

**“PERBANDINGAN EFEK ANTARA PEMBERIAN NIFEDIPIN
DAN SALBUTAMOL SEBAGAI TOKOLITIK PADA IBU HAMIL
DENGAN ANCAMAN PERSALINAN PREMATUR”**

A.ALAMANDA IRWAN

P062172021



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**“PERBANDINGAN EFEK ANTARA PEMBERIAN NIFEDIPIN
DAN SALBUTAMOL SEBAGAI TOKOLITIK PADA IBU HAMIL
DENGAN ANCAMAN PERSALINAN PREMATUR”**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

A.ALAMANDA IRWAN

P062172021

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN EFEK ANTARA PEMBERIAN NIFEDIPIN
DAN SALBUTAMOL SEBAGAI TOKOLITIK PADA
IBU HAMIL DENGAN ANCAMAN PERSALINAN PREMATUR**

Disusun dan diajukan oleh

ANDI ALAMANDA IRWAN
Nomor Pokok: P062172021


Telah di pertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister
Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin


Pada Tanggal 10 September 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK., Sp.JP
NIP. 19500329 197612 1 001


Prof. Dr. Elly Wahyudin, Apt. DEA
NIP. 19560114 198601 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 1977 0121 2003 12 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP. 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : A.Alamanda Irwan

NIM : P06202172021

Program Studi : Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Unhas

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan

A 1000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL' and '35DAJX484898603'. The signature is written in black ink over the stamp.

A.Alamanda Irwan

PRAKATA

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarokatu

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, serta salam dan salawat kepada baginda Rasullullah SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.

Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Farmakologi Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor, Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin
2. DR.dr. Ika Yustisia, M.Sc. selaku ketua program studi ilmu biomedik Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis
3. Prof dr. Peter Kabo Ph.D Sp.FK Sp.JP selaku ketua Komisi Penasehat dan Prof.Dr. Elly Wahyudin, Apt.,DEA selaku Sekretaris Komisi Penasehat yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis

4. Dr.dr.Nasrudin AM,Sp.OG(K), MARS selaku penguji dalam bidang Obstetri dan Ginekologi dan penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan banyak masukan untuk perbaikan tesis ini
5. Dr. Yulia Yusrini Djabir, S.Si, M.Biomed., Sc.Apt selaku penguji telah memberikan ilmu pengetahuan yang berharga khususnya dalam bidang farmakologi
6. Guru-guru kami selama membina ilmu di program studi ilmu biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan pelajaran agar menjadikan penulis mempunyai ilmu pengetahuan mengenai biomedik khususnya bidang farmakologi menjadi lebih terarah dan berkualitas
7. Bapak Direktur dan rekan-rekan di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar atas kesediannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani penelitian di rumah sakit tersebut
8. Ayahanda Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia beserta jajarannya dan civitas akademika yang senantiasa memberikan semangat dalam proses Pendidikan saya
9. Semua teman angkatan Biomedik 2017 satu konsentrasi farmakologi, Farid,S.Farm., dr. Emil, dr. Dian, drh. Amna, Nina,S.Farm., Muliana,S.Farm., Sustrin,S.Farm. yang telah berjuang dan bekerjasama selama penulis menjalani pendidikan
10. Semua teman angkatan Biomedik 2018 satu konsentrasi farmakologi, dr. Dilla, almh.dr. Dian, dr. Marissa, Tenri,S.Farm., Anca,S.Farm dan Muli,S.Farm yang telah berjuang dan bekerjasama selama penulis menjalani pendidikan
11. Seluruh karyawan sekolah pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan dan arahan selama masa pendidikan saya.

Tak lupa ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada Ayahanda dr.H. Andi Irwan Tallu Rahim , Ibunda dr.Hj. Nani Dya Laksmiwati, Suami Muh. Resha Irawan S.Kom, Anak-anakku Rehand Rashid Irawan dan Malika Qurrota A'yun serta saudara-saudara saya dr.Andi Alamsyah Irwan.,M.Kes.,Sp.An dan dr. Andi Iriani Permata Sari Irwan dan Ipar saya dr. Rani Bachmid M.Kes.,Sp.KK yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu Magister S2 pada Sekolah Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Farmakologi di masa mendatang. Tak ada gading yang tak retak, tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan ini masih jauh dari kesempurnaan. Penulis berharap kritik dan saran yang membangun dari para pembaca dapat menjadi hal yang positif bagi penulis. *Aamiin Ya Rabbal Alamin*

Makassar, 15 Oktober 2021

A.Alamanda Irwan

ABSTRAK

A. ALAMANDA IRWAN. *Perbandingan efek antara pemberian nifedipin dan salbutamol sebagai tokolitik pada ibu hamil dengan ancaman persalinan prematur (dibimbing oleh Peter Kabo dan Elly Wahyudin).*

Ancaman persalinan prematur dapat terjadi pada usia kehamilan 22 – 37 minggu. Hal ini menjadi penyebab masih sangat tingginya angka kematian dan kesakitan pada neonatus di beberapa negara. Pemberian tokolitik adalah upaya yang dilakukan untuk mencegah kelahiran prematur. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbandingan efek antara nifedipin dan salbutamol sebagai tokolitik pada ibu hamil dengan ancaman persalinan prematur. Pendekatan studi potong lintang dilakukan pada 40 ibu hamil usia kehamilan 22-37 minggu yang terdiagnosis mengalami ancaman persalinan prematur di RSIA Sitti Khadijah I Makassar. Subyek penelitian dibagi secara acak menjadi dua kelompok yang masing-masing mendapat pengobatan nifedipin 3 x 10 mg dan salbutamol 3 x 2 mg per oral sebagai tokolitik. Penilaian kontraksi uterus dengan teknik palpasi dan kardiotokografi, pengukuran tekanan darah, dan observasi efek samping obat (mual, muntah, sakit kepala) dilakukan dalam 15-30 menit setelah pemberian obat dosis pertama. Teknik palpasi menunjukkan penurunan kontraksi terjadi pada 85% sampel dari kelompok nifedipin berbanding 95% sampel dari kelompok salbutamol (Uji McNemar; $p=0.001$) sedangkan hasil kardiotokografi menunjukkan kontraksi menghilang pada 90% sampel dari kelompok nifedipin berbanding 95% sampel dari kelompok salbutamol (Uji McNemar; $p<0.001$). Nifedipin menimbulkan efek samping berupa mual dan sakit kepala pada 10% sampel penelitian sedangkan salbutamol tidak menunjukkan efek samping apa pun dalam satu jam pertama setelah pemberian. Sebagai kesimpulan, salbutamol lebih efektif dibandingkan nifedipin dalam mengurangi kontraksi uterus pada ancaman persalinan prematur.

Kata Kunci: Tokolitik, Nifedipin, Salbutamol, Ibu Hamil, Kardiotokografi

ABSTRACT

A. ALAMANDA IRWAN. Comparison of the effects of nifedipine and salbutamol as tocolytics in pregnant women with threatened preterm labor (supervised by **Peter Kabo** and **Elly Wahyudin**).

The threat of preterm labor can occur at 22-37 weeks of gestation. This condition is the cause of the still very high mortality and morbidity in neonates in several countries. Tocolytic administration is an attempt to prevent premature birth. This study aims to compare the effects of nifedipine and salbutamol as tocolytics in pregnant women with threatened preterm labor. A cross-sectional study approach was carried out on 40 pregnant women aged 22-37 weeks diagnosed with threatened preterm labor at RSIA Sitti Khadijah I Makassar. The study subjects were randomly divided into two groups, each treated with nifedipine 3 x 10 mg and salbutamol 3 x 2 mg orally as a tocolytic. The assessment of uterine contractions by palpation and cardiotocography techniques, blood pressure measurement, and observation of drug side effects (nausea, vomiting, headache) was performed within 15-30 minutes after the first dose was administered. The palpation technique showed decreased contractions occurred in 85% of samples from the nifedipine group compared with 95% of samples from the salbutamol group (McNemar test; $p=0.001$), while the cardiotocography results showed that contractions disappeared in 90% of samples from the nifedipine group compared with 95% of samples from the salbutamol group (McNemar test; $p<0.001$). Furthermore, nifedipine caused side effects such as nausea and headache in 10% of the samples, while salbutamol did not show any side effects in the first hour after administration. In conclusion, salbutamol is more effective than nifedipine in reducing uterine contractions in threatened preterm labor.

