

FARMAKOLOGI OBAT PERSALINAN



**BAGIAN FARMAKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNISSULA
SEMARANG , 2016**

TOKOLITIK

- Tokolitik digunakan dalam terapi utama dalam pencegahan persalinan .
- Tokolisis berguna sebelum usia kehamilan 32 minggu. Efektivitas tokolisis tergantung dari kematangan dan dilatasi serviks. Bila serviks belum matang, tokolisis lebih mungkin untuk berhasil.

TABLE 2**Tocolytic drugs that are used in clinical practice**

Substance class	Active substances
Calcium antagonists*	Nifedipine
Oxytocin-receptor antagonists	Atosiban
Inhibitors of prostaglandin synthesis*	Indomethacin
NO donors*	Nitroglycerin
Betamimetics	Fenoterol, terbutaline, ritodrine
Magnesium*	

*can only be used off-label in Germany

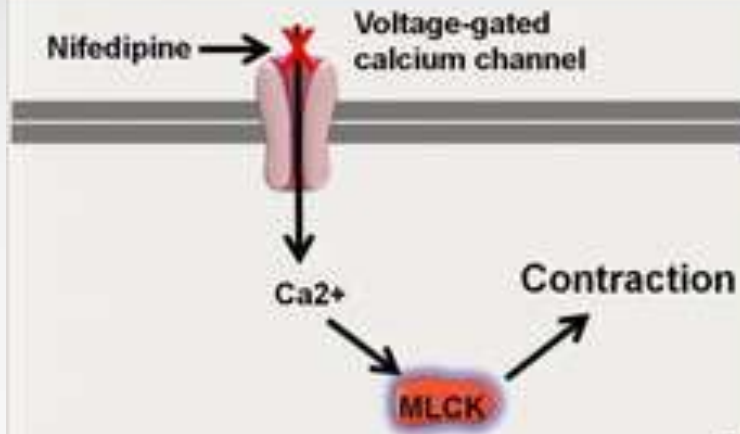
Mekanisme kerja Nifedipin sebagai tokolitik

- Uterine contractile activity is regulated by the increase in intracellular Ca^{2+} concentration in the myometrial cells. Voltage-gated Ca^{2+} channels (VGCCs) mediate the Ca^{2+} influx in response to membrane depolarization and regulate intracellular processes such as contraction

Nifedipin merupakan golongan calcium antagonis . Bekerja dengan cara menghambat masuknya calcium ke dalam membrane sel, mencegah lepasnya calcium dari reticulum sarkoplasma dan mengurangi efek enzim calcium intrasel terhadap interaksi aktin myosin sehingga menimbulkan relakssasi otot polos termasuk myometrium, serta vasodilatasi yang potensial.



NIFEDIPINE: MOA



29

NIFEDIPINE

- Calcium channel blocker.
- Blocks entry of Ca²⁺ into myometrial cells, thereby inhibiting contractility.
- Effective and safe.
- Compared with other tocolytics nifedipine is associated with a more frequent successful prolongation of pregnancy.
- Adverse effects include maternal tachycardia, palpitations, flushing, headaches, dizziness, and nausea.

30

- The voltage dependent L-type calcium channels have been identified in uterine myometrium by electrophysiological, pharmacological and molecular studies. They are responsible for the majority of the observed calcium current in the human myometrium. The Ca²⁺ channels are complex proteins composed of five distinct subunits ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β , δ and γ) encoded by multiple genes

- Pada pemberian per oral nifedipin 90 % akan diabsorpsi traktus gastrointestinal. Pemberian bersama simetidin atau ranitidin meningkatkan bioavailabilitas nifedipin.
- Metabolisme hampir seluruhnya dihepar dan eksresi melalui ginjal. Onset tercapai kurang dari 20 menit pada pemberian per oral. Waktu paruh tercapai dalam 2 – 3 jam dan lama kerjanya sekali pemberian 6 jam.

