Penelitian pada ibu-ibu hamil yang mendapat barbiturat sebagai premedikasi dan juga ibu-ibu yang mencoba bunuh diri dengannya menunjukkan bahwa obat itu aman dipakai pada ibu hamil (Tuchmann, 1975). Barbiturat dapat dipakai sebagai sedatif pada pengobatan abortus imminens atau pada penderita preeklamsia/eklamsia, dengan dosis 30–60 mg 3 kali sehari per oral (Benson, 1980).

Efek samping yang terjadi biasanya berupa defek koagulasi yang mirip dengan defisiensi vitamin K yang dapat ditanggulangi dengan pemberian profilaksi vitamin K (Tuchmann, 1975).

2. *Sulfonamida*

Obat ini menyebabkan bilirubin terdesak dari ikatannya dalam protein. Bila diberikan pada akhir kehamilan, ia dapat menyebabkan ikterus yang hebat (*kernicterus*), yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sistem saraf pusat. Kotrimoksazol berisi sulfonamida dan anti-asam-folat, trimetoprim, sehingga obat ini bersifat teratogenik. Penggunaan dalam kehamilan harus dihindari (Davis, 1977).

3. *Antimalaria*

Kinin dapat mengakibatkan abortus karena bersifat oktitosik (memacu kontraksi uterus) atau karena sifat toksik langsung terhadap embrio. Di samping itu, ia juga menyebabkan kerusakan saraf kedelapan. Primakuin dan pentakuin relatif lebih aman (Tuchmann, 1975).

Klorokuin dapat mengganggu histogenesis sistem saraf pusat (retina dan saraf kedelapan) sehingga dapat menyebabkan kelainan mata atau tuli kongenital, terutama bila diberikan dalam trimester pertama kehamilan (Davis, 1977). Untuk menanggulangi serangan mendadak, obat ini masih lebih baik dipakai, dengan dosis 300 mg suntikan intramuskular, yang dapat diulang dalam 12 jam. Selanjutnya obat diberikan per oral dengan dosis 500 mg sehari selama 2 hari (Prawirohardjo, 1980; Benson, 1980).

Pirimetamin adalah anti-asam-folat yang digunakan sebagai antimalaria dan antitoksoplasmosis. Sebagaimana anti-asam-folat yang lain, penggunaan dalam kehamilan harus dihindari.

4. *Antidiabetika oral*

Meskipun pengaruhnya pada janin belum jelas, tetapi pemakaiannya pada wanita hamil sebaiknya dihindari. Tolbutamid dalam dosis besar bersifat teratogenik pada binatang. Pada manusia tolbutamid menyebabkan hipoglikemia yang hebat pada bayi yang dilahirkan (Pritchard & McDonald, 1980).

Insulin tetap merupakan obat pilihan untuk diabetes dalam kehamilan.

5. *LSD (Lysergic acid)*

LSD dapat menyebabkan kelainan bawaan 5 sampai 6 kali lebih besar dibanding dengan angka kelainan bawaan pada populasi umum. Tiuk tangkapnya adalah kerusakan pada kromosom, dan terutama terjadi pada pemakaian LSD gelap. Penelitian dengan LSD murni tidak menyokong pendapat ini. Meskipun demikian, LSD tidak dianjurkan dipakai untuk wanita hamil (Tuchmann, 1975).

6. Anestetika

Eter adalah anestetika umum yang paling banyak digunakan. Pada umumnya dikatakan bahwa wanita yang bekerja di kamar operasi mendapat risiko abortus yang lebih besar. Demikian pula risiko melahirkan anak dengan kelainan kongenital adalah lebih besar. Ternyata bahwa efek seperti ini juga terjadi pada anak yang lahir dari wanita yang suaminya bekerja di kamar operasi.

Halotan juga sering digunakan pada anestesia umum dan dikatakan tidak bersifat teratogenik. Nitrogen oksida bersifat teratogenik pada binatang percobaan, tetapi tidak terdapat bukti pada manusia (Tuchmann, 1975).

7. Antibiotika

a. Tetrasiklin. Tetrasiklin adalah zat kelasi yang mempunyai afinitas dengan logam berat seperti kalsium. Pemberian pada trimester pertama dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan tulang, mikromelia dan sindaktili (Benson, 1980). Pemberian tetrasiklin pada trimester kedua dapat mengakibatkan perubahan warna kekuningan pada gigi susu dan bila terus diberikan sampai trimester ketiga, dapat mengakibatkan perubahan warna kuning yang permanen dan hipoplasia organ enamel (Tuchmann, 1975). Meskipun gigi berwarna kekuningan, ternyata gigi tersebut lebih tahan terhadap karies dibandingkan dengan gigi yang normal. Dengan makin banyaknya ragam antibiotika dewasa ini, tetrasiklin tidak lagi dibenarkan untuk diberikan pada wanita hamil.

