

## FARMAKOTERAPI OBAT SISTEM REPRODUKSI

Penulis: Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes

### I. Tujuan Belajar

Diharapkan mahasiswa mampu :

1. mengetahui jenis estrogen dan progesteron serta indikasinya masing-masing
2. menjelaskan jenis-jenis KB, mekanisme kerja sebagai obat KB, cara penggunaan, efek samping dan indikasi masing-masing.
3. Menyebutkan dan menjelaskan kontraindikasi masing-masing kontrasepsi KB
4. Menyebutkan jenis-jenis obat penunda haid, komposisi, mekanisme kerja sebagai penunda haid dan cara penggunaannya
5. menjelaskan obat-obat yang aman dikonsumsi saat hamil
6. menjelaskan obat yang meningkatkan produksi ASI

### II. Prerequisite knowledge

Sebelum melakukan praktikum mahasiswa harus memahami :

1. Fisiologi siklus menstruasi dan masa subur perempuan
2. Fisiologi Ibu hamil dan nifas
3. Fisiologi Ibu menyusui

### III. Kegiatan Pembelajaran

Pembelajaran dilakukan dalam tahapan sebagai berikut:

Tahapan pembelajaran	Lama	Metode	Pelaksana/ Penanggung Jawab
Pre tes	10 menit	Test	Dosen
Presentasi Pembahasan Modul dan diskusi	80 menit	Presentasi Tanya Jawab	Mahasiswa
Feed back dan resume	10	Ceramah	Dosen

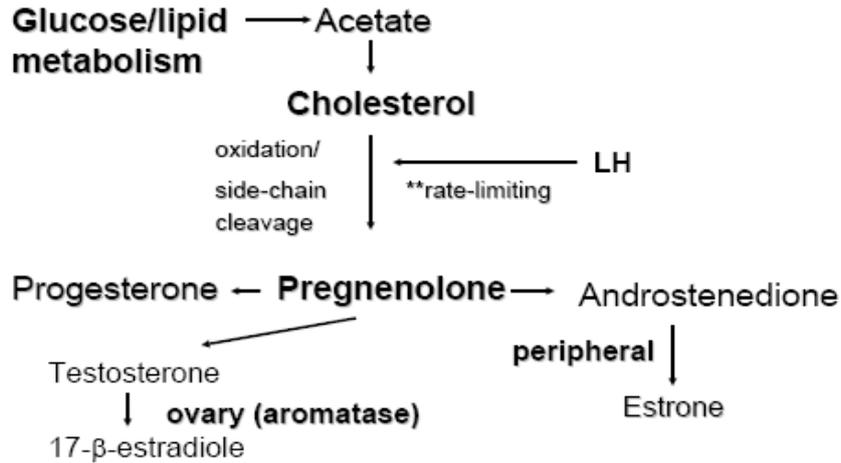
### IV. Sumber belajar

#### FARMAKOTERAPI ESTROGEN DAN PROGESTERON

##### 1. ESTROGEN

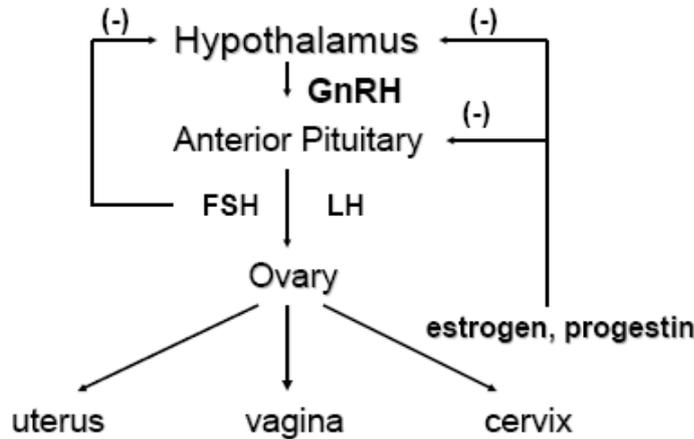
###### 1.1 Sintesa

Pada wanita, estrogen disintesa 90% oleh ovarium dan 10% oleh jaringan perifer seperti korteks adrenal, testis, lemak, dll. Pada pria dan wanita post-menopause estrogen disintesa 100% dari perifer. Estradiol (E2) merupakan produk utama ovarium. Selain estradiol, secara alami ovarium juga menghasilkan estrone (E1) dan estriol (E3). Berdasarkan potensinya, estradiol > estron > estriol.



