

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Sejumlah penelitian sejenis dan berhubungan dengan analisis *Drug Related Problems* (DRPs) yang pernah diteliti sebelumnya dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Hasil Penelitian Terdahulu

| Judul, Penulis, Tahun | Hasil | Persamaan | Perbedaan |
|---|---|--|---|
| “Identifikasi <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) Pada Pengobatan Pasien Pasca Bedah Caesar di Rumah Bersalin Daerah (RBD) Panti Nugroho Purbalingga Tahun 2010” (Husen, 2013). | Temuan penelitian menunjukkan bahwa DRPs terdiri dari kebutuhan pengobatan (10,39%), ketidakperluan pengobatan (0%), ketidakpatuhan (2,59%), kurang dosis (22,08%), dosis yang berlebihan (44,16%), dan interaksi obat (0 %). Berdasarkan analisis terhadap 77 kasus pasien setelah bedah caesar, terdapat beberapa permasalahan yang belum terselesaikan yang mungkin menimbulkan permasalahan selama perawatan pasien pasca bedah caesar. | <ul style="list-style-type: none"> • Meneliti tentang <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) • Pada pasien bedah caesar | <ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini pada semua obat, sedangkan penelitian yang akan dilakukan pada obat antihemoragik • Tempat • Durasi/periode pengambilan sampel • Penelitian ini menggunakan metode retrospektif, sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan metode prospektif |
| “Evaluasi <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) pada penggunaan antibiotika profilaksis untuk kasus <i>Sectio Caesarea</i> (SC) di RS Panti Rini Yogyakarta periode Januari-Juni 2014” (Jessica Christy, 2014). | Didapatkan obat tidak diperlukan sebanyak 1 kasus, pengobatan tidak efektif sebanyak 7 kasus, dosis tinggi sebanyak 27 kasus, dosis rendah sebanyak 27 kasus, butuh obat sebanyak 14 kasus, dan terjadinya efek samping pengobatan sebanyak 13 kasus. | <ul style="list-style-type: none"> • Meneliti tentang <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) • Pada pasien bedah Caesar | <ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini pada antibiotik profilaksis, sedangkan penelitian yang akan dilakukan pada antihemoragik • Tempat • Durasi/periode pengambilan sampel • Kriteria inklusi penelitian |

| Judul, Penulis, Tahun | Hasil | Persamaan | Perbedaan |
|-----------------------|-------|-----------|--|
| | | | <p>ini adalah pasien bukan rujukan dan menjalani operasi caesar di RS Panti Rini Yogyakarta antara bulan Januari sampai Juni 2014 dan menerima terapi antibiotik profilaksis. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap, tidak dapat dibaca, dan tidak dapat dikonfirmasi. Sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan mempunyai kriteria Inklusi dengan data Rekam Medis lengkap, Pasien yang menjalani operasi bedah Caesar, Pasien dengan atau tanpa penyakit penyerta, Pasien mendapatkan antihemoragik dan Eksklusi yaitu pasien yang tidak bersedia untuk dijadikan responden dan pasien yang tidak menerima terapi antihemoragik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menggunakan metode SOAP (<i>Subyek, Obyek, Assesment, Plan/recommendation</i>). Sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan algoritma |



| Judul, Penulis, Tahun | Hasil | Persamaan | Perbedaan |
|---|---|--|---|
| <p>“Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis pada Operasi Caesar di Rumah Sakit Swasta Purwokerto” (Ilham <i>et al.</i>, 2019).</p> | <p>Temuan penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien masuk dalam rentang ideal untuk kehamilan adalah 88,36%, rata-rata perawatan selama 4 hari (48%), luka jahit kering dan bersih (96,12%), dengan keluar rumah sakit 100% berada pada kategori baik. Ada 29 diagnosis pasien dengan yang paling umum pada kasus bedah caesar yaitu ketuban pecah dini. Terdapat kesesuaian mengenai pemakaian antibiotik profilaksis dalam literatur PPAPC 2016, namun tidak sesuai dengan 3 literatur lain yang menyebutkan cefazolin. Dosis pemakaian dan durasi pemberian antibiotik di RS X didasarkan pada literatur terupdate PPAPC 2016. Meskipun tidak sepenuhnya mengikuti literatur, akan tetapi sebagian besar hasil pengobatan memberikan hasil yang baik berdasarkan suhu tubuh pasien dan nilai kadar leukosit.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien bedah Caesar | <p>naranjo, PCNE dan DIPscale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini menggunakan metode retrospektif, sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan metode prospektif • Penelitian ini pada antibiotik profilaksis, sedangkan penelitian yang akan dilakukan pada antihemoragik • Tempat • Durasi/periode pengambilan sampel • Penelitian ini menggunakan metode retrospektif, sedangkan penelitian yang akan dilakukan menggunakan metode prospektif |
| <p>“PROFIL PERESEPAN OBAT PERSALINAN BEDAH CAESAR PESERTA BPJS DI UNIT PELAYANAN FARMASI RUANG OBGYN RSU. Dr.</p> | <p>Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat interval usia <17 tahun, untuk rentang usia >35 tahun sebanyak 9 orang, dan untuk rentang usia antara usia 18 hingga 34 tahun berjumlah 21 orang. Diagnosis terbanyak pada operasi bedah caesar yaitu</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Metode penelitian melalui analisis secara diskriptif • Pada pasien bedah caesar | <ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini pada semua obat, sedangkan penelitian yang akan dilakukan pada obat antihemoragik • Tempat • Durasi/periode |

