

## Keamanan Kontrimoksazol pada Wanita Hamil

### Safety of Cotrimoxazole in Pregnant Woman: a Narrative Review

Mukarromah Dita Putri<sup>1\*</sup>

Nanang Munif Yasin<sup>2</sup>

Ika Puspita Sari<sup>3</sup>

Farmasi Klinik, Universitas  
Gadjah Nada, Yogyakarta,  
Indonesia

\*email:

[ditaputri97m@gmail.com](mailto:ditaputri97m@gmail.com)

#### Abstrak

Latar Belakang : Pada wanita hamil, kondisi imunitas dapat berubah yang dipengaruhi oleh hormon kehamilan. Fluktuasi hormonal dan perubahan pada sistem kekebalan tubuh adalah penyebab utama pada peningkatan kerentanan tubuh terhadap infeksi. Kotrimoksazol adalah antibiotik yang terdiri dari trimethoprim dan sulfametoksazol yang bisa digunakan untuk mengatasi infeksi saluran kemih, selulitis, demam tifoid pada anak, disentri basiler dan infeksi kolera. Secara luas kotrimoksazol banyak digunakan sebagai profilaksis untuk pasien yang terinfeksi HIV untuk melindungi dari infeksi oportunistik. Tujuan: Penelusuran dan pembahasan artikel ini bertujuan untuk memaparkan keamanan kotrimoksazol pada wanita hamil. Metode: Artikel ini merupakan tinjauan naratif. Penelusuran artikel dilakukan secara elektronik melalui database BioMed Central, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Clinical Key, dan Springer Link yang diterbitkan tahun 2003-2023 dengan artikel yang masuk kriteria inklusi sebanyak 4 artikel. Hasil: Terdapat 4 artikel yang membahas keamanan penggunaan kotrimoksazol pada kehamilan yang memenuhi kriteria inklusi. Kesimpulan: Kotrimoksazol dapat digunakan pada masa kehamilan dengan memberikan terapi tambahan asam folat untuk mencegah kejadian tidak diinginkan pada janin.

#### Kata Kunci:

Kotrimoksazol  
Keamanan  
Wanita Hamil

#### Keywords:

Cotrimoxazole  
Safety  
Pregnant Woman

#### Abstract

*Background: In pregnant women, immunity is altered by pregnancy hormones. Hormonal fluctuations and changes in the immune system are the main causes of increased susceptibility to infection. Co-trimoxazole is an antibiotic consisting of trimethoprim and sulfamethoxazole that can be used to treat urinary tract infections, cellulitis, typhoid fever in children, bacillary dysentery and cholera infections. It is widely used as prophylaxis for HIV-infected patients to protect against opportunistic infections. Objectives: The research and discussion of this articles aims to describe the safety of cotrimoxazole in pregnant women. Methods: This article is a narrative review. The article search was conducted electronically through the BioMed Central, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Clinical Key, and Springer Link databases published in 2003-2023 with 4 articles that met the inclusion criteria. Results: There were 4 articles discussing the safety of cotrimoxazole use in pregnancy that met the inclusion criteria. Conclusion: Co-trimoxazole can be used during pregnancy by providing additional folic acid therapy to prevent unwanted events in the fetus.*



© 2024 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v10i2.5816>

## PENDAHULUAN

Kondisi kehamilan dapat mengubah fisiologi tubuh yang dapat mempengaruhi farmakokinetik obat yang dikonsumsi oleh wanita hamil dan beberapa obat tertentu dapat menembus plasenta dan dapat membahayakan janin (Sachdeva et al., 2009). Pada wanita hamil, kondisi imunitas dapat berubah yang dipengaruhi oleh hormon kehamilan (Jamieson et al., 2006). Fluktuasi hormonal dan perubahan pada sistem kekebalan tubuh adalah penyebab utama pada

peningkatan kerentanan tubuh terhadap infeksi (Groen et al., 2023; Naidoo et al., 2021). Antibiotik adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan pada masa kehamilan (Cantarutti et al., 2021). Kotrimoksazol adalah antibiotik yang terdiri dari trimethoprim dan sulfametoksazol yang bisa digunakan untuk mengatasi infeksi saluran kemih, selulitis, demam tifoid pada anak, disentri basiler dan infeksi kolera (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Secara luas kotrimoksazol banyak digunakan sebagai profilaksis untuk pasien yang

terinfeksi HIV untuk melindungi dari infeksi oportunistik (Ford et al., 2014).

