



Universitas
Harkat Negeri

MODUL:

FARMAKOLOGI

SEKOLAH VOKASI

PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN KEBIDANAN

TAHUN AKADEMIK 2025/2026

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ajar "**Farmakologi dalam Asuhan Kebidanan**" ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun khusus untuk memenuhi kebutuhan literatur akademik dan panduan klinis bagi mahasiswa Program Studi D4 Kebidanan Sekolah Vokasi Universitas Harkat Negeri, serta para praktisi bidan di lapangan.

Penggunaan obat-obatan dalam asuhan kebidanan memerlukan kehati-hatian tingkat tinggi. Seorang bidan tidak hanya dituntut untuk terampil secara teknis dalam memberikan asuhan persalinan atau pemeriksaan kehamilan, tetapi juga wajib memahami prinsip-prinsip farmakologi dasar secara mendalam. Setiap pemberian obat pada wanita hamil, bersalin, nifas, dan bayi baru lahir memiliki dampak ganda (maternal dan janin) yang secara langsung menentukan keselamatan jiwa.

Buku ajar ini dirancang berdasar pada Kurikulum Berbasis Capaian Pembelajaran (Outcome-Based Education / OBE) yang mengintegrasikan aspek Keterampilan Umum, Keterampilan Khusus, serta Pengambilan Keputusan Klinis yang aman. Isi buku ini mencakup 14 bab materi utama yang terstruktur secara logis mulai dari prinsip farmakokinetik dan farmakodinamik, farmakologi obat-obatan esensial (uterotonika, analgesik, antibiotik, vitamin/mineral), hingga implikasi farmakologis spesifik pada kondisi kehamilan, persalinan, nifas, laktasi, dan keselamatan pasien.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada jimpinan Universitas Harkat Negeri, rekan-rekan dosen di Sekolah Vokasi, serta seluruh pihak yang telah memberikan masukan bernilai tinggi hingga terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat menjadi rujukan utama yang bermanfaat dalam meningkatkan kualitas pendidikan kebidanan dan keselamatan pasien di Indonesia.

Slawi, September 2026

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR

TINJAUAN KURIKULUM & RENCANA PEMBELAJARAN SEMESTER (RPS)

BAB 1: PENGANTAR FARMAKOLOGI DAN PROSES ABSORPSI OBAT

BAB 2: DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN EKSRESI OBAT (ADME)

BAB 3: MEKANISME KERJA OBAT DAN INTERAKSI RESEPTOR

BAB 4: INTERAKSI OBAT DAN HUBUNGAN DOSIS-RESPONS

BAB 5: FAKTOR MODIFIKASI RESPONS OBAT: GENETIK, USIA, DAN PENYAKIT

BAB 6: FARMAKOLOGI UTEROTONIKA: OKSITOSIN DAN ERGOMETRIN

BAB 7: ANALGESIK OPIOID DAN NON-OPIOID DALAM KEBIDANAN

BAB 8: ANTIBIOTIK DALAM KEBIDANAN DAN MANAJEMEN RESISTENSI

BAB 9: SUPLEMENTASI VITAMIN DAN MINERAL MASA KEHAMILAN

BAB 10: EFEK SAMPING OBAT DAN TOKSIKOLOGI KLINIS

BAB 11: PERUBAHAN FISIOLOGI KEHAMILAN DAN OBAT TERATOGEN

BAB 12: OBAT INDUKSI PERSALINAN DAN ANESTESI REGIONAL

BAB 13: FARMAKOLOGI LAKTASI DAN KONTRASEPSI PASCA PERSALINAN

BAB 14: MANAJEMEN RISIKO OBAT DAN KESELAMATAN PASIEN (PATIENT SAFETY)

DAFTAR PUSTAKA

TINJAUAN KURIKULUM & RENCANA PEMBELAJARAN SEMESTER (RPS)

Mata kuliah Farmakologi (Kode MK: STK2020) pada Program Studi D4 Kebidanan Sekolah Vokasi Universitas Harkat Negeri berbobot 3 SKS dan dirancang menggunakan pendekatan Outcome-Based Education (OBE). Mata kuliah ini difokuskan pada penguasaan teori aplikasi ilmu farmakologi serta implikasinya dalam pengambilan keputusan klinis kebidanan yang aman.

Capaian Pembelajaran Lulusan (CPL) yang Dibebankan:

- **CPL-5:** Mampu menerapkan teori aplikasi ilmu dan asuhan kebidanan sepanjang siklus reproduksi perempuan, termasuk kehamilan, persalinan, nifas, bayi baru lahir, keluarga berencana, serta kesehatan reproduksi dan seksual perempuan (Target: 75%).
- **CPL-6:** Mampu melakukan pengambilan keputusan klinis berdasarkan pemikiran logis, kritis, sistematis, dan inovatif dalam memberikan pelayanan kebidanan yang aman dan berkualitas (Target: 75%).

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK):

- **CPMK-1:** Mampu menjelaskan prinsip dasar farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan farmakodinamik (mekanisme kerja obat, reseptor, interaksi obat) serta mengidentifikasi faktor-faktor yang memodifikasi respons obat (Bobot: 33%).
- **CPMK-2:** Mampu menganalisis mekanisme kerja obat-obatan esensial yang umum digunakan dalam asuhan kebidanan (oksitosin, antinyeri, antibiotik, vitamin) dan mengidentifikasi potensi efek samping serta toksisitasnya (Bobot: 34%).
- **CPMK-3:** Mampu mengevaluasi implikasi farmakologi dari penggunaan obat-obatan terhadap kondisi fisiologis spesifik wanita sepanjang siklus reproduksinya dan menyusun rekomendasi mitigasi risiko efek samping (Bobot: 33%).

Struktur Evaluasi dan Asesmen

No	Komponen Evaluasi	Jenis Evaluasi	Bobot Total
1	Aktivitas Partisipatif	Kehadiran dan Diskusi Kelas	9%
2	Kuis Singkat	Kuis M1 & M10 (Online/Tertulis)	7%
3	Tugas Terstruktur	Analisis Kasus, Laporan, Presentasi	34%
4	Ujian Tengah Semester (UTS)	Evaluasi Kognitif Bab 1-7	20%
5	Ujian Akhir Semester (UAS)	Evaluasi Kognitif Bab 8-14	20%
6	Proyek Integratif	Penyusunan Panduan Mitigasi Risiko Obat	10%

BAB 1: PENGANTAR FARMAKOLOGI DAN PROSES ABSORPSI OBAT

Sub-CPMK 1.1: Mahasiswa mampu menjelaskan konsep dasar farmakokinetik, khususnya konsep dasar absorpsi obat dan penerapannya dalam rute pemberian obat kebidanan.

1.1 Pendahuluan dan Definisi Farmakologi

Farmakologi secara etimologis berasal dari bahasa Yunani, yaitu *pharmakon* (obat atau racun) dan *logos* (ilmu). Dalam tataran klinis kebidanan, farmakologi didefinisikan sebagai cabang ilmu medis yang mempelajari interaksi zat kimiawi (obat) dengan sistem biologis makhluk hidup, mencakup mekanisme aksi, efek fisiologis, serta nasib obat di dalam tubuh manusia. Seorang bidan bertindak sebagai praktisi kesehatan terdepan yang berwenang memberikan penanganan farmakoterapi terbatas, seperti pemberian uterotonika, suplementasi mikronutrien, analgesia dasar, dan pencegahan komplikasi persalinan.

Pemahaman komprehensif mengenai farmakologi sangat vital untuk mencegah kegagalan terapi obat (*therapeutic failure*) maupun kejadian tak diinginkan (*adverse drug events*). Dalam konsep modern, farmakologi dibagi menjadi dua cabang utama: **Farmakokinetik** (studi tentang apa yang dilakukan tubuh terhadap obat) dan **Farmakodinamik** (studi tentang apa yang dilakukan obat terhadap tubuh).