b. Aminoglikosida. Golongan obat ini terdiri atas streptomisin, kanamisin, gentamisin dan vankomisin. Streptomisin dengan dosis 20-30 g yang diberikan baik dalam trimester pertama maupun terakhir sudah dapat menyebabkan kerusakan pada saraf kedelapan janin dan organ labirin, sehingga mengakibatkan tuli kongenital. Pemberian obat tersebut hanya diperbolehkan dalam keadaan infeksi berat di mana obat lain tidak tersedia (Davis, 1977).

c. Rifampisin. Pada binatang percobaan, ia menyebabkan spina bifida dan celah langit-langit bila diberikan dalam dosis 150 mg/kg berat badan. Bukti teratogenik pada manusia belum didapat (Tuchmann, 1975).

d. Kloramfenikol. Obat ini tidak bersifat teratogenik, tetapi bila diberikan menjelang persalinan dapat menyebabkan kolaps sirkulasi pada bayi baru lahir. Pemberian obat ini mengganggu sintesis protein di tingkat ribosom, sehingga kemungkinan efek teratogenik belum dapat dikesampingkan (Davis, 1977). Kloramfenikol dan tiamfenikol tetap merupakan obat pilihan untuk typhus abdominalis, karena tifus dalam kehamilan memberikan angka kematian ibu dan bayi yang lebih tinggi dibandingkan dengan di luar kehamilan (Prawirohardjo, 1980).

e. Metronidazol. Obat ini banyak digunakan dalam pengobatan vaginitis, karena *Trichomonas vaginalis*. Penelitian membuktikan bahwa ia tidak memberikan pengaruh jelek, baik dari segi insidensi abortus, partus prematurus maupun kelainan kongenital (Tuchmann, 1975). Meskipun demikian, pemakaian dalam trimester pertama sebaiknya dihindari, kecuali memang sangat diperlukan. Dosis yang dianggap aman adalah 3 kali 250 mg selama 5 sampai 7 hari (Benson, 1980).

f. Penisilin. Penisilin dan derivatnya merupakan antibiotika yang paling aman untuk wanita hamil. Sampai sekarang belum pernah dilaporkan adanya efek teratogenik akibat penisilin.

8. *Vaksin*

Vaksinasi dalam kehamilan hanya dibolehkan setelah umur kehamilan masuk dalam trimester kedua. Pemberian vaksinasi dalam trimester pertama menaikkan risiko abortus. Risiko teratogenik belum dapat dibuktikan. Rubela adalah virus yang sangat potensial memberikan kelainan bawaan, seperti katarak kongenital, mikrosefali dan kelainan jantung (Moore, 1974), sehingga vaksin rubela tidak boleh diberikan sepanjang kehamilan dan dua bulan menjelang kehamilan (Tuchmann, 1975). Pada wanita seronegatif, vaksin rubela hanya boleh diberikan dalam masa nifas.

OBAT-OBAT YANG DIPAKAI DALAM PERSALINAN

Sebagian besar obat yang dipakai di dalam persalinan adalah obat narkotika, obat penenang, dan anestetika. Obat-obat tersebut tidak lagi mempunyai pengaruh teratogenik, tetapi bahaya yang terbesar adalah depresi pusat-pusat vital, terutama pernafasan. Hal ini disebabkan karena otak janin lebih sensitif terhadap obat karena mielinisasinya belum sempurna.

1. *Narkotika*

Morfin dan heroin dengan mudah menembus plasenta. Bayi yang keracunan morfin menunjukkan pupil yang kecil dan depresi pernafasan. Pada bayi yang dilahirkan dari ibu yang ketagihan morfin, tampak adanya tanda-tanda keterputusan seperti gelisah, sesak nafas, sianosis, muntah, sukar makan, diare, selalu menguap, berkeringat, panas, pucat dan konvulsi. Tanda ini biasanya muncul dalam 24 jam pertama setelah lahir, tetapi dapat juga muncul setelah hari ketiga atau keempat. Tanda keterputusan dapat juga terjadi *in utero* yang ditandai dengan kenaikan gerakan janin dan kadang-kadang kematian janin. Antagonis morfin tidak boleh diberikan pada bayi dengan tanda seperti ini. Sebaliknya pada bayi yang lahir dengan tanda keracunan morfin, antagonis morfin harus segera diberikan (Davis, 1977).

