13 PENGGUNAAN OBAT PADA MASA KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Ika Mulyono Putri Wibowo, Cecilia Brata

HAL PENTING

- *Sedapat mungkin dihindari penggunaan segala jenis obat pada trimester pertama kehamilan*
- *Diskusikanlah pengobatan untuk penyakit kronis saat merencanakan kehamilan*
- *Apoteker memiliki peranan penting dalam memberikan edukasi kepada wanita yang serius merencanakan kehamilan*
- *Bila menggunakan obat pada masa kehamilan, maka harus dipilih obat yang paling aman. Obat harus diresepkan pada dosis efektif terendah.*
- *Sedapat mungkin dihindari penggunaan segala jenis obat pada ibu menyusui*
- *Beberapa obat dapat mempengaruhi laktasi pada ibu menyusui*

PENDAHULUAN

Peresepan obat pada wanita hamil menjadi pembicaraan luas setelah krisis talidomid yang mengakibatkan penarikan obat tersebut pada tahun 1961 (Lihat Bab 9 Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki). Merupakan suatu kenyataan bahwa obat dapat menembus plasenta dan bisa menyebabkan efek yang berbahaya pada janin. Di awal 5 minggu kehidupan janin, zat dengan berat molekul rendah akan berdifusi bebas di seluruh plasenta. Hampir setiap zat yang digunakan untuk tujuan terapeutik dapat berpindah dari ibu ke janin. Oleh sebab itu, banyak perusahaan obat yang ragu-ragu untuk menganjurkan penggunaan obatnya pada wanita hamil dan sering memberikan peringatan yang tidak spesifik seperti "jangan digunakan pada masa kehamilan, kecuali bila manfaat yang diperoleh melebihi risiko pengobatannya". Namun, pemberian obat seringkali diperlukan dan diperkirakan 94% wanita setidaknya mengkonsumsi satu macam obat selama masa kehamilannya.

Pemahaman yang mendalam terhadap penggunaan obat pada masa kehamilan dan dilanjutkan pada masa menyusui sangat penting bagi apoteker klinis yang diharapkan dapat memberikan pengaruh langsung dalam pelayanan kefarmasian untuk kelompok pasien tersebut.

OBAT YANG BERPENGARUH PADA JANIN DAN NEONATUS

Teratogenesis

"Teratogen" adalah bahan apapun yang dapat menyebabkan kelainan fisik dan/atau perkembangan tidak normal pada embrio atau janin. Hal inilah yang sering ditakutkan oleh

pasien dan dokter pada saat mempertimbangkan terapi pengobatan pada masa kehamilan. Penelitian di bidang ini dan prediksi toksisitas sebuah obat pada manusia tidak mudah dilakukan. Sifat teratogen sebuah obat seringkali dibuktikan melalui penelitian menggunakan hewan yang hasilnya belum tentu sesuai ketika digunakan oleh manusia. Secara umum, sifat teratogen suatu obat muncul sebagai kecacatan yang bersifat anatomis atau malformasi dari organ janin, seperti kelainan tulang belakang (*spina bifida*) atau bibir sumbing; maupun fisiologis, intelektual dan sosial, misalnya: gagal ginjal atau penghambatan pertumbuhan. Contoh obat yang diketahui bersifat teratogenik tercantum dalam Tabel 13.1. Sifat teratogenik suatu obat tidak selalu muncul dan berbahaya bagi setiap janin. Selain itu tingkat kejadian teratogenitas juga bisa berbeda untuk tiap jenis dan dosis obat. Sebagai contoh, Tomson et.al melaporkan kejadian teratogenik (*congenital malformations)* pada penggunaan obat anti epilepsi karbamasepin, lamotrigin, fenobarbital adalah kurang dari 10%, sedangkan pada penggunaan asam valproat dengan dosis <700mg/hari - ≥1500mg/hari berkisar antara 5 sampai 25%.

Penelitian menunjukkan bahwa diperkirakan sebesar 2-3% bayi yang lahir menderita kelainan bawaan, yaitu cacat sejak lahir yang bersifat permanen (non-reversibel). Sekitar 1-5% dari kasus tersebut diperkirakan disebabkan oleh paparan obat terhadap janin.

Tabel 13.1 Obat yang terbukti atau dicurigai bersifat teratogenik

Androgen	Fenitoin	Obat sitotoksik
Asam valproat	Isotretinoin	Penisilamin
Danazol	Karbamazepine	Talidomid
Dietilstilbestrol	Karbimazol	Tetrasiklin
Etanol	Litium	Vitamin A
Etretinat	Misoprostol	Warfarin

Perpindahan obat melalui plasenta

Perpindahan obat melalui plasenta biasanya melalui 4 mekanisme utama, meliputi:

1. Difusi pasif (*Simple diffusion*)

Perpindahan obat melalui plasenta biasanya terjadi melalui mekanisme ini. Difusi pasif terjadi melalui perbedaan gradien konsentrasi, dimana obat berpindah dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Kecepatan difusi ini berbanding lurus terhadap luas permukaan plasenta dan perbedaan konsentrasi obat bebas pada ibu dan janin, dan berbanding terbalik dengan ketebalan plasenta. Selain itu, sifat fisiko kimia obat juga akan berpengaruh pada proses difusi pasif ini.

Beberapa sifat fisiko kimia obat yang mempengaruhi proses difusi pasif ini antara lain:

a. Berat molekul. Obat dengan berat molekul besar seperti heparin akan sulit menembus plasenta
b. Solubilitas lemak. Obat yang bersifat lipofilik akan lebih mudah terdifusi melalui plasenta

c. Derajat ionisasi. Obat yang yang tidak terionisasi akan lebih mudah menembus plasenta; dimana proses ionisasi obat juga dipengaruhi oleh pKa dan pH darah dari ibu.
d. Ikatan protein. Hanya obat bebas, yang tidak terikat protein yang dapat menembus plasenta.

2. Difusi terfasilitasi *(Facilitated diffusion)*
Misalnya pada sefalosporin dan glukokortikoid. Perpindahan obat melalui plasenta terjadi melalui perbedaan gradien konsentrasi (sehingga tidak membutuhkan energi) dan difasilitasi oleh transporter.

3. Transpor aktif *(Active transport)*
Pada mekanisme ini, obat menembus plasenta menggunakan transporter aktif yang membutuhkan energi (ATP) untuk melawan gradien konsentrasi. Beberapa transporter yang ada dalam plasenta antara lain p-glycoprotein (mempengaruhi perpindahan obat digoksin, deksametason, siklosporin A, dan agen kemoterapetik seperti vinkristin dan vinblastin) dan *multidrug resistance proteins* (mempengaruhi perpindahan obat metotreksat dan *HIV protease inhibitors)*.

4. Pinositosis
Mekanisme ini belum diketahui secara pasti, kemungkinan ada proses dimana obat diselubungi dalam proses invaginasi dalam membran plasenta dan kemudian dilepas di bagian lain dari sel.

Perpindahan obat melalui plasenta ini juga dimanfaatkan untuk pengobatan beberapa gangguan pada janin. Sebagai contoh adalah pemberian flekainid pada ibu untuk mengobati takikardi pada janin. Evaluasi keamanan obat yang digunakan pada masa kehamilan, harus mempertimbangkan kemungkinan terjadinya perpindahan obat melalui plasenta. Namun, dalam pengambilan keputusan klinis, pengalaman klinis yang disertai dengan pemahaman farmakologi dan toksikologi obat terbukti jauh lebih penting.

Efek farmakologi dan idiosinkrasi

Efek obat umumnya dapat diperkirakan sesuai dengan efek farmakologinya dan berkaitan dengan dosis obat (semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar efek obat yang muncul). Hal ini juga terjadi pada beberapa obat yang dapat menembus plasenta dan memasuki sirkulasi sistemik janin. Sebagai contoh kortikosteroid dosis tinggi yang diminum pada saat hamil dapat menyebabkan supresi adrenal pada janin.

Beberapa obat dapat memberikan efek pada janin dan efeknya lebih sulit diperkirakan (efek idiosinkrasi). Efek idiosinkrasi ini sering mengakibatkan kelainan bawaan yang serius dan permanen. Mekanisme munculnya efek tersebut dianggap berkaitan dengan predisposisi genetik janin, walaupun hal tersebut belum bisa diketahui secara jelas. Dalam kasus ini, tampaknya terdapat ambang batas dosis, sehingga meminimalkan dosis yang diberikan selama masa kehamilan merupakan salah satu cara yang dapat dilakukan untuk meminimalkan munculnya efek idiosinkrasi.

Waktu terjadinya paparan obat

Efek obat pada janin sangat bervariasi tergantung pada kapan terjadinya paparan obat. Kapan terjadinya paparan obat akan menentukan tingkat keparahan efek samping obat. Sebagai

contoh, fenobarbital, dapat menyebabkan kelainan genetik pada trimester pertama kehamilan, sedangkan jika diberikan selama trimester ketiga akan menyebabkan perdarahan neonatus.

Paparan obat yang terjadi selama trimester pertama yang paling berisiko besar terhadap janin. Hal ini disebabkan karena adanya tahap organogenesis– terutama terjadi pada trimester pertama sehingga paparan terhadap obat selama periode ini dapat menimbulkan risiko terganggunya pembentukan organ. Oleh karena itu, prinsip utamanya adalah menghindari atau meminimalkan penggunaan segala jenis obat selama trimester pertama kehamilan. Harus diwaspadai bahwa bahan teratogenik yang dihentikan pemakaiannya sebelum konsepsi, dapat tetap berada dalam tubuh selama organogenesis.

Setelah periode organogenesis ini semakin banyak obat yang dapat digunakan dengan relatif aman. Namun, beberapa obat masih perlu diwaspadai karena dapat menimbulkan efek negatif pada trimester kedua dan ketiga. Sebagai contoh, paparan etanol dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada sistem saraf pusat di semua tahap kehamilan. Kasus lain adalah penggunaan penghambat enzim pengkonversi angiotensin (*Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) *Inhibitor*) yang diberikan setelah trimester pertama dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal pada fetus dan *oligohydramnios* (cairan amnion kurang dari normal). Sedangkan obat Anti-Inflamasi Non Steroid (AINS) yang diberikan pada trimester ketiga dapat menyebabkan gangguan perdarahan, kerusakan ginjal janin, konstriksi (pengkerutan) *ductus arteriosus*, dan penundaan proses kelahiran. Beberapa kelas obat yang dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan janin dapat dilihat dalam Tabel 13.2.