Gb. 1 Biosintesa Estrogen dan Progesteron

### 1.2 Regulasi Sintesa Estrogen

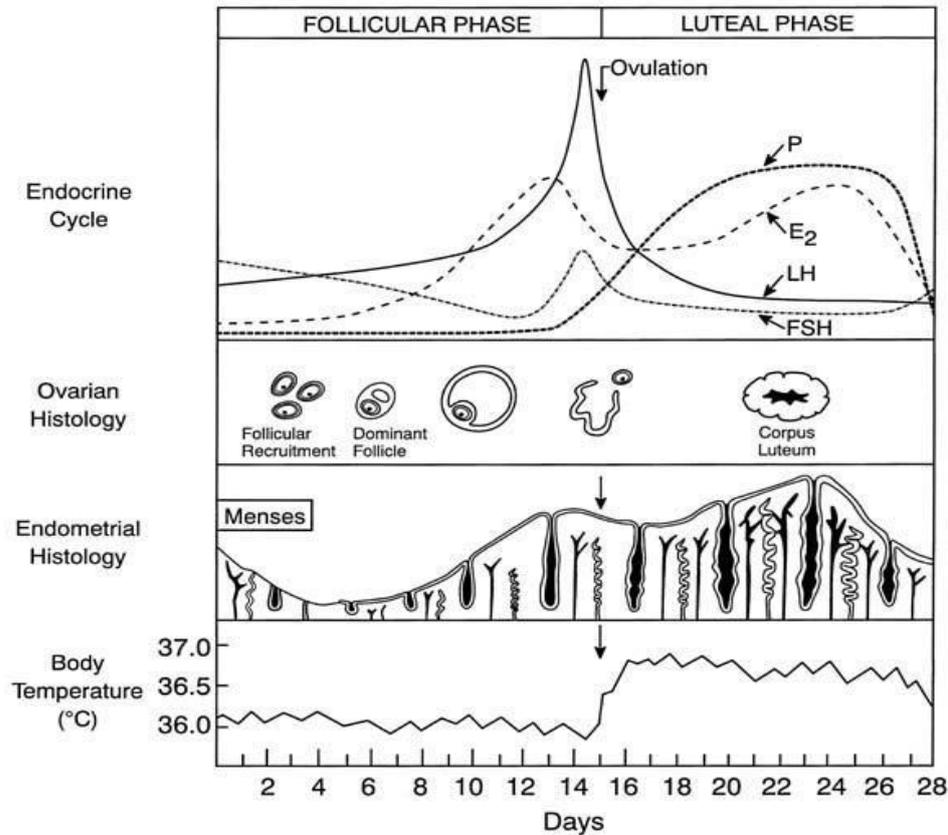


Gb. 2 Regulasi Sintesa Estrogen dan Progesteron

Pada awal fase follikuler, generator pulsa memproduksi aktivitas neuronal yang menyebabkan dilepaskannya GnRH dari hypothalamus. Release GnRH selanjutnya menyebabkan release FSH, LH secara pulsating dari pituitary anterior. FSH bertanggung jawab terhadap proses pematangan follikel De graff dan produksi estrogen dari ovarium. Semakin banyak estrogen yang direlease menyebabkan feedback (-) terhadap pituitary sehingga jumlah FSH & LH yang dilepaskan semakin berkurang. Ovarium selain memproduksi E & P juga mengeluarkan inhibin. Inhibin ini juga memberikan feedback (-) dan menurunkan jumlah FSH yang direlease.

### 1.3 Efek Fisiologi Estrogen

- a. Pertumbuhan dan Perkembangan pada masa pubertas
  - System reproduksi : tuba fallopi, uterus, cerviks dan vagina
  - Tanda seks sekunder : bentuk tubuh, mammae, kulit, rambut, tulang panjang.
- b. Mengontrol sistem neuroendokrin pada siklus menstruasi



Gb. 3 Pengaruh neuroendokrin pada siklus menstruasi

Release FSH oleh hipofise menyebabkan pertumbuhan folikel. Selama fase maturasi tersebut folikel memproduksi estrogen, makin lama makin banyak. Estrogen berfungsi dalam proliferasi endometrium, yang ditandai dengan menebalnya endometrium disertai bertambahnya vaskularisasi di endometrium. Pada pertengahan siklus, dimana kadar estrogen telah melampaui nilai ambangnya menyebabkan feedback (+) pada pituitary sehingga terjadi peningkatan secara mendadak produksi FSH & LH, dan akibatnya terjadilah ovulasi. Folikel yang telah melepaskan sel telur akhirnya berubah fungsi menjadi corpus luteum. Corpus luteum berfungsi memproduksi progesterone. Progesteron menyebabkan endometrium masuk dalam fase sekresi, yaitu bertambahnya jumlah kelenjar dan secret. Hal ini untuk mempersiapkan proses implantasi. Jika implantasi tidak terjadi, maka E & P akan turun dan terjadilah menstruasi. Jika terjadi implantasi E & P yang diproduksi ovarium juga turun tapi peran tersebut segera diambil alih oleh plasenta untuk tetap memproduksi E & P.

Faktor utama yang menentukan jumlah LH yang dilepaskan tiap pulsanya tergantung pada pengaruh E&P terhadap pituitary. Progesteron selain menentukan jumlah LH yang direlease juga menentukan frekuensi release LH. Progesteron menurunkan frekwensi firing generator hypothalamus.

c. Efek Metabolik :

- Tulang : menghambat proses resorbsi tulang dengan menurunkan jumlah dan aktifitas osteoklast, mempengaruhi pertumbuhan tulang dan penutupan epifise pada pria maupun wanita.
- endothel vaskuler : NO dan prostasiklin  $\uparrow$   $\rightarrow$  vasodilatasi
- hati : sintesa protein di hepar  $\uparrow$  (SHBG, TBG, CBG, angiotensinogen, enzim untuk metabolisme obat ), sintesa faktor koagulan.
- CNS

- Jantung
- Metabolisme lemak : HDL ↑, LDL ↓, Trigilserida ↑, kolesterol total ↓

#### 1.4 Penggolongan Estrogen

- ✓ Estrogen alami : estradiol
- ✓ Estrogen sintetik : diethylstilbestrol, ethynil estradiol, mestranol

#### 1.5 Mekanisme Kerja :

Estrogen meregulasi transkripsi beberapa gen. Estrogen masuk ke dalam sel secara diffuse melalui membrane sel, kemudian akan mendistribusikan dirinya ke seluruh bagian sel. Estrogen akan mengikat serta mengaktivasi reseptor estrogen inti, yaitu suatu *DNA-binding protein* yang ditemukan pada beberapa jaringan yang responsif terhadap estrogen. Reseptor estrogen yang teraktivasi akan berinteraksi dengan rantai DNA yang spesifik atau *estrogen-response elements*. Interaksi ini selanjutnya akan meningkatkan atau menurunkan transkripsi gen yang dipengaruhi oleh estrogen.