Dosis Nifedipin : 4 x 10 – 30 mg per oral (Short acting)
1x 20 – 30 mg per oral (long acting)

Agen Uterotonika (Oksitosik)

Definisi :

Oksitosik adalah obat yang mempunyai efek seperti **oksitosin**
(efek oksitosin adalah merangsang kontraksi uterus)



Oksitosik adalah obat yang merangsang
kontraksi uterus

Istilah Lain adalah **Uterotonik**
(obat yang memperkuat kontraksi uterus)

Mekanisme pengeluaran oksitosin pada proses Persalinan sbb :

Pada usia kehamilan aterm → terjadi tekanan terhadap servix uteri → menimbulkan rangsangan terhadap hipotalamus → rangsangan thd Hypofise → sekresi oksitosin → pacuan/kontraksi uterus (terutama pada fundus uteri) → **persalinan**

Tiga Jenis Oksitosik yang Sering Sering Digunakan di Obsgyn

1. Oksitosin dan derivatnya
2. Alkaloid Ergot dan derivatnya
3. Beberapa Prostaglandin semisintetik

Pemberian Agen Uterotonik

Agen uterotonik yang umum digunakan ada 3 kelompok : oksitosin, alkaloid ergot, prostaglandin.

- Oksitosin merangsang otot polos uterus untuk berkontraksi lebih kuat pada akhir kehamilan, saat persalinan, dan pada masa nifas (reseptor oksitosin di miometrium meningkat). Bekerja cepat dengan masa laten di bawah 1 menit setelah injeksi iv dan 2 – 4 menit setelah injeksi im. Pemberian secara infus kontinu memberikan respon cepat terhadap uterus secara perlahan dan mencapai kondisi stabil dalam 20 – 40 menit.
- Dosis & sediaan : 10 unit iv atau im → uterotonik profilaksis rekomendasi WHO.

Pemberian Agen Uterotonik

- Alkaloid ergot (metil ergometrine dan metil ergonovine) im atau iv → ESO peningkatan tekanan darah, nyeri. Dosis & sediaan metil ergometrine 0,2 mg im.
- Prostaglandin → relaksasi otot serviks dan meningkatkan kalsium intraselular sehingga memfasilitasi kontraksi miometrium. Analog sintetik PGE1 alamiah = misoprostol, dosis 600 µg per oral, sediaan 200 µg.

OKSITOSIN

Agen uterotonik yang umum digunakan ada 3 kelompok : oksitosin, alkaloid ergot, prostaglandin.

- Oksitosin merangsang otot polos uterus untuk berkontraksi lebih kuat pada akhir kehamilan, saat persalinan, dan pada masa nifas (reseptor oksitosin di miometrium meningkat). Bekerja cepat dengan masa laten di bawah 1 menit setelah injeksi iv dan 2 – 4 menit setelah injeksi im. Pemberian secara infus kontinu memberikan respon cepat terhadap uterus secara perlahan dan mencapai kondisi stabil dalam 20 – 40 menit.
- Dosis & sediaan : 10 unit iv atau im → uterotonik profilaksis rekomendasi WHO.

Oksitosin



Oksitosin (1)

- Disimpan dan dilepaskan oleh Hipofise posterior (menyebabkan pengeluaran susu pada wanita menyusui krn adanya kontraksi sel mioepitelial sekeliling alveoli mammae)
- Meningkatkan kekuatan & frekwensi kontraksi uterus (biasanya pada fundus uteri untuk mengeluarkan janin dan plasenta)
- Dipengaruhi oleh kondisi uterus hamil/tidak
- Pada kehamilan, sensitivitas uterus terhadap oksitosin seiring dengan umur kehamilan, semakin bertambah umur kehamilan semakin sensitive

Oksitosin (2)

- Oksitosin mengubah arus ion transmembran dalam sel otot polos miometrium sehingga menyebabkan kontraksi uterus terus menerus.
- Tidak sensitive pada kehamilan muda → Tidak dapat digunakan sebagai *abortivum*
- Jika diberikan per oral akan mudah dirusak oleh kimotripsin
- Waktu paruh cepat (1 sampai beberapa menit)