Penelitian mengenai efektivitas dan keamanan kotrimoksazol pada wanita hamil sudah dilakukan dengan sejumlah metode desain penelitian. Namun studi naratif mengenai keamanan kotrimoksazol berdasarkan pencarian literature masih jarang dilakukan. Oleh karena itu, artikel ini dapat dijadikan sebagai referensi dan bahan pertimbangan dalam penggunaan kotrimoksazol selama masa kehamilan.

## METODOLOGI

Artikel ini merupakan studi naratif. Pencarian literature dilakukan pada Juli-Agustus 2023 Melalui database BioMed Central, PubMed, ScienceDirect, Scopus, Clinical Key, dan Springer Link. Kata kunci yang digunakan yaitu “Cotrimoxazole AND pregnant woman”, “safety AND Cotrimoxazole AND pregnant woman”, “Trimethoprim AND Sulfametoxazole AND pregnant woman”, “safety AND Trimethoprim AND Sulfametoxazole AND pregnant woman”. Semua artikel dengan desain studi retrospektif atau prospektif kohort, RCT, meta analisis, dan case control study yang

diterbitkan 20 tahun terakhir (2003-2023) berpotensi untuk dimasukkan dalam penelitian ini. Literatur yang digunakan adalah memenuhi kriteria inklusi, yaitu (1) subjek menggunakan antibiotik kotrimoksazol atau trimethoprim atau sulfametoksazole; (2) subjek adalah wanita hamil; (3) artikel yang digunakan adalah terbitan 2003-2023; (4) original research article terbitan tahun 2003 – 2023 dalam bahasa Inggris. Artikel yang dikecualikan (eksklusi) dari penelitian ini yaitu data tidak adekuat, duplikasi studi, dan artikel diterbitkan sebelum tahun 2003.

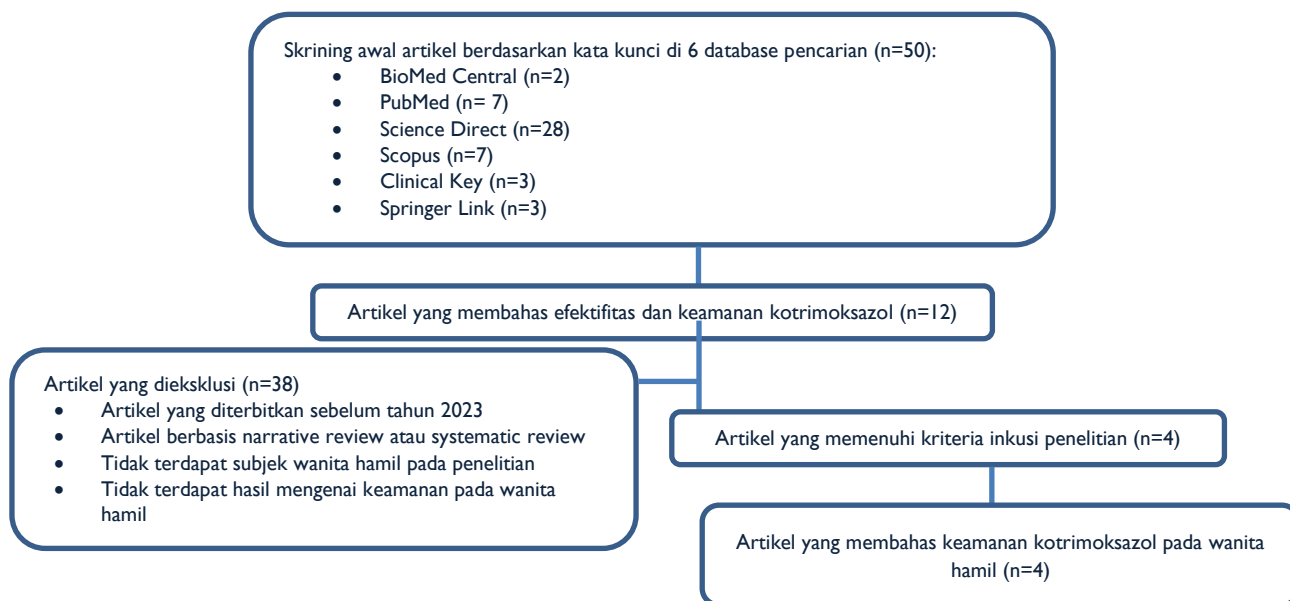
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pencarian literature, terdapat 50 artikel yang berpotensi untuk dianalisis pada skrining menggunakan kata kunci di 6 database pencarian. Terdapat 12 artikel yang membahas efektivitas dan keamanan kotrimoksazol dan hanya 4 artikel yang masuk kriteria inklusi yang membahas keamanannya pada kehamilan. Bagan alir pencarian literature dan hasil penelusuran artikel ditunjukkan pada gambar 1 dan tabel 1.