Reseptor estrogen dapat ditemukan pada beberapa jaringan, yaitu di saluran reproduksi, mammae, hipofise, hypothalamus, hepar, otak dan tulang pada wanita, serta beberapa jaringan pada pria.

#### 1.6 Indikasi :

- hipogonadisme primer ( terapi pengganti pada wanita yang mengalami defisiensi estrogen. Hormon ini diberikan sejak masa pubertas)
- dismenorrhoe yang berat (diberikan bersama dengan progesterone untuk nyeri hebat yang menyertai ovulasi)
- karsinoma prostat (DES)
- sebagai kontrasepsi oral (estrogen + progesterone dikombinasi untuk menghambat proses ovulasi dan follikulogenesis, memproduksi "*sperm inhospitable mucus*", serta meningkatkan aktifitas oviduk).
- Sebagai *morning after pill* (DES atau ethynil estradiol)
- Endometriosis ( Estrogen & progesterone digunakan untuk mensupresi ovulasi secara jangka panjang sehingga menghasilkan endometrium yang atropi.
- Terapi hormonal pada post-menopause : osteoporosis, gangguan vasomotor, mencegah penyakit kardiovaskuler, vaginitis. Penggunaannya masih kontroversial karena dapat meningkatkan resiko kanker mammae dan ganggaun tromboemboli.

#### 1.7 Efek Samping :

Meningkatkan resiko Ca mammae (dengan atau tanpa disertai pemberian progesterone) dan Ca endometrium (jika estrogen diberikan tanpa disertai pemberian progesterone), mual & muntah, mammae membesar dan terasa kencang, edema, hipertensi, perdarahan pervaginal, sakit kepala, pusing, meningkatkan resiko trombosis vena (jika diberikan pada dosis tinggi) serta hiperpigmentasi. BB meningkat (E menyebabkan retensi air dan Na, selain itu E mempunyai efek anabolic)

#### 1.8 Kontraindikasi :

Kehamilan, abnormal perdarahan genital yang belum terdiagnosa, diketahui / dicurigai menderita Ca mammae, diketahui atau dicurigai mempunyai tumor yang *dependent-estrogen*,

gangguan tromboplebitis atau tromboemboli (karena estrogen meningkatkan koagulasi darah), dan perokok berat.

### 1.9 Farmakokinetik :

Estrogen dapat diberikan secara oral, parenteral, transdermal ataupun topical. Estrogen alami setelah mengalami absorpsi, masuk dalam sirkulasi akan diikat oleh SHBG dan selanjutnya akan terdistribusi luas serta terkonsentrasi dalam jaringan lemak. Estrogen alami (estradiol) jarang diberikan secara peroral karena ia mengalami *first pass metabolism* sehingga bioavailabilitasnya rendah..

Estradiol cepat dimetabolisme oleh hepar, sehingga masa kerjanya pendek. Di hepar estradiol akan mengalami proses konjugasi. Selanjutnya dialirkan ke kandung empedu dan ke usus. Normal flora yang ada di usus akan memisahkan estradiol dengan konjugatnya. Estradiol yang berhasil dipisahkan akan mengalami siklus enterohepatik, sedang konjugatnya dalam bentuk glukoronat dan sulfat (inaktif) akan keluar lewat ginjal bersama dengan keluarnya urine dan sebagian lagi lewat faeces. Jika normal flora terganggu akibat pemberian antibiotika misalnya, maka estradiol tidak ada yang diserap lagi tapi langsung keluar bersama faeces.

Analog estrogen sintetik (ethinyl estradiol & mestranol) dimetabolisme lebih lambat sehingga mempunyai masa kerja lebih panjang dan potensinya lebih besar daripada estrogen alami.

### 1.10 Interaksi Obat :

Fenitoin, barbiturat & rifampin dapat meningkatkan metabolisme estrogen melalui induksi enzim di hepar. Hal tersebut dapat menurunkan efektifitas kontrasepsi oral. Obat antimikroba juga dapat menurunkan bioavailabilitas estrogen karena membunuh GI flora & mengubah siklus enterohepatik estrogen.

### 1.11 Estrogen Sintetik

Estrogen sintetik dibuat dengan melakukan substitusi pada inti steroid sehingga mempengaruhi farmakokinetiknya.

#### Farmakokinetik :

Analog estrogen sintetik (ethinyl estradiol & mestranol) dimetabolisme lebih lambat sehingga mempunyai masa kerja lebih panjang dan potensinya lebih besar daripada estrogen alami. Larut dalam lemak sehingga dapat disimpan dalam jaringan lemak dan secara lambat dilepaskan.

#### A. Diethylstilbestrol (Stilphostrol ®)

- Indikasi : terapi Ca prostat dan sebagai **kontrasepsi post-coital**
- Pemakaian : Sebagai kontrasepsi post-coital, terapi harus dimulai dalam 72 jam (3 hari) post-coitus. Dosis regimen yang direkomendasikan adalah 50 mg perhari selama 5 hari .
- Efek Samping : sakit kepala, pusing, payudara terasa kencang, kram perut dan kaki. Bisa memberikan efek feminisasi pada pria. 40% penderita yang memakai obat ini mengeluhkan mual dan muntah sehingga sering diberikan bersama obat antiemetik.