Oksitosin (3)

Dosis :

- Dosis untuk induksi persalinan 10 mU/ml (10 U dalam 1 L dextrose 5%)
- Diberikan per infuse secara bertahap
 - 2 mU/mnt (0,2 ml/mnt = 3-4 tts/mnt) sambil dievaluasi kontraksi uterusnya dan DJJ nya, setiap 15 mnt tetesan ditambah 3-4 tetes sampai maksimal 2 ml/mnt
 - Total dosis maksimal 6.00 mU – 12.000 mU, rata-rata 4.000 mU

Oksitosin (4)

- Oksitosin dapat mendorong pengeluaran janin, dalam hal ini oksitosin diberikan jika jalan lahir sudah membuka
- Oksitosin dapat membantu pengeluaran plasenta (diberikan jika kita yakin plasenta sudah lepas)
- Sediaan : hampir semua sediaan adalah sintetik (Syntosinon, pitocin (10 U/ml))

Oksitosin (5)

- **INDIKASI**

- Induksi Partus Aterm
- Partus lama dan partus tak maju
- Mengontrol perdarahan post partum, sekarang penggunaannya tergeser oleh ergonovin atau metil ergonovin yang lebih cepat dan lama masa kerjanya serta rendah toksisitasnya
- Menghilangkan pembengkakan payudara, biasanya diberikan intranasal

Oksitosin (6)

- Kontra Indikasi
 - Pada Kala I dan II bila persalinan dapat berlangsung walaupun lambat
 - Uterus abnormal
 - Plasenta Previa
 - Disproporsi kepala panggul



RUMAH SAKIT ISLAM
“ SULTAN AGUNG “

Jl. Raya Kaligawe Km. 4 Telp. 6560019 Fax. 6561928

Dokter :

RESEP OBAT

Akut

Parat

Kronis

Parat

Semarang,

Bismillahirrahmaanirrahim

R/ Oxytocin 10 U amp

No. I

Sput disposable 3cc

No. I

S imm

Pro :

Umur :

No. RM :

R

ALKALOID ERGOT & DERIVATNYA

- Alkaloid ergot (metil ergometrine dan metil ergonovine) im atau iv → ESO peningkatan tekanan darah, nyeri. Dosis & sediaan metil ergometrine 0,2 mg im.
- Prostaglandin → relaksasi otot serviks dan meningkatkan kalsium intraselular sehingga memfasilitasi kontraksi miometrium. Analog sintetik PGE1 alamiah = misoprostol, dosis 600 µg per oral, sediaan 200 µg.

Alkaloid Ergot & Derivatnya (1)

- Alkaloid ergot terdapat pada jamur *Clavices Purpurae* yang terdapat pada gandum dan padi-padian
- Dibagi 3 kelompok :
 - Alkaloid asam amino dengan prototip Ergotamin
 - Derivat dihidro alkaloid asam amino dengan prototip derivate dihidro ergotamine
 - Alkaloid amin dengan prototip ergonovin/ergometrin

Alkaloid Ergot & Derivatnya (2)

Farmakodinamik pada Uterus :

- Semua Alkaloid ergot meningkatkan kontraksi uterus
- Ergonovin memberikan efek paling kuat dibanding ergot lainnya
- Sensitivitas dipengaruhi oleh umur kehamilan, tetapi pada uterus yang belum matur juga mampu memberikan reaksi, meskipun tidak efektif
- Efek sebanding dengan dosis yang diberikan

Alkaloid Ergot & Derivatnya (3)

- Pada dosis rendah → meningkatkan amplitude dan frekwensi, diikuti relaksasi sempurna
- Pada dosis besar → terjadi kontraksi tetanik dan tonus tetap tinggi dalam keadaan istirahat
- Pada dosis sangat besar → terjadi kontraktur yang berlangsung lama.
- Dosis dan sediaan :
 - Injeksi i.m. 0,2 – 0,3 mg diteruskan p.o. 0,2 mg 3x/hari selama 7-10 hari (untuk control perdarahan post partum)
 - Methergin (sandoz) 0,2 mg/ml & 0,125 mg tablet
 - Ergometrin (Ethica) 0,152 mg/ml