Keywords: tocolytics, nifedipine, salbutamol, pregnant women, cardiotocography

DAFTAR TABEL

Daftar Tabel	Hal
Tabel 1 : Skoring Resiko Persalinan Prematur (Creasy).....	14
Tabel 2 : Karakteristik Penggunaan Nifedipin.....	33
Tabel 3 : Karakteristik Penggunaan Salbutamol.....	35
Tabel 4 : Analisis Bivariat Uji Wilcoxon pada.....	37
Pemberian Nifedipin terhadap Kontraksi	
Tabel 5 : Analisis Bivariat Uji McNemar pada	37
Pemberian Nifedipin terhadap KTG	
Tabel 6 : Analisis Bivariat Uji Wilcoxon pada.....	38
Pemberian Salbutamol terhadap Kontraksi	
Tabel 7 : Analisis Bivariat Uji McNemar pada	39
Pemberian Salbutamol terhadap KTG	
Tabel 8 : Analisis Bivariat Uji McNemar antara pada pemberian... 39	
Nifedipin dan Salbutamol terhadap kontraksi	
Tabel 9 : Analisis Bivariat Uji McNemar antara pada pemberian... 40	
Nifedipin dan Salbutamol terhadap KTG	
Tabel 10 : Analisis Bivariat Uji ChiSquare antara pada pemberian... 40	
Nifedipin dan Salbutamol terhadap Efek samping	

DAFTAR GAMBAR

Daftar Gambar	Hal
Gambar 1 : Anatomi Uterus.....	6
Gambar 2 : Mekanisme Kontraksi Uterus	9
Gambar 3 :Daftar Pertanyaan dalam anamnesis pada Ibu dengan faktor resiko persalinan	14
Gambar 4 : Mekanisme Kerja Obat Tokolitik di Miometrium	19
Gambar 5 : Efek Samping Tokolitik	19
Gambar 7 : Farmakokinetik Ca-Channel Bloker	22

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kontraksi Uterus.....	5
B. Persalinan Prematur	9
C. Kardiotokografi.....	23
D. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	25
E. Defenisi Operasional	26
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	28
B. Waktu dan lokasi Penelitian	28
C. Populasi dan Sampel	28
D. Prosedur Penelitian	29

E. Analisa data..	31
F. Alur Penelitian.....	32

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil.....	33
B. Pembahasan.....	41

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan.....	50
B. Saran.....	50

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kehamilan umumnya berlangsung selama 40 minggu atau sekitar 280 hari dihitung dari hari pertama haid terakhir. Kehamilan cukup bulan (aterm) ialah usia kehamilan antara 38 – 42 minggu dan ini merupakan periode terjadinya persalinan normal. Namun pada persalinan prematur (preterm) dapat terjadi pada usia kehamilan 22 – 37 minggu. Hal ini menjadi penyebab meningkatnya angka kematian dan kesakitan pada neonatus/bayi masih sangat tinggi di beberapa negara. Kasus persalinan prematur pada Irlandia ditemukan sebanyak 4,4% dan 12% di Amerika Serikat (Prawiroharjo S, 2016). Tahun 2005, WHO menyatakan 12,9 juta kelahiran atau 9,6% dari semua kelahiran bayi diseluruh dunia merupakan bayi yang lahir secara prematur. Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2007 angka kematian bayi prematur dengan berat badan lahir rendah di Indonesia termasuk tinggi yaitu mencapai 30%. (Febrianti & Ambariyah, 2016)

Penyebab persalinan prematur sering dapat dikenali dengan jelas. Namun pada beberapa kasus penyebab pasti tidak dapat diketahui. Beberapa faktor berperan pada proses persalinan prematur seperti faktor pada ibu, faktor janin dan plasenta ataupun faktor lain seperti sosioekonomi. Secara garis besar persalinan prematur merupakan kelainan proses yang multifactorial (Prawiroharjo S, 2016). Dalam pelayanan Obstetrik, masalah prematuritas merupakan masalah yang penting dibahas karena sampai saat ini bayi prematur merupakan salah satu faktor dari kematian bayi di Indonesia. Persalinan premature merupakan salah satu penyebab

utama morbiditas dan mortalitas neonatal, yaitu sekitar 60–80% di dunia.^(oroh,siva., sparman, edi., tendean, 2015)

Angka kejadian persalinan prematur pada umumnya adalah sekitar 6–10 %, hanya 1,5 % persalinan terjadi pada umur kehamilan kurang dari 32 minggu dan 0,5 % pada kehamilan kurang dari 28 minggu. ^(Prawiroharjo S, 2016)

Upaya yang dilakukan semata-mata untuk meningkatkan kesehatan anak sehingga generasi yang akan datang menjadi generasi yang berkualitas dan mengurangi angka mortalitas pada neonatal. Upaya ini dilakukan untuk meningkatkan *survival rate* bayi baru lahir dengan menghindarinya dari komplikasi yang terjadi. Upaya pencegahan dilakukan diantaranya yaitu istirahat, hidrasi dan terapi farmakologi atau kombinasi diketiganya. ^(Medika et al., 2019)

Salah satu upaya yang dilakukan untuk mencegah kelahiran prematur pemberian tokolitik dengan cara menghambat kelahiran sebelum 37 minggu dengan menggunakan obat tokolitik. Berdasarkan Buku Panduan Pengelolaan Persalinan Preterm Nasional tahun 2011, pemberian tokolitik akan menghambat kontraksi miometrium dan dapat menunda persalinan selama 24-48 jam. Efek ini telah terlihat dalam pemberian secara *invitro* maupun *invivo* diantaranya yaitu *agonis beta-adrenergik*, *antagonis Ca-Channel*, *antagonis oksitosin*, NSAID dan Magnesium sulfat. Obat ini dapat menghambat kontraksi uterus sehingga dapat memperpanjang masa kehamilan dan mengurangi komplikasi jangka pendek pada neonatus diantaranya yang sering terjadi adalah RDS (*Respiratory Distress Syndrome*), NEC (*Necrotizing Entero Cillitis*), displasi bronco-pulmonar, sepsis dan paten duktus asteriosus dan perdarahan intra/periventrikular. Sedangkan pada jangka panjang berupa kelainan neurologis yaitu serebral palsi, retinopati, retardasi mental, disfungsi

neurobehavioral dan prestasi sekolah yang kurang baik. (Prawiroharjo S, 2016; Febrianti & Ambariyah, 2016; oro, siva., sparman, edi., tendean, 2015; Medika et al., 2019; Baumbach et al., 2012; POGI., 2011)

Penelitian yang dilakukan I Putu Kusuma Eka dengan jumlah sampel 42 orang, didapatkan sekitar 47,05% subjek berhasil dengan pemberian terapi nifedipin. Hal lain berbeda yang dilakukan oleh Jodie di Australia dalam pemberian nifedipin pada persalinan prematur. Dari 210 sampel didapatkan 80% keberhasilan nifedipin mampu menunda persalinan premature selama 48 jam. Penelitian lainnya dilakukan oleh Nurhikmah dengan jumlah sampel 32 orang, ada sekitar 71,87% dengan pemberian MgSO₄ yang dapat menunda persalinan prematur 2 x 24 jam. (Medika et al., 2019; Ancaman et al., 2017; Nurhikma.,2017)

Pertemuan dokter ahli kandungan di Amerika Serikat telah dilakukan survey sejak tahun 1990 hingga 2004 tentang penggunaan obat tokolitik pada persalinan prematur <32 minggu. Ada 69% penggunaan MgSO₄, selanjutnya 13% terbutalin, 11% nifedipine dan 6% indomethacin. Hal ini berbeda dengan hasil survey yang dilakukan pada tiga rumah sakit di Yogyakarta tahun 2017 menunjukkan hasil, mayoritas pasien mendapatkan nifedipin sebanyak 71%, diikuti dengan terbutalin 14%, isoxsuprin 7%, kombinasi terbutalin dan isoxsuprin sebanyak 5%, nifedipin dengan terbutalin sebanyak 2% dan nifedipin dengan isoxsuprin sekitar 1%. Sadia dkk melakukan penelitian tentang penggunaan 2 (dua) kelompok sampel obat tokolitik pada persalinan prematur yaitu salbutamol dan nifedipin. Hasilnya menunjukkan kedua obat ini menunjukkan efektivitas yang hampir sama (80% dan 84%) dengan efek samping yang minimal pada nifedipin. (Febrianti & Ambariyah., 2016; Hayes et al., 2007; Sadia.,2020)

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah yang akan menjadi acuan dalam penelitian adalah “ Bagaimana pengaruh pemberian Nifedipin dengan Salbutamol sebagai tokolitik pada persalinan prematur ibu hamil di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar ? “

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum:

Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian Nifedipin dengan Salbutamol sebagai tokolitik pada persalinan prematur ibu hamil

2. Tujuan Khusus:

1. Menilai efek pemberian Nifedipin sebagai tokolitik pada persalinan prematur pada ibu hamil
2. Menilai efek pemberian Salbutamol sebagai tokolitik pada persalinan prematur pada ibu hamil
3. Menilai perbandingan efek pemberian Nifedipin dengan Salbutamol sebagai tokolitik pada persalinan prematur pada ibu hamil

D. Manfaat Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan

- Sebagai informasi tambahan bagi tenaga kesehatan dalam optimalisasi pelayanan kesehatan khususnya rasionalisasi penggunaan obat-obat tokolitik.
- Sebagai protokol bagi tempat layanan kesehatan dalam pemberian obat tokolitik pada ancaman persalinan prematur

2. Masyarakat

Sebagai sumber informasi dan edukasi bagi masyarakat tentang pentingnya mendapatkan pelayanan yang optimal khususnya pada penanganan ancaman persalinan prematur

BAB II

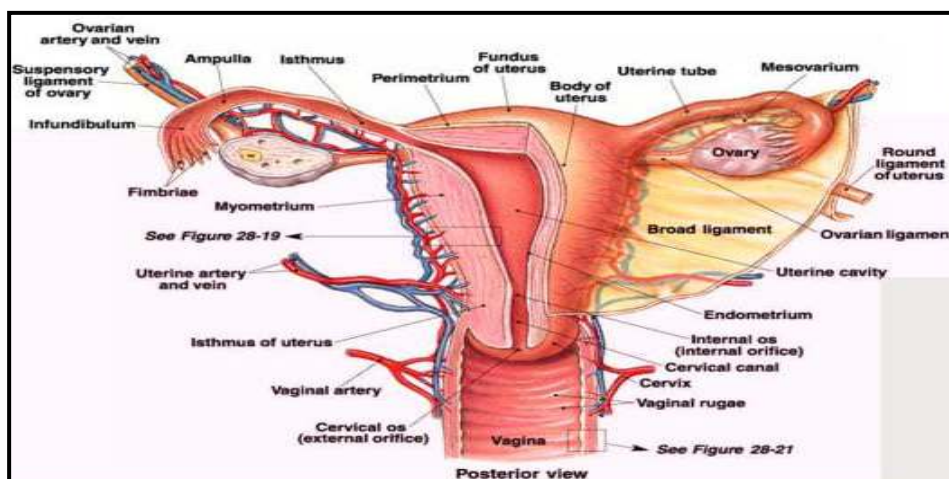
TINJAUAN PUSTAKA

A. Kontraksi Uterus

1. Anatomi Uterus

Uterus adalah organ genitalia wanita yang memiliki panjang 8 cm, lebar 5 cm dan tebal 2-3 cm. Bagian - bagian uterus antara lain *Corpus uteri*, *Fundus uteri*, *Cervix uteri*, serta *Isthmus uteri* yang menjadi penanda transisi antara *corpus* dan *cervix*. Bagian memanjang di kedua sisi yang merupakan penghubung antara *corpus uteri* dan *ovarium* disebut *Tuba uterina*. Terdapat dua ruang dalam *uterus*, yaitu *Cavitas uteri* di dalam *Corpus uteri* dan *Canalis cervicis* di dalam *Cervix uteri*. Dinding *uterus* terdiri dari 3 lapisan. Dimulai dari yang terdalam yaitu *Tunica mukosa* atau *endometrium*, kemudian lapisan otot yang kuat disebut *Tunica muscularis* atau *miometrium*, dan lapisan terluar adalah *Tunica serosa* atau *perimetrium*. Otot polos uterus terdiri dari 2 sel penting, yaitu sel-sel otot polos dan sel intersisial yang disebut *telocyte*. Sel-sel ini dapat ditemukan di organ lain seperti jantung, *trakea*, *placenta*, pembuluh darah, dan lain-lain. (Ma'roef & Jannah, 2017)

Gambar 1 : Anatomi Uterus



Sumber kepustakaan: (Ma'roef & Jannah, 2017)

Uterus divaskularisasi oleh 2 arteri *uterina*, cabang dari arteri *iliaca* interna yang masuk mulai dari kedua sisi lateral bawah uterus. Target steroid seks ovarium adalah endometrium. Seiring dengan pertumbuhan folikel, terjadi perubahan histologik pada endometrium. Ada 2 lapisan pada endometrium, yaitu lapisan basalis atau nonfungsional dan lapisan fungsional. Lapisan *basalis* menempel pada miometrium dan tidak banyak berubah selama siklus menstruasi. Disebut nonfungsional karena tidak memberikan respon terhadap stimulus steroid seks. Lapisan di atasnya adalah lapisan fungsional yang memberikan respon terhadap stimulus steroid seks dan nantinya akan terlepas pada saat menstruasi. Pada hari ke-7 *pascaovulasi* terjadi peningkatan kadar *estrogen* dan *progesteron* yang memicu sintesis prostaglandin sehingga permeabilitas pembuluh darah kapiler meningkat dan terjadi *edema stroma*. Dengan meningkatnya kadar estrogen, progesteron, dan prostaglandin, menyebabkan *proliferasi* pembuluh darah spiralis yang berlangsung sampai hari 22. Sel *desidua* mulai terbentuk pada hari 22-23 siklus. ((Ma'roef & Jannah, 2017)

2. Fisiologi Kontraksi Uterus

Kontraksi uterus memiliki fungsi penting dalam sistem reproduksi wanita meliputi transport sperma dan embrio, menstruasi, kehamilan, dan kelahiran. Kontraksi abnormal dan irreguler dapat menyebabkan masalah infertilitas, kesalahan implantasi, dan kelahiran prematur. Sebaliknya, jika kontraksi uterus tidak adekuat dan terkoordinasi, bayi akan sulit dilahirkan. Lapisan yang paling berperan dalam kontraksi uterus adalah miometrium. Pada dasarnya, uterus berkontraksi secara spontan dan reguler walaupun tidak ada rangsangan hormonal. Selama masa kehamilan awal, uterus cenderung dalam keadaan relaksasi. Kontraksi kuat akan muncul pada masa menjelang partus di bawah pengaruh hormon oksitosin dan prostaglandin. (Guyton C& Hall JE, 2006; Ma'roef & Jannah, 2017; locatelli et al., 2015)

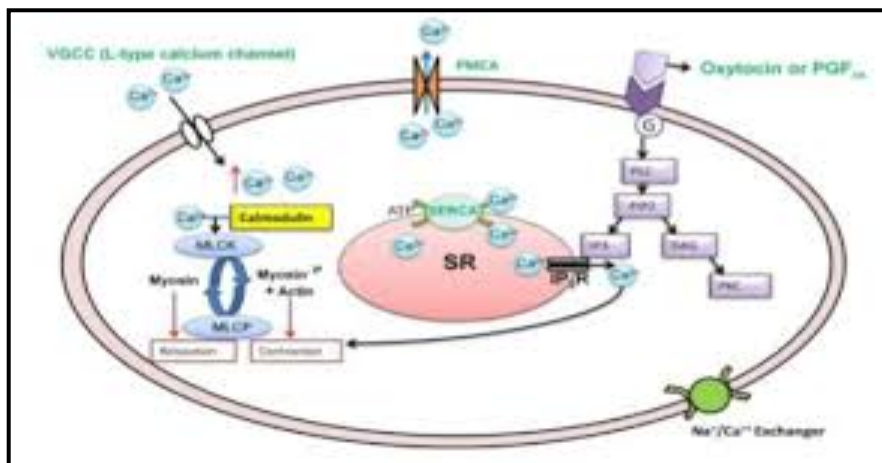
Sebagai sel eksitabel, proses kontraksi miometrium pada wanita yang hamil dan tidak hamil melalui mekanisme yang sama, yaitu difasilitasi oleh influks kalsium. Aktivitas listrik pada sel-sel miosit uterus terjadi karena siklus depolarisasi dan repolarisasi yang terjadi pada membran plasma uterus dan ini disebut dengan potensial aksi. Potensial aksi diperantarai oleh beberapa jenis jalur, seperti VGCC (*Voltage Gated Calcium Channel*), SOCE (*store-operated calcium entry*), ROCE (*receptor-operated calcium entry*), dan atau melalui penyimpanan kalsium di ruang intrasel. Kontraksi uterus dapat terjadi karena adanya aktivitas spontan pada otot polos uterus yang disebabkan oleh potensial aksi tersebut dan sangat bergantung pada peningkatan ion kalsium intraseluler, elemen kontraksi, serta sistem konduksi antara sel-sel uterus. (Guyton C& Hall JE, 2006; Ma'roef & Jannah, 2017; locatelli et al., 2015)