| Judul, Penulis, Tahun | Hasil | Persamaan | Perbedaan |
|--|---|-----------|---|
| SAIFUL ANWAR MALANG” (Chudsiyah & Susilowati, 2019). | PEB+ <i>Impending Eclampsia</i> (26,7 %). Kelas terapi/golongan paling umum digunakan yaitu antibiotik, anti emetik, anti sekresi asam lambung, analgesik, fibrinolitik, dan tablet Fe (masing-masing 100%), antihipertensi dan anti kejang (masing-masing 60%), dan cairan elektrolit (100%). Jenis obat yang umum diberikan yaitu Cefazolin 2x1g, Cefadroxil 2x500mg, Ranitidin 2x50mg, Metoklopramid 3x10mg, Ketorolac 3x30mg, Asam traneksamat 3x500mg, Asam Mefenamat 3x500mg, Fe 1x1tablet, oksitosin 1x20 unit, dan Ringer Laktat 20 tetes per menit masing-masing sebanyak 100%. Sedangkan MgSO ₄ 4g dengan aturan pakai 1g/jam, metildopa 3x500mg, nifedipin 3x10mg masing-masing sebanyak 60%. Selama 3-6 hari pasien menjalani rawat inap. Setiap pasien pulang dengan kondisi klinis yang membaik. | | <p>pengambilan sampel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pada penelitian ini meneliti profil penggunaan obat, sedangkan penelitian yang akan dilakukan yaitu meneliti mengenai DRPs. |

B. Landasan Teori

1. Kehamilan

Kehamilan adalah salah satu proses alamiah dan fisiologis. Ketika seorang wanita dengan sistem reproduksi yang sehat melakukan aktivitas seksual bersama pria yang juga mempunyai sistem reproduksi sehat, maka meningkatkan kemungkinan terjadinya kehamilan. Bagi seorang wanita harus memiliki kemampuan dalam menyesuaikan diri terhadap perubahan-perubahan yang terjadi saat kehamilan, baik yang bersifat fisik maupun psikis (Fatimah, 2017).

Kehamilan dimulai dari ovulasi hingga melahirkan yang berlangsung selama 280 hari (40 minggu) dan tidak lebih dari 300 hari (43 minggu). Terdapat tiga trimester kehamilan yaitu: trimester I, yaitu dimulai dengan pembuahan dan berlangsung selama 0-12 minggu (3 bulan); trimester II, yaitu 13-28 minggu (bulan ke-4 berlangsung sampai 6 bulan); trimester III, yaitu berlangsung sejak 29-42 minggu (bulan ke-7 sampai 9 bulan) (Fatimah, 2017).

a. Etiologi dan Fisiologi Kehamilan

Etiologi kehamilan adalah suatu mata rantai berkesinambungan, tersusun atas :

1) Ovum

Meiosis terhadap wanita menyebabkan pembentukan ovum atau sel telur yang terjadi di dalam ovarium (di dalam folikel ovarium). Setelah ovulasi, sel telur berkembang dalam waktu 24 jam (*Armini et al., 2016*).

2) Sperma

Keadaan ejakulasi yang normal dalam hubungan seksual menyebabkan keluarnya air mani yang berisi 200-500 juta sperma ke dalam vagina. Saat sperma memasuki tuba uterina, jumlah enzim yang diproduksi akan meningkatkan kapasitas sperma. Kontribusi

enzim diperlukan sperma supaya mampu memecahkan protektor sel telur pra pembuahan (fertilisasi) (Armini et al.,2016).