Alkaloid Ergot & Derivatnya (4)

Farmakokinetik:

- ❑ Ergotamin diabsorpsi secara lambat dan tidak sempurna melalui saluran cerna.
- ❑ Obat ini mengalami *first pass metabolism* sehingga kadar dalam darah sangat rendah
- ❑ Peak level dicapai dalam 2 jam. Pemberian bersama kafein akan meningkatkan absorpsi
- ❑ Dosis efektif IM adalah 1/10 dosis peroral, tp absorpsi lambat, sekitar 20 menit

Alkaloid Ergot & Derivatnya (5)

- ❑ Dosis IV adalah $\frac{1}{2}$ IM, efek diperoleh dlm waktu 5 menit.
- ❑ Ekskresi 90 % melalui empedu.
- ❑ Sebagian kecil obat yg tidak dimetabolisme diekskresikan melalui urine dan feses
- ❑ Metabolisme dan ekskresi ergonovin berlangsung lebih cepat dari pada ergotamin.

Alkaloid Ergot & Derivatnya (6)

Indikasi :

- Pada persalinan untuk mengontrol perdarahan post partum, obat yang dipakai ergonovin/ergometrin (paling banyak)
- Untuk membantu involusi uterus lambat
- Untuk migren :
 - Untuk migren memakai ergotamin
 - Dapat parental ataupun peroral, efek parental lebih cepat
 - Dosis Parenteral 0,2 – 0,5 mg, dapat diulang, tdk boleh lebih dari 1mg/24 jam
 - Dosis peroral/sublingual 2 mg boleh diulang tiap 30 mnt tapi tidak boleh lebih dari 10 mg/minggu.

Alkaloid Ergot & Derivatnya (7)

- **Kontra Indikasi**
 - Kehamilan
 - Penderita sepsis
 - Penyakit pembuluh darah : arteritis, arteriosklerosis, koroner, tromboflebitis.

Catatan :

Alkaloid Ergot dan derivatnya dahulu pernah digunakan untuk membantu persalinan, tapi sekarang tidak lagi sebab akan menimbulkan kontraksi yang kuat dan lama → menyebabkan distress pada janin

PROSTAGLANDIN

Prostaglandin (1)

- Prostaglandin yang banyak digunakan untuk oksitosik adalah PGE dan PGF
- Efek non konsisten (terutama pada PGE2)
- Kelebihannya, dapat merangsang uterus pada semua umur kehamilan → dapat digunakan untuk abortivum (diberikan per injeksi intra amniotic)
- Jika diberikan local pada servix → servix bisa matang tanpa mempengaruhi motilitas uterus

Prostaglandin (2)

- Dosis dan sediaan
 - Karbapros Prometamin (15 – metal PGF₂, 250 ug/ml) suntikan awal 1 ml IM, diulang 1,5 – 3,5 jam.
 - Dosis dapat dinaikkan sampai 500 ug dan tidak boleh lebih dari 12 mg.
 - Dinoproston (PGE₂) tersedia dalam bentuk vaginal supp.

Prostaglandin (3)

Indikasi :

- Induksi partus aterm, banyak efek samping samping (muntah, diare, kram perut dll.), sekarang jarang dipakai
- Mengontrol perdarahan post partum
- Abortus terapeutik, (pada missed abortion, kematian intra uterin, kehamilan mola dll) pemberian bisa parenteral atau vaginal supp.

Antihipertensi (1)

- Obat antihipertensi yang relatif aman :
 - Golongan Beta Bloker : atenolol, oksprenolol
 - Golongan simpatolitik sentral : metildopa, klonidin
 - Vasodilator : diazoksid, hidralazin

- Metildopa

Obat ini termasuk golongan **α_2 -agonis sentral** yang mempunyai mekanisme kerja dengan menstimulasi reseptor α_2 -adrenergik di otak. Stimulasi ini akan mengurangi aliran simpatik dari pusat vasomotor di otak. Pengurangan aktivitas simpatik dengan perubahan parasimpatik akan menurunkan denyut jantung, cardiac output, resistensi perifer, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor.