Rangsangan otot polos uterus sangat ditentukan oleh pergerakan ion natrium (Na^+), kalsium (Ca^{2+}) dan klorida (Cl^-) ke dalam sitoplasma dan gerakan ion kalium (K^+) ke dalam ruang ekstraseluler. Sebelumnya, ketiga ion ini terkonsentrasi di luar miometrium. Membran plasma biasanya lebih permeabel terhadap K^+ yang nantinya mengubah gradien elektrokimia hingga terjadi potensial aksi pada miosit. Selanjutnya, depolarisasi membran plasma membuka VGCC (*Voltage Gated Calcium Channel*) atau *L-type* Ca^{2+} Channel yang mengakibatkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Ion Kalsium kemudian membentuk ikatan kompleks dengan protein kalmodulin dan mengaktifkan *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK). MLCK harus memfosforilasi rantai ringan 20-kDa dari myosin, memungkinkan interaksi molekul *myosin* dengan *aktin*. Energi yang dilepaskan dari ATP oleh myosin *ATPase* menghasilkan siklus *cross-bridge* antara *aktin* dan *myosin* untuk menghasilkan kontraksi. (Guyton C& Hall JE, 2006; Ma'roef

& Jannah, 2017; locatelli et al., 2015)

Oksitosin dan stimulan rahim lainnya (seperti *prostaglandin*) meningkatkan kontraksi dengan mengikat reseptor spesifik mereka pada membran sel dan menyebabkan *monomer kecil G-protein* berikatan dengan *Guanosin-5-Trifosfat* (GTP) dan mengaktifkan *Phospholipase C* (PLC). Hal ini kemudian akan membelah *phosphatidylinositol bifosfat* (PIP₂) di membran sel dan menghasilkan *inositol trifosfat* (IP₃) dan *diasilgliserol* (DAG) second messenger. IP₃ kemudian mengikat reseptor spesifik pada permukaan Retikulum Sarkoplasma dan dengan demikian meningkatkan ion kalsium intrasel. DAG mengaktifkan *protein-kinase C* (PKC) yang juga akan meningkatkan kontraksi. (Guyton C& Hall JE, 2006; Ma'roef & Jannah, 2017; locatelli et al., 2015)

Gambar 2 : Mekanisme Kontraksi Uterus



Sumber kepustakaan: Prawiroharjo S; 2016; Ma'roef & Jannah, 2017)

B. Persalinan Prematur

Persalinan prematur adalah perubahan serviks dan disertai kontraksi uterus yang teratur sebanyak 4 kali selama 20 menit atau 8 kali dalam 60 menit yang terjadi di usia kehamilan kurang dari 37 minggu. Usia kehamilan (*Gestational age*) dapat dinilai sejak hari pertama haid terakhir (HPHT, *LMP-Last Menstrual Period*) sampai dengan saat pemeriksaan ibu hamil pertama. Menurut WHO, persalinan prematur

adalah kelahiran bayi belum mencapai usia kehamilan 37 minggu. Misalnya kehamilan 36 minggu 7 hari maka usia kehamilannya 37 minggu bukan 36 minggu. Sampai saat ini persalinan prematur menjadi penyumbang angka mortalitas dan morbiditas tertinggi pada neonatus. Hal ini berkaitan dengan maturitas organ pada bayi baru lahir seperti paru, otak dan gastrointestinal. Di Negara Barat sampai 80% dari kematian neonatus adalah akibat prematuritas dan 10% dalam keadaan selamat, namun mengalami permasalahan dalam jangka panjang. Sebagian besar kasus kelahiran prematur merupakan kejadian dari persalinan prematur spontan yang melibatkan kontraksi uterus lebih awal atau ketuban pecah dini. (Pribadi A et al., 2015; Arrowsmith et al., 2016;

Prawiroharjo S; 2016; Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia POGI, 2011)

Insiden persalinan prematur pada umumnya sekitar 6 – 10% dari persalinan dan sekaligus menjadi penyebab utama kematian neonatal. Persalinan preterm terjadi paling rendah pada ibu dengan usia diatas 20 tahun dan akan meningkat diatas usia 30 tahun. Riwayat persalinan juga sangat mempengaruhi terjadinya persalinan prematur, terutama ibu dengan kehamilan pertama. (Prawiroharjo S, 2016; Cunningham et al, 2014)

Menegakkan diagnosis pada persalinan prematur terlalu cepat atau lambat dapat mempunyai resiko meningkatkan morbiditas dan mortalitas neonatus. Kurang dari 50% persalinan prematur melahirkan bayi dalam 1 minggu setelah diagnosa ditegakkan. (Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia POGI, 2011)

1. Etiologi dan Faktor Resiko Persalinan Prematur

Penyebab persalinan preterm sering dapat dikenali penyebabnya diantaranya yaitu 30% akibat persalinan elektif, 10% pada kehamilan ganda, dan sebagian lain sebagai akibat kondisi ibu dan janinya. Namun ada sekitar 35% kasus tidak diketahui penyebabnya. Infeksi korioamnion diyakini merupakan salah satu sebab terjadinya ketuban pecah dini dan persalinan prematur. Kemungkinan diawali dengan aktivasi

fosfolipase A2 yang melepaskan asam arakidonat dari selaput amnion janin, sehingga asam arakidonat meningkatkan sintesis *prostaglandin*. Endotoksin dalam air ketuban akan merangsang sel desidua untuk menghasilkan sitokin dan prostaglandin yang dapat menginisiasi proses persalinan. Proses persalinan prematur yang dikaitkan dengan infeksi diperkirakan diawali dengan pengeluaran produk sebagai hasil dari aktivitas monosit. Berbagai sitokin termasuk *interleukin-1*, tumor nekrosis faktor (TNF), dan *interleukin-6* adalah produk sekretorik yang dikaitkan dengan persalinan prematur. *Platelet Activating Factor* (PAF) yang ada dalam air ketuban terlibat secara sinergik pada aktivasi jaringan sitokin tadi. PAF diduga dihasilkan dari paru dan ginjal janin. Oleh karena itu, janin memiliki peran yang sinergik dalam mengawali proses persalinan preterm yang disebabkan oleh infeksi. Bakteri sendiri mungkin menyebabkan kerusakan membran yang diperantarai oleh enzim yang dihasilkan oleh bakteri tersebut yaitu *protease*. (Prawiroharjo S, 2016)

Penurunan kadar progesteron juga menjadi penyebab dalam persalinan prematur, dimana progesteron berperan dalam menekan kontraksi uterus dan menghambat produksi dari prostaglandin. Persalinan preterm diduga merupakan proses multifaktorial dengan infeksi yang mendasari sebagai faktor inisiasi setidaknya 25% hingga 40% dari kelahiran prematur. Infeksi pada saluran genitalia menyebabkan aktivasi respon imun dengan produksi sitokin dan prostaglandin yang dapat menyebabkan kontraksi uterus dan melemahnya membran ketuban. Ibu hamil yang memiliki faktor resiko untuk terjadinya persalinan prematur atau menunjukkan tanda-tanda persalinan prematur perlu dilakukan intervensi untuk melakukan *neonatal outcomes*. (Prawiroharjo S, 2016; Ambramovici et al, 2012)

Untuk memprediksi kemungkinan terjadinya persalinan prematur harus diperhatikan beberapa kondisi yang dapat menimbulkan kontraksi, yaitu : (Prawiroharjo S; 2016)

1. Ditinjau dari janin dan plasenta

- a) Pendarahan pada trimester awal
- b) Pendarahan antepartum (plasenta previa, solusio plasenta, vasa previa)
- c) Ketuban Pecah Dini (KPD)
- d) Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)
- e) Cacat bawaan
- f) Kehamilan ganda / gemeli
- g) Polihidramnion

2. Ibu

- a) Penyakit berat pada ibu
- b) Diabetes mellitus
- c) Preeklampsia / hipertensi
- d) Infeksi saluran kemih /genital /intrauterine
- e) Penyakit infeksi dengan demam
- f) Stres psikologik
- g) Kelainan bentuk uterus/serviks
- h) Riwayat persalinan preterm/abortus berulang
- i) Inkompetensi serviks (panjang serviks kurang dari 1 cm)
- j) Pemakaian obat narkotik
- k) Trauma
- l) Perokok berat
- m) Kelainan imunologi/kelainan resus