Petidin adalah derivat morfin yang lebih banyak digunakan sebagai penghilang nyeri dan penenang dalam persalinan karena sifatnya yang lebih aman dibandingkan dengan morfin (Benson, 1980). Pada pengobatan preeklamsia/ eklamsia, petidin 100 mg digunakan bersama-sama dengan klorpromazin 100 mg dan prometazin 50 mg dilarutkan dalam 500 ml dekstrose 5% yang dikenal dengan nama larutan *Lytic cocktail* (Prawirohardjo, 1980).

Kecepatan *transfer* obat dari ibu ke janin merupakan faktor penting dalam penggunaan obat tersebut. Efek maksimum pada janin tercapai setelah satu jam dan bertahan sampai kira-kira empat jam. Atas dasar ini janin relatif aman bila dilahirkan dalam waktu kurang dari satu jam atau lebih dari enam jam setelah obat diberikan pada ibu (Davis, 1977).

2. *Obat penenang*

Fenotiazin dengan mudah menembus plasenta. Pada bayi prematur ia menaikkan insidensi ikterus dan gangguan pusat pengatur temperatur serta

depresi pada bayi baru lahir. Bila dipakai dalam waktu yang lama dan dosis yang besar, ia dapat menyebabkan kerusakan retina janin (Stirrat & Beard, 1983).

Diazepam dan klordiazepoksida mudah menembus plasenta dan sedikit dimetabolisasi oleh janin. Obat ini banyak dipakai dalam pengobatan toksemia sebagai pelemas otot dan antikonvulsi. Efek samping pada bayi baru lahir adalah depresi pernafasan, hipotonia, hipotermia dan kelemahan (Benson, 1980). Penggunaan jangka lama dan dosis yang besar dapat menyebabkan ketergantungan, sehingga memberikan tanda keterputusan pada bayi baru lahir. Untuk menghindari efek samping yang terlalu berlebihan, jangan memberikan diazepam lebih dari 10 sampai 20 mg dalam satu waktu persalinan (Davis, 1977).

3. Anestetika

Anestetika umum seperti eter, oksida nitrogen, halotan, siklopropan, kloroform dan trilen semua mudah menembus plasenta dan dapat menyebabkan narkosis janin. Oksida nitrogen relatif paling kurang menembus plasenta dan paling ringan daya narkosisnya terhadap janin. Derajat narkosis terhadap janin berbanding lurus dengan lama dan dalamnya narkosis pada ibu (Davis, 1977).

Anestetika lokal yang banyak digunakan untuk anestesia regional adalah lignokain, bupivaksin, prilokain, dan mepivakain. Obat-obat ini dengan cepat menembus plasenta dan menyebabkan bradikardia janin, depresi neonatal dan meningkatkan kematian perinatal. Dalam dosis yang besar obat tersebut mengakibatkan hipotensi maternal, sehingga menurunkan aliran darah ke dalam uterus (Davis, 1977).

DAFTAR 2. – Perbandingan risiko dan manfaat obat yang diberikan dalam kehamilan (trimester pertama).

Obat	Akibat
<i>I. Risiko lebih besar dibanding manfaat</i>	
Azetazolamida	Cacat anggota badan
Amfetamin	Transposisi pembuluh darah besar, celah langit-langit
Dietilstilbestrol	Karsinoma vagina, kelainan saluran kelamin
Dikumarol	Kelainan rangka dan muka, retardasi mental
Etanol	Mikrosefali, celah langit-langit, retardasi mental
Fenitoin	Kelainan majemuk
Fenmetrazin	Cacat rangka dan alat dalam
Klorokuin	Kerusakan retina dan saraf kedelapan
Klorpropamida	Kelainan meningkat
LSD	Kelainan kromosom
Meklisin	Kelainan majemuk
Metotreksat	Kelainan majemuk
Parametadion	Kelainan majemuk
Podofilin (laksatif)	Kelainan majemuk
Serotonin	Kelainan meningkat
Steroid seks	Sindroma Vacterl
Streptomisin	Kerusakan saraf kedelapan, mikromelia, kelainan rangka majemuk
Tetrasiklin	Pertumbuhan tulang terhambat, mikromelia, sindaktili, gigi kuning