Antihipertensi (2)

- Obat yang tidak dianjurkan :
 - Antagonis Kalsium : verapamil, diltiazem, → menyebabkan hipoksia fetal
 - Diuretik : furosemid, HCT, Spironolakton → menyebabkan volume plasma berkurang & perfusi utero plasenta berkurang
 - Reserpin → menyebabkan hilangnya termoregulasi
 - Penyekat neuroadrenergik : guanetidin, debrisoquin → menyebabkan penurunan perfusi uteroplasental
 - ACE Inhibitor : kaptopril, enalapril → meningkatkan angka mortalitas janin.

- Obat antihipertensi yang harus dihindari pada kehamilan adalah obat antihipertensi golongan ACE inhibitor (misalnya captopril, lisinopril).
- penggunaan ACE inhibitor pada trimester pertama akan meningkatkan risiko malformasi sistem saraf pusat dan kardiovaskuler pada janin.
- obat antihipertensi golongan diuretika seperti HCT tidak menyebabkan malformasi janin akan tetapi dapat menghalangi ekspansi volume fisiologis normal sehingga tidak direkomendasikan untuk digunakan pada kehamilan.

Magnesium Sulfat

- $MgSO_4$ dipakai sebagai anti kejang pada penderita preeklamsia yang juga bersifat sebagai tokolitik
- $MgSO_4$ mempunyai mekanisme kerja
- $MgSO_4$ berperan sebagai antagonis kalsium dengan cara menutup ion kanal kalsium atau mencegah masuknya ion kalsium sehingga mencegah eksositosis asetilkolin sehingga tidak berikatan dengan reseptor asetilkolin pada neuromuscular junction

- Peningkatan kadar magnesium menyebabkan hipokalsemia melalui penekanan sekresi hormon paratiroid dan melalui peningkatan pembuangan kalsium oleh ginjal.
- Magnesium sulfat juga dapat mencegah kejang pada pre-eklamsi dan eklamsi melalui blockade reseptor N-methyl- D-aspartate (NMDA)

HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN, PREEKLAMPSIA, DAN EKLAMPSIA

CARA PEMBERIAN $MgSO_4$

- ▶ Berikan dosis awal 4 g $MgSO_4$ sesuai prosedur untuk mencegah kejang atau kejang berulang.
- ▶ Sambil menunggu rujukan, mulai dosis rumatan 6 g $MgSO_4$ dalam 6 jam sesuai prosedur.

Syarat pemberian $MgSO_4$

- Tersedia Ca Glukonas 10%,
- Ada refleks patella
- Jumlah urin minimal 0,5 ml/kg BB/jam