2. Diagnosis Persalinan Prematur

Berikut beberapa kriteria yang dapat digunakan sebagai diagnosis pada ancaman persalinan prematur, yaitu: (Prawiroharjo S, 2016; Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia POGI, 2011)

1. Melalui anamnesis, maka kita dapat menentukan berapa usia kehamilan, faktor resiko berupa; riwayat obstetrik, pendarahan, infeksi)
2. Adanya nyeri perut bawah dan atau kram dan atau tekanan pada daerah tulang panggul dan nyeri pinggang ke belakang. Hal ini terjadi setiap 8 – 10 menit sekali, 2 – 3 kali dalam waktu 10 menit, 4 kali dalam 20 menit, atau 8 kali dalam 60 menit.
3. Adanya nyeri pada punggung bawah (*low back pain*)
4. Bercak darah bercampur lendir
5. Perasaan menekan daerah serviks
6. Pemeriksaan dalam vagina atau pembukaan serviks didapatkan > 2 cm dan penipisan 50 – 80%
7. Presentasi janin rendah sampai spina isiadika (nyeri pada daerah pelvis)
8. Terjadi ketuban pecah lebih awal
9. Usia kehamilan 22 – 37 minggu

Gambar 3: Beberapa daftar pertanyaan dalam anamnesis pada ibu dengan faktor resiko persalinan

BOX 36.3 Diagnosis of Preterm Labor and Initial Assessment

- What is the gestational age, and what is the level of confidence about the accuracy of the gestational age?
- In the absence of advanced labor (cervical effacement >80% with dilation >2 cm) and a clear cause of preterm labor, what is the accuracy of the diagnosis of preterm labor?
- Are confirmatory diagnostic tests such as cervical sonography, fetal fibronectin, or amniocentesis for infection necessary?
- What is the anticipated neonatal morbidity and mortality at this gestational age in this clinical setting?
- Should labor be stopped?
- Is transfer to a more appropriate hospital required?
- Should fetal lung maturity be tested?
- What interventions can be applied that will reduce the risks of perinatal morbidity and mortality?
- Should drugs to arrest labor (tocolytics), glucocorticoids, or antibiotics be given?

sumber Kepustakaan: Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 2021

Gambar 4: Tabel Skoring Risiko Persalinan Prematur (Skoring Creasy)

Tabel 1 : Sistem Skoring Risiko Creasy

Skoring	Karakteristik Ibu	Riwayat Obstetri	Kebiasaan	Keadaan Kehamilan Sekarang
1	- Dua anak - Sosek rendah Usia < 20 th	Abortus < 1 th terakhir	Bekerja di luar rumah	Ketelahan fisik
2		2 kali abortus	Merokok >10 batang per hari	Kenaikan BB <13 kg sampai 32 minggu
3	Sosek sangat rendah	3 kali abortus	Bekerja berat	Sungsang pada kehamilan 32 minggu BB turun 2 kg Kepala sudah <i>engaged</i> Demam
4	Usia < 18 th	Riwayat pielonefritis		Perdarahan sebelum 12 minggu Pendataran serviks Iritabilitas uterus Plasenta previa
5		Abortus trimester II		Anomali uterus Hidramnion
6		Abortus trimester II berulang Riwayat persalinan <i>preterm</i>		Terpapar dietilstilbestrol (DES) Hamil kembar Operasi abdomen

Sumber: Creasy, 2009

sumber Kepustakaan: Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia POGI, 2011

Beberapa indikator untuk memantau terjadinya persalinan prematur, yaitu sebagai berikut: (Prawiroharjo S, 2016)

1. Indikator klinik

Indikator klinik yang dapat dijumpai seperti timbulnya kontraksi uterus (intensitas, frekuensi dan durasi), Kriteria Creasy dan Heron yaitu kontraksi

uterus 4 kali dalam 20 menit atau 8 kali dalam 1 jam, dan disertai dengan salah satu dari pecahnya ketuban, pembukaan serviks > 2 cm dan pendataran serviks > 50%. Perubahan serviks dengan memeriksa panjang dan pembukaan serviks.

2. Indikator laboratorik

Beberapa indikator laboratorik yang bermakna antara lain adalah jumlah leukosit dalam air ketuban (20/ml atau lebih), pemeriksaan CRP (>0,7 mg/ml), dan pemeriksaan leukosit dalam serum ibu (>13.000/ml)

3. Indikator biokimia

- a. *Fibronektin janin*: peningkatan kadar fibronektin janin pada vagina, serviks, dan air ketuban memberikan indikasi adanya gangguan pada hubungan antar korion dan desidua. Pada kehamilan 24 minggu atau lebih, kadar fibronektin janin 50ng/ml atau lebih mengindikasikan risiko persalinaan prematur.
- b. *Corticotropin Releasing Hormone (CRH)*: peningkatan CRH dini atau pada trimester 2 merupakan indikator kuat untuk terjadinya persalinaan prematur.
- c. *Sitokin inflamasi*: pada keadaan normal (tidak hamil) kadar isoferitin sebanyak 10 U/ml. Kadarnya meningkat secara bermakna selama kehamilan dan mencapai puncak pada trimester akhir yaitu $54,8 \pm 53$ U/ml. Penurunan kadar dalam serum akan berisiko terjadinya persalinaan prematur.
- d. *Feritin*: Rendahnya kadar feritin merupakan indikator yang sensitive untuk keadaan kurang zat besi. Peningkatan ekspresi feritin berkaitan dengan berbagai keadaan fase akut termasuk kondisi inflamasi. Beberapa peneliti menyatakan ada hubungan antara peningkatan kadar feritin dan kejadian penyulit kehamilan, termasuk persalinaan prematur.

Kombinasi keadaan obstetrik, sosiodemografi dan faktor medik mempunyai pengaruh terhadap terjadinya persalinan premature. Terkadang hanya resiko tunggal yang dijumpai seperti distensi berlebihan pada uterus, ketuban pecah dini, atau trauma. Banyak kasus persalinan premature sebagai akibat proses patogenik yang merupakan mediator biokimia yang mempunyai dampak terjadinya kontraksi Rahim dan perubahan serviks. (Prawiroharjo S, 2016)

3. Penatalaksanaan Persalinan Prematur

Penatalaksanaan persalinan prematur diupayakan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari neonatus. Hal ini terjadi karena paru-paru belum matang yang dapat mengakibatkan sindrom gangguan nafas pada neonatus. Terdapat 2 (dua) pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut yaitu pemberian kortikosteroid dan tokolitik. Tujuan penatalaksanaan keduanya adalah menghilangkan kontraksi dan mengendalikan kontraksi agar dapat memberikan waktu maksimal untuk upaya meningkatkan pematangan paru pada bayi yang akan lahir nantinya. Pemberian antibiotik juga terkadang diberikan untuk pencegahan terjadinya infeksi. Beberapa macam obat telah dipakai untuk menghambat persalinan prematur, tidak ada yang benar-benar efektif. Namun, pemberian tokolitik masih perlu dipertimbangkan bila dijumpai kontraksi uterus yang regular dengan perubahan serviks. (Abramovici et al., 2012; RCPI, 2015; Pathways-NICE, 2019; Vogel et al.,

2014; Pribadi A, 2015; Prawiroharjo S, 2016; Gabbe's Obstetric.,2021)

Penatalaksanaan persalinan prematur bergantung pada beberapa faktor, yaitu:

(Prawiroharjo S, 2016)

- a) Kondisi selaput ketuban , dimana pada umumnya persalinan tidak akan terhambat bilamana selaput ketuban sudah pecah

- b) Pembukaan serviks, persalinan akan sulit dicegah apabila pembukaan serviks telah mencapai 4 cm
- c) Usia kehamilan, makin muda usia kehamilan maka upaya pencegahan sangat dibutuhkan
- d) Persalinan dapat dipertimbangkan apabila tafsiran berat janin > 2.000 gr atau kehamilan > 34 minggu
- e) Penyebab / komplikasi persalinan prematur
- f) Kemampuan fasilitas rumah sakit yang menyediakan ICU bagi bayi/
Neonatal Intensive Care Unit (NICU)

Tirah baring, hidrasi dan sedasi merupakan penatalaksanaan non-farmakologi, namun beberapa penelitian memberikan hasil yang kurang bermakna dalam mencegah terjadinya persalinan prematur. (Pribadi A., 2015; Chunningham, 2014)