Tabel 13.2 Contoh obat yang mengganggu pertumbuhan dan perkembangan janin

Obat	Efek yang mungkin terjadi
Golongan *ACE inhibitor*	Hipoksia, hipotensi, gagal ginjal pada janin atau neonatus
Benzodiazepin	Reaksi ketergantungan obat pada janin
Beta-bloker	Bradikardia pada neonatus, hambatan pertumbuhan janin jika digunakan selama masa kehamilan (terbukti pada atenolol)
Barbiturat	Ketergantungan obat pada janin
Obat AINS	Konstriksi *ductus arteriosus*
Tetrasiklin	Pewarnaan gigi, hambatan pertumbuhan tulang
Warfarin	Perdarahan dalam otak janin

Obat-obat baru

Pemberian obat baru pada masa kehamilan dapat menimbulkan kesulitan. Diperlukan waktu bertahun-tahun untuk mengumpulkan data yang cukup terkait dengan risiko penggunaan obat tersebut selama masa kehamilan. Suatu cara untuk mempercepat proses tersebut adalah dengan mendorong dokter agar selalu memberikan laporan kepada produsen obat dan Badan Pengawas Obat dan Makanan setiap kali seorang wanita hamil diberikan obat tersebut. Dengan cara ini, jumlah paparan maupun reaksi obat yang tidak dikehendaki yang muncul dapat dipantau.

PERUBAHAN FARMAKOKINETIKA DAN DOSIS OBAT PADA WANITA HAMIL

Selama masa kehamilan, dosis obat yang diberikan harus diusahakan serendah mungkin untuk meminimalkan potensi munculnya efek toksik pada janin. Jika pengobatan harus diberikan pada wanita yang merencanakan kehamilan, maka dapat menggunakan obat dengan dosis terendah yang masih memberikan efek mulai sesaat sebelum terjadi konsepsi dan selama trimester pertama. Apabila obat yang diberikan berpotensi menyebabkan efek putus obat pada janin, maka dosis obat dapat diturunkan pada saat mencapai akhir masa kehamilan, contohnya pengobatan dengan antipsikotik dan antidepresan.

Namun, perubahan farmakokinetika yang terjadi selama masa kehamilan mungkin memerlukan peningkatan dosis bagi obat-obat tertentu. Pemahaman yang baik terhadap perubahan ini penting untuk menentukan dosis yang paling sesuai bagi pasien yang sedang hamil.

Absorpsi

Pada trimester pertama dan kedua sekresi asam lambung menurun dan sekresi mukus meningkat sehingga mengakibatkan peningkatan pH lambung. Pada kondisi tersebut dapat mempengaruhi ionisasi dan absorpsi obat dari asam dan basa lemah; dimana pada asam lemah seperti aspirin, akan terjadi peningkatan ionisasi dan penurunan absorbsi dibandingkan pada basa lemah. Mual dan muntah pada trimester pertama sering terjadi dan dapat menyebabkan jumlah obat yang diabsorbsi berkurang; penggunaan obat secara oral hendaknya digunakan pada saat pasien sedang tidak mual. Sedangkan, pada trimester kedua dan ketiga waktu pengosongan lambung meningkat 30-40%. Hal ini dapat mengakibatkan penundaan absorpsi obat. Absorpsi obat-obat anaestesi, bronkodilator, polutan, dan rokok meningkat pada wanita hamil karena adanya peningkatan curah jantung dan volume respirasi yang mengakibatkan hiperventilasi dan peningkatan perfusi aliran darah pulmonal.

Distribusi

Saat hamil terjadi banyak peningkatan kadar air dan lemak total dalam tubuh sehingga volume distribusi untuk kebanyakan obat meningkat. Peningkatan volume distribusi obat-obat hidrofilik akan menyebabkan penurunan konsentrasi obat dalam plasma termasuk penurunan C_{max} (konsentrasi maksimum obat dalam plasma). Peningkatan dosis muatan mungkin diperlukan, terutama jika diperlukan efek terapeutik yang cepat. Beberapa obat seperti fenitoin, karbamazepin, dan asam valproat mengalami penurunan konsentrasi total plasma dan konsentrasi obat bebas, namun fraksi obat bebas (rasio konsentrasi obat bebas terhadap total plasma) mengalami peningkatan. Efek peningkatan volume distribusi untuk obat-obat lipofilik karena adanya peningkatan kadar lemak belum diketahui secara pasti, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk hal ini.

Selama masa kehamilan, terjadi penurunan kadar albumin, yang akan mengakibatkan peningkatan fraksi kadar obat bebas dalam plasma dan peningkatan distribusi obat dalam jaringan. Hal ini menjadi penting terutama untuk obat-obat dengan ikatan protein yang tinggi seperti fenitoin dan takrolimus, dimana efektivitas dan toksisitasnya terkait dengan kadar obat bebas dalam plasma. Secara teoritis, peningkatan kadar obat bebas dalam plasma akan menyebabkan peningkatan efek obat. Akan tetapi, dalam kehamilan terjadi juga terjadi

peningkatan klirens terutama untuk kedua obat tersebut, sehingga pengaruhnya terhadap kadar obat bebas dalam plasma belum tentu terlalu besar. Penyesuaian dosis terapi untuk obat-obat yang seperti ini sebaiknya berdasarkan penilaian klinis dan pengukuran kadar obat bebas (bukan total kadar obat dalam plasma).

Metabolisme

Secara umum, metabolisme oleh hati meliputi fase 1 (terjadi reaksi oksidasi, reduksi, atau hidrolisis), dan pada banyak kasus diikuti dengan fase 2 (reaksi glukuronidasi, asetilasi, methilasi, dan sulfasi). Reaksi oksidasi pada fase 1, yang merupakan rute utama metabolisme obat, menggunakan enzim hepatik sitokrom P450 (CYP). Aktivitas metabolik isoenzim sitokrom P450, yakni CYP3A4, CYP2A6, CYP2D6, and CYP2C9 akan meningkat pada masa kehamilan. Peningkatan aktivitas CYP3A4 membuat metabolisme obat-obat seperti gliburid, nifedipin, dan indinavir meningkat. Sebaliknya beberapa isoenzim CYP, seperti CYP1A2 and CYP2C19 justru terjadi penurunan aktivitas seiring dengan meningkatnya masa gestasi. Akan tetapi, efek penurunan aktivitas isoenzim ini terhadap terapi obat masih belum diketahui dengan pasti.

Selanjutnya pada reaksi fase 2, ada beberapa enzim yang juga berubah aktifitasnya pada masa kehamilan. Salah satu contohnya adalah uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs), dimana terjadi kenaikan aktifitas UGT1A4 kira-kira sebesar 200% saat trimester pertama dan kedua dan 300% saat trimester tiga. Hal ini menyebabkan penurunan kadar obat yang merupakan substrat UGT seperti lamotrigin; dimana efektivitasnya untuk mengkontrol kejadian epilepsi akan semakin berkurang dengan bertambahnya umur kehamilan.

Ekskresi

Laju filtrasi glomerulus meningkat sekitar 50% selama beberapa minggu pertama masa kehamilan. Laju filtrasi tersebut akan bertahan sampai setelah bayi lahir. Klirens obat yang diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal juga akan meningkat, seperti litium dan beberapa antibiotik beta-laktam. Untuk obat-obat yang eliminasi utamanya melalui filtrasi glomerulus (misalnya cefazolin dan klindamisin), maka klirens renalnya kira-kira akan sebanding dengan perubahan laju filtrasi glomerulus selama kehamilan. Beberapa obat seperti, ampisilin, atenolol, digoxin, litium, dan enoksaparin mengalami peningkatan eliminasi ginjal sebesar 20-65%.

EFEK OBAT PADA NEONATUS

Penelitian menunjukkan bahwa neonatus dapat memperoleh pengaruh yang tidak diinginkan dari pengobatan ibunya. Kemampuan neonatus untuk mengeliminasi obat, adalah minimal dan sejumlah obat dapat terakumulasi sehingga mencapai kadar toksik. Oleh sebab itu, untuk meminimalisir efek obat pada neonatus, maka penggunaan obat pada ibu hamil harus didasarkan pada pertimbangan risiko keuntungan dan kerugian dari penggunaan obat tersebut. Secara umum, dosis yang diberikan harus merupakan dosis efektif terendah pada semua tahap kehamilan.

Antidepresan dan neuroleptik merupakan dua contoh golongan obat yang dapat menyebabkan toksisitas secara langsung pada neonatus. Dosis kedua golongan obat ini harus diturunkan secara perlahan sebelum proses kelahiran. Hal ini ditujukan untuk meminimalkan efek ketergantungan obat pada bayi pada penggunaan antidepresan, dan meminimalkan risiko

hipertensi pulmonal yang persisten pada penggunaan neuroleptik. Namun, pada kondisi tertentu yang membutuhkan pengobatan dengan menggunakan metadon dan litium, penurunan dosis bisa jadi merupakan pilihan yang tidak tepat untuk mengontrol kondisi penyakit ibu hamil. Pada keadaan ini, harus dicarikan pilihan lain seperti penggunaan larutan morfin untuk membebaskan pengaruh metadon dari bayi.

PENYULUHAN SEBELUM TERJADI KONSEPSI

Untuk meminimalkan risiko kelainan bawaan, perlu diberikan penyuluhan bagi semua wanita yang merencanakan kehamilan. Apoteker memegang peranan kunci dalam hal ini, bersama dengan sejawat dokter maupun perawat. Apoteker tidak hanya dapat memberikan saran yang berkaitan dengan pengobatan, tetapi mereka juga dapat terlibat dalam promosi kesehatan yang positif, memberikan penyuluhan pada pasangan suami istri tentang kesuburan dan perencanaan kehamilan yang sehat.