Tabel 1. Hasil penelusuran studi kotrimoksazol

No	Peneliti (tahun)	Judul	Desain Studi	Jumlah Sampel	Hasil
1.	Walter, et al (2006)	Reduction in Preterm Delivery and Neonatal Mortality after the Introduction of Antenatal Cotrimoxazole Prophylaxis among HIV-Infected Women with Low CD4 Cell Counts	Cohort of Trial of short	255 pasien	Dari 67 wanita hamil dengan CD <200 sel/μL yang melahirkan setelah mendapatkan kotrimoksazol selama masa kehamilan terdapat kejadian jaundice (1/67) dan malformasi kongenital (1/67).
2.	Manirakiza, (2021)	Cotrimoxazole versus sulfadoxine–pyrimethamine for intermittent preventive treatment of malaria in HIV-infected pregnant women in Bangui, Central African Republic: A pragmatic randomised controlled trial	Multicentre, randomised, controlled open-label superiority trial	334 pasien	Terdapat satu efek samping pruritus dengan keparahan sedang yang mengakibatkan penghentian studi lebih awal. Terdapat 59 wanita hamil yang terdokumentasi hasil persalinannya. Terdapat lima wanita dengan infeksi plasenta parasit malaria saat melahirkan, terdapat satu bayi lahir mati, terdapat satu kematian neonatus (satu haru setelah lahir), terdapat lima bayi lahir premature (<37 minggu), terdapat empat bayi lahir berat badan rendah (<2500 gram)

3.	Valentini, et al (2015)	Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/ sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy	Retrospective study cohort	229 pasien	Tidak ditemukan adanya efek klinis dan tidak ada kejadian malformasi atau kesalahan metabolisme yang disebabkan penggunaan kotrimoksazol pada subjek yang diamati dalam penelitian ini
4.	Manyando, et al (2014)	Safety of Daily Co-Trimoxazole in Pregnancy in an Area of Changing Malaria Epidemiology: A Phase 3b Randomized Controlled Clinical Trial	Randomized Controlled Trial	346 pasien	Pemberian kotrimoksazol harian pada wanita hamil tidak dikaitkan dengan kejadian pada hasil kehamilan yang merugikan dan dapat ditoleransi dengan baik.