Tokolitik merupakan obat yang dapat menghambat kontraksi uterus. Efek ini telah terlihat dalam pemberian secara *invitro* maupun *invivo* diantaranya yaitu *agonis beta-adrenergik*, *antagonis Ca-Channel*, *antagonis oksitosin*, NSAID dan Magnesium sulfat. Selain mempertimbangkan manfaat dari pemberian tokolitik, terapi ini bertujuan untuk mencegah morbiditas dan mortalitas pada bayi prematur dan memberikan kesempatan pada terapi kortikosteroid untuk menstimulir surfaktan paru janin. (

Prawiroharjo S, 2016; Tsatsaris et al., 2004; Gabbe's Obstetric.,2021)

Selama kehamilan, farmakokinetik obat menjadi berubah. Absorpsi obat yang diberikan secara oral terbatas karena penundaan pengosongan lambung dan penurunan motilitas usus. Volume distribusi obat menjadi meningkat. Aktivitas metabolisme hati menjadi meningkat, filtrasi ginjal meningkat. Hal ini yang perlu diperhatikan ketika pemberian obat pada wanita hamil. (Tsatsaris et al., 2004)

Dalam tinjauan sistematis pada percobaan 18 sampel secara acak yang membandingkan tokolisis dengan atau tanpa plasebo pada persalinan prematur, tokolisis menurunkan risiko persalinan dalam 48 jam dan 7 hari, tetapi tidak mencegah kelahiran prematur sebelum 37 minggu. Tujuan utama terapi tokolitik adalah untuk memungkinkan pemberian glukokortikoid untuk mengurangi risiko komplikasi terkait prematuritas dan tujuan kedua dari tokolitik adalah untuk memungkinkan transportasi ibu ke fasilitas yang mampu memberikan perawatan neonatal lanjutan. Tokolisis dapat dihentikan ketika tujuan ini terpenuhi atau ketika risiko ibu atau janin kelanjutan kehamilan atau paparan obat melebihi morbiditas yang terkait dengan kelahiran prematur, umumnya sekitar 34 minggu kehamilan. Penggunaan tokolitik tidak dapat digunakan pada ibu dengan preeklampsia atau hipertensi dan penyakit jantung. Selain itu, ibu dengan plasenta previa atau solusio plasenta perlu dipertimbangkan untuk menggunakan obat tokolitik oleh karena keadaan ini dapat menyebabkan juga terjadinya kontraksi. (Abramovici et al., 2012; Gabbe's Obstetric.,2021)

Mekanisme kerja obat tokolitik berada pada sel miometrium yang merupakan lokasi terjadinya kontraksi, hal ini terjadi karena adanya proses aktin-miosin. Proses ini dikendalikan oleh aktivasi enzim yang ada pada sel tersebut terutama oleh *myosin light-chain kinase* (MLCK) , Ca^{+} dan *cyclic adenosine monophosphate*. (Gabbe's Obstetric.,2021)

Gambar 5 : Mekanisme Kerja Obat Tokolitik pada Sel Miometrium

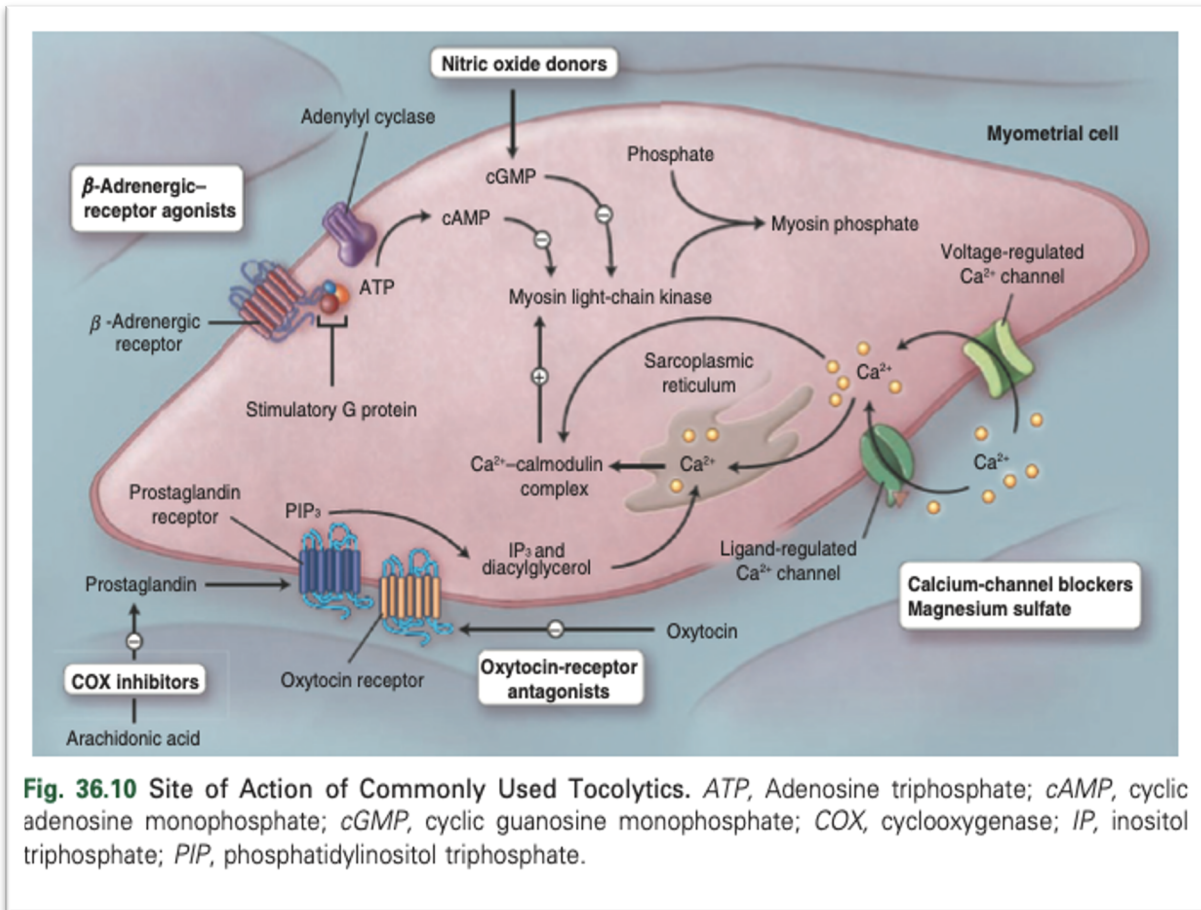


Fig. 36.10 Site of Action of Commonly Used Tocolytics. ATP, Adenosine triphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; COX, cyclooxygenase; IP, inositol triphosphate; PIP, phosphatidylinositol triphosphate.

Sumber kepustakaan: (Gabbe's Obstetric.,2021)

Gambar 6 : Efek samping Tokolitik

Agent or Class	Maternal	Fetal or Neonatal	Contraindications
β-Adrenergic-receptor agonists	Tachycardia and hypotension, tremor (39% vs. 4% with placebo), shortness of breath (15% vs. 1% with placebo), chest discomfort (10% vs. 1% with placebo), pulmonary edema (0.3%), hypokalemia (39% vs. 6% with placebo), hyperglycemia (30% vs. 10% with placebo)	Tachycardia	Tachycardia-sensitive maternal cardiac disease, poorly controlled diabetes mellitus
Magnesium sulfate	Flushing, diaphoresis, nausea, loss of deep-tendon reflexes (serum levels of 9.6–12 mg/dL), respiratory paralysis (at serum levels of 12–18 mg/dL), cardiac arrest (at serum levels of 24–30 mg/dL); when used with calcium channel blockers, suppression of heart rate, contractility, and left ventricular systolic pressure and neuromuscular blockade	Data conflict with regard to effect on perinatal mortality	Myasthenia gravis
Calcium channel blockers	Dizziness, flushing, hypotension when used with magnesium sulfate; suppression of heart rate, contractility, and left ventricular systolic pressure and neuromuscular blockade; elevation of hepatic aminotransferase levels		Hypotension, preload-dependent cardiac lesions (e.g., aortic insufficiency)
COX inhibitors	Nausea, esophageal reflux, gastritis, and emesis; platelet dysfunction (rarely of clinical significance in patients without an underlying bleeding disorder)	In utero closure of ductus arteriosus (risk associated with use for >48 h), PDA in neonate (conflicting data)	Platelet dysfunction or bleeding disorder, hepatic or renal dysfunction, gastrointestinal or ulcerative disease, asthma (in women with hypersensitivity to aspirin)
Oxytocin-receptor antagonists	Hypersensitivity injection-site reactions	For atosiban, an increased rate of fetal or infant death (may be attributable to the lower gestational age of infants in the atosiban group)	None
Nitric oxide donors	Dizziness, flushing, hypotension		Hypotension, preload-dependent cardiac lesions (e.g., aortic insufficiency)

COX, Cyclooxygenase; PDA, patent ductus arteriosus.