1.2 Konsep Dasar Farmakokinetik

Farmakokinetik menggambarkan perjalanan waktu (*time course*) suatu zat obat di dalam tubuh yang secara berurutan meliputi empat fase utama, yaitu ADME: Absorpsi (penyerapan), Distribusi (penyebaran), Metabolisme (biotransformasi), dan Ekskresi (pengeluaran). Memahami farmakokinetik memungkinkan praktisi kebidanan untuk menentukan takaran dosis, rute pemberian, serta interval pemberian obat yang aman bagi pasien maternal dan neonatus.

1.3 Mekanisme Absorpsi Obat

Absorpsi obat adalah proses perpindahan molekul obat dari tempat pemberian (situs administrasi) masuk ke dalam sirkulasi darah sistemik. Kecepatan dan efisiensi absorpsi sangat bergantung pada mekanisme translokasi molekul menembus membran sel sintetis berupa lapisan ganda fosfolipid (*phospholipid bilayer*).

Secara umum, terdapat empat mekanisme utama pergerakan obat menembus membran biologis:

- **Difusi Pasif:** Pergerakan molekul obat dari daerah bertingkat konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah tanpa memerlukan energi ATP. Mayoritas obat non-polar (larut lemak/lipofilik) dan bentuk tak terionisasi melintasi membran melalui mekanisme ini. Kecepatan difusi pasif dirumuskan melalui Hukum Fick:

$$\text{Rate of Diffusion} = (D \times A \times (C_1 - C_2)) / d$$

di mana D adalah koefisien difusi, A adalah luas permukaan membran, $C_1 - C_2$ adalah perbedaan konsentrasi, dan d adalah ketebalan membran.

- **Transport Aktif:** Perpindahan obat melawan gradien konsentrasi (dari rendah ke tinggi) dengan bantuan protein pembawa (*carrier protein*) dan membutuhkan konsumsi energi metabolisme (ATP). Transport aktif bersifat spesifik dan dapat mengalami kejenuhan (*saturation*). Contohnya adalah transport asam amino dan vitamin tertentu melintasi plasenta.
- **Difusi Terfasilitasi:** Perpindahan molekul obat searah gradien konsentrasi menggunakan protein pembawa membran tetapi tidak membutuhkan energi ATP. Contohnya adalah penyerapan glukosa oleh sel seluler.
- **Pinositosis/Endositosis:** Proses di mana sel memeluk dan menelan molekul obat berukuran sangat besar (seperti protein kompleks atau molekul imunoglobulin) ke dalam vesikel intraseluler.

1.4 Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati, disimbolkan dengan F) didefinisikan sebagai persentase atau fraksi dari dosis obat yang diberikan yang berhasil mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh dan aktif secara farmakologis. Obat yang diberikan secara intravena (IV) secara definisi memiliki bioavailabilitas sebesar 100% ($F = 1.0$).

Faktor-faktor yang memengaruhi nilai bioavailabilitas meliputi:

1. **Metabolisme Lintas Pertama (First-Pass Metabolism/Effect):** Obat yang diberikan secara oral diabsorpsi di saluran cerna dan langsung dibawa melalui vena porta hepatica menuju hati sebelum mencapai sirkulasi darah umum. Di dalam hati, enzim hepar dapat memetabolisme sebagian besar obat, sehingga mengurangi fraksi obat utuh yang sampai ke jaringan target.
2. **Kelarutan Obat (Solubility):** Obat yang terlalu hidrofilik sulit menembus membran sel lipofilik, sedangkan obat yang terlalu lipofilik sulit larut dalam cairan akuatik gastrointestinal.
3. **Formulasi Sediaan:** Bentuk sediaan (tablet, kapsul, sirup, atau larutan) serta penggunaan bahan tambahan (eksipien) memengaruhi waktu disintegrasi dan disolusi obat.

1.5 Rute Pemberian Obat dalam Asuhan Kebidanan

Pemilihan rute pemberian obat sangat krusial dalam kebidanan karena menentukan onset aksi obat dan tingkat bioavailabilitas. Tabel 1.1 merangkum perbandingan rute pemberian obat esensial dalam praktik kebidanan.

Tabel 1.1 Perbandingan Rute Pemberian Obat dalam Praktik Kebidanan

Rute Administrasi	Bioavailabilitas (F)	Keuntungan Utama	Kerugian / Implikasi Kebidanan
Intravena (IV)	100% (Sempurna)	Onset sangat cepat, dosis presisi, cocok untuk kegawatdaruratan (PPH/ Eklamsia).	Risiko toksisitas tinggi jika pemberian terlalu cepat, butuh sterilitas, iritasi vena.
Intramuskular (IM)	75% s/d 100%	Absorpsi relatif cepat, cocok untuk sediaan depo/suspensi (misal: Oksitosin, Ergometrin).	Menimbulkan rasa nyeri, risiko trauma jaringan/saraf, absorpsi terganggu pada syok.
Oral (PO)	5% s/d <100%	Aman, murah, nyaman bagi pasien (misal: Suplemen Besi, Asam Folat).	Terpengaruh metabolisme lintas pertama, onset lambat, terganggu jika pasien mual/muntah.
Rektal / Vaginal	30% s/d 90%	Sebagian menghindari *first-pass effect*, cocok jika muntah (misal: Misoprostol supp).	Absorpsi bervariasi, tidak nyaman bagi pasien, iritasi mukosa lokal.

BAB 2: DISTRIBUSI, METABOLISME, DAN EKSRESI OBAT (ADME)

Sub-CPMK 1.1: Mahasiswa mampu menjelaskan konsep dasar farmakokinetik secara menyeluruh mencakup fase Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi obat serta transfer plasenta.

2.1 Distribusi Obat dan Volume Distribusi

Distribusi obat adalah proses reversibel di mana obat meninggalkan sirkulasi darah dan masuk ke dalam cairan interstitial dan/atau jaringan seluler. Parameter farmakokinetik utama yang menggambarkan distribusi adalah **Volume Distribusi (V_d)**, yaitu volume teoritis cairan tubuh yang diperlukan untuk menampung jumlah total obat dalam tubuh dengan konsentrasi yang sama dengan konsentrasi darah plasma.

$$V_d = (\text{Jumlah Obat dalam Tubuh (Dosis)}) / (\text{Konsentrasi Obat dalam Plasma (C}_p\text{)})$$

Obat dengan ikatan protein plasma yang sangat tinggi (seperti Warfarin atau Diazepam) akan tertahan di dalam kompartemen vaskular sehingga memiliki V_d yang rendah. Sebaliknya, obat lipofilik yang terakumulasi di lemak tubuh atau jaringan memiliki V_d yang sangat besar.

2.2 Ikatan Protein Plasma dan Implikasi Klinis

Di dalam darah, molekul obat berada dalam dua bentuk: bentuk bebas (*unbound/free drug*) dan bentuk terikat pada protein plasma (terutama Albumin, Alfa-1-asam glikoprotein, dan Globulin). Hanya molekul obat dalam **bentuk bebas** yang secara biologis aktif, mampu menembus membran kapiler, berinteraksi dengan reseptor, serta dapat dimetabolisme dan diekskresikan.

Pada kondisi fisiologis kehamilan, terjadi hemodilusi (peningkatan volume plasma darah hingga 40-50% yang tidak seimbang dengan peningkatan massa eritrosit) yang mengakibatkan penurunan konsentrasi albumin serum (hipoalbuminemia fisiologis). Hal ini menyebabkan peningkatan fraksi obat bebas dalam darah, yang secara klinis meningkatkan risiko efek toksik jika dosis obat yang terikat kuat pada albumin tidak disesuaikan.