3) Fertilisasi (Pembuahan)

Pembuahan terjadi di ampula uterus (mirip dengan dinding luar), jika sperma berhasil memecahkan selaput yang melapisi sel telur, maka baik itu sperma maupun sel telur akan tetap ada di dalam membran tersebut dan tidak bisa dipecah oleh sperma lainnya. Kemudian, konsepsi tersebut terjadi dan terbentuklah zigot (Armini et al.,2016).

4) Implantasi

Zona peluzida mengalami degenerasi serta trofoblas menempel pada endometrium, umumnya mengenai fundus anterior/ posterior. Tujuh hingga sepuluh hari sesudah konsepsi, trofoblas mengeluarkan enzim yang membantu berpindah menuju endometrium hingga setiap bagian blastosis menutup (Armini et al.,2016).

Fisiologi kehamilan dapat menyebabkan perubahan fisiologis dan hormonal, yang terdiri dari:

1) Uterus (Rahim)

Pembesaran rahim diakibatkan karena meningkatnya vaskularisasi dan dilatasi pembuluh darah, serta hiperplas dan hipertrofi (pembesaran otot dan jaringan fibroelastis), dan berkembangnya desidua. Peningkatan ukuran rahim saat trimester pertama diakibatkan karena meningkatnya kadar estrogen dan progesteron (Armini et al.,2016).

2) Payudara

Peningkatan pertumbuhan jaringan alveolar dan suplai darah secara bertahap mengalami pembesaran akan menimbulkan rasa kesemutan dan nyeri tekan di payudara. Pada awal kehamilan, puting susu menjadi lebih keras, ereksi, dan keluarnya cairan jernih (kolostrum). Areola jadi makin berpigmen dan berwarna merah jambu. Dimulai

pada minggu keenam kehamilan, terasa penuh, meningkatnya sensitivitas, terasa berat, dan geli di bagian payudara (*Armini et al.,2016*).

3) Vulva dan Vagina

Hormon kehamilan menghasilkan tebalnya mukosa vagina, hipertrofi otot polos, jaringan ikat longgar, dan pemanjangan vagina. Warna ungu kebiruan yang disebut *Chadwick*, yaitu sejenis gejala kehamilan yang bisa timbul pada minggu keenam, tetapi mudah dideteksi saat minggu kedelapan kehamilan merupakan penyebab dari peningkatan vaskularisasi (*Armini et al.,2016*).

4) Integumen

Peregangan mekanis dan perubahan keseimbangan hormon menyebabkan perubahan pada integumen. Terdapat hiperpigmentasi kecoklatan pada wajah, terdapat pada area sekitar dahi dan pipi yang disebut sebagai *cloasma gravidarum*. Garis hitam mengikuti garis tengah pada perut disebut sebagai *Linea nigra*. *Striae gravidarum* adalah suatu kondisi yang menandakan terbelahnya jaringan ikat berwarna di bawah kulit (*Armini et al.,2016*).

5) Pernapasan

Ibu membutuhkan peningkatan oksigen sebagai respon tubuh pada laju metabolisme dan meningkatnya keperluan oksigen jaringan pada payudara dan lapisan rahim. Pada saat hamil, berubahnya pusat pernapasan mengakibatkan ambang karbondioksida menjadi lebih kecil. Tingkat stress ibu hamil mudah meningkat yang menyebabkan sebagian dari mereka mengalami sesak saat istirahat (*Armini et al.,2016*).

6) Pencernaan

Saat awal kehamilan, satu per tiga dari ibu hamil merasakan mual dan muntah. Selanjutnya, kehamilan menyebabkan asam lambung menurun yang memperburuk pengosongan lambung dan

mengakibatkan kembung. Rangsangan peristaltik mengakibatkan sembelit dan mual. Sembelit bisa diakibatkan karena tekanan rahim di kuadran kiri bawah selama tahap pertama dan terakhir kehamilan. Akibat peningkatan tekanan vena dan aliran darah ke panggul di akhir kehamilan, dapat mengakibatkan terjadinya wasir (*Armini et al.,2016*).

7) Perkemihan

Akibat pembesaran rahim sehingga kandung kemih tertekan dan suplai darah meningkat pada awal kehamilan, maka terjadilah peningkatan frekuensi buang air kecil. Pada akhir masa kehamilan juga terjadi karena janin berputar lebih tajam ke arah bawah ke dalam panggul sehingga menyebabkan frekuensi berkemih semakin meningkat (*Armini et al.,2016*).

8) Volume darah

Berangsur-angsur volume darah yang meningkat seiring dengan jumlah serum darah yang lebih banyak dibandingkan dengan jumlah darah dalam sel darah, mengakibatkan terjadinya pengenceran darah (*hemodilusi*) darah pada usia 32 minggu kehamilan dan Hb menjadi menurun (*Armini et al.,2016*).