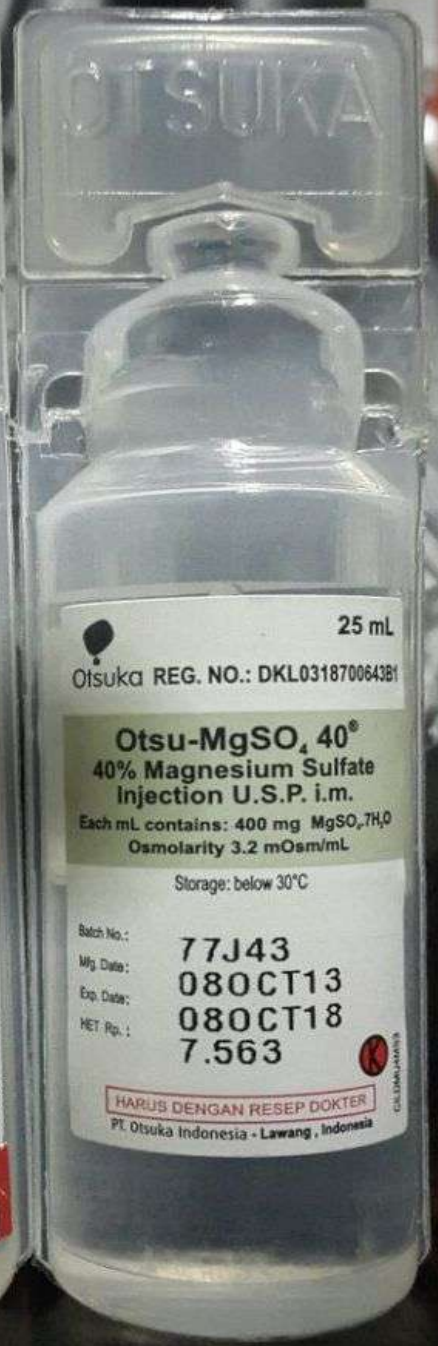
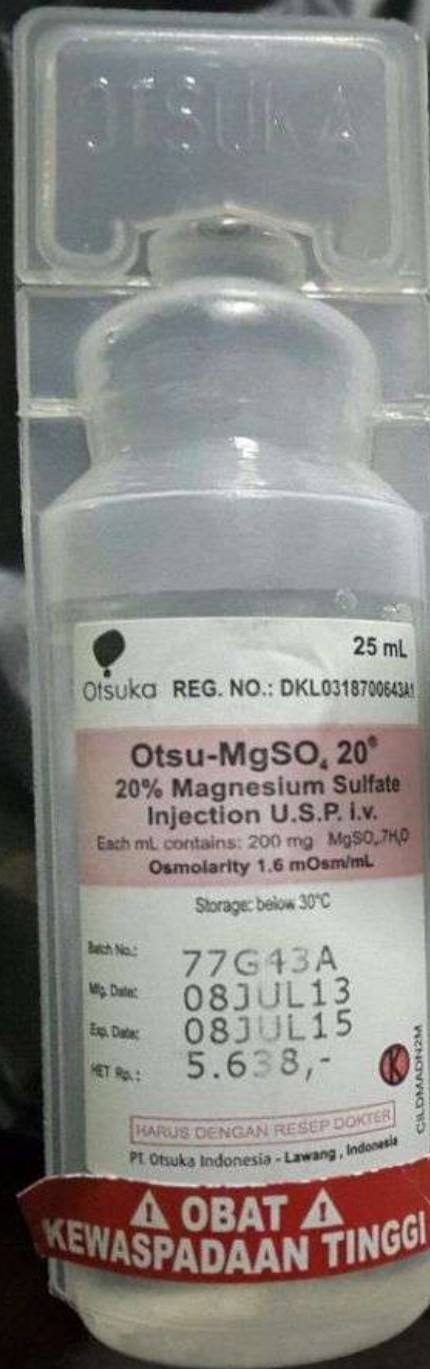
CARA PEMBERIAN DOSIS AWAL

- Ambil 4 g larutan $MgSO_4$ (10 ml larutan $MgSO_4$ 40%) dan larutkan dengan 10 ml akuades
- Berikan larutan tersebut secara perlahan IV selama 20 menit
- Jika akses intravena sulit, berikan masing-masing 5 g $MgSO_4$ (12,5 ml larutan $MgSO_4$ 40%) IM di bokong kiri dan kanan

CARA PEMBERIAN DOSIS RUMATAN

- Ambil 6 g $MgSO_4$ (15 ml larutan $MgSO_4$ 40%) dan larutkan dalam 500 ml larutan Ringer Laktat/Ringer Asetat, lalu berikan secara IV dengan kecepatan 28 tetes/menit selama 6 jam, dan diulang hingga 24 jam setelah persalinan atau kejang berakhir (bila eklampsia)