## PEMBAHASAN

### Mekanisme Kotrimoksazol Menyebabkan Gangguan pada Janin

Kotrimoksazol merupakan antibiotik antagonis asam folat yang menghambat sintesis asam deoksiribonukleat dengan mengganggu produksi asam folat. Paparannya selama kehamilan tampaknya dikaitkan dengan peningkatan resiko bayi baru lahir dengan berat badan kecil, kelahiran premature, cacat kardiovaskular dan cacat tabung syaraf (Boden et al., 2012)

Trimethoprim merupakan antifolat yang diketahui dapat menyebabkan defisiensi folat. Defisiensi folat selama kehamilan trimester kedua dan ketiga telah dikaitkan dengan kejadian persalinan premature dan anemia pada ibu (Manyando et al., 2014).

Beberapa penelitian telah mengaitkan gangguan pada penggunaan kotrimoksazol dengan aktivitas enzim dihidrobiopterin reduktase yang terlibat dalam reaksi reduksi dihidrobiopterin menjadi tetrahidrobiopterin, yang berperan sebagai agen pereduksi molekul oksigen dalam proses hidrosilasi fenilalanin, tirosin dan triptofan (Valentini et al., 2015). Menurut teori, sulfonamide kontraindikasi pada trimester ketiga kehamilan karena potensi hemolisis pada neonatal, methemoglobinemia, dan kekhawatiran terjadinya kernicterus meskipun bukti dari risiko ini masih terbatas (Naidoo et al., 2021). Perawatan jangka pendek kotrimoksazol (10-14 hari) telah dikaitkan dengan cacat lahir ketika diberikan selama trimester pertama (Andersen et al., 2013; Manyando et al., 2014).

Penggunaan obat-obat penghambat dihidrofolat reduktase dan antagonis asam folat secara signifikan

dikaitkan dengan peningkatan resiko malformasi kongenital (cacat lahir) mayor. Antagonis asam folat dikaitkan dengan peningkatan resiko yang signifikan terhadap kejadian kelainan pada tabung syaraf dan cacat kardiovaskular. Sedangkan penghambat reduktase dihidrofolat secara signifikan dikaitkan dengan resiko cacat saluran kemih (Matok et al., 2009). Diketahui bahwa trimetropim dapat menekan kadar plasma folat hingga 50 hari (Andersen et al., 2013).

### **Terapi Kotrimoksazol Pada Masa Kehamilan**

Kotrimoksazol awalnya direkomendasikan sebagai profilaksis terhadap *Pneumocystis pneumonia* pada penderita HIV dewasa dan anak-anak di Amerika Serikat dan Eropa (Walter et al., 2006). Profilaksis kotrimoksazole direkomendasikan digunakan pada pasien HIV dewasa dan anak-anak untuk mengurangi kejadian morbiditas dan mortalitas akibat infeksi oportunistik seperti *Pneumocystis jirovecii* (Al Khaja and Sequeira, 2021; Walter et al., 2006). Selain itu, kotrimoksazol juga digunakan sebagai profilaksis malaria pada daerah endemi (Al Khaja and Sequeira, 2021; Manirakiza et al., 2021; Manyando et al., 2014, 2013; Walter et al., 2006). Malaria *falciparum* pada masa kehamilan dapat menyebabkan beberapa efek berbahaya yang berat pada ibu hamil dan janin (Al Khaja and Sequeira, 2021; Manyando et al., 2013). Wanita hamil lebih rentan terhadap infeksi malaria dibandingkan dewasa lainnya yang dapat mengakibatkan infeksi malaria plasenta dan anemia serta meningkatkan risiko berat badan bayi lahir rendah dan kematian bayi (Manyando et al., 2013). Pada ibu hamil dengan HIV dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan prevalensi malaria (Al Khaja and Sequeira, 2021). Pengurangan kelahiran prematur tidak hanya mengurangi kematian akibat komplikasi dari prematuritas, namun juga mengurangi kejadian infeksi HIV perinatal (Heather Watts and Mofenson, 2006).