Sumber kepustakaan: (Gabbe's Obstetric.,2021)

4. Ca- Channel Blocker (Nifedipin)

Calcium channel blockers biasanya digunakan dalam pengobatan hipertensi, angina, dan penyakit arteri koroner dimana mekanisme kerjanya dengan mencegah ambilan kembali ion kalsium pada sel otot polos pembuluh darah melalui saluran kalsium. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol. Penurunan resultan kalsium intraseluler menyebabkan penghambatan interaksi aktin dan myosin, oleh karena itu mengurangi kontraktilitas miometrium. Golongan *Ca-Channel Blocker*, khususnya nifedipin, secara luas digunakan untuk agen-agen tokolitik. (Abramovici et al., 2012)

Ketika dibandingkan dengan *beta-mimetics*, nifedipin menunjukkan penurunan yang signifikan dalam risiko persalinan dalam 7 hari sejak inisiasi pengobatan (37% - 45%) serta penurunan tingkat persalinan sebelum 34 minggu (48% - 62%). Ketika nifedipin dibandingkan dengan magnesium sulfat, tidak ada perbedaan dalam persalinan dalam 48 jam atau sebelum 34 atau 37 minggu kehamilan. Meta-analisis ini juga mengungkapkan peningkatan yang signifikan dalam hasil neonatal dengan tokolisis nifedipin termasuk pengurangan tingkat morbiditas neonatal berupa sindrom gangguan pernapasan, *necrotizing enterocolitis*, dan perdarahan intraventrikular. (Abramovici et al., 2012)

Nifedipin adalah antagonis saluran kalsium yang paling sering digunakan untuk tokolisis. Ini adalah penghambat saluran kalsium tipe ke-2 dari golongan dihidropiridin yang menghambat aliran kalsium ke dalam sel yang berada pada membran sel, sehingga hal ini menyebabkan relaksasi otot polos. Berbeda dengan tipe 1, antagonis saluran kalsium tipe 2 memiliki efek minimal pada sistem pengontrolan jantung. Secara *in vitro*, nifedipin menghambat kontraksi miometrium pada wanita hamil dan tidak hamil. (Tsatsaris et al., 2004)

Ada beberapa sediaan nifedipin kapsul oral, dosis awal berkisar 10 - 40 mg dilanjutkan 10 – 20 mg setiap 4 hingga 6 jam, dengan dosis yang dititrasi berdasarkan pola kontraksi. Waktu paruh umumnya pendek/ sedang sehingga kebanyakan antagonis kalsium harus dapat diberikan 2 atau 3 kali sehari. Nifedipin kurang menghasilkan efek samping maternal bila dibandingkan dengan tokolisis lain seperti *beta-mimetics* atau magnesium sulfat. Mayoritas efek samping maternal dengan nifedipine berhubungan dengan relaksasi otot polos endotel, yang mengarah ke vasodilatasi perifer. Gejala ibu sering termasuk mual, kemerahan, sakit kepala, pusing, dan palpasi. Vasodilatasi perifer menyebabkan peningkatan kompensasi pada denyut jantung dan stroke, volume yang meningkatkan curah jantung, memungkinkan untuk pemeliharaan tekanan darah pada wanita tanpa penyakit kardiovaskular yang mendasari. Obat ini dimetabolisme di hati dan sedikit diekskresi dalam bentuk utuh melalui ginjal. Untuk mempercepat absorpsi, obat sebaiknya dikunyah lalu ditelan. Efek samping maternal yang jarang tetapi lebih serius termasuk edema paru, hipoksia, *infark miokard*, *fibrilasi atrium*, dan hipotensi berat. *Calcium channel blocker* harus digunakan dengan hati-hati bersamaan dengan magnesium sulfat karena kasus-kasus kelumpuhan kardiovaskular telah dilaporkan. Setelah pemberian oral, nifedipin dengan cepat dan hampir sepenuhnya diserap dari saluran pencernaan, tetapi hasil metabolisme pertama menghasilkan 40% dari obat yang diubah menjadi produk tidak aktif di hati. Metabolit diekskresikan dalam urin (70–80%) dan feses (20–30%). Konsentrasi serum maksimum obat diperoleh paling cepat ketika kapsul digigit sebelum obat untuk tokolisis dalam praktek klinis. (Syarif et.al., 2016; Ambramovici et al., 2012; Tsatsaris et al.,2004)

Efek janin dari *calcium channel blocker* berhubungan dengan efek vasodilatasi perifer dan risiko hipotensi ibu yang dapat menyebabkan hipoperfusi

uterus dan plasenta. Oleh karena itu, pemantauan tekanan darah ibu dan penghindaran penghambat saluran kalsium pada wanita yang berisiko tinggi untuk hipotensi (penyakit kardiovaskular, kehamilan kembar/gemeli) direkomendasikan. Nifedipin ditemukan di tali pusat janin, darah janin dan cairan ketuban. Rasio konsentrasi nifedipin dalam darah tali pusat dibandingkan dengan serum ibu adalah 0,93. Yang artinya bahwa konsentrasi terapeutik ibu dari nifedipin tidak bertanggung jawab atas hipotensi janin. (Abramovici et al., 2012; Tsatsaris et al., 2004)

Gambar 7 : Farmakokinetik Ca- Channel Blocker

Parameter and unit	<u>Nifedipine</u>	<u>Nicardipine</u>
Dose	20mg oral	60mg oral
Peak serum concentration ($\mu\text{g/L}$)	38.6 ± 18	9.2
Half-life (h)	1.3 ± 0.5	
Plasma clearance (L/h/kg)	2.0 ± 0.8	

Sumber kepustakaan: (Tsatsaris et al., 2004)

5. β -simpatomimetik (Salbutamol)

Seperti pada penjelasan sebelumnya tentang mekanisme kerja obat tokolitik salah satunya adalah reseptor β yang berada otot polos sel miometrium. Pilihan terapi lain setelah golongan *Calcium Channel Blocker* adalah golongan β -simpatomimetik. β -simpatomimetik telah menunjukkan efektifitasnya dalam menunda persalinan selama 48 jam. Mekanisme kerja obat ini adalah berikatan dengan reseptor β_2 yang berada pada sel otot miometrium. Obat ini memberikan efek berupa dilatasi otot atau relaksasi otot polos sehingga kontraksi uterus akan berkurang. Dilatasi terjadi dalam waktu 15 – 30 menit dan menetap selama 3-4 jam (phupong,2004;

tsatsaris.,2004; Katzung., 2012; Gabbe's Obstetric.,2021)

Reseptor β_2 merangsang enzim *adenylate cyclase* dan mengaktifkan c-AMP di intresel yang diikuti dengan proses fosforilasi dan penurunan kadar kalsium sehingga hal ini akan menghambat aktifitas proses interaksi akti-miosin pada otot maka terjadilah relaksasi otot. (tsatsatis.,2004; hubinont.,2011; katzung., 2012)

Efek samping dari pemberian β -simpatomimetik pada umumnya ditemukan pada ibu dengan gejala yang bervariasi bagi setiap ibu. Gejala dapat berupa gejala ringan sampai berat yaitu takikardi, palpitasi, tremor, sakit kepala, hidung tersumbat, mual dan muntah, hiperkalemia dan hiperglikemia. Namun, cenderung lebih banyak yang bersifat ringan adapula laporan yang menunjukkan berupa gangguan metabolik dan kardiopulmoner. (Gabbe's Obstetric.,2021)

C. Kardiotokografi

Kardiotokografi (KTG) atau *Electronic Fetal Monitoring* (EFM) merupakan alat yang bekerja berdasarkan prinsip *Doppler*. Alat ini akan menghantarkan sinyal ultrasonik yang dapat menembus jaringan. Sinyal ini kemudian akan bertemu dengan objek yang densitasnya tinggi selanjutnya akan dipantulkan dan apabila objeknya bergerak, maka akan menghasilkan frekuensi (*Doppler Shift*). Frekuensi ini akan mengalami peningkatan apabila permukaan objek tersebut mendekati sinyal dan sebaliknya akan melambat apabila objek bergerak menjauhi sinyal tersebut. Sinyal ini akan diubah menjadi sinyal elektronik apabila objek tersebut bergerak. Umumnya objek yang bergerak ini berasal dari jantung, gerakan janin, aliran darah, gerakan ibu dan kontraksi otot uterus. Jadi alat ini digunakan untuk mengontrol kesejahteraan janin melalui penilaian denyut jantung janin dalam hubungannya dengan kontraksi rahim dan gerakan janin. Tranduser pada KTG akan dipasangkan pada perut ibu hamil yang terdiri dari 2 (dua) tranduser. Tranduser pertama untuk menilai denyut jantung bayi dan yang kedua untuk menilai kontraksi otot uterus. Kontraksi uterus yang terjadi akan

menyebabkan kompresi terhadap pembuluh darah yang ada pada miometrium sehingga terjadi penurunan perfusi terhadap plasenta dan denyut jantung janin akan menurun. (Gondo; 2011, Kay; 2013, Campos; 2015)