9) Sel darah

Jumlah sel darah merah meningkat untuk membantu janin tumbuh di dalam rahim, namun peningkatan sel darah merah ini tidak sejalan dengan peningkatan volume darah sehingga mengakibatkan *hemodilusi* yang merupakan indikasi anemia fisiologis (*Armini et al.,2016*).

10) Metabolisme

Sistem metabolisme di dalam tubuh mengalami perubahan signifikan sehingga meningkatkan kebutuhan nutrisi bagi pertumbuhan janin dan persiapan ASI (Air Susu Ibu) (*Armini et al., 2016*).

b. Status kehamilan

Paritas adalah jumlah kehamilan yang melahirkan bayi hidup atau meninggal, bukan jumlah bayi yang dilahirkan (*Bobak et al., 2018*).

Paritas dapat diklasifikasikan seperti berikut ini:

1) *Nullipara*

Nullipara yaitu perempuan tersebut belum pernah melahirkan bayi viabel, dimana perempuan yang dimaksud belum ada pengalaman melahirkan dan memiliki bayi (*Triatmi Andri Yanuarini, Dwi Estuning Rahayu, 2018*).

2) *Primipara*

Primipara merupakan istilah bagi wanita yang telah mengalami kehamilan lebih dari 20 minggu (*Paulette, 2018*). *Primipara* yaitu wanita yang melahirkan bayi hidup untuk pertama kalinya (*Sofian, 2019*).

3) *Multipara*

Multipara merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan seorang wanita yang telah menjalani 2 kali kehamilan/ lebih dan berlangsung lebih dari dua puluh minggu. Kategori *Paritas* dibagi menjadi empat, yaitu: kelahiran prematur, cukup bulan, keguguran, dan kelahiran hidup (*Paulette, 2018*). Wanita yang pernah melahirkan bayi *viabile* beberapa kali (sampai lima kali) dikenal sebagai *Multipara* atau *pleuripara* (*Sofian, 2019*).

4) *Grandemultipara*

Grandemultipara yaitu wanita yang sangat banyak mempunyai anak, 5/lebih (*Rochjati, 2019*).

Menurut *Aprilia (2019)*, terdiri dari 2 golongan sebagaimana status kehamilannya, yaitu:

1) *Primigravida*

Primigravida juga dikenal sebagai *gravida*, yaitu wanita yang hamil untuk pertama kalinya (*Aprilia 2019*).

2) *Multigravida*

Multigravida disebut juga *gravida 2*, *gravida 3*, dan seterusnya, yaitu wanita hamil lebih dari satu kali (Aprilia 2019).

c. Farmakokinetika dan farmakodinamika pada ibu hamil

Perubahan fisiologis yang terjadi selama kehamilan memengaruhi sifat farmakokinetika obat.

1) Absorpsi obat

Selama masa kehamilan, penyerapan obat mengalami perubahan yang disebabkan oleh faktor-faktor berikut: penurunan motilitas usus, penurunan pengosongan lambung dan sekresi asam lambung, serta peningkatan volume tidal paru yang dapat mempengaruhi penyerapan obat (*Blackburn, 2013*).

2) Distribusi obat

Volume distribusi berubah semasa kehamilan bersamaan dengan peningkatan volume plasma (kira-kira 40%), volume total air di dalam tubuh bertambah sekitar 7-8 L, dan jumlah lemak dalam tubuh meningkat (kira-kira 20-40%). Volume distribusi terpengaruh oleh peningkatan asam lemak bebas dan lipoprotein disertai penurunan kadar albumin. Dengan demikian, konsentrasi sebagian besar obat lebih rendah dibandingkan protein plasma semasa kehamilan dan mengakibatkan peningkatan kadar obat bebas (*Blackburn, 2013*).

3) Metabolisme dan Eliminasi

Proses metabolisme dan eliminasi juga menjadi terganggu akibat tingginya hormone steroid, yang menyebabkan metabolisme senyawa di hati dan peningkatan laju filtrasi glomerulus sebesar 50 hingga 60% dan mempengaruhi senyawa lain yang dimetabolisme oleh ginjal. Penambahan curah jantung sampai 30% dan volume darah sampai 50% termasuk perubahan yang mencakup peningkatan volume cairan tubuh. Jumlah aliran darah ginjal akan meningkat sebesar 50% pada trimester pertama, dan di penghujung kehamilan aliran darah ke

rahim akan menjangkau puncaknya yaitu 600-700 mL/menit. Meningkatnya volume tubulus ini akan didistribusikan sebanyak 60% ke plasenta, cairan ketuban atau janin, dan 40% pada jaringan ibu (*Blackburn, 2013*).