2.3 Metabolisme Obat (Biotransformasi)

Metabolisme obat adalah proses perubahan struktur kimiawi obat di dalam tubuh yang utamanya berlangsung di hepar (hati), serta sebagian kecil di ginjal, usus, paru-paru, dan kulit. Tujuan utama biotransformasi adalah mengubah molekul obat lipofilik menjadi metabolit yang lebih polar (larut air) sehingga lebih mudah diekskresikan oleh ginjal.

Proses metabolisme dibagi menjadi dua fase reaksi kimia:

- **Reaksi Fase I (Nonsintetik):** Meliputi reaksi Oksidasi, Reduksi, dan Hidrolisis. Reaksi ini memperkenalkan atau membuka gugus fungsi polar (seperti -OH, -NH₂, -SH) pada molekul obat. Sistem enzim paling mendasar yang berperan pada reaksi fase I adalah enzim super-famili **Cytochrome P450 (CYP450)** yang berada di retikulum endoplasma hepar. Enzim CYP3A4, CYP2D6, dan CYP2C9 merupakan isoenzim terpenting dalam memetabolisme obat-obatan obstetri.
- **Reaksi Fase II (Sintetik / Konjugasi):** Reaksi penggabungan molekul obat atau metabolit Fase I dengan substrat endogen yang sangat polar seperti Asam Glukuronat, Sulfat, Glutasion, atau Asam Amino. Konjugasi glukuronidasi (diperantarai enzim UDP-glucuronosyltransferase) adalah jalur reaksi fase II paling dominan. Metabolit Fase II hampir selalu tidak aktif secara biologis dan sangat larut air.

2.4 Ekskresi Obat

Ekskresi adalah proses eliminasi atau pengeluaran obat dan metabolitnya dari dalam tubuh. Organ ekskresi utama adalah **Ginjal** melalui pembentukan urine. Proses ekskresi ginjal melibatkan tiga mekanisme mendasar:

1. **Filtrasi Glomerulus:** Molekul obat bebas berukuran kecil diproses melewati pori-pori glomerulus ginjal. Kecepatan filtrasi sangat dipengaruhi oleh *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Pada wanita hamil, GFR meningkat hingga 50%, sehingga eliminasi obat-obat yang diekskresikan utuh lewat ginjal (seperti Ampisilin) menjadi jauh lebih cepat.
2. **Sekresi Tubulus Aktif:** Transport aktif obat dari darah kapiler peritubular menuju lumen tubulus ginjal melalui pembawa protein khusus (OAT/OCT).
3. **Reabsorpsi Tubulus Pasif:** Obat lipofilik dalam bentuk tak terionisasi di dalam cairan tubulus dapat diserap kembali ke dalam darah. Reabsorpsi ini dipengaruhi oleh pH urine. Obat bersifat asam lemah (seperti Aspirin) akan diekskresikan lebih cepat jika urine bersifat basa (alkalinisasi urine).

2.5 Farmakokinetik Khusus: Transfer Obat Melalui Plasenta

Plasenta bukan merupakan sawar (barrier) yang absolut, melainkan membran semipermeabel lipid yang memisahkan sirkulasi darah ibu dan janin. Kebanyakan obat yang diberikan kepada ibu hamil dapat melintasi plasenta melalui difusi pasif.

Faktor Penentu Transfer Obat Menembus Plasenta:

- **Kelarutan Lipid (Lipofilisitas):** Obat yang sangat lipofilik (misalnya Anestetik lokal, Diazepam) melintasi plasenta dengan sangat cepat.
- **Ukuran Molekul (Berat Molekul / BM):** Molekul dengan BM < 500 Da dengan mudah menembus plasenta. Molekul dengan BM > 1000 Da (seperti Heparin dan Insulin) tidak melintasi plasenta sehingga aman diberikan pada kehamilan.
- **Derajat Ionisasi:** Molekul tak terionisasi pada pH darah maternal (7.4) melintasi plasenta lebih cepat. Karena darah janin sedikit lebih asam (pH 7.30 - 7.35) dibanding darah ibu, obat basa lemah yang masuk ke janin akan terionisasi dan terperangkap di sirkulasi janin (*Ion Trapping*).

BAB 3: MEKANISME KERJA OBAT DAN INTERAKSI RESEPTOR

Sub-CPMK 1.2: Mahasiswa mampu menjelaskan konsep dasar farmakodinamik, khususnya mekanisme kerja obat pada tingkat molekuler, jenis reseptor, dan kurva dosis-respons.

3.1 Prinsip Dasar Farmakodinamik

Farmakodinamik mempelajari biokimia, fisiologi, dan mekanisme kerja molekuler obat pada organ target serta respons biologis yang dihasilkannya. Mayoritas obat menghasilkan efek farmakologis dengan cara berikatan secara spesifik pada makromolekul seluler yang disebut **Reseptor**. Konsep ikatan obat-reseptor analog dengan gembok dan kunci (*lock and key model*).

3.2 Tipe-Tipe Reseptor Obat

Reseptor seluler diklasifikasikan menjadi empat famili utama berdasarkan struktur molekuler dan mekanisme transduksi sinyalnya:

1. **Reseptor Terhubung Saluran Ion (Ionotropic Receptors):** Reseptor membran plasma yang secara langsung mengontrol pembukaan atau penutupan saluran ion. Onset aksinya sangat cepat (hitungan milidetik). Contoh: Reseptor Nikotinin-Asetilkolin, Reseptor GABA-A (target aksi sedatif/antikonvulsan Diazepam).
2. **Reseptor Terkopol Protein G (GPCR / Metabotropic Receptors):** Famili reseptor terbesar yang melintasi membran sel sebanyak 7 kali (7-transmembrane domains). Ikatan obat mengaktifkan Protein G (Gs, Gi, atau Gq) yang selanjutnya mengatur enzim efektor seperti Adenilat Siklase atau Fosfolipase C (PLC). Onset aksinya terjadi dalam hitungan detik hingga menit. Contoh penting dalam kebidanan: **Reseptor Oksitosin** (terkopol Gq yang memicu pembentukan IP3/DAG dan peningkatan kalsium intraseluler untuk kontraksi uterus).
3. **Reseptor Terkait Enzim (Kinase-Linked Receptors):** Reseptor transmembran yang memiliki aktivitas enzim intrinsik (biasanya Tyrosine Kinase) pada domain intraselulernya. Onset aksi terjadi dalam hitungan menit hingga jam. Contoh: Reseptor Insulin dan Reseptor Faktor Pertumbuhan (Growth Factors).
4. **Reseptor Intraseluler / Nuklear:** Reseptor yang terletak di dalam sitosol atau inti sel. Obat harus bersifat lipofilik untuk menembus membran sel. Kompleks obat-reseptor bertindak sebagai faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen tertentu. Onset aksi lambat (hitungan jam hingga hari). Contoh: Reseptor Estrogen, Progesteron, dan Kortikosteroid.

3.3 Klasifikasi Obat Berdasarkan Aktivitas Reseptor

Berdasarkan sifat interaksi dan respon biologis yang diinduksi saat berikatan dengan reseptor, obat dikelompokkan menjadi:

- **Agonis Penuh (Full Agonist):** Obat yang berikatan dengan reseptor dan mampu menginduksi respons biologis maksimal (efikasi intrinsik = 100%). Contoh: Oksitosin eksogen pada reseptor oksitosin uterus.
- **Agonis Parsial (Partial Agonist):** Obat yang berikatan dengan reseptor yang sama tetapi hanya mampu menghasilkan respons submaksimal, meskipun seluruh reseptor telah tersaturasi (efikasi intrinsik < 100%). Agonis parsial juga dapat bertindak sebagai antagonis jika berada bersamaan dengan agonis penuh.
- **Antagonis Kompetitif:** Obat yang berikatan pada situs aktif reseptor yang sama dengan agonis, sehingga menghambat ikatan agonis. Hambatan ini bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi agonis. Efeknya menggeser kurva dosis-respons ke arah kanan tanpa menurunkan respons maksimal. Contoh: Atropin.
- **Antagonis Non-Kompetitif:** Obat yang berikatan pada situs alosterik (situs terpisah) atau mengikat secara ireversibel pada situs aktif. Hambatan ini tidak dapat diatasi meskipun dosis agonis ditingkatkan, sehingga menurunkan respons maksimal.
- **Agonis Invers:** Obat yang berikatan dengan reseptor yang memiliki aktivitas basal konstan dan menggeser kesetimbangan menuju bentuk reseptor inaktif, sehingga menurunkan aktivitas basal di bawah kontrol normal.