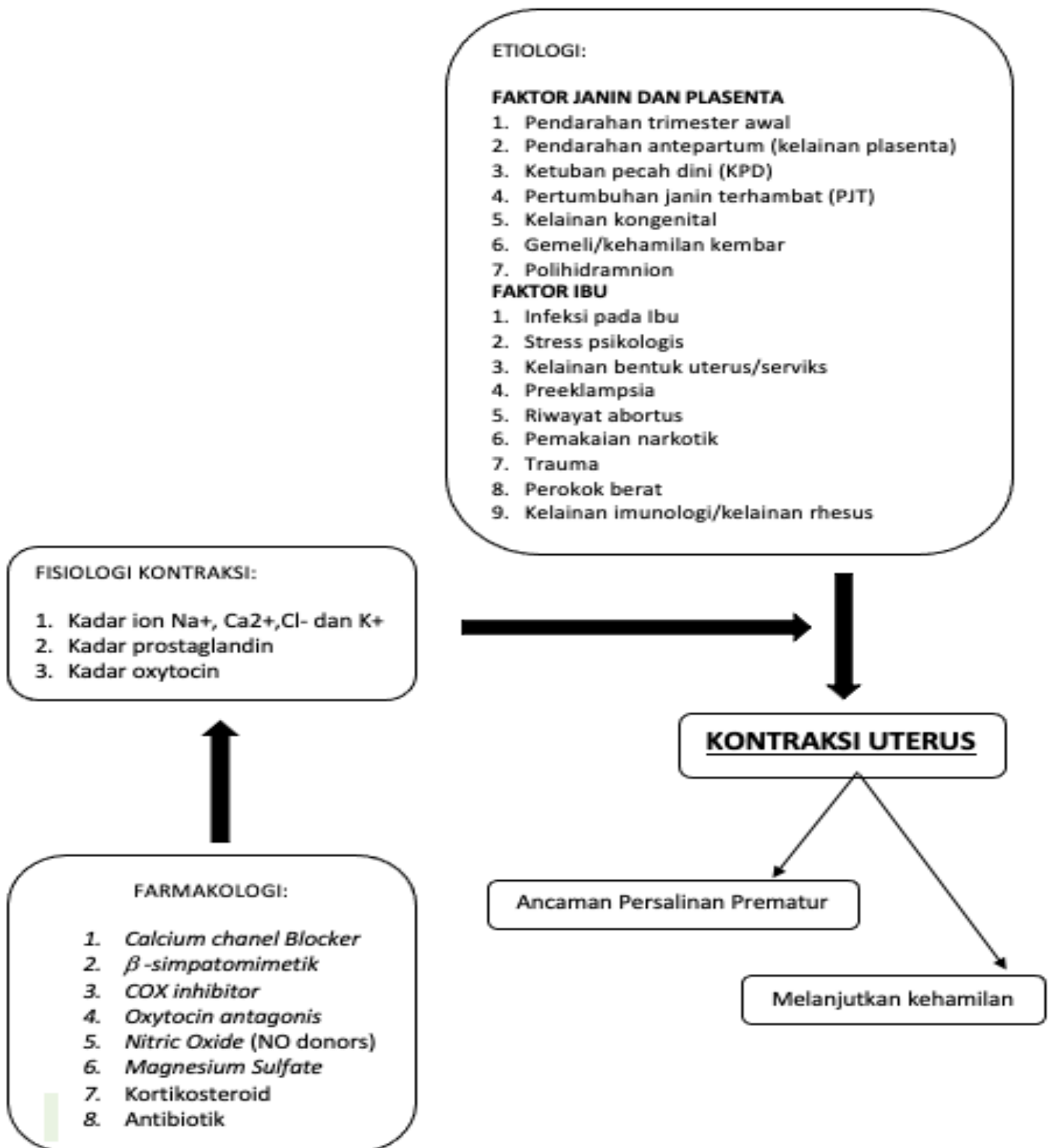
Penilaian denyut jantung janin (DJJ) pada KTG diukur selama 5-10 menit yang dinyatakan dalam satuan dpm (denyut per menit). Penilaian tersebut mencakup penilaian variabilitas, ada tidaknya akselerasi dan atau deselerasi. Berdasarkan variabilitas hasil penilaian sebagai berikut: (Guideline CTG; 2020)

1. Denyut normal: 6 – 25 dpm
2. Denyut berkurang: 3 – 5 dpm
3. Denyut meningkat: > 25 dpm
4. Denyut tidak ada: < 3 dpm

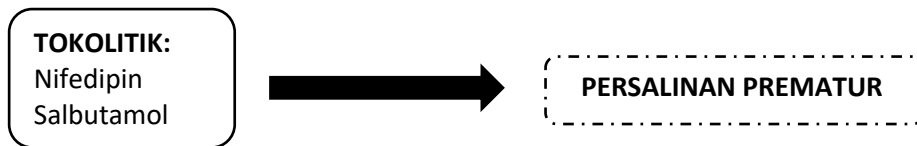
Akselerasi adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan DJJ >15 dpm dalam amplitudo dan berlangsung lebih dari 15 detik tetapi kurang dari 10 menit. Deselerasi akan terjadi apabila didapatkan DJJ mengalami penurunan yaitu > 15 dpm dan berlangsung lebih dari 15 detik. Penilaian DJJ ini akan berbeda antara janin *aterm/posterm* dan janin *preterm* yang terlihat dalam hasil KTG yang diukur di antara kontraksi. Janin *aterm/posterm* menunjukkan DJJ 120 – 160 dpm sedangkan pada janin *preterm* berkisar 140 – 160 dpm. (Gondo; 2011, Kay; 2013, Campos; 2015, Guideline CTG; 2020)

D. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

1. Kerangka Teori



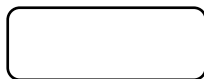
2. Kerangka Konsep



Variabel Penelitian:



= Variabel Terikat/Dependen



= Variabel Bebas/Independen

E. Defenisi Operasional

1. Persalinan Prematur

Defenisi: Persalinan yang terjadi pada usia kehamilan 22-37 mgg

Alat Ukur: Wawancara Hari Pertama Hari Terakhir (HPHT)

Cara Ukur: Rumus Neegle (Hari +7 , Bulan -3, Tahun +1)

2. Kontraksi

Defenisi: peregangan otot pada daerah fundus uteri disertai nyeri perut bawah tembus ke belakang.

Alat Ukur: wawancara dan perabaan pada daerah fundus uteri selama 10 menit

Cara Ukur: : kontraksi apabila terjadi 1 kali selama 7-8 menit, 2-3 kali selama 10 menit, 4 kali selama 20 menit atau 8 kali selama 60 menit

3. Obat Tokolitik

Defenisi: terapi farmakologi untuk mengurangi kontraksi uterus

Alat Ukur:

Kelompok 1:

Pemberian Nifedipin dengan dosis 3 kali 10 mg/oral

Kelompok 2:

Pemberian Salbutamol dengan dosis 3 kali 2 mg/oral

Cara Mengukur Efek Tokolitik pada Nifedipin dengan Salbutamol adalah sebagai berikut:

Tanpa alat:

Penilaian dilakukan dengan cara meletakkan telapak tangan pada daerah fundus selama 10 menit setiap 8 jam pertama, kedua dan ketiga setelah diberikan obat dan menanyakan keluhan berupa nyeri perut bawah tembus kebelakang.

Dengan alat:

Penilaian menggunakan kardiograf yang dapat dilihat dalam catatan perekaman alat tersebut. Hal ini akan menunjukkan ada tidaknya kontraksi atau jumlah kontraksi yang semakin berkurang

4. Efek samping obat:

Defenisi: reaksi obat yang terjadi pada pasien setelah pemberian tokolitik

Efek samping pemberian tokolitik adalah:

Nifedipin: sakit kepala, udem, flushing, hipotensi dan konstipasi

Salbutamol: mual, muntah, sakit kepala, tremor dan takikardi