- ▶ Lakukan pemeriksaan fisik tiap jam, meliputi tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi pernapasan, refleks patella, dan jumlah urin.
- ▶ Bila frekuensi pernapasan < 16 x/menit, dan/atau tidak didapatkan refleks tendon patella, dan/atau terdapat oliguria (produksi urin $< 0,5$ ml/kg BB/jam), segera hentikan pemberian $MgSO_4$.
- ▶ Jika terjadi depresi napas, berikan Ca glukonas 1 g IV (10 ml larutan 10%) bolus dalam 10 menit.
- ▶ Selama ibu dengan preeklampsia dan eklampsia dirujuk, pantau dan nilai adanya perburukan preeklampsia. Apabila terjadi eklampsia, lakukan penilaian awal dan tatalaksana kegawatdaruratan. Berikan kembali $MgSO_4$ 2 g IV perlahan (15-20 menit). Bila setelah pemberian $MgSO_4$ ulangan masih terdapat kejang, dapat dipertimbangkan pemberian diazepam 10 mg IV selama 2 menit.





RUMAH SAKIT ISLAM
“ SULTAN AGUNG “

Jl. Raya Kaligawe Km. 4 Telp. 6560019 Fax. 6561928

Dokter :

RESEP OBAT

Akut ^{Parat} Kronis ^{Parat}

Semarang,

Bismillahirrahmaanirrahim

R/ MgSO4 40% vial No. I
Aquabidestilata steril 25cc No. I
Sprit disposable 25cc No. I
Needle disposable 23G No. I
S imm

Pro :
Umur :
No. RM :

IRON AND FOLIC ACID THERAPY IN PREGNANCY

IRON REPLACEMENT THERAPY

- Ferrous iron is best absorbed from the small intestine.
- Iron deficiency is the most common cause of anaemia (e.g. malabsorption, menstrual, occult or gastrointestinal blood loss – always determine the cause).
- For iron deficiency, 100–200 mg of elemental iron are given orally per day and continued until iron stores are replete, usually within three to six months.

FOLIC ACID

- Folic acid is given to correct or prevent deficiency states and prophylactically during pregnancy.
- Folate deficiency may be due to : poor nutrition – in children, the elderly or those with alcoholism; malabsorption; excessive utilization – in pregnancy, chronic haemolytic anaemias (e.g. sickle cell disease) and leukaemias; anti-epileptic drugs (e.g. **phenytoin**).
- The normal requirement for folic acid is about 200 µg daily.

VITAMIN B12

- Vitamin B12 is needed for normal erythropoiesis and for neuronal integrity. Vitamin B12 is also involved in the control of folate metabolism, and B12 and folate are required for intracellular nucleoside synthesis.
- Deficiency of vitamin B12 'traps' folate as methylene tetrahydrofolate, yielding a macrocytic anaemia with megaloblastic erythropoiesis in the bone marrow, and possible neurological dysfunction, i.e. peripheral neuropathy, subacute combined degeneration of the spinal cord, dementia and optic neuritis.

VITAMIN B12 AND FOLATE THERAPY

- Healthy subjects require 3–5 μg of vitamin B12 and 200 μg of folate daily.
- Vitamin B12 and folate are absorbed from the small intestine, and vitamin B12 is specifically absorbed from the terminal ileum.
- The most common cause of B12 or folate deficiency is dietary or malabsorption, or due to gastric surgery.
- Drugs may cause vitamin B12 (e.g. metformin) or folate (e.g. phenytoin, other anti-epileptic drugs) deficiency.



Komposisi:

Ferronyl	84,7 mg
Asam askorbat	150 mg
Asam folat	1 mg
Vitamin B12	10 mg
Vitamin B1	3 mg
Vitamin B2	3 mg
Vitamin B6	5 mg
Niasin	30 mg
Calcium pantothenate	15 mg
ZnSO ₄ . H ₂ O	41,2 mg
(ekivalen dengan elemen Zn)	15 mg
Lysine	50 mg







RUMAH SAKIT ISLAM
“ SULTAN AGUNG ”

Jl. Raya Kaligawe Km. 4 Telp. 6580019 Fax. 6581928

Dokter :