4) Perpindahan Obat Menembus Plasenta

Plasenta merupakan organ perpindahan substansi, seperti obat, dari ibu ke janinnya. Perpindahan sebagian besar obat dari sirkulasi ibu hamil ke sirkulasi janin berlangsung secara difusi sederhana (*Dipiro et al., 2008*). Konsentrasi obat pada ibu dan aliran darah plasenta mempengaruhi perpindahan secara difusi sederhana. Perpindahan obat menembus plasenta dipengaruhi oleh faktor-faktor berikut:

a) Kelarutan dalam lemak

Perpindahan obat menembus plasenta dipengaruhi oleh kelarutan dalam lemak. Obat lipofilik akan mudah menyebar dan turun dalam sirkulasi janin (*Katzung, et al., 2012*).

b) Ikatan Protein

Faktor lain yang mempengaruhi efektivitas obat yang dapat menembus plasenta adalah obat berikatan dengan protein plasma. Tingkat keterikatan obat dengan protein plasma menentukan jumlah yang dipindahkan dan kecepatan pemindahan. Namun, jika obat tertentu bersifat sangat larut dalam lemak akibatnya ikatan protein tidak memiliki pengaruh yang besar, misalnya beberapa gas anestesi. Hal ini disebabkan obat-obatan yang bersifat lipofilik sangat cepat menyebar menembus plasenta dan lebih dipengaruhi oleh aliran darah di plasenta. Jika obat kurang larut dalam lemak dan terionisasi, maka distribusi obat akan terganggu dan dapat dihambat oleh koagulasi protein plasma (*Katzung, et al., 2012*).

c) Ukuran Molekul

Berat molekul obat menentukan laju transfer dan jumlah obat yang dipindahkan menembus plasenta. Berat molekul obat 250-500 Da menembus plasenta dengan mudah. Hal ini juga bergantung dalam kelarutan obat tersebut dalam lemak dan tingkat ionisasi. Obat dengan berat molekul 500-1000 Da akan lebih sulit menembus plasenta sedangkan obat dengan berat molekulnya lebih dari 1000 kurang dapat menembus plasenta (*Katzung, et al., 2012*).

d) Derajat Ionisasi

Ibu memiliki pH darah 7,4 sedangkan janin memiliki pH darah 7,3, sehingga obat basa lemah dengan pKa di atas 7,4 akan lebih terionisasi di kompartemen janin, sehingga menyebabkan terperangkapnya ion, sehingga terdapat kadar yang lebih tinggi di janin (*Katzung, et al., 2012*). Obat yang mudah menembus plasenta umumnya tidak terionisasi, sehingga untuk obat yang memiliki ambang ionisasi tinggi, mungkin sulit menembus plasenta (*Katzung, et al., 2012*).

5) Metabolisme Obat di Plasenta dan di Janin

Menurut *Katzung et al., (2012)* terdapat 2 mekanisme efektif yang menjaga janin dari obat didalam sirkulasi ibu, yaitu sebagai berikut:

- a) Plasenta berfungsi untuk sawar semi permeabel dan tempat metabolisme obat-obatan tertentu yang melaluinya. Beberapa jenis reaksi senyawa aromatik dapat terjadi di plasenta. Ada kemungkinan kapasitas metabolisme plasenta dapat menyebabkan terbentuknya metabolit bersifat toksik. Oleh karena itu, plasenta berpotensi meningkatkan toksisitas suatu obat (*Katzung, et al., 2012*).
- b) Sirkulasi janin melalui vena umbilikalisis akan melancarkan obat-obat yang telah menembus plasenta. Sekitar 40-60% darah vena umbilikalisis akan mengalir ke dalam hati janin, sisa darah vena

umbilikalis yang lain akan melewati hati diarahkan langsung masuk secara perlahan ke dalam sirkulasi utama janin. Sebelum masuk ke dalam hati janin, obat yang masuk ke hati mungkin mengalami metabolisme parsial. Obat yang ada di arteri tali pusat dapat dikeluarkan melalui plasenta, yang kembali ke vena umbilikalis dan masuk lagi ke hati (*Katzung, et al., 2012*).