Penyuluhan secara umum harus meliputi saran untuk menghindari alkohol, merokok, dan obat "penenang". Merokok, misalnya: dapat menyebabkan berbagai masalah obstetrik dan berpengaruh pada janin. Bukan hanya menyebabkan peningkatan kelahiran prematur, tetapi merokok selama masa kehamilan dapat meningkatkan kejadian Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR). Konsumsi Vitamin A selama masa kehamilan harus dihindari karena terbukti bersifat teratogenik. Sehingga perlu adanya edukasi bagi pasien ketika mengkonsumsi sediaan yang mengandung sejumlah vitamin atau multivitamin. Salah satu hal utama dimana apoteker memiliki peran yang penting adalah mengenai penggunaan asam folat. Telah terbukti bahwa wanita hamil yang memperoleh asam folat 400 mikrogram sehari, sebelum konsepsi dan 12 minggu setelahnya, dapat menurunkan risiko cacat perkembangan pada saluran saraf (*neural tube defects*).

Edukasi tentang pengobatan yang berkesinambungan pada wanita hamil yang menderita penyakit kronis sangatlah diperlukan. Penelitian menunjukkan bahwa ketidakpatuhan terhadap pengobatan yang diresepkan selama masa kehamilan sebesar 36,2% dari total 210 wanita hamil dari 18 negara di Eropa, Amerika, dan Australia. Sekitar 56% ketidakpatuhan ditemukan pada wanita hamil yang menjalani pengobatan untuk gangguan rematik, 40% ketidakpatuhan pada pengobatan epilepsi, dan 32,9% ketidakpatuhan pada ganguan kardiovaskuler. Sejalan dengan penelitian di atas, sebuah artikel yang mengkaji kepatuhan pengobatan melaporkan bahwa 39% ibu hamil tidak patuh pada penggunaan obat. Salah satu alasan ketidakpatuhan adalah keraguan terhadap keamanan penggunaan obat. Tetapi, pada kebanyakan kondisi, melanjutkan pengobatan justru dibutuhkan demi kesejahteraan pasien dan janin. Pada pasien yang menderita asma, misalnya: secara umum tidak ada risiko bila menggunakan inhaler bronkodilator dan inhaler steroid selama masa kehamilan.

Pentingnya membicarakan hal-hal tersebut sebelum terjadinya konsepsi tidak dapat dianggap remeh. Oleh karena itu, arahan tentang risiko dan keuntungan melanjutkan pengobatan harus diberikan, bila pasien merencanakan kehamilan.

OBAT DAN MENYUSUI

Seringkali terdapat anggapan bahwa obat tidak menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) pada bayi, karena obat terencerkan dalam tubuh ibu, serta jumlah air susu ibu (ASI) yang terminum oleh bayi hanya sedikit. Namun, tidak selalu hal ini yang

terjadi. Kebanyakan obat dapat terekskresi melalui air susu ibu (ASI) dan beberapa obat tetap dapat menimbulkan ROTD pada bayi. Berikut ini merupakan daftar obat yang harus dihindari pada saat menyusui beserta efek yang mungkin terjadi pada bayi (Tabel 13.3). Informasi lebih lanjut mengenai penggunaan obat pada wanita yang menyusui dapat diperoleh dari beberapa pustaka, misalnya *British National Formulary* (BNF), *Drug in Pregnancy and Lactation*, dan sebagainya. Menentukan jumlah obat yang terdapat dalam ASI serta risiko yang mungkin timbul pada bayi adalah pertanyaan yang harus dijawab.

Pada pengobatan jangka panjang, seperti pada epilepsi, harus diperhitungkan risiko paparan obat secara berkelanjutan pada bayi. Informasi mengenai keamanan obat pada wanita yang menyusui harus terus menerus diperbaharui dan apoteker harus selalu mengetahuinya agar dapat memastikan bahwa masing-masing kasus mendapatkan obat yang paling sesuai.

Tabel 13.3 Obat yang harus dihindari pada wanita yang menyusui

Obat	Efek yang mungkin terjadi pada bayi
Amiodaron hidroklorida	Kandungan iodin dapat menyebabkan hipotiroidisme pada neonatus
Barbiturat	Sedasi
Benzodiazepine	Letargia, sedasi
Karbimazol	Hipotiroidisme
Kontrasepsi oral kombinasi	Dapat menurunkan produksi ASI dengan menurunkan jumlah kandungan nitrogen dan protein
Obat sitotoksik	Supresi imun dan neutropenia
Efedrin hidroklorida	Iritabilitas, gangguan pola tidur
Tetrasiklin	Risiko pewarnaan gigi secara teoritis

Perpindahan obat ke dalam ASI

Sebagian besar obat tereksresi ke dalam ASI melalui difusi pasif dalam bentuk tak terionisasi, dan tidak terikat pada membran lemak dari sel alveolar. Proses ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, meliputi:

1. Kadar obat pada plasma ibu (*maternal plasma concentration*)

Kadar obat dalam ASI dipengaruhi oleh kadar obat dalam plasma ibu. Semakin tinggi kadar obat dalam plasma ibu, semakin tinggi pula kadar obat dalam ASI. Kadar obat dalam plasma ibu juga dipengaruhi oleh volume distribusi pada berbagai jaringan. Semakin tinggi volume distribusi, seperti pada kasus sertraline, akan menyebabkan kadar obat pada plasma ibu rendah, dan oleh karena itu kadar obat pada ASI juga rendah.

2. Sifat fisiologis ASI.

ASI memiliki pH dan kapasitas ikatan protein yang lebih rendah daripada plasma, tetapi memiliki kadar lemak yang lebih tinggi dibandingkan plasma.

3. Sifat fisikokimia obat

Dengan demikian, jumlah obat yang dikeluarkan ke dalam ASI dapat diperkirakan melalui faktor-faktor berikut:

a. pKa
   Fraksi obat terionisasi pada pH fisiologis ditunjukkan oleh pKa. Obat yang bersifat asam akan terionisasi pada pH yang lebih tinggi (pH basa) sehingga sebagian besar tetap berada dalam plasma ibu; contohnya penisilin. Sebaliknya, obat yang bersifat basa akan terionisasi pada pH yang lebih asam sehingga akan lebih banyak terdapat dalam ASI; contohnya oksikodon dan kodein.
b. Ikatan protein
   Karena jumlah protein dalam ASI lebih sedikit, maka obat dengan ikatan protein yang tinggi akan tetap berada dalam plasma ibu. Oleh karena itu, konsentrasi obat tersebut dalam ASI rendah. Ibuprofen atau warfarin merupakan contoh obat yang 99% terikat dengan protein sehingga tidak dapat banyak terdifusi dalam ASI. Sertraline juga 98% terikat dengan protein sehingga tidak akan banyak terdifusi ke dalam ASI. Sebaliknya obat yang tidak terikat protein akan lebih mudah terdifusi dalam ASI, contohnya venlafaxin mempunyai ikatan protein yang rendah, sehingga akan lebih banyak terdifusi dalam ASI.
c. Lipofilisitas
   Jumlah dan laju perpindahan obat ke dalam ASI akan meningkat pada obat yang bersifat lipofilik karena kadar lemak dalam ASI lebih tinggi. Sitalopram yang bersifat lipofilik kemungkinan dapat terdisolusi dalam lemak ASI. Dalam prakteknya, bila sitalopram sudah terbukti efektif pada pasien, biasanya tidak diganti, tetapi perlu dilakukan monitoring ketat pada bayi, misalnya efek mengantuk pada bayi (*infant drowsiness*).
d. Berat molekul
   Obat dengan berat molekul rendah (< 200) dapat masuk ke ASI melalui pori kecil pada dinding sel alveolar; misalnya alkohol, nikotin, dan kafein cukup kecil untuk masuk ke dalam ASI. Sedangkan pada obat dengan berat molekul yang besar masuk ke ASI dengan larut pada lapisan lipid. Insulin atau heparin yang memiliki berat molekul > 6000 tidak dapat berpindah ke ASI.
e. Farmakogenomik ibu (*maternal pharmacogenomic*)
   Untuk mempelajari bagaimana pengaruh farmakogenomik ibu dalam perpindahan obat ke dalam ASI mungkin dapat dilihat dari contoh obat kodein. Kodein dapat dimetabolisme menjadi morfin oleh enzim sitokrom P450 (CYP) 2D6. Sekitar 10% orang-orang Eropa barat dan 30% Afrika utara merupakan orang-orang yang merupakan pemetabolisme cepat enzim ini. Dengan pemberian kodein yang berulang pada wanita dengan fenotipe diatas akan menghasilkan kadar morfin yang cukup besar dalam darah, dan selanjutnya perpindahan obat yang cepat ke dalam ASI dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya dan perlu diwaspadai seperti depresi sistem saraf pusat dan berpotensi menyebabkan kematian bayi. Kodein sebaiknya dihindari untuk ibu menyusui.

Secara ringkas, profil obat yang mempunyai kadar tinggi dalam ASI antara lain adalah obat yang bersifat basa yang mempunyai lipofilisitas yang tinggi dengan ikatan protein yang rendah; sebagai contoh adalah beta-bloker sotalol. Sebaliknya, obat yang bersifat asam dengan ikatan protein yang tinggi dan lipofilisitas rendah akan dikeluarkan melalui ASI dalam kadar yang jauh lebih rendah, dan tetap berada dalam plasma ibu dalam jumlah besar. Contohnya adalah diklofenak dan obat anti radang non steroid yang lain.

Paparan pada bayi

Memperhitungkan paparan obat pada bayi secara akurat tidaklah mudah. Perkiraan yang akurat hanya akan diperoleh dengan mengumpulkan ASI pada interval dosis yang lengkap. Dengan perkiraan tersebut, maka dosis untuk bayi dapat ditentukan. Walaupun demikian, metode tersebut masih jarang digunakan.