#### B. Ethinyl Estradiol (Estinyl ®)

- Indikasi : sebagai kontrasepsi oral dan kontrasepsi post-coital.
- Ethinyl estradiol merupakan estrogen yang paling sering dipakai dalam kontrasepsi oral.

- Pemakaian : sebagai "**morning after pill**" diberikan dalam 72 jam post-coitus untuk mencegah implantasi blastocys, dengan dosis regimen 2,5 mg 2 kali/hari selama 5 hari.

### C. Mestranol

- Indikasi : kontrasepsi oral (sebagai komponen estrogen dalam Norinyl 1/50 & Ortho-Novum 1/50 ®). Norinyl dan Ortho-Novum mengandung campuran antara mestranol and progesteron. Hanya beberapa pill modern yang mengandung mestranol.
- Farmakokinetik : Mestranol merupakan **prodrug** yang harus dikonversi terlebih dahulu menjadi ethinyl estradiol sebelum menjadi aktif.

## 2. ANTIESTROGEN

Obat antiestrogen merupakan obat yang dapat memberikan efek terapi yang berlawanan dengan estrogen, meskipun sebenarnya mereka dapat memberikan efek estrogenik juga. Obat tersebut bekerja sebagai inhibitor kompetitif terhadap estradiol pada reseptor estrogen.

### A. Klomifen (generik, Clomid, Serophene, Milophene ®)

- Indikasi : terapi infertilitas & siklus anovulatoir. Merupakan obat yang menginduksi ovulasi .
- Mekanisme kerja :  
Obat ini bekerja sebagai inhibitor kompetitif (partial agonist) pada reseptor estrogen (RE) inti . Ikatannya pada RE, menyebabkan hambatan *negative feedback* estrogen endogen pada hypothalamus sehingga hypothalamus akan meningkatkan sekresi GnRH dan gonadotropin. LH, FSH ↑ maka terjadilah ovulasi.
- Farmakokinetik : dengan pemberian per oral akan diabsorpsi baik. Klomifen dan metabolitnya diekskresi terutama lewat faeces.
- Efek samping : hiperstimulasi ovarium → kista multiple, 6-8% terjadi multiple births. Efek samping lain : hot flashes, mual, muntah, tegang (efek estrogenik).

### B. Tamoksifen citrate (generik, Nolvadex ®)

- Indikasi : terapi paliatif (bukan pengobatan) pada Ca mamae (syarat : RE (+), postmenopause, metastase Ca mamae ke jaringan lunak). Sepertiga Ca mamae RE(-). Tamoksifen tidak bekerja pada Ca mamae yang RE(-) atau Ca metastase ke tulang
- Mekanisme kerja :
  - 1) menurunkan produksi mitogen yang diinduksi estrogen melalui pemberian antagonis RE
  - 2) secara langsung menginduksi *growth factor inhibitors*.

### C. Raloxifene (Evista ®)

- Indikasi : terapi preventif terhadap osteoporosis pada post-menopause
- Mekanisme kerja : mempunyai efek pada tulang, tapi tidak berefek pada endometrium maupun mamae.

## 3. PROGESTIN

3.1 Sintesa : lihat gb. 1

3.2 Efek Farmakologis Progestin :

- Meningkatkan aktivitas sekresi endometrium (awalnya dipengaruhi estrogen)

- Memberikan *feedback* negative pada hypothalamus sehingga menurunkan produksi FSH and LH oleh hipopise.
- Berperan penting dalam perkembangan mammae dan masa laktasi (bersama estrogen)
- Menjadi penyebab meningkatnya temperatur tubuh saat ovulasi pada midsiklus.
- Memelihara kehamilan
- Meningkatkan metabolisme C, H, O
- Meningkatkan deposit lemak, HDL↓, LDL ↑

### 3.3 Mekanisme Kerja :

Mirip dengan estrogen, tetapi mengikat reseptor yang berbeda di sitoplasma atau nukleus, dan selanjutnya berinteraksi dengan *progesterone-response elements* untuk mengaktifasi transkripsi gen.

### 3.4 Farmakokinetik : mirip estrogen

### 3.5 Indikasi :

- Kontrasepsi. Umumnya digunakan dalam bentuk kombinasi dengan estrogen. Progestin dalam bentuk "**mini pills**" tidak seefektif pil kombinasi. Progestin bekerja sebagai kontrasepsi dengan cara menurunkan kemungkinan terjadinya konsepsi dan implantasi melalui efeknya pada mucus cervical, uterus dan endometrium serta motilitas uterus. Pada dosis tinggi (mis. depot medroxyprogesterone) progesterone juga menghambat pelepasan GnRH sehingga kontrasepsi menjadi lebih efektif.
- Mengontrol perdarahan fungsional dari uterus.
- Terapi endometriosis (ectopic endometrial tissue) & dysmenorrhea

### 3.6 Efek Samping :

Pertambahan berat badan, edema, depresi, thrombophlebi, emboli paru. Progestin yang lebih kuat jika digunakan jangka panjang dapat menyebabkan turunnya kadar HDL serta menyebabkan atherosclerosis.