3.4 Transduksi Sinyal Reseptor Oksitosin pada Miometrium

Sebagai contoh terapan dalam kebidanan, Gambar/Mekanisme transduksi sinyal Oksitosin merupakan ilustrasi klasik GPCR-Gq. Ketika Oksitosin berikatan dengan reseptor OT-R pada sel otot polos miometrium, Protein Gq teraktifkan dan menstimulasi enzim Fosfolipase C (PLC). PLC memecah Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) menjadi Inositol trisphosphate (IP3) dan Diacylglycerol (DAG).

IP3 berdifusi ke retikulum sarkoplasma dan memicu pelepasan ion Kalsium (Ca^{2+}) besar-besaran ke sitosol. Ion Ca^{2+} berikatan dengan Kalmodulin, membentuk kompleks yang mengaktifkan *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK). MLCK mengfosforilasi rantai ringan miosin, memungkinkan interaksi miosin-aktin dan menghasilkan kontraksi miometrium yang kuat untuk proses persalinan atau penghentian perdarahan pasca persalinan.

BAB 4: INTERAKSI OBAT DAN HUBUNGAN DOSIS-RESPONS

Sub-CPMK 1.2: Mahasiswa mampu menganalisis interaksi obat (farmakokinetik dan farmakodinamik) serta mengevaluasi kurva dosis-respons dan Indeks Terapeutik obat.

4.1 Konsep Hubungan Dosis-Respons

Hubungan dosis-respons merupakan prinsip fundamental farmakodinamik yang menggambarkan besarnya efek biologis yang dihasilkan oleh tingkat dosis atau konsentrasi obat tertentu. Dalam kurva log dosis-respons berbentuk sigmoidal, terdapat dua parameter penting:

- **Potensi (Potency):** Ukuran dosis atau konsentrasi obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan 50% dari efek maksimalnya (EC_{50} atau ED_{50}). Obat dengan nilai EC_{50} lebih rendah dikatakan lebih poten.
- **Efikasi (Efficacy / E_{max}):** Efek respon maksimal yang sanggup dicapai oleh suatu obat pada konsentrasi saturasi penuh, tanpa memedulikan besarnya dosis. Efikasi secara klinis lebih penting dibanding potensi.

4.2 Indeks Terapeutik dan Jendela Terapeutik

Indeks Terapeutik (Therapeutic Index / TI) adalah ukuran keamanan suatu obat yang didefinisikan sebagai rasio antara Dosis Toksik Mual (TD_{50}) atau Dosis Letal (LD_{50}) terhadap Dosis Efektif Median (ED_{50}):

$$\text{Therapeutic Index (TI)} = TD_{50} / ED_{50}$$

Obat dengan Indeks Terapeutik yang ****sempit**** (seperti Magnesium Sulfat, Digoksin, Teofilin, dan Warfarin) memerlukan pemantauan kadar obat dalam plasma (*Therapeutic Drug Monitoring* / TDM) dan pengawasan ketat terhadap tanda-tanda klinis toksisitas. Sebaliknya, obat dengan Indeks Terapeutik lebar (seperti Penisilin atau Parasetamol) relatif jauh lebih aman.

4.3 Interaksi Obat dalam Praktik Kebidanan

Interaksi obat terjadi ketika efek suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain, makanan, suplemen herbal, atau agen lingkungan. Interaksi obat dikategorikan menjadi interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik.

A. Interaksi Farmakokinetik

Terjadi pada salah satu tahap ADME:

- **Absorpsi:** Pemberian bersamaan Suplemen Besi (Sulfas Ferosus) dengan Antasida atau tablet Kalsium akan membentuk kompleks kelat nonsolubel di usus, sehingga menurunkan absorpsi zat besi secara drastis. Pemberian Vitamin C bersama zat besi justru meningkatkan absorpsinya.

- **Metabolisme:** Induksi atau inhibisi enzim CYP450. Penggunaan Rifampisin (induser enzim CYP3A4) mempercepat metabolisme etinilestradiol pada kontrasepsi hormonal oral, menyebabkan kegagalan kontrasepsi. Sebaliknya, Ketokonazol (inhibitor CYP3A4) meningkatkan kadar obat mitra di dalam darah secara berlebihan.
- **Ekskresi:** Kompetisi sekresi tubulus di ginjal, misalnya Probenesid menghambat sekresi Penisilin sehingga memperpanjang waktu paruh eliminated obat tersebut.

B. Interaksi Farmakodinamik

Terjadi ketika dua obat bekerja pada jaringan atau sistem reseptor yang sama atau berkaitan, menghasilkan efek:

- **Sinergisme / Adisi:** Kombinasi dua obat menghasilkan efek sama dengan atau lebih besar dari jumlah efek individualnya. Misalnya pemberian kombinasi Oksitosin dan Misoprostol pada penanganan perdarahan post-partum berat.
- **Antagonisme:** Efek satu obat berkurang atau hilang akibat pemberian obat lain. Contohnya pemberian Kalsium Glukonat (antagonis spesifik) untuk menghentikan toksisitas Magnesium Sulfat pada penanganan eklamsia.

BAB 5: FAKTOR MODIFIKASI RESPONS OBAT: GENETIK, USIA, DAN PENYAKIT

Sub-CPMK 1.3: Mahasiswa mampu mengidentifikasi dan menganalisis faktor-faktor individu (genetik, usia, fisiologi kehamilan, penyakit hepar/ginjal) yang memodifikasi respons obat.

5.1 Polimorfisme Genetik dan Farmakogenomik

Setiap individu memiliki variasi respon terhadap dosis obat yang sama. Variasi genetik dalam enzim pemetabolisme obat (farmakogenomik) dapat mengubah laju eliminasi obat secara bermakna. Sebagai contoh, variasi alel pada enzim CYP2D6 membagi populasi menjadi kelompok *Poor Metabolizer* (PM), *Intermediate Metabolizer* (IM), *Extensive Metabolizer* (EM), dan *Ultra-rapid Metabolizer* (UM).

Pada pemberian Kodein (prodrug yang diubah menjadi Morfin oleh CYP2D6) sebagai analgesik post-seksio sesarea, pasien dengan status *Ultra-rapid Metabolizer* akan mengubah kodein menjadi morfin secara sangat cepat dan masif. Hal ini menyebabkan kadar morfin berlebih dalam ASI yang berisiko memicu depresi pernapasan fatal pada bayi menyusui.

5.2 Faktor Ekstrem Usia: Neonatus dan Pediatrik

Sistem organ pada bayi baru lahir (neonatus) belum berkembang sempurna (imaturitas organ). Hal ini memengaruhi seluruh parameter ADME:

- **Fungsi Hepar:** Enzim Fase I (CYP450) dan Fase II (khususnya Glukuronidasi) sangat rendah pada janin dan neonatus. Pemberian Kloramfenikol pada neonatus menyebabkan akumulasi obat yang tidak mampu dimetabolisme, menimbulkan *Gray Baby Syndrome* yang mematikan.
- **Fungsi Ginjal:** GFR neonatus hanya sekitar 30-40% dari dewasa. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) obat-obat hidrofilik menjadi jauh lebih panjang, sehingga interval dosis harus diperpanjang.
- **Kadar Air Tubuh:** Neonatus memiliki persentase cairan tubuh total hingga 75-80% (dibanding 60% pada dewasa), yang menghasilkan volume distribusi (V_d) yang lebih besar untuk obat hidrofilik.