Menurut Manirakzia, dkk. yang melakukan penelitian RCT perbandingan efektivitas kotrimoksazol (N = 90)

versus sulfadoksin-pirimetamin (N = 98) sebagai profilaksis malaria pada wanita HIV hamil yang memiliki CD4  $\geq 350$  sel/mm<sup>3</sup> memberikan hasil bahwa proporsi perempuan dengan infeksi plasenta *Plasmodium falciparum* lebih rendah dengan pemberian profilaksis kotrimoksazol dibandingkan sulfadoksin-pirimetamin dan jumlah CD4 rata-rata saat persalinan lebih tinggi pada kelompok kotrimoksazol (645 sel/mm<sup>3</sup>) dibandingkan sulfadoksin-pirimetamin (549 sel/mm<sup>3</sup>) walaupun perbedaannya tidak signifikan secara statistika. Kepatuhan terapi kotrimoksazol yang baik memberikan hasil tidak ada bayi yang terinfeksi HIV saat lahir (Manirakiza et al., 2021). Setiap pasien baik di kelompok kotrimoksazol maupun sulfadoksin-pirimetamin menerima suplemen besi 200 mg dan asam folat 0,4 mg perhari (Manirakiza et al., 2021).

Dalam penelitian Walter dkk. dari 67 wanita hamil dengan CD  $< 200$  sel/ $\mu$ L yang melahirkan setelah mendapatkan kotrimoksazol selama masa kehamilan terdapat penurunan yang signifikan dalam persentase kelahiran premature ( $\leq 34$  minggu), korioamnionitis klinis, kematian neonatal dan terjadi kenaikan berat badan lahir rata-rata 115 gram pada wanita hamil dengan HIV yang menerima profilaksis kotrimoksazol. Pada pasien dengan CD4  $< 100$  sel/mL terjadi kenaikan berat bayi lahir rata-rata 319 gram setelah pemberian kotrimoksazol. Perempuan dengan HIV berisiko tinggi melahirkan premature, berat bayi lahir rendah (Walter et al., 2006). Pada hasil-hasil uji klinis menunjukkan penurunan yang signifikan dalam morbiditas dan mortalitas semua penyebab pada populasi di Afrika, menunjukkan manfaat yang lebih banyak dari aktivitas terhadap infeksi parasite, jamur dan bakteri (Walter et al., 2006).

### **Kejadian Adverse Event Pada Penggunaan Kotrimoksazol**

Pada penelitian RCT yang dilakukan Manirarizka, dkk. (2021) dari 90 subjek wanita hamil yang menerima kotrimoksazol terdapat 12% (11/90) yang mengalami

*adverse event* sebagian besar ringan atau sedang tanpa berdampak pada kelanjutan studi atau pengobatan. Terdapat satu efek samping pruritus dengan keparahan sedang yang mengakibatkan penghentian studi lebih awal. Terdapat tiga kehamilan (3/90) yang merugikan serius yang tidak terkait dengan penggunaan kotrimoksazol (keguguran, bayi lahir mati, dan kematian neonatal) yang mengakibatkan penghentian penelitian lebih awal dan ketiga wanita dipulangkan dengan selamat dari ruang bersalin. Dari 90 subjek tersebut hanya 59 wanita hamil yang terdokumentasi hasil persalinannya. Terdapat lima wanita dengan infeksi plasenta parasit malaria saat melahirkan, terdapat satu bayi lahir mati, terdapat satu kematian neonatus (satu haru setelah lahir), terdapat lima bayi lahir premature (<37 minggu), terdapat empat bayi lahir berat badan rendah (<2500 gram) (Manirakiza et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan Manyando, dkk. (2014) yang melibatkan 346 subjek wanita hamil yang terbagi menjadi dua kelompok, kotrimoksazol (n=166) dan sulfadoksin-pirimethamin (n=145). Terapi diberikan pada kehamilan trimester kedua dan ketiga. Pada penelitian ini terjadi kejadian efek samping sebanyak 61 jenis yang terjadi pada 346 subjek penelitian yang terdaftar. Terdapat sembilan kejadian efek samping ringan (9/61) dan 12 kejadian efek samping sedang (12/61) yang hamper tidak terkait atau kecil kemungkinannya terkait dengan obat penelitian. Terdapat 11 efek samping parah (11/61) dan terdapat tujuh efek samping yang mengancam nyawa (7/61) dalam penelitian ini (Manyando et al., 2014). Dari kejadian efek samping serius, dua dari enam kejadian kelahiran prematur (2/166) dan dua dari lima bayi lahir mati (2/166) diklasifikasikan sebagai kemungkinan terkait dengan obat penelitian yang dinilai oleh dokter penilai kausalitas. Terdapat enam kejadian persalinan premature (2/166), terdapat satu (1/166) kejadian aborsi spontan, terdapat lima bayi lahir mati (5/166), dan terdapat 15 bayi lahir berat badan rendah pada kelahiran hidup (15/161) (Manyando et al., 2014).