### 3.7 Sediaan

- A. **Medroxyprogesterone** (generic, Depo-Provera ®)
- B. **Norethindrone** w/ mestranol (Ortho - Novum ®), w/ ethinyl estradiol (Lo/Ovral ®)
- C. **Levonorgestrel** (Triphasil, Tri-Levlen, Trivora ®)

## 4. KONTRASEPSI HORMONAL

### 4.1 Kontrasepsi Oral

#### a. Kombinasi estrogen - progesteron.

- monophasic : 21 tablet mengandung hormon aktif E dan P dalam dosis sama, 7 tablet tanpa hormone aktif.
- biphasic : 21 tablet mengandung hormon aktif E dan P dalam 2 dosis berbeda, 7 tablet tanpa hormon aktif.
- triphasic : 21 tablet mengandung hormon aktif E dan P dalam 3 dosis berbeda, 7 tablet tanpa hormon aktif.

❖ **Mekanisme Kerja :**

**Estrogen:**

- melalui kontrol *feedback* (-) pituitary, menghambat pelepasan FSH dan LH dari hipopise, sehingga tidak terjadi ovulasi.
- menebalkan mukosa serviks sehingga menurunkan kemungkinan penetrasi oleh sperma.
- perubahan pada endometrium sehingga mengganggu proses implantasi.
- mengubah motilitas dan sekresi tuba uterine.

**Progestin :**

- dosis rendah : mengubah mucus serviks, endometrium dan uterus.
- dosis tinggi : menyebabkan *feed back* negatif pelepasan GnRH dari hipotalamus

❖ **Efek Samping**

amenorrhea (tidak ada perdarahan/spotting selama 3 bulan berturut-turut), hipertensi, mual, pusing, muntah, perdarahan pervaginam / spotting, BB meningkat, resiko tromboemboli meningkat, gangguan mood.

❖ **Kontraindikasi :**

Hamil, < 6 minggu post partum, riwayat iskemia jantung / stroke, riwayat gangguan pembekuan darah, perokok berat, usia > 35 tahun, hipertensi (180/110), DM (lebih dari 20 tahun), migren, penderita Ca mammae, tumor hepar.

Hati-hati penggunaannya pada : ibu post partum < 3 minggu ( meskipun tidak menyusui), riwayat perdarahan pervaginam, hipertensi (160/100 dan < 180/110), pernah menderita Ca mammae, sedang terapi epilepsy (fenitoin) atau TBC (rifampicin).

❖ **Interaksi dengan Obat Lain**

- a. obat yang bisa menurunkan efisiensi kontrasepsi : dilantin (fenitoin), primidone, karbamazepin, barbiturate, rifampisin, griseofulvin
- b. obat yang efikasinya dipengaruhi kontrasepsi oral : asetaminofen, antikoagulan, hipoglikemia oral, metil dopa, guanetidin
- c. obat yang mengalami potensiasi jika diberikan bersama kontrasepsi oral : antidepressant, benzodiazepine, beta bloker, kortikosteroid, teofilin, vitamin C

❖ **Keuntungan Kontrasepsi Oral Kombinasi :**

- siklus menstruasi teratur
- mencegah : kehamilan ektopik, Ca ovarium, Ca endometrium, kista ovarium, penyakit radang panggul, tumor jinak mammae, dismenorrhea, akne
- perbaikan endometriosis

❖ Efektivitas : 99%

**b. Pil Progestein (Mini pil)**

❖ Mekanisme Kerja tergantung dosis :

- supresi sekresi GnRH (dosis tinggi)
- mengubah mucus, motilitas dan uterus (dosis rendah).

Dipakai untuk perdarahan abnormal atau siklus yang tidak teratur. Efektivitas 97%.

- ❖ Efek samping : perubahan siklus menstruasi, perdarahan / spotting yang khas selama bulan-bulan pertama pemakaian. Beberapa pemakai menyatakan BB bertambah, sakit kepala, payudara mengencang, kehilangan libido, depresi, tegang, dan merasa lelah.

Untuk wanita yang KI mendapatkan estrogen, ibu menyusui.

**c. Postcoital ("morning after").**

Pemberian estrogen dosis tinggi dengan atau tanpa progestin dalam 72 jam pertama setelah coitus dapat mencegah implantasi blastokist.

Komposisi : estrogen + progestin, estrogen saja atau progestin saja. Efektivitas 97%.  
Potensial menimbulkan efek teratogenik.

#### 4.2 Kontrasepsi Injeksi

##### a. Kontrasepsi Injeksi Kombinasi

###### (i) Cyclofem

- Komposisi : 25 mg depot-medroxyprogesterone acetate dan 5 mg estradiol cypionate.
- injeksi (IM), tiap 1 bulan

###### (ii) Mesigyna®:

- komposisi : 50 mg norethindrone enanthate and 5 mg estradiol valerate
- injeksi (IM) , tiap 1 bulan

##### b. Kontrasepsi Injeksi Progestin

- Komposisi : depo-medroxyprogesterone acetate
- Injeksi IM, tiap 3 bulan

#### 4.3 Kontrasepsi Implan (levonogestrel – progesterone)

Potensi levonogestrel lebih besar 10-20 kali norethindrone

### FARMAKOTERAPI IBU HAMIL

#### Terapi Antibiotik selama Kehamilan dan Menyusui

Category	Comments	Recommendations
Penicillins and cephalosporins	No indications of foetal impairment Good placental permeability Under certain circumstances, it may be necessary to consider an increase in dosage to achieve the desired therapeutic effect	Penicillins and cephalosporins are first-line antibiotics during pregnancy More established cephalosporins should be given priority
Macrolides	No detrimental effects on the fetus or the mother have been identified to date More recent erythromycin derivatives such as azithromycin, clarithromycin and roxithromycin should be assessed with caution due to the lack of adequate clinical data	Macrolides may be used during pregnancy if mandated by the bacterial spectrum or in cases of penicillin allergy Erythromycin estolate should not be administered during the second and third trimesters due to its hepatotoxicity Spiramycin is the drug of choice for toxoplasmosis during the first trimester