5.3 Pengaruh Gangguan Hepar dan Ginjal

Kerusakan parenkim hati (seperti pada hepatitis atau sirosis) mengganggu kapasitas metabolisme obat intrinsik dan menurunkan sintesis albumin plasma. Dosis obat yang memiliki ikatan protein tinggi atau klirens hepatik tinggi harus dikurangi secara bermakna.

Demikian pula pada gangguan fungsi ginjal (gagal ginjal akut/kronis atau kondisi Preeklamsia Berat dengan gangguan fungsi organ), penurunan klirens kreatinin ($CrCl$) berbanding lurus dengan penurunan akumulasi ekskresi obat. Penyesuaian dosis obat dilakukan berdasarkan penyesuaian nilai Klirens Kreatinin yang dihitung menggunakan rumus Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl (mL/menit)} = [((140 - \text{Usia}) \times \text{Berat Badan (kg)}) / (72 \times \text{Serum Kreatinin (mg/dL)})] \times 0.85 \text{ (untuk Wanita)}$$

BAB 6: FARMAKOLOGI UTEROTONIKA: OKSITOSIN DAN ERGOMETRIN

Sub-CPMK 2.1: Mahasiswa mampu menganalisis mekanisme kerja, indikasi, dosis, kontraindikasi, serta penatalaksanaan klinis obat-obatan Uterotonika (Oksitosin, Ergometrin, dan Misoprostol).

6.1 Pendahuluan Uterotonika

Obat Uterotonika (juga dikenal sebagai Oksitosik) adalah kelompok agen farmakologis yang merangsang kontraksi otot polos miometrium uterus. Obat-obat ini memegang peranan vital dalam manajemen aktif kala III persalinan, pencegahan dan penanganan Perdarahan Pasca Persalinan (PPH / *Postpartum Hemorrhage*) akibat atonia uteri, serta induksi persalinan.

6.2 Oksitosin

Oksitosin adalah hormon peptida yang secara alami disintesis di hipotalamus dan disimpan di hipofisis posterior. Sediaan sintetis (Syntocinon®) merupakan obat lini pertama (*first-line choice*) dalam manajemen aktif kala III dan penanganan atonia uteri.

- **Mekanisme Kerja:** Berikatan secara spesifik pada Reseptor Oksitosin (GPCR-Gq) pada membran sel miometrium. Mengaktifkan fosfolipase C, memicu pelepasan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma, serta merangsang sintesis prostaglandin lokal. Meningkatkan frekuensi dan amplitudo kontraksi uterus secara ritmis.
- **Indikasi & Dosis Klinis:**
 - *Pencegahan PPH (Manajemen Aktif Kala III):* 10 Unit IM segera setelah bayi lahir.
 - *Penanganan Atonia Uteri:* 20 Unit dalam 1 Litre Cairan Kristaloid (RL/NS) diinfuskan dengan kecepatan 60 tetes/menit, dapat dilanjutkan hingga dosis total 40 Unit.
- **Efek Samping & Bahaya:** Pemberian IV bolus cepat dapat menyebabkan vasodilatasi masif, hipotensi berat, dan takikardia refleks. Pada penggunaan dosis berlebih jangka panjang, oksitosin memiliki efek antidiuretik (mirip Vasopresin/ADH) yang berisiko memicu ****intoksikasi air (hiponatremia)**** dan edema paru.

6.3 Ergometrin / Metilergometrin

Ergometrin adalah alkaloid ergot yang bekerja merangsang kontraksi miometrium secara kuat dan tetanik (kontraksi sustained tanpa relaksasi).

- **Mekanisme Kerja:** Bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor alfa-adrenergik, serotonin (5-HT₂), dan dopaminergik pada miometrium dan pembuluh darah perifer. Menghasilkan konstriksi pembuluh darah miometrium untuk menghentikan perdarahan.

- **Indikasi & Dosis:** Penanganan PPH berat jika oksitosin tidak tersedia atau respon tidak adekuat. Dosis: 0.2 mg IM atau IV lambat.
- **Kontraindikasi Mutlak: Penderita Preeklamsia, Eklamsia, dan Hipertensi Komplikasi.** Ergometrin menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah sistemik yang memicu krisis hipertensi mendadak, stroke hemoragik, dan kejang.

6.4 Misoprostol

Misoprostol adalah analog prostaglandin E1 (PGE1) sintetis yang sangat stabil dan efektif diserap secara oral, sublingual, atau rektal.

- **Mekanisme Kerja:** Berikatan dengan reseptor EP2/EP3 prostaglandin pada miometrium, memicu peningkatan ion kalsium intraseluler dan menyebabkan pematangan serviks (*cervical ripening*) serta kontraksi uterus.
- **Dosis Penanganan PPH:** 600 mcg hingga 800 mcg secara sublingual atau rektal.
- **Efek Samping khas:** Menggigil (*shivering*) dan hipertermia (demam hingga $> 38.5^{\circ}\text{C}$) transient.

BAB 7: ANALGESIK OPIOID DAN NON-OPIOID DALAM KEBIDANAN

Sub-CPMK 2.1: Mahasiswa mampu menganalisis mekanisme kerja, efikasi, dan efek samping analgesik opioid dan non-opioid pada penanganan nyeri persalinan dan post-operatif.

7.1 Fisiologi Nyeri dalam Kebidanan

Nyeri persalinan bersifat kompleks, bersumber dari stimulasi viseral pada kala I (akibat dilatasi serviks dan peregangan segmen bawah rahim melalui serabut saraf T10-L1) serta transmisi somatik pada kala II (akibat peregangan vagina dan perineum melalui saraf pudendus S2-S4). Penatalaksanaan nyeri yang adekuat penting untuk mencegah dampak fisiologis negatif seperti hiperventilasi, peningkatan katekolamin, dan hipoksia janin.

7.2 Analgesik Non-Opioid (NSAID dan Parasetamol)

Analgesik non-opioid bertindak utama menghambat sintesis mediator prostaglandin di perifer maupun sistem saraf pusat.

- **Parasetamol (Asetaminofen):** Menghambat sintesis prostaglandin di otak (mekanisme sentral). Merupakan analgesik dan antipiretik lini pertama pada kehamilan dan nifas karena sangat aman, tidak mempengaruhi fungsi trombosit, dan tidak mengiritasi lambung. Dosis: 500-1000 mg PO/IV tiap 6 jam (maksimal 4 gram/hari).
- **Obat Antiinflamasi Non-Steroid (NSAID / Asam Mefenamat, Ibuprofen, Ketorolak):** Menghambat enzim Siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Sangat efektif untuk nyeri pasca-seksio sesarea dan nyeri mules pasca persalinan (*afterpains*).

Peringatan Kebidanan (NSAID pada Trimester III): Penggunaan NSAID pada usia kehamilan > 30 minggu ****sangat dilarang**** karena memicu penutupan dini duktus arteriosus janin (*premature closure of ductus arteriosus*) dan disfungsi ginjal janin yang menyebabkan oligohidramnion.

7.3 Analgesik Opioid

Analgesik opioid (seperti Petidin, Morfin, Fentanil) bekerja sebagai agonis pada reseptor Mu (μ), Kappa (κ), dan Delta (δ) opioid di SSP untuk memblokir transmisi impuls nyeri.