Pada penelitian yang dilakukan Walter dkk. terdapat kejadian jaundice (1/67) dan malformasi kongenital (1/67) dari 67 partisipan (Walter et al., 2006). Pada penelitian yang dilakukan Matok, dkk. terdapat satu bayi yang lahir dengan mulut sumbing setelah terpapar antagonis asam folat selama trimester pertama dibanding kelompok yang tidak terpapar sama sekali (Matok et al., 2009). Sebuah studi kasus terkontrol yang dilakukan oleh Hernandez-Diaz, dkk. memberikan hasil pemberian antagonis asam folat pada wanita hamil meningkatkan resiko cacat kardiovaskular dan saluran kemih, sumbing, dan cacat tabung syaraf (Hernández-Díaz and Mitchell, 2000).

### **Penggunaan Kotrimoksazol yang Aman Pada Kehamilan**

Kekhawatiran mengenai kejadian teratogenik dari kotrimoksazol dapat diatasi dengan tidak memulai terapi kotrimoksazol sebelum usia kehamilan 14 minggu meskipun WHO merekomendasikan penggunaan kotrimoksazol selama kehamilan karena resiko infeksi yang mengancam nyawa lebih besar, terutama pada perempuan dengan jumlah CD4 yang rendah (Heather Watts and Mofenson, 2006). Dalam hal potensi efek teratogenik kotrimoksazol yang telah dilakukan oleh banyak studi kasus-kontrol, keengganan menggunakannya pada masa kehamilan karena bukti efek teratogenik pada hewan uji (Czeizel et al., 2001; Valentini et al., 2015), telah dikalahkan oleh penelitian terbaru yang menunjukkan tidak ada efek terhadap manusia (Valentini et al., 2015).

Untuk menghindari potensi teratogenik dari kotrimoksazol dianjurkan penggunaannya setelah trimester pertama kehamilan (Walter et al., 2006). Suplementasi asam folat tambahan memiliki efek yang kuat dalam mengurangi kelahiran premature (Czeizel et al., 2010; Walter et al., 2006) terutama jika dikonsumsi pada trimester ketiga (Czeizel et al., 2010). Pemberian asam folat bersama dengan antagonis asam folat dapat mencegah kejadian cacat tabung saraf dan saluran kemih

(Andersen et al., 2013; Matok et al., 2009). Efek perlindungan dari asam folat dosis tinggi telah dibuktikan untuk kelainan bawaan terkait kotrimoksazol yaitu efek potensial kelainan kardiovaskular dan kelainan bawaan ganda (Valentini et al., 2015). Kelainan malformasi kardiovaskular dan saluran kemih bawaan dapat dicegah dengan menggunakan multivitamin yang mengandung asam folat sejak perikonsepsi (Andersen et al., 2013; Czeizel et al., 2001). Penggunaan suplemen multivitamin mengandung asam folat dapat mengurangi efek samping inhibitor dihidrofolat reduktase (Hernández-Díaz and Mitchell, 2000).