#### Gambar 1 Antibiotik yang Disetujui selama Kehamilan

Aminoglycosides	No teratogenic side effects have been reported to date There is evidence of selective uptake of aminoglycosides by the foetal kidney resulting in damage to immature nephrons Although an impairment of the 8th cranial nerve has been proven only for streptomycin, this complication cannot be entirely ruled out for other aminoglycosides All aminoglycosides must be considered potentially nephrotoxic and ototoxic	Prescriptions are restricted to vital indications Gentamicin is currently considered the safest choice due to extensive and comprehensive experience with this antibiotic Therapeutic blood concentrations in the mother do not equate with safety for the foetus
Metronidazole	Animal experiments suggest mutagenic and carcinogenic effects, but no embryo-toxic/teratogenic effects have been reported in humans For trichomonas and anaerobic infections	Metronidazole may also be used during pregnancy for appropriate indications For precautionary reasons, it is currently recommended not to use metronidazole during the first trimester This also applies to systematic therapy, especially as there are doubts about the effectiveness of vaginal application
Clindamycin	No detrimental effects to the foetus are currently known This antibiotic should only be used specifically for anaerobic infections due to potential maternal side effects (diarrhoea, pseudomembranous colitis).	Clindamycin and lincomycin should only be used in the event that penicillins, cephalosporins and macrolides are ineffective, i.e. for infections with <i>Bacteroides fragilis</i> and other anaerobic bacteria Routine prescription of clindamycin after dental procedures is not approved The use of clindamycin or lincomycin is not a sufficient reason for either a termination of pregnancy or additional diagnostics
Sulfonamides, trimethoprim and cotrimoxazole	If administered shortly before birth, a component of this group of antibiotics (sulfamethoxazole) can cause kernicterus due to the displacement of bilirubin in the newborn Owing to the mode of action of these antibiotics, damage during the first months of pregnancy cannot be ruled out Teratogenic effects have been observed in animal experiments No toxic effects to the embryo or foetus have been identified for trimethoprim to date	Sulfonamides, trimethoprim and cotrimoxazole are second-line antibiotics throughout the pregnancy period
Vancomycin and teicoplanin	No detrimental effects on the foetus have been identified to date	Use only for strictly defined indications

## Gambar 2 Antibiotik yang Dibatasi Selama Kehamilan

Category	Comments	Recommendations
Tetracyclines	Tetracyclines can disturb the development of teeth and bones A link between the use of tetracyclines and lethal liver damage in mothers cannot be ruled out Contraindicated starting from the 16th week of pregnancy until the age of seven due to tooth discoloration	All tetracyclines are contraindicated after the 16 <sup>th</sup> week of pregnancy Prior to the 16th week, they are considered second-line antibiotics Accidental administration of tetracycline after the 16th week of pregnancy does not justify termination of pregnancy No additional prenatal diagnostic measures are necessary, especially for doxycycline
Chinolones	Causes severe cartilage damage in animals	Gyrase inhibitors must be avoided during pregnancy In well-founded cases, it is possible to use gyrase inhibitors that have been tested on a large number of pregnant patients (e.g. norfloxacin or ciprofloxacin)
Rifampicin and streptomycin	Not permitted for the treatment of tuberculosis during the first 3 months of pregnancy	Spiramycin is the drug of choice for the treatment of toxoplasmosis during the early stages of pregnancy

## Gambar 3 Antibiotik yang Kontraindikasi selama kehamilan

Disease	Bacterial causes	Primary treatment options
Endometritis postpartum	<i>Chlamydia trachomatis</i> Gonococci	Penicillins
Colpitis	Streptococci (Group A) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trichomonas</i>	Penicillins and cephalosporins Metronidazole (trichomoniasis)
Mastitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Puerperal sepsis	Streptococci (Group A)	Penicillins
Vulvitis	Streptococci (Group A) <i>Staphylococcus aureus</i>	Penicillins and cephalosporins
Wound infection	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptococci (Group A) Enterobacteria Anaerobic bacteria <i>Chlamydia trachomatis</i> (perihepatitis)	Antibiotic prophylaxis for caesarean section Cephalosporins Ampicillin/amoxicillin
Cervicitis	Gonococci <i>Chlamydia trachomatis</i>	Macrolides Amoxicillin
Cystitis and pyelonephritis	Mostly <i>Escherichia coli</i> (~80%) <i>Proteus mirabilis</i> (10–15%) Other enterobacteria <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (young and sexual active women) Rarely <i>Pseudomonas</i> spp. and <i>Staphylococcus aureus</i>	Penicillins and cephalosporins are sufficient in most cases
Premature rupture of membranes (PROM)	Many bacteria	Ampicillin/amoxicillin Macrolides
Prevention of premature birth	Many bacteria	Ampicillin/amoxicillin Cephalosporins Macrolides
Asymptomatic vaginal streptococci infection	Streptococci (Group B)	Penicillins Macrolides
Trichomoniasis	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazole Tinidazole after the 20th week of pregnancy
Chorioamnionitis	Many bacteria	Ampicillin/amoxicillin Cephalosporins
Listeriosis	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin/amoxicillin
Lues	<i>Treponema pallidum</i>	Penicillins
Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (–30%) <i>Haemophilus influenzae</i> (–5%) <i>Staphylococcus aureus</i> (–5%) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (–10%) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Penicillins and cephalosporins are sufficient in most cases
Toxoplasmosis—primary infection	<i>Toxoplasma gondii</i>	Spiramycin up to the 15th week of pregnancy Afterwards sulfonamides and pyrimethamine