Suatu metode yang menggunakan rasio konsentrasi obat dalam ASI dibanding plasma, atau yang lebih dikenal dengan sebutan rasio M/P (*Milk*/*Plasma Ratio*) merupakan salah satu metode yang banyak digunakan dalam pengukuran transfer obat ke dalam ASI. Data rasio M/P dapat diperoleh dari pengukuran kadar obat pada sampel ASI dan plasma secara bersamaan (*paired concentrations*) atau berdasarkan perhitungan *area under the curve* (AUC). Data rasio M/P yang berasal dari *paired concentration* seringkali tidak akurat karena metode ini memakai asumsi bahwa konsentrasi obat pada ASI dan plasma ibu adalah paralel, dimana pada kenyataannya sering kali tidak demikian. Oleh karena itu, yang lebih dipilih adalah data rasio M/P yang berasal dari perhitungan AUC. Pada penentuan data rasio M/P dari perhitungan AUC, sebaiknya dilakukan pengambilan sampel ASI dan plasma ibu secara multipel pada beberapa interval pemberian atau sampai obat dieliminasi setelah pemberian dosis tunggal. Data rasio M/P kemudian dihitung dengan melakukan perbandingan AUC pada ASI dengan AUC pada plasma ibu.

Berdasarkan penelitian, rasio M/P dari sebagian besar obat pada manusia adalah < 1,0 dengan kisaran rasio antara 0,1-5,0. Rasio M/P obat > 5,0 diasumsikan bahwa penggunaan obat tersebut tidak aman karena jumlah obat yang ada di ASI lebih besar dibandingkan dengan plasma, sebaliknya rasio M/P < 1,0 dikatakan aman. Namun, seringkali asumsi ini tidak terbukti dan rasio M/P sebaiknya tidak digunakan sebagai parameter tunggal keamanan obat pada ibu menyusui. Hal ini disebabkan transfer obat dalam ASI pada dasarnya ditentukan oleh konsentrasi obat dalam plasma ibu sehingga meskipun rasio M/P suatu obat tinggi, jika konsentrasi obat pada plasma ibu rendah maka transfer obat melalui ASI rendah. Namun demikian, rasio M/P dapat digunakan untuk memperkirakan dosis obat yang dikonsumsi oleh bayi dan dosis obat yang dikonsumsi bayi merupakan prediktor keamanan obat yang baik.

Dosis untuk bayi (D_{inf}) dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$D_{inf} = C_{p\ mat} \times M/P \times \text{volume ASI}$$

Dimana:
$C_{p\ mat}$ adalah konsentrasi obat dalam darah ibu.
M/P (*milk plasma ratio*) adalah data rasio konsentrasi obat di dalam ASI dibandingkan plasma ibu.
Volume ASI adalah jumlah ASI yang diminum oleh bayi, biasanya diasumsikan 150mL/kgBB/hari.

Konsentrasi obat dalam plasma bayi ($C_{p\ inf}$) dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$C_{p\ inf} = F \times D_{inf} / Cl_{inf}$$

Dimana F adalah ketersediaan (*availability*) oral atau bioavailabilitas oral, dan Cl_{inf} adalah klirens bayi. Parameter farmakokinetika di atas, baik F maupun Cl_{inf} pada perhitungan konsentrasi obat pada bayi tidak dapat diketahui secara akurat. Nilai akurat untuk klirens pada bayi sulit ditentukan sehingga yang digunakan disini adalah nilai perkiraan klirens pada bayi. Perkiraan klirens pada bayi dihitung dengan menggunakan fraksi dari klirens orang dewasa (Tabel 13.4)

Karena untuk memperkirakan konsentrasi obat pada bayi seperti pada perhitungan diatas tidaklah mudah, maka suatu cara yang sering dipakai dalam menentukan paparan obat pada bayi adalah dengan menghitung *relative infant dose* (RID) atau juga disebut sebagai *weight adjusted percentage of the maternal dosage* seperti pada rumus dibawah ini

$$RID = D_{inf} / D_{mat} \times 100$$

Dimana:
RID = *Relative Infant Dose* (%)
D_{inf} = Dosis obat pada bayi yang diberikan melalui ASI (mg/kg/hari)
D_{mat} = Dosis obat pada ibu (mg/kg/hari)

RID biasanya ditampilkan sebagai persentase dari dosis obat pada ibu dan merupakan metode standar untuk mengkaitkan paparan obat pada bayi dengan paparan obat pada ibu. Sulit untuk menentukan efek yang mungkin terjadi dari suatu dosis obat yang diterima oleh bayi yang mendapatkan ASI. Sebagai aturan yang umum, obat diketahui memiliki sedikit toksisitas atau aman digunakan, jika RID kurang dari 10%. Akan tetapi, nilai *cut off* 10% ini adalah arbitrari dan ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan perhitungan RID terutama bila RID digunakan untuk parameter pengukuran keamanan obat:

1. Salah satu masalah dengan penggunan RID adalah pemberian dosis pada ibu dapat bervariasi. Peningkatan dosis pada ibu akan diikuti juga dengan peningkatan dosis pada ASI yang dikonsumsi bayi, akan tetapi RID biasanya tidak berubah. Oleh karena itu, untuk obat-obat dengan variasi dosis besar, RID kurang dapat menggambarkan keamanan obat tersebut untuk bayi.
2. Asumsi penggunaan RID adalah untuk bayi yang mendapat ASI ekslusif, bila ternyata bayi tidak mendapatkan ASI ekslusif, maka nilai RID efektif perlu diturunkan secara proporsional.
3. Perhitungan RID kurang mempertimbangkan kemungkinan adanya perbedaan bioavailabilitas obat antara bayi dan orang dewasa.
4. Perhitungan RID juga kurang mempertimbangkan pengaruh toksisitas inherent dari obat ataupun pengaruh usia bayi yang berbeda. Pertimbangan bahwa obat dengan RID <10% dianggap cukup aman pada bayi terutama diperuntukkan untuk bayi yang lahir full-term

dimana kapasitas klirens sekitar 33% orang dewasa. Untuk bayi prematur, nilai *cut off* sekitar 10% untuk keamanan obat ini perlu diturunkan karena kapasitas klirensnya lebih rendah.

Estimasi asupan harian obat dalam ASI (*daily infant drug intake via milk*) dapat dihitung dengan mengalikan asupan ASI standar (150ml/kg/hari) dengan konsentrasi obat dalam ASI. Beberapa peneliti menggunakan konsentrasi obat maksimum dalam ASI untuk memastikan asupan obat maksimum yang diterima bayi. Perhitungan estimasi asupan harian obat dalam ASI dapat dilihat pada rumus berikut:

Estimasi asupan harian = konsentrasi obat dalam ASI (mcg/L) x 0,15 x berat badan bayi (kg)

Pemberian dosis pada ibu segera setelah menyusui akan membantu mengurangi risiko bayi terpapar oleh obat. Obat dengan waktu paruh yang pendek lebih dipilih untuk digunakan agar kadar obat dalam plasma ibu sudah turun saat bayi perlu meminum ASI lagi.

Tabel 13.4 Klirens pada bayi yang baru lahir

Usia	Persentase dari klirens orang dewasa
2-3 bulan *preterm*	10
Term	33
1-2 bulan	50
3-6 bulan	66
> 6 bulan	100

Menyusui dan reaksi alergi

Reaksi alergi dapat terjadi pada bayi akibat mengkonsumsi obat yang dikeluarkan melalui ASI. Mekanisme terjadinya reaksi alergi ini tidak dapat diprediksikan dan tidak bergantung pada besarnya dosis. Pada prakteknya, reaksi ini jarang dijumpai, tetapi beberapa kasus yang pernah ditemukan dalam pustaka menunjukkan perlunya pendekatan secara cermat dalam upaya meminimalkan risiko terhadap bayi. Penggunaan obat pada ibu yang menyusui harus dihindarkan bila bayi telah menunjukkan reaksi alergi terhadap obat tersebut.

Bayi dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (*Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase,* G6PD) dapat memberikan reaksi terhadap obat yang diekskresikan melalui ASI. G6PD berfungsi untuk mempertahankan senyawa antioksidan *glutation* dalam sel darah merah dalam bentuk aktif. Oleh karena itu, kekurangan G6PD dapat menyebabkan sel darah merah mengalami tekanan oksidatif yang dapat menyebabkan hemolisis. Obat yang dapat menyebabkan tekanan oksidatif harus dihindari pada ibu yang menyusui karena dengan kadar yang kecil sekalipun dapat memicu terjadinya reaksi ini. Contohnya: nitrofurantoin dan dapson.

Menyusui dan penyalahgunaan obat atau zat-zat lain

Tidak adanya dosis standar untuk obat penenang menyebabkan perhitungan paparan pada bayi menjadi sangat sulit. Batas 10% dari dosis yang telah didiskusikan sebelumnya tidak tepat digunakan pada kasus ini. Masalah ini akan menjadi semakin kompleks dengan adanya kesulitan dalam menentukan riwayat dosis dan efek dari paparan pada janin selama masa kehamilan.

Alkohol dapat terekskresi dalam ASI dalam jumlah yang cukup besar. Konsumsi alkohol dalam jumlah sedikit dan durasi yang singkat biasanya tidak membahayakan bayi. Disarankan untuk menyusui 2 jam setelah konsumsi alkohol. Akan tetapi, bagi pengguna alkohol kronik atau pengguna alkohol dalam jumlah besar, maka tidak disarankan untuk menyusui. Konsumsi alkohol berlebih dapat mengakibatkan retensi cairan, ketidakseimbangan hormon, dan sedasi pada bayi. Ibu menyusui juga disarankan untuk berhenti merokok karena nikotin diduga dapat menurunkan produksi prolaktin. Selain itu, ibu menyusui juga disarankan tidak mengkonsumsi banyak kafein. Kafein tereksresi dalam ASI segera setelah dikonsumsi ibu. Konsumsi kafein berlebih, sekitar 10 cangkir atau lebih, pada ibu menyusui mengakibatkan bayi rewel, gelisah, dan pola tidur memburuk. Hal ini disebabkan pada bayi, kafein dimetabolisme secara lambat.