Farmakodinamika Obat pada Kehamilan

Farmakodinamika obat pada kehamilan dapat dijabarkan sebagai berikut:

1) Pengaruh Obat pada Ibu Hamil

Pengaruh obat terhadap sistem reproduksi, rahim dan payudara terhadap ibu disebabkan karena hormon dari sistem endokrinium yang disesuaikan dengan siklus kehamilan. Pengaruh obat terhadap jaringan kehamilan (susunan saraf pusat, ginjal, paru, jantung dan sebagainya) tidak menunjukkan tanda-tanda perubahan yang terjadi selama kehamilan, meskipun ada tanda-tanda perubahan yang terjadi pada fisiologis seperti aliran darah ginjal, curah jantung dan sebagainya. Hal ini bisa mengakibatkan seorang wanita hamil memerlukan obat-obatan yang sebenarnya tidak diperlukan saat tidak sedang hamil (*Katzung, et al., 2012*).

2) Efek Terapeutik Obat pada Janin

Efek terapeutik pengobatan yang diberikan pada wanita hamil berdasarkan resep yang jelas untuk perawatan janin sudah meningkat pada penelitian meskipun mekanismenya belum diketahui secara jelas. Contoh pertama adalah kortikosteroid dimanfaatkan untuk pematangan paru janin ketika terjadi persalinan bayi prematur (*Katzung, et al., 2012*).

3) Efek Toksik Obat pada Janin yang Dapat Diperkirakan

Akibat mengkonsumsi opioid oleh ibu, dapat menimbulkan efek berbahaya terhadap janin dan bayi yang baru lahir. Hal

tersebut bisa berakibat sebagai sindrom lucut neonatus (*neonatal withdrawal syndrome*) setelah lahir. Salah satu toksisitas janin yang kurang populer yaitu toksisitas yang disebabkan oleh penggunaan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi) yang bisa mengakibatkan rusaknya ginjal pada janin secara permanen. Setelah pubertas, janin perempuan yang terpapar dietilstilbesterol berefek besar menderita *adrenokarsinoma vagina* merupakan efek toksik pada janin yang muncul belakangan (*Katzung, et al., 2012*).

4) Kerja Obat Teratogen

Pemakaian obat selama siklus pertumbuhan janin bisa mengubah struktur janin seiring berjalannya waktu. *Teratogenik* adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan pertumbuhan janin abnormal baik dalam aspek struktural maupun fungsional (*Katzung, et al., 2012*). Mekanisme terjadinya dan pembagian obat yang bersifat teratogen bisa diakibatkan karena sejumlah faktor berikut: 1) obat bisa langsung berefek terhadap jaringan ibu dengan pengaruh tidak langsung terhadap jaringan janin; 2) obat bisa mengganggu mengalirnya nutrisi atau oksigen melewati plasenta sampai berefek pada jaringan janin, 3) obat bisa berefek langsung terhadap proses diferensiasi pada jaringan janin yang sedang tumbuh (*Katzung, et al., 2012*).

d. Penggunaan dan keamanan obat pada ibu hamil, melahirkan dan menyusui

Berdasarkan *Katzung, et al., (2012)*, daftar kategori keamanan obat pada kehamilan yang telah diklasifikasikan oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) yaitu:

- 1) Kategori A, studi terkontrol mengacu terhadap wanita yang tidak menunjukkan adanya risiko terhadap janin pada kehamilannya, tidak menunjukkan tanda-tanda risiko di trimester pertama dan trimester-trimester selanjutnya, serta mempunyai kemungkinan yang rendah jika berbahaya terhadap janin (FDA, 2014).

- 2) Kategori B, mengacu pada penelitian sistem reproduksi hewan uji yang tidak mengidentifikasi risiko apapun pada janin, akan tetapi penelitian pada sistem reproduksi hewan uji mengidentifikasi efek samping (kecuali menurunkan kesuburan) yang tidak dikonfirmasi oleh penelitian terkontrol terhadap wanita hamil trimester 1 (serta tidak menunjukkan adanya risiko pada trimester-trimester selanjutnya). Contohnya yaitu asam traneksamat (*Carl P. Weiner, MD, MBA, 2019; FDA, 2014*).
- 3) Kategori C, adalah penelitian terhadap hewan uji yang memperlihatkan terdapat efek terhadap janin (seperti teratogen, embriosidal/ kondisi yang lain) serta belum ada penelitian kontrol terhadap wanita hamil/ belum ada penelitian terkontrol terhadap wanita hamil dan hewan uji. Obat diberikan apabila fungsi utamanya lebih besar daripada dampak negatifnya terhadap janin. Contoh obat: Methylergometrine, Phytonadione (*Carl P. Weiner, MD, MBA, 2019; FDA, 2014*).
- 4) Kategori D, diperoleh korelasi positif terhadap risiko pada janin. Meskipun terdapat risiko, fungsi penggunaan obat ini pada wanita hamil mungkin bisa ditoleransi (contohnya apabila obat tersebut dibutuhkan dalam keadaan darurat). (*Carl P. Weiner, MD, MBA, 2019; FDA, 2014*).
- 5) Kategori X, yaitu studi yang mengidentifikasi adanya kelainan janin atau bukti risiko pada janin kepada hewan coba atau manusia pada pengalaman terhadap manusia atau keduanya, dengan risiko pemberian obat pada wanita hamil secara signifikan lebih tinggi daripada keuntungan yang diperlukan. Obat yang dimaksud merupakan kontraindikasi bagi wanita yang sedang atau kemungkinan menjadi hamil. Sistem FDA untuk potensi teratogenik ini merupakan suatu upaya untuk mengurangi risiko teratogenik dari A (aman) hingga X (jelas menimbulkan risiko teratogenik pada manusia). Sistem ini dikritik karena dianggap tidak akurat dan tidak praktis (*Katzung et al.,*