**Gambar 4 Penyakit infeksi yang sering terjadi selama Kehamilan dan Menyusui dan Pilihan Antibiotik yang Direkomendasikan**

## V. TUGAS MAHASISWA

### Diskusikan kasus di bawah ini dalam kelompok

- Jawaban kasus ditulis dalam **format LAPORAN (word)** berupa **penjelasan lengkap** pada word harus **mencantumkan sumber referensi (yang layak) di setiap jawaban**
- Menyiapkan presentasi dalam **bentuk ppt**, berupa **jawaban singkat/ringkas** (bukan *copy paste* dari poin a)
- Sumber referensi (jurnal) dari jawaban poin a **diberi identitas** (jurnal tersebut untuk menjawab kasus yang mana)
- Poin a,b, dan c dimasukkan google drive dan dikirimkan lewat **email farmako fkumm**

### **KASUS 1**

Seorang wanita, 27 tahun, telah menikah, datang ke poliklinik untuk konsultasi penggunaan KB. Suaminya telah memberi ijin jika ia hendak KB. Saat ini telah mempunyai 3 orang anak, yang paling kecil usia 2 tahun dan sudah tidak menyusui lagi. Tidak ada riwayat hipertensi, kencing manis, migren, perdarahan pervaginam di luar siklus, TB maupun epilepsy. Dari keluarga juga tidak ada riwayat penyakit keganasan. Nyeri haid kadang-kadang. Ia tidak berkenan menjadi akseptor KB-IUD.

#### **Tugas :**

1. Sebutkan jenis-jenis KB hormonal ! dan jelaskan KB hormonal manakah yang bisa dan paling sesuai untuk ibu tersebut ?
2. Bedakan dalam bentuk tabel, KB "progesterone only" dengan KB kombinasi dalam hal mekanisme kerja, efek samping, dan cara penggunaannya.
3. Apa tujuan dokter menanyakan riwayat hipertensi, kencing manis, migren, serta perdarahan pervaginam di luar siklus ?
4. Apa pula tujuan dokter menanyakan riwayat TB dan epilepsy ?
5. Jika ibu tersebut menjadi akseptor KB-pil kombinasi, kapan sebaiknya ia mulai minum pilnya jika diketahui haid terakhir tanggal 20 Desember 2012, siklus haidnya 28-35 hari dan lama haid 7-8 hari ?
6. Bila saat bulan pertama pemakaian ibu mengeluh ada perdarahan pervaginam (spotting), apa yang harus dilakukan ?
7. Bila ibu lupa minum pil, apa yang harus dilakukan ?
8. Apa saja yang harus dimonitor selama pasien menggunakan KB-pil kombinasi ? dan bagaimana cara memonitornya ? (buat dalam bentuk tabel)
9. Pemakaian bersama KB hormonal dengan obat-obat tertentu dapat mempengaruhi efektifitas obat KB, sehingga dapat menyebabkan kegagalan KB. Sebutkan obat apa saja dan jelaskan bagaimana mekanisme obat tersebut dalam menurunkan efektifitas obat KB

### **KASUS 2**

Seorang wanita, 20 tahun, belum menikah, datang ke dokter untuk konsultasi tentang obat penunda haid karena ia hendak berangkat umroh. Menstruasinya selama ini teratur tiap bulan, siklus 28-35 hari dan lamanya 7-8 hari. HPHT 15 November 2018

#### **Tugas :**

1. Jelaskan bagaimana perubahan hormonal yang terjadi selama siklus menstruasi
2. Jelaskan bagaimana mekanisme kerja pil progesterone dalam menunda haid
3. Jika ia hendak berangkat umroh tanggal 13-23 Januari 2019, kapan obat mulai diminum, bagaimana caranya dan sampai kapan harus diminum ?
4. Obat apa saja yang bisa diberikan untuk pasien tersebut dan uraikan apa saja efek sampingnya dan bagaimana cara mencegah terjadinya efek samping dan cara mengatasi efek samping tersebut bila muncul saat sedang umroh ?

### **KASUS 3**

Seorang ibu, 34 tahun, G2P1A0 24-26 minggu, BB=58kg, datang ke rumah sakit dengan keluhan demam naik turun 1 minggu, disertai badan lemas, nyeri otot, mual, muntah 2-3x/hr, diare dan sakit perut. Penderita mempunyai riwayat hipertensi sebelum hamil. Hasil pemeriksaan fisik T= 150/90 mmHg t= 39,3 C, lidah kotor, pinggir hiperemi, dan tremor. Hasil pemeriksaan Hb 12,4 gr/dL, Lekosit 5000 gr/dL, trombosit 250.000gr/dL. , Widal S typi O 1/640, H 1/320. Penderita dinyatakan mengalami thypoid fever

**Tugas :**

1. Sebutkan perubahan parameter farmakokinetik yang dapat terjadi karena kehamilannya pada penderita tersebut ! Jelaskan apa sebab parameter tersebut berubah !