### **Bukti Keamanan Kotrimoksazol pada Janin**

Dalam penelitian Valentini, dkk. tidak ditemukan adanya efek klinis dan tidak ada kejadian malformasi atau kesalahan metabolisme yang disebabkan penggunaan kotrimoksazol pada subjek yang diamati. Efek perlindungan dari asam folat dosis tinggi telah dibuktikan untuk kelainan bawaan terkait kotrimoksazol yaitu efek potensial kelainan kardiovaskular dan kelainan bawaan ganda (Valentini et al., 2015).

Selain itu, sebagian besar penelitian telah menunjukkan bahwa kotrimoksazol tidak terkait dengan kejadian hiperbilirubinemia pada bayi bila diberikan kepada ibu hamil dan menyusui. Tidak ada kasus kernikterus yang dilaporkan pada neonatus setelah konsumsi antibiotik sulfonamide pada ibu hamil. Lebih lanjut, informasi tentang obat-obatan dan laktasi menjelaskan bahwa meskipun kotrimoksazol terdeteksi dalam ASI namun tampaknya paparan melalui ASI pada bayi yang disusui aman (Manyando et al., 2013).

Pada penelitian RCT yang dilakukan Manyando, dkk (2014) tidak terdapat malformasi kongenital pada bayi dalam penelitian tersebut. Pemberian kotrimoksazol harian pada wanita hamil tidak dikaitkan dengan kejadian pada hasil kehamilan yang merugikan dan dapat ditoleransi dengan baik. Sebagian besar bayi dalam penelitian tersebut memiliki berat badan lahir yang

sesuai dengan persalinan cukup bulan (Manyando et al., 2013).

## **KESIMPULAN**

Sejumlah penelitian menunjukkan efek terapi yang menguntungkan pada ibu dan janin pada penggunaan kotrimoksazol selama masa kehamilan walaupun beberapa penelitian juga menunjukkan kejadian tidak diinginkan (*adverse event*) pada kehamilan dan kejadian efek samping pada ibu hamil setelah menggunakan terapi kotrimoksazol. Dari aspek keamanan, sebagian penelitian menunjukkan profil keamanan kotrimoksazol yang sama jika diberikan tambahan terapi asam folat bersama dengan kotrimoksazol dan memulai terapi kotrimoksazol setelah trimester pertama. Adanya variasi dalam hasil penelitian membutuhkan lebih banyak data yang adekuat untuk mengonfirmasi keamanan kotrimoksazol pada pasien wanita hamil dengan desain studi kasus-terkontrol, RCT, *prospective cohort*, serta memanfaatkan lebih banyak *database* pencarian dengan sumber pencarian terbaru.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih serta penghargaan kepada pihak-pihak yang telah berpartisipasi dalam kegiatan penelitian yang dilakukan.

## **REFERENSI**

- Al Khaja, K.A.J., Sequeira, R.P., 2021. Drug treatment and prevention of malaria in pregnancy: a critical review of the guidelines. *Malaria Journal* 20, 62. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03565-2>
- Andersen, J.T., Petersen, M., Jimenez-Solem, E., Broedbaek, K., Andersen, E.W., Andersen, N.L., Afzal, S., Torp-Pedersen, C., Keiding, N., Poulsen, H.E., 2013. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiol. Infect.* 141, 1749–1755. <https://doi.org/10.1017/S0950268812002178>