RESEP OBAT

Akut

Kronis

Semarang,

Bismillahirrahmaanirrahim

R/ Folic acid 400 μ g tab No. XIV

S 1 dd 1

R

R/ Vitamin B12 1000 mcg tab No. XIV

S 1 dd 1

R

R/ Sulfas ferosus 300mg tab No. XLV

S 3 dd 1

R

Pro :

Umur :

No. RM :

HIPEREMESIS GRAVIDARUM

- Perasaan mual dan muntah disebabkan oleh karena meningkatnya kadar hormon estrogen dan HCG dalam serum.
- Penatalaksanaan :
 - Isolasi : kamar yang tenang
 - Terapi psikologik
 - Cairan parenteral
 - Obat – obatan : tidak memberikan obat yang teratogen. Sedativa : phenobarbital. Vitamin : B1 dan B6. Antihistamin : dimenhidriate 50 mg. Preparat lain : pyrathiazine. Antivomitas : metoclopramid 10 mg, ondancetron 4 mg.



RUMAH SAKIT ISLAM
" SULTAN AGUNG "

Jl. Raya Kaligawe Km. 4 Telp. 6580019 Fax. 6581928

Dokter :

RESEP OBAT

Akut Parat Kronis

Semarang,

Bismillahirrahmaanirrahim

R/ Anvomer B6 tab No. X

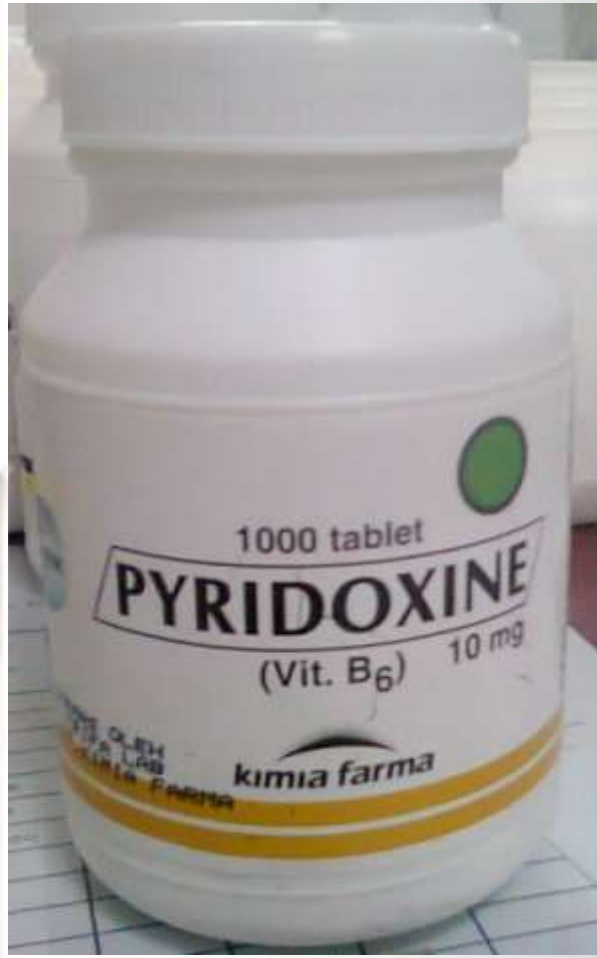
S 1 dd 1 prn

ATAU

R/ Vit amin B6 10mg tab No. XX

S 3 dd 1 prn

Pro :
Umur :
No. RM :





RUMAH SAKIT ISLAM
" SULTAN AGUNG "

Jl. Raya Kaligawe Km. 4 Telp. 6580019 Fax. 6581928

Dokter :

RESEP OBAT

Akut

Parat

Kronis

Parat

Semarang,

Bismillahirrahmaanirrahim

R/ Ondancetron 4mg amp No. I
Ringer lactate inf flab No. I
Spuit disposable 3cc No. I
Abbocath no. 20 No. I
Cum infus set No. I
S imm

Pro :
Umur :
No. RM :

TERIMA KASIH
SELAMAT BELAJAR