Parameter	Perubahan	Sebab
Mis. Vd	meningkat	Albumin serum ↓, body fat ↑, dll
T1/2		
.....dll		

2. Buatlah daftar nama obat-obat yang kontraindikasi untuk ibu hamil Sebutkan kategori keamanannya dan jelaskan alasan kenapa obat tersebut kontra indikasi
  - Golongan obat Antihipertensi
  - Golongan antibiotic untuk demam thypoid
  - Golongan antipiretik
  - Golongan antimuntah

Golongan Obat	Jenis obat yg Kontra indikasi	Kategori keamanan	Alasan kontra indikasi
Antihipertensi	Captopril (ACE inhibitor)	.....	....
	.....dll		
Antibiotic untuk thypoid	Ciprofloksasin (Quinolon)		
....dll	.....dll		

3. Dengan mencantumkan kategori keamanan obat, sebutkan
  - jenis antihipertensi apa saja yang aman diberikan untuk kasus tersebut !
  - Jenis antibiotik apa saja yang aman diberikan untuk kasus tersebut !
  - Jenis antipiretik apa saja yang aman untuk ibu tersebut
  - antimuntah apa saja yang aman untuk ibu tersebut

**KASUS 4**

Seorang ibu, 28 tahun, G2P1A0 24-26 minggu, BB=58kg, datang ke poliklinik dengan keluhan batuk berdahak lebih dari 2 minggu, kadang disertai demam dan ada penurunan nafsu makan. Pada pemeriksaan didapatkan T=110/70mmHg, N=80x/mnt, RR=20x/mnt, t=37,8 C, ronchi (+) basah halus di apek kiri. Hasil BTA 3 kali (+). Penderita dinyatakan menderita TB paru.

**Tugas :**

1. Jelaskan bagaimana penatalaksanaan TB pada ibu hamil kasus tersebut !
2. Setelah melahirkan nantinya, ibu ingin menyusui. Riwayat menyusui anak pertama tidak bisa optimal karena ASI nya sedikit.
  - Jenis obat apa saja yang bisa diberikan untuk meningkatkan produksi dan sekresi ASI
  - bagaimana mekanisme kerjanya sebagai galaktagogue, cara penggunaan dan efek samping masing-masing
3. Bagaimana pula penatalaksanaan TB ibu saat masa laktasi ? Jelaskan pula cara minum obat TBnya mengingat penderita aktif menyusui bayinya

## VI. RUBRIK PENILAIAN

### Penilaian Pre-Test

PENILAIAN PRE-TEST PRAKTIKUM					
NO	MATERI	BOBOT	RUBRIK PENILAIAN		JUMLAH
			0	1	
			tidak menjawab atau jawaban salah	Jawaban benar	
	NILAI				(jumlah jawaban benar : jumlah soal) x 100%

### Penilaian Ujian Praktikum

PENILAIAN UJIAN PRAKTIKUM FARMAKOLOGI BLOK NMS 1					
NO	MATERI	BOBOT	RUBRIK PENILAIAN		JUMLAH
			0	1	
	TOTAL	10			(jumlah jawaban benar : jumlah soal) x 100%

### Penilaian Laporan Dan Diskusi

		60	70	80
1	Kebenaran dan kelengkapan jawaban			
2	Jawaban berdasarkan Referensi yang benar			
3	Keaktifan kelompok dalam diskusi			

**Nilai Akhir Praktikum Farmakologi Blok Neoplasma = 10%**  
 PRETEST + 20% LAPORAN + 70% MCQ

### DAFTAR PUSTAKA

- Kumar S, 2016, Hypertension and Ischemic Stroke, Hypertension Journal, January-March 2016;2(1):39-43  
 Brandt RB et al, 2020, Pharmacotherapy for Cluster Headache, CNS Drugs (2020) 34:171-184  
 Alstadhaug KB et al, 2015, Cluster headache, Tidsskrift for den Norske laegeforening. 15,; 135

- Weaver-Agostoni J, 2013, Cluster Headache, *Am Fam Physician*. 2013;88(2):122-128.
- De Vries T et al, 2013, Pharmacological treatment of migraine : CGRP and 5-HT beyond the triptan
- Ong JJY, De Felice M, 2018, Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action, *Neurotherapeutics* 15:274–290
- Katzung and Trevor, Basic and , Clinical Pharmacology, 13 ed, Lange McGraw Hill
- Brunton Laurence, 2018, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13 ed, , McGraw Hill education
- Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009, Pharmacotherapy Handbook
- Mary Anne Koda-Kimble et al, 2009, Applied therapeutics : the clinical use of drugs – 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins
- Katz, 2011, Pharmacotherapy Principles & Practice Study Guide: A Case-Based Care-Plane Approach, thre McGraw Hill Companies
- Wells BG, 2015, Pharmacotherapy Handbook ninth edition
- Garg GR, 2015, Review of Pharmacology, ninth edition
- Bardal S, 2011, Applied Pharmacology, Elsevier & Saunders
- Tripathi KD, 2013 Essentials of Medical Pharmacology, seventh edition, Jaypee brothers medical Publisher
- Rotter JM, 2008 A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics, fifth edition
- Ion Walker, 2012, Clinical Pharmacy and Therapeutics, fifth edition
- Schwinghammerr, 2009, Casebook a patient-focused approach, seventh edition
- Clark, 2012 Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, fiveth edition