Obat yang mempengaruhi produksi ASI

Beberapa obat dapat meningkatkan atau menghambat laktasi, yang seluruhnya berpengaruh pada prolaktin yang mengontrol produksi ASI pada ibu yang menyusui. Estrogen merupakan obat yang paling umum yang menurunkan produksi ASI pada ibu yang baru saja melahirkan, namun efek yang ditimbulkan bervariasi tergantung dosis dan respon individu. Oleh karena itu, sangatlah bijaksana untuk menggunakan kontrasepsi yang hanya mengandung progesteron pada awal masa menyusui. Obat lain yang dapat menghambat produksi ASI, meliputi diuretika tiazid dan antagonis serotonin, seperti siproheptadin. Selain itu, bromokriptin dan kabergolin juga digunakan sebagai pengobatan untuk menekan laktasi.

Obat dengan mekanisme kerja sebagai antagonis pada reseptor dopamin dapat meningkatkan produksi ASI. Domperidon dan metoklopramid merupakan contoh obat antagonis reseptor dopamin dan telah banyak digunakan. Namun penggunaan domperidon sebagai galaktogogue ini belum berlisensi (*off-label*).

Meskipun tidak secara langsung mempengaruhi laktasi, beberapa obat termasuk fenobarbital, dapat menghambat refleks penghisapan pada bayi.

KATEGORI KEAMANAN OBAT PADA KEHAMILAN DAN MENYUSUI

Dalam upaya menjamin keamanan penggunaan obat pada wanita hamil, beberapa badan pengawas obat dan makanan mengeluarkan kategori tingkat keamanan untuk setiap obat. Hal ini ditujukan untuk memudahkan dalam pemilihan obat yang paling aman dan efektif untuk wanita hamil dan menyusui. Kategori tingkat keamanan ini bervariasi. Sejak tahun 1979 FDA mengembangkan kategori yang ditujukan untuk menilai risiko dan manfaat penggunaan obat. Pada FDA *pregnancy categories* terdapat 5 kategori, antara lain: A, B, C, D, dan X (Tabel 13.5). Kategori ini tidak dirancang sebagai sistem *grading* melainkan penilaian risiko terhadap janin. Namun, pada penerapan FDA *pregnancy categories,* terdapat beberapa kendala. Salah satu yang terbesar adalah kesalahan dalam interpretasi kategori tersebut, seringkali terjebak pada

sistem *grading*, dimana obat yang masuk dalam kategori A dianggap lebih aman dibandingkan obat dalam kategori B, obat dalam kategori B dianggap lebih aman dibandingkan obat dalam kategori C, dan seterusnya. Selain itu, keterbatasan data dari penelitian atau studi juga menjadi masalah dalam penilaian keamanan penggunaan obat ini. Sekitar 65-70% obat saat ini yang disetujui dimasukkan dalam kategori C karena kurangnya informasi dari penelitian. Selain itu, risiko teratogenik tidak bisa ditentukan untuk 97,7% obat yang terdaftar pada tahun 2000-2010.

Karena keterbatasan kategorisasi tersebut, pada tahun 2015 FDA mengganti kategori tersebut menjadi *Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule* (PLLR). PLLR disajikan dalam bentuk narasi dan obat *over the counter* (OTC) tidak mengikuti aturan ini. Pada bagian Kehamilan akan terdiri dari *Risk summary, Clinical consideration,* dan Data

1. "*Risk summary*" berisi pernyataan risiko yang diperlukan terutama untuk obat dengan bukti risiko terbatas ataupun kontraindikasi. Data yang dituliskan pada bagian ini merupakan ringkasan dari data studi pada manusia, hewan, dan farmakologi obat tersebut. Data studi pada manusia yang dituliskan pada bagian ini, terdiri dari *outcome* spesifik termasuk insiden kejadian, efek dari dosis, efek dari durasi paparan obat, dan usia kehamilan yang datanya akan dibandingkan secara kuantitatif dengan ibu hamil yang tidak terpapar obat tersebut. Data studi pada hewan akan menyajikan data efek potensial yang akan muncul termasuk nama dan jenis spesies, waktu paparan obat, dan efek yang muncul pada ibu dan janin hewan. Mekanisme farmakologi juga dipaparkan pada bagian ini terutama untuk obat yang berisiko pada janin.
2. "*Clinical consideration*" berisi tentang rekomendasi penggunaan obat. Informasi terkait risiko serius yang muncul pada ibu dan janin, penyesuian dosis sesuai dengan farmakokinetika ibu hamil dan setelah melahirkan, reaksi obat pada kehamilan, reaksi obat pada janin, dan efek obat pada ibu dan janin pada proses kelahiran disajikan pada bagian ini.
3. "Data" berisi informasi terkait hasil studi keamanan dari penggunaan obat baik data studi pada manusia maupun hewan. Sumber data, jumlah subyek, durasi studi, informasi paparan penggunaan obat, dan keterbatasan dari masing-masing studi dijelaskan pada bagian ini.

Selain kategori tingkat keamanan obat pada wanita hamil, PLLR juga menyajikan informasi terkait keamanan pada ibu menyusui. Informasi yang disajikan terdiri dari:

1. "*Risk summary*" berisi ringkasan informasi ketersediaan obat atau metabolit aktif dalam ASI termasuk konsentrasi dan perkiraan dosis harian pada bayi, serta informasi terkait aksi farmakologi obat pada produksi dan ekskresi ASI.
2. "*Clinical consideration*" berisi rekomendasi yang ditujukan untuk meminimalkan paparan pada bayi termasuk waktu penggunaan obat yang tepat.
3. "Data" berisi informasi terkait hasil studi penggunaan obat pada manusia maupun hewan. Hasil studi pada manusia dipresentasikan terlebih dahulu.

Kategori keamanan penggunaan obat pada ibu menyusui juga dikembangkan oleh World Health Organization (WHO) yang dapat dilihat pada Tabel 13.6. Kategori atau klasifikasi ini banyak digunakan dalam praktek pelayanan kesehatan. Informasi keamanan penggunaan obat pada ibu hamil dan menyusui juga bisa didapatkan dari beberapa sumber lain seperti *Drug in Pregnancy and Lactation* oleh Briggs, Freeman, dan Yaffe; Micromedex; dan lain-lain. Dokter

dan apoteker akan memilih dan merekomendasikan obat yang akan digunakan oleh wanita hamil dan menyusui dengan mempertimbangkan keamanan dan efektivitas dari sebuah obat.

Tabel 13.5 *FDA pregnancy categories*

FDA pregnancy category	**Keterangan**
A	Studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada manusia gagal menunjukkan risiko pada janin selama trimester pertama (dan tidak ada bukti risiko pada janin pada trimester kedua atau ketiga). *Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).*
B	Studi pada hewan gagal menunjukkan risiko kepada janin dan tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada manusia. *Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.*
C	Tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada manusia dan penelitian pada hewan menunjukkan efek buruk pada janin; TETAPI potensi manfaat dari penggunaan obat membuat obat masih dapat digunakan pada ibu hamil meskipun ada potensi risiko *Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.*
D	Ada bukti positif risiko pada janin berdasarkan data efek samping obat pada manusia yang didapatkan dari laporan investigasi atau pengalaman di lapangan atau penelitian pada manusia; TETAPI potensi manfaat dari penggunaan obat membuat obat masih dapat digunakan pada ibu hamil meskipun ada potensi risiko. *There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.*
X	Studi pada manusia atau hewan menunjukkan kelainan pada janin dan/atau ada bukti positif risiko janin berdasarkan data efek samping obat pada manusia yang didapatkan dari laporan investigasi atau pengalaman di lapangan atau penelitian pada manusia; risiko dari penggunaan obat jelas lebih besar daripada manfaatnya. *Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits*.

Tabel 13.6 Klasifikasi Keamanan Obat pada ibu menyusui berdasarkan WHO

Klasifikasi	Keterangan
Compatible with breastfeeding	Tidak diketahui atau tidak ada kontraindikasi secara teoritis dan dianggap aman diminum dan dilanjutkan penggunaanya
Compatible with breastfeeding. Monitor infant for side-effects	Secara teoritis menyebabkan efek samping pada bayi tetapi tidak teramati atau hanya menyebabkan efek samping ringan
Avoid if possible. Monitor infant for side-effects	Dilaporkan menyebabkan efek samping pada bayi, terutama apabila muncul efek serius. Gunakan obat hanya ketika benar-benar dibutuhkan dan tidak ada alternatif lain yang lebih aman
Avoid if possible. May inhibit lactation	Dapat mengurangi produksi ASI dan jika memungkinkan harus dihindari penggunaannya
Avoid	Terdapat efek samping berbahaya untuk bayi. Tidak boleh diberikan pada ibu menyusui.

KESIMPULAN

Perhatian yang besar diperlukan dalam penggunaan obat pada wanita hamil dan menyusui. Potensi penyebab bahaya pada janin atau bayi yang disusui harus dipertimbangkan pada setiap obat yang digunakan oleh ibu. Namun, apoteker juga harus mempertimbangkan akibat yang mungkin terjadi jika tidak mengobati penyakit pada wanita hamil, seperti epilepsi.

Apoteker memiliki peran yang unik dalam penyuluhan terhadap wanita hamil dan menyusui. Pentingnya permasalahan ini harus ditekankan saat melakukan penyesuaian hasil pengobatan bila ada masalah dalam pemberian obat. Hal ini akan memastikan bahwa ibu, janin, atau bayi akan memperoleh manfaat maksimal dari pengobatan selama masa kehamilan dan menyusui tersebut.

Sehubungan dengan penggunaan obat pada masa kehamilan, maka disarankan hal-hal sebagai berikut:

"Obat hanya boleh diresepkan pada masa kehamilan jika keuntungan dari penggunaan obat pada ibu lebih besar dibandingkan risiko pada janin, dan sedapat mungkin menghindari penggunaan segala jenis obat pada trimester pertama. Dalam meresepkan obat, sebaiknya dipilih obat yang telah digunakan secara luas pada ibu hamil dan telah diketahui aman dibandingkan meresepkan obat baru atau obat yang belum pernah diberikan pada ibu hamil. Penggunaan obat pada ibu hamil harus digunakan pada dosis efektif terendah."

"Sebagian kecil obat yang telah dibuktikan bersifat teratogenik pada manusia, dan tidak ada obat yang cukup aman untuk digunakan pada masa awal kehamilan."