- **Petidin (Meperidin):** Banyak digunakan untuk manajemen nyeri persalinan kala I. Dosis: 50-100 mg IM. Metabolit aktifnya, *Norpethidine*, memiliki waktu paruh eliminasi yang sangat panjang pada janin (hingga 60-70 jam). Jika diberikan 2-4 jam sebelum persalinan, berisiko tinggi memicu **depresi pernapasan neonatal** dan penurunan variabilitas denyut jantung janin (DJJ).

- **Antidotum Opioid: Nalokson** adalah antagonis murni reseptor opioid yang wajib tersedia di ruang bersalin untuk meresonansi depresi pernapasan pada bayi baru lahir akibat efek opioid maternal. Dosis neonatal: 0.01 mg/kg BB IV/IM.

BAB 8: ANTIBIOTIK DALAM KEBIDANAN DAN MANAJEMEN RESISTENSI

Sub-CPMK 2.2: Mahasiswa mampu menganalisis mekanisme kerja antibiotik esensial dalam kebidanan, indikasi profilaksis/terapi, dan prinsip penatalaksanaan resistensi antimikroba.

8.1 Prinsip Penggunaan Antibiotik pada Masa Kehamilan dan Nifas

Penggunaan antibiotik dalam kebidanan bertujuan untuk mengobati infeksi maternal (seperti Infeksi Saluran Kemih, Korioamnionitis, Endometritis pasca persalinan) serta sebagai profilaksis bedah pada tindakan Seksio Sesarea. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan efikasi terhadap bakteri patogen, penetrasi ke cairan amnion/ASI, serta profil keamanan teratogenik pada janin.

8.2 Pengelompokan Antibiotik Esensial Kebidanan

Tabel 8.1 Ringkasan Antibiotik Esensial dalam Praktik Kebidanan

Golongan Antibiotik	Contoh Obat	Mekanisme Kerja	Profil Keamanan Kategori Hamil
Beta-Laktam (Penisilin)	Ampisilin, Amoksisilin	Menghambat sintesis dinding sel bakteri (PBP).	Kategori B (Sangat Aman)
Sefalosporin	Sefazolin, Seftriakson	Menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik pilihan profilaksis Seksio Sesarea.	Kategori B (Sangat Aman)
Makrolida	Eritromisin, Azitromisin	Menghambat sintesis protein bakteri pada subunit ribosom 50S. Pilihan bila alergi Penisilin.	Kategori B (Aman)
Nitroimidazol	Metronidazol	Merusak DNA bakteri anaerob dan protozoa (T. vaginalis, BV, Korioamnionitis).	Kategori B (Hindari Trimester I dosis tinggi)
Aminoglikosida	Gentamisin	Menghambat sintesis protein pada subunit ribosom 30S (Bakteri Gram Negatif).	Kategori D (Risiko Ototoksik & Nefrotoksik Janin)
Fluoroquinolone	Siprofloksasin	Menghambat enzim DNA Gyrase / Topoisomerase IV.	Kategori C (KONTRAINDIKASI: Kerusakan Kartilago Sendi)

8.3 Antimicrobial Resistance (AMR) dan Pencegahannya

Resistensi antibiotik merupakan ancaman global serius. Penggunaan antibiotik yang tidak irasional (dosis kurang, durasi tidak tepat, atau indikasi non-bakteri) mendorong munculnya strain bakteri resisten seperti MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) dan ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*). Bidan wajib menerapkan prinsip 5 Tepat (Tepat Indikasi, Tepat Obat, Tepat Dosis, Tepat Pasien, Tepat Waktu) dan melakukan tes sensitivitas bila memungkinkan.

BAB 9: SUPLEMENTASI VITAMIN DAN MINERAL MASA KEHAMILAN

Sub-CPMK 2.2: Mahasiswa mampu menganalisis mekanisme kerja, kebutuhan metabolisme, dan regulasi pemberian suplementasi mikronutrien (Besi, Asam Folat, Kalsium, Vitamin D) pada masa kehamilan.

9.1 Suplementasi Zat Besi (Iron) dan Asam Folat

Kehamilan memicu ekspansi volume darah dan pertumbuhan jaringan janin-plasenta yang membutuhkan peningkatan kebutuhan zat besi hingga 1000 mg selama kehamilan. Defisiensi zat besi memicu Anemia Defisiensi Besi yang berisiko menyebabkan PPH, BBLR, dan prematuritas.

- **Sulfas Ferosus (Ferrous Sulfate):** Menyediakan unsur zat besi elemental (20%). Dosis standar pencegahan WHO: 60 mg zat besi elemental + 400 mcg Asam Folat harian selama kehamilan.

Efek Samping Oral: Mual, konstipasi, dan feses berwarna hitam. Pemberian bersama makanan mengurangi absorpsi, sedangkan pemberian bersama Vitamin C meningkatkan absorpsi.

- **Asam Folat (Vitamin B9):** Berperan sebagai koenzim dalam sintesis purin dan pirimidin yang krusial untuk replikasi DNA.

Pencegahan Defek Bumbung Saraf (Neural Tube Defects / NTD): Diberikan dosis 400 mcg (0.4 mg) per hari mulai masa pra-konsepsi hingga trimester I. Pada wanita dengan riwayat janin NTD sebelumnya, dosis ditingkatkan menjadi 4 mg/hari.

9.2 Kalsium dan Vitamin D

Transfer kalsium dari ibu ke janin mencapai puncaknya pada trimester III untuk pembentukan tulang janin (sekitar 30 gram kalsium). Suplementasi Kalsium (1.5 - 2.0 gram kalsium elemental per hari) pada populasi dengan asupan kalsium rendah terbukti secara klinis **menurunkan risiko Preeklamsia secara signifikan**.

Vitamin D (Kolekalsiferol) mengatur regulasi kalsium dan homeostasis fosfat serta modulasi sistem imun maternal. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia, diabetes gestasional, dan rakitis janin.

BAB 10: EFEK SAMPING OBAT DAN TOKSIKOLOGI KLINIS

Sub-CPMK 2.3: Mahasiswa mampu mengidentifikasi efek samping obat, reaksi hipersensitivitas, serta melakukan penatalaksanaan toksisitas obat spesifik (seperti Toksisitas Magnesium Sulfat).

10.1 Klasifikasi Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ROTD / ADR)

Adverse Drug Reactions (ADR) dikelompokkan berdasarkan klasifikasi Rawlins dan Thompson menjadi:

- **Tipe A (Augmented):** Terprediksi berdasarkan farmakologi dasar obat, bergantung pada dosis (dose-dependent), dan memiliki angka kejadian tinggi. Contoh: Hipoglikemia akibat Insulin, perdarahan akibat Antikoagulan.
- **Tipe B (Bizarre):** Tidak terprediksi, tidak bergantung pada dosis (dose-independent), angka kejadian rendah tetapi mortalitas tinggi. Disebabkan oleh reaksi imunologis (Alergi/Hipersensitivitas) atau idiosinkrasi genetik. Contoh: Anafilaksis akibat Penisilin.
- **Tipe C (Chronic):** Terkait dengan akumulasi dosis jangka panjang. Contoh: Osteoporosis akibat Kortikosteroid kronis.
- **Tipe D (Delayed):** Terjadi lama setelah terapi dihentikan. Contoh: Teratogenisitas dan Karsinogenisitas.

10.2 Manajemen Toksisitas Spesifik: Magnesium Sulfat ($MgSO_4$)

Magnesium Sulfat ($MgSO_4$) adalah obat pilihan utama (*drug of choice*) untuk pencegahan dan penanganan kejang pada Preeklamsia Berat (PEB) dan Eklamsia. $MgSO_4$ bekerja memblokir masuknya kalsium melalui saluran NMDA di otak dan menekan transmisi neuromuskular.

$MgSO_4$ memiliki **jendela terapeutik yang sangat sempit**. Kadar terapeutik dalam serum adalah 4-7 mEq/L (4.8-8.4 mg/dL).