2012). Pada bulan maret 2014 FDA mempublikasikan *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling* atau yang disebut *Pregnancy and Lactation Labelling Rule (PLLR)* yang akan menggantikan dan menghilangkan kategori huruf keamanan obat dalam kehamilan yaitu A, B, C, D, dan X. Contoh obat yaitu: Oxytocin, Misoprostol (Carl P. Weiner, MD, MBA, 2019; FDA, 2014).

2. Operasi bedah caesar

a. Definisi operasi bedah caesar

Operasi bedah caesar adalah prosedur yang digunakan untuk mengeluarkan janin melalui rahim pada perut. Sebagai rencana cadangan, bedah caesar dilakukan jika kondisi persalinan normal tidak memungkinkan untuk melahirkan di jalan lahir. Ketika menghadapi kehamilan berisiko tinggi, operasi bedah caesar dapat dilakukan dalam keadaan darurat maupun terencana (Tampa'i et al., 2020).

b. Indikasi operasi bedah Caesar

Ada indikasi medis dan non medis untuk operasi caesar. Indikasi medis ditentukan oleh kondisi masing-masing pasien. Hal ini ditentukan oleh hasil tes dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Bila hasil evaluasi menunjukkan perlunya operasi caesar, maka akan dilakukan penanganan yang cepat dan akurat. Operasi caesar merupakan pilihan terakhir setelah mengamati berbagai prosedur medis sehubungan dengan keselamatan ibu dan janin. Di sisi lain, indikasi non medis biasanya dipilih oleh orang tua berdasarkan faktor sosial. Tidak sedikit ibu hamil yang menjalani operasi caesar karena faktor pemikiran, psikis, keyakinan dan keinginan, serta faktor ekonomi. Operasi caesar biasanya diinginkan oleh ibu atau anggota keluarga lain yang mempunyai keadaan ekonomi yang stabil. Hal ini dilakukan karena selama proses

persalinan pervaginal terdapat rasa takut dan nyeri bagi ibu (Subekti, 2018).

3. Antihemoragik

a. Antihemoragik Secara Umum

Antihemoragik juga dikenal sebagai hemostatik adalah zat atau obat yang digunakan untuk menghentikan perdarahan. Obat-obat ini diperlukan untuk mengatasi perdarahan yang meliputi daerah luas. Pemilihan obat hendaknya dilakukan secara tepat sesuai dengan patogenesis perdarahan (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

b. Penggolongan Antihemoragik

1) Antihemoragik Lokal

a) Antihemoragik Serap

Antihemoragik serap juga dikenal sebagai *absorbable hemorrhagic* menghentikan perdarahan dengan membentuk suatu bekuan buatan yang mempermudah pembekuan bila diletakkan langsung pada permukaan yang berdarah. Dengan adanya kontak pada permukaan asing, trombosit akan pecah dan membebaskan faktor yang memulai proses pembekuan darah. Antihemoragik golongan ini berguna untuk mengatasi perdarahan yang berasal dari pembuluh darah kecil, yang termasuk kelompok ini antara lain spons gelatin, oksisel (selulosa oksida) dan busa fibrin insani (*human fibrin foam*) (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

b) Astringen

Zat ini bekerja secara lokal dengan cara mengendapkan protein darah sehingga perdarahan dapat dihentikan. Dilihat dari cara penggunaannya, zat ini disebut juga *styptic*. Yang termasuk kelompok ini antara lain feri klorida, nitras argenti, asam tanat. Kelompok ini digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler,