- Boden, K., Brueckmann, A., Wagner-Wiening, C., Hermann, B., Henning, K., Junghanss, T., Seidel, T., Baier, M., Straube, E., Theegarten, D., 2012. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infectious Diseases* 12, 359. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-359>
- Cantarutti, A., Rea, F., Franchi, M., Beccalli, B., Locatelli, A., Corrao, G., 2021. Use of Antibiotic Treatment in Pregnancy and the Risk of Several Neonatal Outcomes: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 18, 12621. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312621>
- Czeizel, A.E., Puhó, E.H., Langmar, Z., Ács, N., Bánhid, F., 2010. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 148, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.10.016>
- Czeizel, A.E., Rockenbauer, M., Sørensen, H.T., Olsen, J., 2001. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reproductive Toxicology* 15, 637–646. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(01\)00178-2](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(01)00178-2)
- Ford, N., Shubber, Z., Jao, J., Abrams, E.J., Frigati, L., Mofenson, L., 2014. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 66, 512–521. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000211>
- Groen, F., Prins, J.R., Hooge, M.N.L., Winter, H.L.J., Kosterink, J.G.W., Touw, D.J., Mian, P., 2023. The Pharmacokinetics and Target Attainment of Antimicrobial Drugs Throughout Pregnancy: Part III Non-penicillin and Non-cephalosporin Drugs. *Clin Pharmacokinet* 62, 399–434. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01226-6>
- Heather Watts, D., Mofenson, L.M., 2006. Cotrimoxazole Prophylaxis in HIV-Infected Pregnant Women: Only a First Step. *J INFECT DIS* 194, 1478–1480. <https://doi.org/10.1086/508998>
- Hernández-Díaz, S., Mitchell, A.A., 2000. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *The New England Journal of Medicine*.
- Jamieson, D.J., Theiler, R.N., Rasmussen, S.A., 2006. *Emerging Infections and Pregnancy*. *Emerging Infectious Diseases* 12.
- Manirakiza, A., Tondeur, L., Ketta, M.Y.B., Sepou, A., Serdouma, E., Gondje, S., Bata, G.G.B., Boulay, A., Kazanji, M., Briand, V., Lombart, J.P., Vray, M., 2021. Cotrimoxazole versus sulfadoxine–pyrimethamine for intermittent preventive treatment of malaria in HIV-infected pregnant women in Bangui, Central African Republic: A pragmatic randomised controlled trial.
- Manyando, C., Njunju, E.M., D’Alessandro, U., Van geertruyden, J.-P., 2013. Safety and Efficacy of Co-Trimoxazole for Treatment and Prevention of Plasmodium falciparum Malaria: A Systematic Review. *PLoS ONE* 8, e56916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056916>
- Manyando, C., Njunju, E.M., Mwakazanga, D., Chongwe, G., Mkandawire, R., Champo, D., Mulenga, M., De Crop, M., Claeys, Y., Ravinetto, R.M., van Overmeir, C., Alessandro, U.D., Van geertruyden, J.-P., 2014. Safety of Daily Co-Trimoxazole in Pregnancy in an Area of Changing Malaria Epidemiology: A Phase 3b Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS ONE* 9, e96017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096017>
- Matok, I., Gorodischer, R., Koren, G., Landau, D., Wiznitzer, A., Levy, A., 2009. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *British Journal of Clinical Pharmacology* 68, 956–962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03544.x>
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 Tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik.
- Naidoo, S., Bangalee, V., Oosthuizen, F., 2021. Antibiotic use amongst pregnant women in a public hospital in KwaZulu-Natal. *Health SA Gesondheid* 26. <https://doi.org/10.4102/hsag.v26i0.1516>
- Sachdeva, P., Patel, B.G., Patel, B.K., 2009. Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder! *Indian J Pharm Sci* 71, 1–7. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.51941>
- Valentini, P., Buonsenso, D., Barone, G., Serranti, D., Calzetta, R., Ceccarelli, M., Speciale, D., Ricci, R., Masini, L., 2015. Spiramycin/cotrimoxazole versus

pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol* 35, 90–94. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.161>

Walter, J., Mwiya, M., Scott, N., Kasonde, P., Sinkala, M., Kankasa, C., Kauchali, S., Aldrovandi, G.M., Thea, D.M., Kuhn, L., 2006. Reduction in Preterm Delivery and Neonatal Mortality after the Introduction of Antenatal Cotrimoxazole Prophylaxis among HIV-Infected Women with Low CD4 Cell Counts. *J Infect Dis* 194, 1510–1518. <https://doi.org/10.1086/508996>