Tabel 10.1 Korelasi Kadar Serum $MgSO_4$ dengan Gejala Klinis dan Toksisitas

Kadar Serum MgSO ₄	Efek Klinis / Tanda Toksisitas	Tindakan Klinis Bidan
4 – 7 mEq/L	Kadar Terapetik (Pencegahan Kejang)	Lanjutkan Infus Maintenance (1 g/jam).
7 – 10 mEq/L	Hilangnya Refleks Patella (Knee-jerk reflex)	TENTUKAN Dosis MgSO₄! Tanda toksisitas awal.
10 – 12 mEq/L	Depresi Pernapasan (< 16x/menit)	Hentikan MgSO ₄ , berikan Oksigen 100%. Berikan Antidotum!
> 12 mEq/L	Kelumpuhan Otot Pernapasan	Ventilasi mekanis / Ambu Bag. Berikan Antidotum!
> 15 – 20 mEq/L	Henti Jantung (Cardiac Arrest)	Resusitasi Jantung Paru (RJP) Advanced.

Syarat Pemberian MgSO₄ dan Antidotum Penawar Toksisitas:

Syarat Wajib sebelum & selama pemberian MgSO₄:

1. Refleks patella positif (+).
2. Frekuensi pernapasan $\geq$ 16 kali per menit.
3. Produksi urine minimal 30 mL/jam (atau 0.5 mL/kgBB/jam) dalam 4 jam terakhir.
4. Tersedia Antidotum: **Kalsium Glukomat 10%**.

Penanganan Toksisitas MgSO₄: Hentikan segera infus MgSO₄, berikan **1 gram Kalsium Glukonat 10% (10 mL)** secara IV lambat selama 3-5 menit.

BAB 11: PERUBAHAN FISILOGI KEHAMILAN DAN OBAT TERATOGEN

Sub-CPMK 3.1: Mahasiswa mampu mengevaluasi implikasi farmakologis akibat perubahan fisiologis kehamilan serta mengidentifikasi dan memitigasi penggunaan obat teratogenik.

11.1 Perubahan Fisiologi Kehamilan yang Memengaruhi Farmakokinetik

Selama kehamilan, tubuh ibu mengalami adaptasi anatomi dan fisiologi yang signifikan yang mengubah nasib obat di dalam tubuh:

- **Absorpsi:** Peningkatan kadar progesteron memperlambat motilitas lambung dan memperpanjang waktu transit usus (hingga 30-50%). Hal ini dapat memperlambat onset aksi obat oral, namun dapat meningkatkan total penyerapan obat yang sukar larut. Mual-muntah (*hyperemesis*) mengurangi bioavailabilitas obat oral.
- **Distribusi:** Volume plasma darah meningkat hingga 40-50%, menyebabkan peningkatan total cairan tubuh dan ekspansi volume distribusi (V_d) untuk obat hidrofilik. Penurunan kadar albumin plasma meningkatkan fraksi bebas obat lipofilik dan asam.
- **Metabolisme:** Kadar progesteron yang tinggi menginduksi beberapa isoenzim CYP450 di hepar (seperti CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6), meningkatkan laju metabolisme obat-obat tertentu (seperti Fenitoin atau Labetalol).
- **Ekskresi:** Aliran darah ginjal (*Renal Plasma Flow*) dan GFR meningkat hingga 50%, mempercepat eliminasi obat-obat yang diekskresikan lewat ginjal secara utuh. Dosis obat tertentu mungkin memerlukan peningkatan frekuensi pemberian.

11.2 Teratogenisitas dan Kategori Keamanan Obat FDA

Teratogen adalah setiap agen (obat, zat kimia, virus, atau radiasi) yang dapat menyebabkan cacat lahir struktural, fungsional, atau perkembangan pada janin jika terpapar selama kehamilan. Periode paling kritis (*vulnerable period*) terhadap teratogenesis mayor adalah **periode organogenesis (minggu ke-3 hingga minggu ke-8 pasca konsepsi)**.

Kategori Keamanan Obat untuk Ibu Hamil (Klasifikasi FDA):

- **Kategori A:** Studi terkontrol pada wanita hamil gagal menunjukkan risiko bagi janin pada trimester I (dan tidak ada bukti risiko pada trimester berikutnya). Obat terbukti aman (misal: Asam Folat, Levotiroksin).
- **Kategori B:** Studi pada reproduksi hewan tidak menunjukkan risiko janin tetapi belum ada studi terkontrol pada wanita hamil, atau studi hewan menunjukkan efek samping tetapi studi pada wanita hamil tidak membuktikannya (misal: Amoksisilin, Parasetamol, Penicillin).

- **Kategori C:** Studi pada hewan menunjukkan efek teratogenik/embriotoksik dan tidak ada studi terkontrol pada wanita; obat hanya diberikan jika manfaat potensial melebihi risiko janin.
- **Kategori D:** Ada bukti positif mengenai risiko janin manusia berdasarkan data penelitian atau pemasaran, namun manfaat penggunaan pada wanita hamil dapat diterima jika kondisi mengancam jiwa (misal: Magnesium Sulfat, Karbamazepin, Fenitoin).
- **Kategori X:** Studi pada hewan atau manusia telah menunjukkan abnormalitas janin atau ada bukti risiko janin. ****KONTRAINDIKASI MUTLAK**** bagi wanita hamil atau yang akan hamil (misal: Warfarin, Thalidomide, Isotretinoin, Misoprostol untuk kontrasepsi/abortivum).

BAB 12: OBAT INDUKSI PERSALINAN DAN ANESTESI REGIONAL

Sub-CPMK 3.1: Mahasiswa mampu mengevaluasi indikasi, mekanisme, dan efek samping obat-obat pematangan serviks, induksi persalinan, serta anestesia/analgesia regional (Epidural/Spinal).

12.1 Farmakologi Pematangan Serviks dan Induksi Persalinan

Induksi persalinan adalah upaya stimulasi kontraksi uterus secara buatan sebelum onset persalinan spontan untuk melahirkan janin. Keberhasilan induksi sangat ditentukan oleh kondisi kematangan serviks yang dinilai menggunakan **Skor Bishop** (skor ≤ 5 menunjukkan serviks belum matang dan memerlukan agen pematangan/*ripening*).

- **Prostaglandin E2 (Dinoproston):** Sediaan gel intravaginal atau pessary. Merangsang pemecahan kolagen serviks dan melunakkan jaringan lunak jalan lahir.
- **Prostaglandin E1 (Misoprostol):** Diberikan secara oral (25 mcg tiap 2-4 jam) atau intravaginal (25 mcg tiap 4-6 jam). Sangat efektif tetapi membutuhkan pemantauan ketat terhadap risiko **hiperstimulasi uterus (takisistol)** dan ruptur uteri, terutama pada pasien dengan riwayat seksio sesarea.
- **Titras Oksitosin IV:** Obat pilihan untuk induksi jika serviks sudah matang (Skor Bishop > 6). Diberikan melalui infus pompa (*infusion pump*) berpatokan pada protokol drip titrasi bertahap (dimulai dari 1-2 mU/menit, dinaikkan bertahap tiap 15-30 menit hingga tercapai pola kontraksi adekuat: 3-5 kontraksi dalam 10 menit).

12.2 Anestesi dan Analgesia Regional (Spinal dan Epidural)

Analgesia Epidural dan Anestesi Spinal (Subaraknoid) merupakan standar emas (*gold standard*) kontrol nyeri pada persalinan dan pembedahan Seksio Sesarea.