DAFTAR 2. – Lanjutan

Obat	Akibat
Talidomid	Fokomelin, amelia, meromelia, kelainan alat dalam
Tolbutamid	Kelainan meningkat
Trimetadion	Kelainan majemuk
Warfarin	Kelainan rangka dan muka, retardasi mental
Iodium	<i>Goiter</i> kongenital, hipotiroidisme, retardasi mental
<i>II. Risiko dan manfaat seimbang</i>	
Barbiturat	Kelainan meningkat
Benzodiazepin	Cacat jantung
Diazoksida	Kelainan meningkat
EDTA	Kelainan meningkat
Gentamisin	Kerusakan saraf kedelapan
Kenamisin	Kerusakan saraf kedelapan
Kanabis	Kelainan meningkat
Kinin	Kelainan meningkat
Litium	<i>Goiter</i> , kelainan mata, celah langit-langit
Metronidazol	Tidak ada
Propiltiourasil	<i>Goiter</i> , hipotiroidisme, retardasi mental
Pirimetamin	Kelainan meningkat
Tiourasil	<i>Goiter</i> , hipotiroidisme, retardasi mental
Trimetoprim dan sulfa metoksazol	Celah langit-langit, kelainan meningkat
<i>III. Manfaat lebih besar dibanding risiko</i>	
Asetaminofen	Tidak ada
Anestesia umum	Kelainan meningkat
Antasida	Kelainan meningkat
Antidepresan trisiklik	Cacat SSP dan anggota badan
Antihistamin	Tidak ada
Bendektin	Tidak ada
Glukokortikoid	Celah langit-langit, cacat jantung
Haloperidol	Kelainan anggota badan
Heparin	Tidak ada
Hidralazin	Kelainan meningkat
Iodoksuridin	Kelainan meningkat
Imipramin	Kelainan SSP dan anggota badan
Insulin	Cacat rangka
Isoniazid	Kelainan meningkat
Isoproterenol	Tidak ada
Kloramfenikol	Tidak ada
Klomifen	Kelainan meningkat, cacat tuba neuralis, sindroma Down
Penghambat MAO	Tidak ada
Penisilin	Tidak ada
Rifampisin	Spina bifida, celah langit
Salisilat	Cacat SSP, rangka dan alat dalam
Sulfonamida	Cacat rangka, wajah dan celah langit
Teofilin	Tidak ada
Terbutalin	Tidak ada

RINGKASAN

Efek samping obat terhadap perkembangan janin dalam kandungan pada dasarnya dapat dibagi dalam tiga katagori, yaitu:

1. efek embriotoksik,
2. efek teratogenik, dan
3. efek samping yang ringan.

Efek embriotoksik adalah efek yang menyebabkan kematian hasil konsepsi dan biasanya kehamilan berakhir dengan abortus. Efek teratogenik adalah efek yang menyebabkan kelainan kongenital mayor. Ini terjadi bila obat diminum pada fase organogenesis, yaitu antara minggu ke-3 sampai minggu ke-8 pasca-konsepsi. Efek samping yang lebih ringan biasanya berupa kelainan morfologis ringan atau kelainan fungsional.

Berdasarkan sifat teratogeniknya, obat dibagi dalam tiga golongan, yaitu:

1. Obat dengan sifat teratogenik pasti seperti talidomid, obat anti-tumor, hormon tertentu, sodium valproat dan isotretionin,
2. Obat yang dicurigai bersifat teratogenik seperti antikonvulsan, tembakau, alkohol, litium dan warfarin dan
3. Obat yang diduga bersifat teratogenik seperti barbiturat, sulfonamida, anti-malaria tertentu, antidiabetika oral, LSD, antibiotika tertentu dan beberapa vaksin.

Kelainan yang terjadi tergantung kepada jenis obat, saat pembentukan organ dan kepekaan spesies. Secara umum obat-obat tersebut harus dihindari pemakaiannya pada wanita hamil, terutama sekali pada trimester pertama. Obat dengan sifat teratogenik pasti harus dihindari sepanjang kehamilan.

KEPUSTAKAAN

- Benson, R. C. 1980 *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. Lange Medical Publication, Singapore.
- Davis, D. M. 1977 *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford University Press, New York.
- Fisher, R. 1986 Screening in pregnancy for congenital abnormality. *J. Pediat. Obstet. Gynecol.* 12(5): 31-8.
- Karnofsky, D. A. 1965 Drugs as teratogen in animals and man. *Ann. Rev. Pharmacol.* 5: 447-552.
- Lancaster, P. A. L. 1985 Congenital abnormalities. Causes and prospects for prevention. *J. Pediat. Obstet. Gynaecol.* 11(6): 23-9.
- Moore, K. L. 1974 *The Developing Human: Clinically Oriented Embriology*. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Pravirohardjo, S. 1980 *Ilmu Kebidanan*, ed. 3. Yayasan Bina Pustaka, Jakarta.
- Pritchard, J. A., & McDonald, P. C. 1980 *Williams Obstetrics*, 16th ed. Appleton Century Croft, New York.
- Súrrat, G. M., & Beard, E. W. 1983 Drugs to be avoided or given with caution in the second and third trimester of pregnancy. *Prescribers J.* 13:135-40.
- Tuchmann, Duplessis 1975 *Drug Effects on the Fetus*, vol. 2. Adis Press, New York.
- Wilson, J. G., & Fraser, F. C. 1977 *Handbook of Teratology*, vol. 2. Plenum Press. New York.