Sehubungan dengan proses menyusui, maka disarankan hal-hal sebagai berikut:

"Disarankan hanya memberikan obat-obatan yang penting pada ibu selama proses menyusui. Karena kurangnya informasi tentang obat pada masa menyusui, maka informasi keamanan tersebut hanya dapat digunakan sebagai panduan. Jika tidak terdapat informasi tentang keamanan suatu obat, maka tidak dapat disimpulkan bahwa obat tersebut aman."

BAHAN DISKUSI

Latihan 13.1

Ibu H berusia 25 tahun dan masuk rumah sakit dengan bakteriuria asimtomatis. Ia memperoleh resep trimetoprim 200mg dua kali sehari. Saat kunjungan apoteker ke bangsal, ia mengatakan bahwa ia telah hamil sekitar 8 minggu dan juga merasakan mual. Metoklopramid 10mg tiga kali sehari telah diresepkan. Selain itu tidak ada obat lain yang diminum.

Pertanyaan 1
Apakah permasalahan yang timbul pada kasus ini?

Jawaban:
1. Infeksi saluran kemih umum dijumpai selama masa kehamilan. Trimetoprim telah diresepkan untuk mengatasi infeksi saluran kemih padahal kontraindikasi pada wanita hamil.
2. Produsen obat melarang penggunaan metoklopramid untuk wanita hamil.
3. Ibu H tidak meminum asam folat.

Pertanyaan 2
Sebagai seorang apoteker klinis, tindakan apakah yang Anda anjurkan untuk mengatasinya?

Jawaban:
1. Mengingatkan dokter penulis resep terhadap keadaan pasien yang sedang hamil.
2. Bila diperlukan obat anti mual, maka penggunaan Vitamin B6 dapat direkomendasikan. Selain itu, golongan antihistamin, misalnya siklizin juga dapat digunakan untuk antiemetik pada kehamilan. Jika Ibu H tidak terlalu membutuhkan obat anti mual, maka lebih disarankan cara lain yang tidak menggunakan obat. Makan dalam jumlah kecil, tetapi sering, dengan makanan yang mengandung karbohidrat tinggi serta menghindari minum dalam volume besar pada pagi hari dapat sangat membantu.
3. Anjurkan untuk menghentikan penggunaan trimetoprim dan diskusikan pilihan pengobatan yang lain sesuai hasil kultur dan kepekaan kuman. Penisilin diketahui tidak berbahaya untuk digunakan pada masa kehamilan.
4. Anjurkan juga untuk memulai terapi dengan asam folat 400 μg (mikrogram) setiap hari.

Latihan 13.2

Ibu R berusia 28 tahun dan mempunyai tekanan darah yang tinggi. Ia memperoleh resep antagonis reseptor angiotensin II (losartan 50 mg pada pagi hari) dan diuretika tiazid (bendroflumetiazid 2,5 mg pada pagi hari). Saat ini sedang dalam kondisi menyusui bayinya yang belum lama ini lahir.

Pertanyaan 1
Apakah permasalahan yang muncul pada kasus ini?

Jawaban:
Jumlah bendroflumetiazid yang dikeluarkan melalui ASI sangat kecil sehingga tidak membahayakan bayi. Tetapi, diuretik tiazid dapat menghambat produksi ASI. Efek penggunaan losartan pada ibu menyusui belum diketahui secara jelas dari pustaka. Hale (2006) menyebutkan bahwa tidak ada hal yang perlu dikhawatirkan dari penggunaan ARB pada anak-anak. Pada tahun 2001 American Academy of Pediatrics menyatakan keamanan penggunaan ACE *inhibitor* yaitu kaptopril atau enalapril sebagai alternatif penggunaan ARB.

Pertanyaan 2
Apakah tindakan yang akan diambil?

Jawaban:
Anjurkan untuk menghentikan penggunaan losartan dan bendroflumetiazid dan diskusikan pilihan pengobatan yang lain untuk mengatasi tekanan darah yang tinggi. Hipertensi dapat dikontrol dengan pemberian kaptopril atau enalapril sebagai monoterapi disertai dengan pemantauan awal hipotensi pada bayi. Jika hipertensi masih tidak terkontrol, maka dapat ditambahkan obat lain. Akan sangat bijaksana jika menghindari penggunaan beta-bloker karena efeknya telah terbukti pada bayi, seperti sianosis dan bradikardia.

KEPUSTAKAAN

Anderson PO. Drugs in lactation. Pharm Res. 2018; 35(3):45. doi: 10.1007/s11095-017-2287-z.

Baisden K, Dinatale M. The pregnancy and lactation labeling rule (PLLR): Four years in-what's next?. CDER prescription drug labeling conference [Internet]. 2019 [cited e 2020 Mar 24]. Available from: https://www.fda.gov/media/135694/download

Briggs GG, Freeman FK, Towers CV, et al. Drugs in pregnancy and lactation. 11th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Health; 2017.

Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013 Jul;18(3):247-58. doi: 10.5863/1551-6776-18.3.247.

Centre of disease prevention and control. Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 14]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/alcohol-use.html

Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Front. Pharmacol. 2014; 5:65. doi: 10.3389/fphar.2014.00065.

Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(6): 819 – 826.

Departement of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: Requirements for pregnancy and lactation labeling [Internet]. 2008 [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://www.fda.gov/media/90279/download

Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol. 2015;39(7):512-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.003.

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 31]. Available from: www.ginasthma.org.

Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2015; 15(2): 84–89.

Hale TW. Medications and mothers milk. 12th ed. Texas: Pharmasoft Medical Publishing; 2006.

Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. Aust Prescr. 2015;38(5):156-9. doi: 10.18773/austprescr.2015.056.

Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. Expert Opin Drug Saf. 2005;4(4):745-768. doi:10.1517/14740338.4.4.745

Ke AB, Greupink R, Abduljalil K. Drug dosing in pregnant women: Challenges and opportunities in using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulations. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2018;7:103-110. doi:10.1002/psp4.12274

Lee A. Drug use in pregnancy articles. Pharm J, 1994; 253: 27-60.

Lee A. Drug use in pregnancy articles. Pharm J. 1995; 254: 24-398.

Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. Int J Clin Pharm. 2014 Feb;36(1):145-53. doi: 10.1007/s11096-013-9864-y.

Martin J, editor. British National Formulary 67. London: BMJ group & RPS publishing; 2014.

Matsui D. Adherence with drug therapy in pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2012; 2012: 796590. doi:10.1155/2012/796590.

Morrow J, Russel A, Guthrie E. Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 77:193-198.

Mospan CM. New prescription label requirements for the use if medications in pregnancy

and lactation. CE for pharmacists. The Ohio Pharmacist Foundation [Internet]. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.wsparx.org/resource/resmgr/CE_Magazine/WA_0416_State_CE_Lesson.pdf

Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2015;24(1):1-20. doi:10.1016/j.chc.2014.09.005.

Rubin P. Drug treatment during pregnancy. BMJ. 1998; 317:1503-1506.

Rubin PC, Craig GF, Gavin K, et al. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy. BMJ. 1986; 292:81-83.

Temming LA, Cahill AG, Riley LE. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(6):698–702. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.187.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011; 7: 609–617.

Walker R, Whittlesea C, editors. Clinical pharmacy and therapeutics. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.

Winfield AJ, Richards RME. Pharmaceutical practice. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 427.

World Health Organization. Breastfeeding and maternal medication recommendations for drugs in the 11th WHO model list of essential drugs. Geneva: WHO; 2003.

EDISI KE 2

FARMASI KLINIS

CLINICAL PHARMACY

Menuju Pengobatan Optimal bagi Pasien

Buku Farmasi Klinis Edisi ke dua ini lebih diperluas untuk mengakomodasi perkembangan terbaru di bidang farmasi klinis dan profesi kefarmasian. Secara bertahap, anggota masyarakat tidak hanya berharap bahwa tenaga kesehatan profesional harus terlatih dengan baik, namun mereka juga berharap bahwa pelayanan klinis yang diterima dapat dipertanggungjawabkan keamanan dan dengan kualitas yang terbaik. Dapat dipahami bahwa pasien maupun tenaga kesehatan yang merawat berharap agar hak maupun harapan pasien dipertimbangkan oleh dokter, apoteker, perawat, maupun tenaga kesehatan profesional lain.Oleh karenanya, edisi ini mencakup materi baru yang meliputi tatakelola klinis 'clinical governance', penatalaksanaan risiko 'risk management', dan penyepahaman kepatuhan 'concordance'. Perkembangan dunia medis saat ini terkait dengan praktik klinis yang berbasis bukti, membuat kami menambahkan beberapa bab baru mengenai kajian kritis 'critical appraisal' dan uji klinis 'clinical trial' untuk melengkapi materi pengobatan berbasis bukti pada edisi sebelumnya. Selanjutnya untuk mendukung peran klinis apoteker dalam terapi untuk pasien HIV, terdapat tambahan bab mengenai penggunaan obat pada HIV. Pada akhirnya, kami menambahkan bab baru mengenai data laboratorium agar apoteker dapat meningkatkan perannya di bidang klinis. Seperti halnya pada edisi pertama, melalui pendekatan studi kasus dan contoh latihan dalam edisi ini, pembaca dituntun untuk dapat mengaplikasikan keterampilan klinis dalam situasi nyata. Harapan kami bahwa buku ini akan membantu apoteker Indonesia dan tenaga kesehatan profesional lainnya untuk memberikan pelayanan yang berkualitas serta menjamin keselamatan dan kesejahteraan pasien. Hal ini akan menjadi pendukung bagi peresepan rasional dan praktik pengobatan berbasis bukti. Bagaimana pun juga, buku ini tidak ditujukan sebagai buku rujukan khusus, tetapi sebagai langkah awal bagi pengembangan praktik farmasi klinis yang berorientasi pasien di Indonesia. Buku ini merupakan perangkat untuk mengajarkan keterampilan yang diperlukan bagi penyiapan pelayanan farmasi klinis.