- **Obat Anestetik Lokal:** Bupivakain, Levobupivakain, Ldokain. Bekerja memblokir saluran ion natrium tergerbang-voltase (Na^+ *channels*) pada serat saraf, menghambat konduksi aksi potensial nyeri.
- **Komplikasi Utama - Hipotensi Maternal:** Blokade saraf simpatis akibat anestesi spinal/epidural memicu vasodilatasi pembuluh darah vena dan penurunan venous return. Penatalaksanaan: Pemberian cairan kristaloid bolus (*pre-loading / co-loading*) dan pemberian vasopresor (Ephedrine IV 5-10 mg atau Phenylephrine).

BAB 13: FARMAKOLOGI LAKTASI DAN KONTRASEPSI PASCA PERSALINAN

Sub-CPMK 3.2: Mahasiswa mampu mengevaluasi transfer obat ke dalam Air Susu Ibu (ASI) serta menganalisis farmakologi obat-obatan kontrasepsi pasca persalinan.

13.1 Penggunaan Obat pada Masa Laktasi

Hampir semua obat yang dikonsumsi ibu menyusui akan terekskresi ke dalam ASI dalam jumlah kecil. Parameter penentu keamanan obat pada masa laktasi diukur menggunakan **Relative Infant Dose (RID)**. Obat dengan nilai RID < 10% secara umum dianggap safe dan aman untuk dilanjutkan selama menyusui.

Karakteristik obat yang minim berpindah ke ASI: Berukuran molekul besar, ikatan protein plasma tinggi, kelarutan lipid rendah, dan memiliki bioavailabilitas oral yang buruk pada bayi.

13.2 Obat-Obat Galaktagogu dan Inhibitasi Laktasi

- **Galaktagogu (Peningkat Produksi ASI):** *Domperidon* dan *Metoklopramid*. Bekerja sebagai antagonis reseptor dopamin sentral. Penurunan dopamin menghilangkan hambatan terhadap pelepasan hormon Prolaktin dari hipofisis anterior, sehingga meningkatkan produksi ASI. Domperidon lebih dipilih karena tidak menembus sawar darah otak (risiko efek samping ekstrapiramidal lebih rendah).
- **Inhibitor Laktasi:** *Kabergolin* dan *Bromokriptin* (Agonis dopamin) digunakan untuk menghentikan laktasi pada indikasi medis tertentu (misal: kematian bayi perinatal).

13.3 Farmakologi Kontrasepsi Pasca Persalinan

Pemilihan kontrasepsi pasca persalinan harus memperhatikan efeknya terhadap volume dan komposisi ASI:

- **Kontrasepsi Progestin Saja (Progestin-Only Contraceptives):** Meliputi Suntik Depo Medroksiprogesteron Asetat (DMPA), Implan Levonorgestrel, dan Pil Progestin (Mini-pill). ****Tidak mengganggu produksi ASI**** dan aman dimulai segera atau 6 minggu pasca persalinan. Bekerja menebal mukus serviks dan menekan ovulasi.
- **Kontrasepsi Kombinasi (Estrogen + Progestin):** ****Dilarang (Kontraindikasi)**** diberikan pada ibu menyusui eksklusif sebelum 6 minggu pasca persalinan karena kandungan Estrogen terbukti secara signifikan menurunkan volume produksi ASI.

BAB 14: MANAJEMEN RISIKO OBAT DAN KESELAMATAN PASIEN (PATIENT SAFETY)

Sub-CPMK 3.3: Mahasiswa mampu menyusun rekomendasi mitigasi risiko efek samping obat dan menerapkan prinsip *Patient Safety* dalam pelayanan kebidanan.

14.1 Prinsip Patient Safety dan Prinsip 7 Benar Pemberian Obat

Keselamatan pasien (*Patient Safety*) adalah prioritas terdepan dalam pelayanan kesehatan. Kesalahan pemberian obat (*Medication Errors*) merupakan salah satu penyebab cedera dan kematian maternal/neonatal yang sebenarnya dapat dicegah. Setiap bidan wajib menguasai dan menerapkan **7 Benar Pemberian Obat** sebelum melepaskan sediaan farmasi kepada pasien:

1. **Benar Pasien:** Verifikasi identitas minimal menggunakan dua penanda (Nama Lengkap dan Tanggal Lahir/Nomor Rekam Medis).
2. **Benar Obat:** Memeriksa label sediaan obat sebanyak 3 kali (saat mengambil, saat menyiapkan, dan saat sebelum memberikan). Be hati-hati terhadap obat ****LASA (Look-Alike Sound-Alike)**** / **NORUM (Nama Obat Rupa Ucapan Mirip)** seperti Dopamin vs Dobutamin, Efedrin vs Epinefrin.
3. **Benar Dosis:** Melakukan perhitungan dosis secara teliti dan mengonfirmasi ulang perhitungan dosis kritis (seperti MgSO₄ dan Oksitosin) kepada rekan sejawat (*double-check system*).
4. **Benar Rute Pemberian:** Memastikan jalur masuk obat (IV, IM, SC, PO, Sublingual, Rektal) sesuai dengan instruksi medis dan sifat sediaan.
5. **Benar Waktu Pemberian:** Memberikan obat pada interval jam yang tepat untuk mempertahankan kadar terapeutik darah (misal: Antibiotik).
6. **Benar Dokumentasi:** Mencatat segera setelah pemberian obat mencakup nama obat, dosis, rute, waktu, dan paraf petugas pada rekam medis.
7. **Benar Informasi & Edukasi:** Menjelaskan kepada pasien dan keluarga mengenai tujuan pemberian obat, efek samping yang mungkin muncul, serta meminta persetujuan (*informed consent*).

14.2 Pengelolaan Obat-Obat High-Alert dalam Kebidanan

Obat *High-Alert* adalah obat-obatan yang memiliki risiko tinggi menyebabkan cedera signifikan atau kematian pada pasien jika terjadi kesalahan dalam penggunaannya.

Daftar Obat High-Alert Utama di Kamar Bersalin / Ruang VK:

- **Magnesium Sulfat (MgSO₄) konsentrasi tinggi (20% dan 40%):** Wajib disimpan terpisah, diberi label merah mencolok, dan dilarutkan sesuai protokol ketat.
- **Oksitosin dan Uterotonika Drip:** Pemberian wajib menggunakan *Infusion Pump* atau *Syringe Pump* untuk mengontrol kecepatan tetesan dan mencegah takisistol/ruptur uteri.
- **Elektrolit Konsentrat:** Seperti KCl 7.46% (tidak boleh diberikan IV bolus utuh!).
- **Insulin Terapi Diabetes Gestasional.**

14.3 Pelaporan Kejadian Nyaris Cedera (KNC) dan Kejadian Tidak Diharapkan (KTD)

Setiap fasilitas pelayanan kesehatan kebidanan harus membudayakan iklim keselamatan tanpa menyalahkan (*no-blame culture*). Setiap kesalahan pengobatan, baik Kejadian Nyaris Cedera (KNC / *Near Miss*) maupun Kejadian Tidak Diharapkan (KTD / *Adverse Event*), wajib dilaporkan ke Komite Keselamatan Pasien untuk dilakukan ****Root Cause Analysis (RCA)**** guna memperbaiki sistem pelayanan medis secara berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Spong, C. Y. (2018). *Williams Obstetrics* (25th ed.). McGraw-Hill Education.
- Hale, T. W. (2021). *Hale's Medications & Mothers' Milk 2021: A Manual of Lactational Pharmacology* (19th ed.). Springer Publishing Company.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Perdarahan Pascapersalinan*. Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021*. Kemenkes RI.
- Jordan, S. (2010). *Pharmacology for Midwives: The Evidence Base for Safe Practice* (2nd ed.). Palgrave Macmillan.
- World Health Organization. (2018). *WHO Recommendations: Uterotonics for the Prevention of Postpartum Haemorrhage*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2020). *WHO Model List of Essential Medicines - 21st List, 2019*. World Health Organization.
- Yang, J. M., & Okunade, A. L. (2020). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 47(2), 225-238.