Penerbit:
Direktorat Penerbitan & Publikasi Ilmiah
Universitas Surabaya

Anggota IKAPI dan APPTI

Jl. Raya Kalirungkut Surabaya 60293
Telp. (62-31) 298-1344
E-mail: ppi@unit.ubaya.ac.id
Web: ppi.ubaya.ac.id

ISBN 978-623-8038-23-7

FARMASI KLINIS
CLINICAL PHARMACY
Menuju Pengobatan Optimal bagi Pasien
EDISI KE 2
EDITOR
Adji Prayitno Setiadi
Cecilia Brata
Yosi Irawati Wibowo

UBAYA
UNIVERSITAS SURABAYA

EDISI KE 2

FARMASI KLINIS

CLINICAL PHARMACY

Menuju Pengobatan Optimal bagi Pasien

EDITOR

Adji Prayitno Setiadi
Cecilia Brata
Yosi Irawati Wibowo

FARMASI KLINIS

CLINICAL PHARMACY

Menuju Pengobatan Optimal bagi Pasien

EDISI 2

Editor:
Adji Prayitno Setiadi
Cecilia Brata
Yosi Irawati Wibowo

DIREKTORAT
PENERBITAN &
PUBLIKASI ILMIAH
UNIVERSITAS SURABAYA

FARMASI KLINIS

CLINICAL PHARMACY

Menuju Pengobatan Optimal bagi Pasien

EDISI 2

Penulis:
Adji Prayitno Setiadi, Astrid Pratidina Susilo, Bobby Presley, Cecilia Brata, Eko Setiawan, Fauna Herawati, Franciscus Cahyo Kristianto, Gunawan Kosasih, Ika Mulyono Putri Wibowo, Mogana Mathayena, Nani Parfati, Puteri Juanita Zamri, Sylvi Irawati, Steven Victoria Halim, Yosi Irawati Wibowo

Editor:
Adji Prayitno Setiadi, Cecilia Brata, Yosi Irawati Wibowo

Tata Letak dan Desain Sampul:
Vici Arif Wicaksono

ISBN: 978-623-8038-23-7

Cetakan Pertama Mei 2023

Penerbit:
Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah
Universitas Surabaya
Anggota IKAPI & APPTI
Jl. Raya Kalirungkut Surabaya 60293
Telp. (62-31) 298-1344
E-mail: ppi@unit.ubaya.ac.id
Web: ppi.ubaya.ac.id

Hak cipta dilindungi Undang-undang.
Dilarang memperbanyak karya tulis ini
dalam bentuk dan dengan cara apapun
tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Pada edisi pertama yang lalu, penulis buku ini menitikberatkan pada upaya membangun kesadaran masyarakat di negara kita dan di mana pun terhadap morbiditas dan mortalitas terkait dengan penggunaan obat. Merupakan keyakinan kami bahwa apoteker yang terlatih secara klinis dapat berperan besar dalam peresepan rasional dan pengobatan berbasis bukti *(evidence-based medicine)*, baik saat ini maupun di masa yang akan datang. Dengan penekanan pada peran apoteker sebagai pakar di bidang obat yang bertindak sebagai pemberi saran/ nasihat bagi semua anggota tim tenaga kesehatan dan bagi pasien sendiri, maka buku edisi pertama ditujukan untuk:

1. meningkatkan pengetahuan dan keterampilan yang diperlukan untuk menyiapkan dan mengembangkan pelayanan farmasi klinis yang sesuai dengan kebutuhan Indonesia.
2. mendorong pendekatan penyelesaian masalah dalam praktik kefarmasian.
3. mempromosikan pengintegrasian dan penerapan pengetahuan klinis, terapeutik, dan farmasetik dalam pendekatan yang berorientasi pasien dalam praktik kefarmasian.

Edisi ke dua ini lebih diperluas untuk mengakomodasi perkembangan terbaru di bidang farmasi klinis dan profesi kefarmasian. Secara bertahap, anggota masyarakat tidak hanya berharap bahwa tenaga kesehatan profesional harus terlatih dengan baik, namun mereka juga berharap bahwa pelayanan klinis yang diterima dapat dipertanggungjawabkan keamanannya dan dengan kualitas yang terbaik. Dapat dipahami bahwa pasien maupun tenaga kesehatan yang merawat berharap agar hak maupun harapan pasien dipertimbangkan oleh dokter, apoteker, perawat, maupun tenaga kesehatan profesional yang lain. Oleh karenanya, edisi ini mencakup materi baru yang meliputi tatakelola klinis *'clinical governance'*, penatalaksanaan risiko *'risk management'*, dan penyepahaman kepatuhan *'concordance'*.

Perkembangan dunia medis saat ini terkait dengan praktik klinis yang berbasis bukti, membuat kami menambahkan beberapa bab baru mengenai kajian kritis *'critical appraisal'* dan uji klinis *'clinical trial'* untuk melengkapi materi pengobatan berbasis bukti pada edisi sebelumnya. Selanjutnya untuk mendukung peran klinis apoteker dalam terapi untuk pasien HIV, terdapat tambahan bab mengenai penggunaan obat pada HIV. Pada akhirnya, kami menambahkan bab baru mengenai data laboratorium agar apoteker dapat meningkatkan perannya di bidang klinis.

Seperti halnya pada edisi pertama, melalui pendekatan studi kasus dan contoh latihan dalam edisi ini, pembaca dituntun untuk dapat mengaplikasikan keterampilan klinis dalam situasi nyata. Harapan kami bahwa buku ini akan membantu apoteker Indonesia dan tenaga kesehatan profesional lainnya untuk memberikan pelayanan yang berkualitas serta menjamin keselamatan dan kesejahteraan pasien. Hal ini akan menjadi pendukung bagi peresepan rasional dan praktik pengobatan berbasis bukti. Bagaimanapun juga, buku ini tidak ditujukan sebagai buku rujukan khusus, tetapi sebagai langkah awal bagi pengembangan praktik farmasi klinis

yang berorientasi pasien di Indonesia. Buku ini merupakan perangkat untuk mengajarkan keterampilan yang diperlukan bagi penyiapan pelayanan farmasi klinis.

Penyunting

Disclaimer:
Pengetahuan medis berubah secara terus menerus. Tersedianya informasi baru, dapat menyebabkan perlunya perubahan dalam terapi, prosedur, peralatan dan penggunaan obat. Penyunting, penyumbang naskah dan penerbit, sejauh yang memungkinkan, telah berupaya untuk menjamin bahwa informasi yang diberikan dalam buku ini akurat dan terkini. Namun, para pembaca sangat dianjurkan untuk mengkonfirmasi informasi tersebut, terutama yang terkait dengan penggunaan obat, agar sesuai dengan aturan dan standar praktik yang terbaru. Hal ini khususnya apabila terdapat perbedaan yang bermakna antar negara dalam hal kebijakan nasional, praktik, pilihan dan ketersediaan obat. Oleh karenanya, apoteker di Indonesia harus memastikan bahwa ia mematuhi peraturan yang berlaku di negara kita.

Informasi yang terkandung dalam buku ini tidak ditujukan untuk menggantikan pedoman klinis yang berlaku, keputusan klinis, atau pengobatan pasien secara individual.

Para pengguna informasi menanggung sendiri semua tanggung jawab untuk setiap keputusan maupun tindakan yang dilakukan berdasarkan informasi yang terkandung di dalam buku ini. Universitas Surabaya, penerbit, penulis, dan penyunting, menolak semua tuntutan yang berkaitan dengan penggunaan informasi dari dalam buku ini, baik langsung maupun tidak langsung.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berhutang terima kasih kepada semua penulis yang telah menyumbangkan naskah dalam buku rujukan ini, untuk kerja keras dan dedikasinya di tengah kesibukan praktik profesi mereka. Secara khusus, kami berterima kasih kepada M.Aslam, C.K.Tan, D.K.Scott, David Smith, Nicky Thomas, M.S.Prest, A.Plummer, S.J. Fradgley, Rachel Kenward, Paresh Jogia, Alison Lewin, Christine Nye, John Bane, Matt O'Brien, Tanja Kadlez, P.J. Wiffen, R.Juwono yang telah menyumbangkan keahlian profesi dan teknis mereka dalam memberikan masukan dan informasi berharga untuk pengembangan edisi ini. Demikian pula, kami berterima kasih kepada seluruh kolega yang telah berkontribusi pada edisi pertama; materi mereka yang tersusun baik dapat menjadi dasar bagi pengembangan bab-bab yang telah ada dan yang baru berikutnya.

Secara khusus, kami mengucapkan terima kasih kepada teman-teman farmasis *United Kingdom* (UK) yang telah memberikan sumbangan naskah, nasihat profesi serta pelatihan di Indonesia sebagai bentuk kerjasama antara Universitas Surabaya dan *Nottingham University* dalam Program *British Council Higher Education Link*. Mereka telah membantu melatih farmasis Indonesia dalam seni dan keterampilan farmasi klinis, memberikan waktu dan menginspirasi farmasis Indonesia dengan harapan untuk mengubah praktik farmasi dan medis di Indonesia.

Kami menghaturkan terima kasih kepada Yayasan, Rektor, Rektor terdahulu, Wakil Rektor, Wakil Rektor terdahulu, Dekan dan Dekan terdahulu Fakultas Farmasi beserta para pimpinan, dan Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK)-Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, yang telah memberikan dorongan moral, finansial, dan teknis untuk terealisasinya buku ini. Terima kasih juga kepada Direktorat Penerbitan dan Publikasi Ilmiah (PPI) Universitas Surabaya yang telah berkenan memfasilitasi penerbitan buku Farmasi Klinis ini.

Akhir kata, kami mengucapkan terima kasih kepada keluarga kami yang telah mendukung dengan sabar dan penuh pengertian. Tanpa dukungan mereka buku ini tidak akan pernah terwujud.

Tim Editor
2023

Tribut untuk Dr. Mohamed Aslam

Dr Mohamed Aslam, FRPharmS, anggota komite hukum *Royal Pharmaceutical Society Great Britain* tahun 1994-2003, merupakan salah satu editor edisi pertama buku ini. Beliau menjadi seorang profesor tamu di Universitas Surabaya, dan Direktur Farmasi Klinis di *School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham;* beliau meninggal pada 29 April 2003.

Kita, tentu saja, sangat sedih saat mendengar bahwa Mo (seperti beliau biasa dipanggil dengan akrab oleh para koleganya) akhirnya telah menyerah pada penyakitnya. Kami pertama kali mengenalnya di tahun 1997 ketika salah satu dari kami (CKT) menjadi relawan yang membantu di Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya (UBAYA) di Indonesia sebagai dosen dan konsultan di bidang farmasi dan seorang lagi (AP) merupakan Wakil Dekan di Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya. Ketika Dekan Fakultas Farmasi hendak mengembangkan farmasi klinis yang saat itu masih baru di Indonesia, Dr. Moh. Aslam segera merespon dengan menuliskan sebuah artikel yang dimuat dalam *The Pharmaceutical Journal*. Perkembangan farmasi klinis di Indonesia kemudian menjadi hasrat dan tantangan terbesarnya di kemudian hari.

Visi terbesarnya ditujukan pada pembentukan dan pengembangan pusat informasi obat nasional, kursus-kursus pelatihan farmasi klinis berskala nasional di Indonesia yang dilaksanakan oleh para narasumber tamu spesialis farmasi klinis dari Inggris, serta para apoteker Indonesia yang ke Inggris untuk studi banding dan menulis sebuah buku tentang farmasi klinis dalam Bahasa Indonesia (dan terjangkau secara lokal). Semua hal di atas telah tercapai, dengan bantuan *British Council* dan Universitas Surabaya.

Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), sebuah pusat unggulan, dan juga pusat pelatihan, pengembangan sumberdaya dan institusi penelitian yang saat ini memiliki sembilan staf apoteker Indonesia (satu professor, enam staf doktor, dua staf magister farmasi klinis) yang terlatih dalam bidang farmasi klinis dan informasi obat. Saat ini pusat tersebut telah menjadi sebuah pusat informasi obat, sebuah pusat untuk praktik farmasi klinis, sebuah pusat untuk pengembangan studi di bidang farmasi, sebuah unit penelitian mengenai praktek di bidang farmasi dan sebuah pusat untuk promosi kesehatan. PIOLK merupakan perwujudan pengorbanan berkesinambungan dari seorang pria yang telah ikut menyumbangkan diri dalam pembangunan negara Indonesia.

Kebulatan tekad dari Mo untuk membangun sebuah gelar M. Farm. (Klin.) akhirnya menemui titik terang pada September 2007; sayangnya, beliau berhalangan untuk hadir sebagai profesor tamu sekaligus penguji. Buku ini merupakan edisi kedua dari buku yang telah sukses sebelumnya, ‘Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional dan Pilihan Pasien’. Buku ini

diawali dengan sumbangan tulisan oleh sekelompok tim para apoteker Inggris dan kemudian ditulis ulang oleh penulis serta dokter Indonesia, dan diterbitkan di Indonesia dalam Bahasa Indonesia.

Dr. Moh. Aslam bertindak sebagai konsultan dan penasihat untuk banyak organisasi kesehatan dan pemerintahan di seluruh dunia. Namun untuk di Indonesia, beliau tidak mengharap imbalan finansial apa-pun dari sebuah negara yang pada saat itu tengah mengalami kondisi ekonomi, politik dan sosial yang belum stabil. Beliau dengan senang hati memberikan waktu, energi, dan keahliannya oleh karena, "Saya betul-betul memperoleh kebahagiaan dari proyek ini dan aku suka orang-orang di UBAYA." Rektor Universitas Surabaya, sebagai perwakilan dari senat, menganugerahi beliau sebuah medali emas dan sebuah sitasi untuk "layanan istimewa untuk universitas" dalam sebuah upacara untuk umum di tahun 2001. Sebagai profesor tamu di Universitas, Mo selalu dipanggil Profesor Aslam di Indonesia. Penghargaan yang tinggi dan rasa sayang dari banyak orang Indonesia untuknya telah memberinya kebanggaan, kepuasan dan kebahagiaan yang besar.

Dr. Moh. Aslam bergerak dengan luwes, dengan penuh kharisma dan martabat, di antara para birokrat senior dan para profesor akademisi walau beliau tak pernah ragu untuk mengatakan apa yang memang harus dikatakan. Bisa dibilang, kontribusinya yang paling penting ialah kerja sama yang beliau awali dengan akademisi senior dan komunitas profesional farmasi; hal ini menjadi landasan utama bagi pengembangan farmasi klinis di Indonesia. Walau demikian, kebahagiaan terbesar beliau adalah berada diantara para mahasiswanya dan para apoteker junior. Bahkan salah satu dari kita (DS) pernah didukung oleh Mo ketika DS masih menjadi seorang mahasiswa S1 dan Mo pada saat itu sedang menempuh program pascarsarjana. Beliau juga membuktikan dirinya sebagai seorang mentor yang handal untuk anggota-anggota senior dari tim yang menjalankan Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian di Surabaya.

Dunia kefarmasian Inggris telah kehilangan seorang akademisi dan praktisi yang ulung, sedangkan dunia kefarmasian Indonesia, terutama di bidang farmasi klinis, telah kehilangan seorang mentor, teladan, pembimbing dan sahabat. Walaupun kami meratapi kepergiannya, kami akan selalu dipenuhi kenangan-kenangan indah akan figur beliau yang luar biasa dan karismatik. Dengan tribut ini, kami hendak menghaturkan ucapan terima kasih kepada istri dan putra putri almarhum Prof. Moh. Aslam karena telah merelakan beliau menghabiskan waktu dan energinya yang berharga untuk kebaikan masyarakat Indonesia. Tidak dapat disangkal bahwa mendiang takkan mungkin mencapai apa yang diperolehnya tanpa pengabdian yang tiada putus-putusnya, disertai dukungan, dorongan dan cinta dari istri dan keluarganya.

Almarhum Prof. Moh. Aslam akan selalu dikenang dan kepergian beliau sungguh merupakan kehilangan yang luar biasa besar bagi dunia.

Chik Kaw TAN
David Scott
Adji Prayitno Setiadi

2023

KONTRIBUTOR

Prof. Dr. apt. Adji Prayitno Setiadi, M.Si.
Kaprodi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

dr. Astrid Pratidina Susilo, Sp.An-TI, PhD.
Staf akademik Fakultas Kedokteran Universitas Surabaya

apt. Bobby Presley, M.Farm-Klin, PhD.
Direktur Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Cecilia Brata, M.Pharm, PhD.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Eko Setiawan, MSc, PhD.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Fauna Herawati, M.Farm-Klin.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Franciscus Cahyo Kristianto, M.Farm-Klin.
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Ketua Bidang Pendidikan dan Pelatihan PP IAI (2022-2026)
FIP Workforce Development Hub (WDH) Lead for Early Career Training Strategy

dr. Gunawan Kosasih, MHA.
Dokter umum Klinik Medika Utama, Surabaya, Jawa Timur

apt. Ika Mulyono Putri Wibowo, M.Farm-Klin.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Mogana Mathayena, Mres Biomedical & Translational Medicine (Pharmacology).
Staf Hospital Selayang, Malaysia

Dra. apt. Nani Parfati, MS.
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Puteri Juanita Zamri, M.Clin Pharm.
Staf Hospital Selayang, Malaysia

apt. Sylvi Irawati, M.Farm- Klin, PhD.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Steven Victoria Halim, M.Farm.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

apt. Yosi Irawati Wibowo, M.Pharm, PhD.
Staf Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

DAFTAR ISI

1. **Perkembangan Farmasi Klinis** 2
   Adji Prayitno Setiadi

2. **Pelaksanaan Pelayanan Farmasi Klinis** 17
   Adji Prayitno Setiadi

3. **Tata Kelola Klinis I :** 31
   Prinsip-Prinsip Tata Kelola Klinis, Efektivitas Klinis, Audit Klinis, Pengembangan Profesional Berkelanjutan
   Adji Prayitno Setiadi

4. **Tata Kelola Klinis II :** 55
   Penatalaksanaan Risiko dan Kesalahan Medikasi
   Adji Prayitno Setiadi

5. ***Compliance, Adherence, dan Concordance*** 74
   Adji Prayitno Setiadi

6. **Lembar Daftar Pemberian Obat Pasien Rawat Inap** 95
   Adji Prayitno Setiadi

7. **Pemantauan Resep dan Terapi Obat Pasien** 105
   Cecilia Brata, Bobby Presley

8. **Farmakokinetika Klinis** 123
   Nani Parfati, Fauna Herawati

9. **Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki** 161
   Franciscus Cahyo Kristianto, Ika Mulyono Putri Wibowo

10. **Interaksi Obat** 182
    Eko Setiawan, Sylvi Irawati

11. **Penggunaan Obat pada Gangguan Ginjal** 204
    Eko Setiawan, Steven Victoria Halim

12. **Penggunaan Obat Pada Gangguan Hati** 272
    Steven Victoria Halim, Cecilia Brata

13. **Penggunaan Obat pada Masa Kehamilan dan Menyusui** 296
    Ika Mulyono Putri Wibowo, Cecilia Brata

14. **Penggunaan Obat pada Anak-anak** 317
    Steven Victoria Halim, Eko Setiawan

15. **Penggunaan Obat pada Lanjut Usia** 341
    Eko Setiawan, Bobby Presley, Steven Victoria Halim

16. **Terapi *Human Immunodeficiency Virus*** 382
    Eko Setiawan, Mogana Mathayena, Fauna Herawati

17. **Nutrisi Enteral dan Parenteral pada Orang Dewasa** 431
    Puteri Juanita Zamri, Ika Mulyono Putri Wibowo

18. **Terapi Parenteral** 467
    Cecilia Brata, Astrid Pratidina Susilo

19. **Data Laboratorium** 496
    Gunawan Kosasih, Yosi Irawati Wibowo

20. **Peran Apoteker dalam Studi Klinis** 522
    Adji Prayitno Setiadi, Yosi Irawati Wibowo

21. **Pengobatan Berbasis Bukti dalam Farmasi Klinis** 543
    Adji Prayitno Setiadi, Yosi Irawati Wibowo

22. **Kajian Kritis** 562
    Adji Prayitno Setiadi, Yosi Irawati Wibowo

23. **Layanan Informasi Obat** 589
    Franciscus Cahyo Kristianto, Adji Prayitno Setiadi, Yosi Irawati Wibowo

Daftar Lampiran 607

Daftar Singkatan 626