namun kurang efektif jika dibandingkan dengan vasokonstriktor lokal (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

c) Koagulan

Obat kelompok ini pada penggunaan lokal menimbulkan hemostasis dengan dua cara: dengan mempercepat konversi protrombin menjadi trombin dan dengan menggumpalkan fibrinogen secara langsung (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

d) Vasokonstriktor

Epinefrin dan norepinefrin yang merupakan zat berefek vasokonstriksi, dapat digunakan untuk menghentikan perdarahan kapiler permukaan tertentu. Vasopresin yang diproduksi oleh hipofisis, telah digunakan untuk mengatasi perdarahan pasca-bedah persalinan, namun ada banyak efek samping dan penggunaannya telah ditinggalkan. Namun, perkembangan terakhir menunjukkan kemungkinan untuk menggunakannya kembali jika disuntikkan langsung ke dalam rahim untuk mengurangi perdarahan yang berlebihan selama prosedur operasi korektif ginekologik (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

2) Antihemoragik Sistemik

★ a) Faktor Antihemofilik (Faktor VIII) dan Faktor Antihemofilik Kriopresipitasi

Kedua zat tersebut bermanfaat untuk mengurangi atau mengatasi perdarahan pada pasien hemofilia A (kekurangan faktor VIII yang diturunkan) dan pada pasien yang darahnya mengandung penghambat faktor VIII (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

b) Kompleks Faktor IX

Sediaan ini mengandung faktor II, VII, IX dan X, serta sejumlah plasma rendah protein lainnya. Ini digunakan untuk mengobati hemofilia B, atau jika diperlukan faktor-faktor yang

terdapat dalam sediaan tersebut diperlukan untuk mencegah perdarahan. Namun karena kemungkinan timbulnya hepatitis, sediaan ini tidak boleh diberikan kepada pasien non-hemofilia (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

c) Desmopresin

Desmopresin merupakan vasopresin sintetik yang dapat meningkatkan kadar faktor VIII dan vWf untuk sementara. Obat ini diindikasikan untuk hemostatik jangka pendek pada pasien dengan defisiensi faktor VIII yang ringan sampai sedang dan pada pasien dengan penyakit *von Willebrand* tipe 1 (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

d) Fibrinogen

Sediaan ini hanya digunakan bila dapat ditentukan kadar fibrinogen dalam darah pasien dan daya pembekuan yang sebenarnya. Fibrinogen mungkin diberikan pada pasien sebagai plasma, *cryoprecipitate* faktor VIII, atau konsentrat faktor VIII (*lyophilized*) (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

e) Vitamin K

Sebagai hemostatik, vitamin K memerlukan waktu untuk dapat menimbulkan efek karena harus merangsang pembentukan faktor-faktor pembekuan darah terlebih dahulu (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

f) Asam Aminokaproat

Asam aminokaproat merupakan penghambat bersaing dari aktivator plasminogen dan plasmin. Plasmin sendiri mampu memecah fibrinogen, fibrin dan faktor pembekuan darah lainnya. Oleh karena itu, asam aminokaproat dapat membantu mengurangi perdarahan berat terkait fibrinolisis yang berlebihan (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

g) Asam Traneksamat

Obat ini merupakan analog dari asam aminokaproat, memiliki indikasi dan mekanisme kerja yang sama dengan asam aminokaproat, namun 10 kali lebih kuat dengan efek samping yang lebih ringan (Istiantoro, YH & Gan, VHS 2016).

4. *Drug Related Problems (DRPs)*

Drug related problems (DRPs) adalah serangkaian kondisi yang melibatkan pemberian obat yang menimbulkan efek samping baik secara langsung ataupun potensial yang dapat mempengaruhi terapi optimal pada pasien (Jamal et al., 2015; PCNE, 2020). DRPs sering terjadi melalui hal-hal berikut: indikasi butuh obat, obat tanpa indikasi, obat tidak tepat, dosis obat yang digunakan terlalu rendah atau berlebihan, dan adanya interaksi obat (Ahmad et al., 2014).

Identifikasi *Drug Related Problems* untuk kategori interaksi obat didasarkan pada frekuensi penggunaan obat dalam satu hari. Interaksi antara kedua obat terjadi apabila keduanya atau lebih saling berinteraksi sehingga memungkinkan adanya toksisitas dan mengubah efektifitasnya. *Drug Interaction Fact* dan *Drug Interaction Checker* (Medscape) dapat digunakan untuk memeriksa interaksi obat (Maharani et al., 2017).

Klasifikasi DRPs telah dikembangkan untuk mengatasi masalah DRPs dan digunakan dalam penelitian tentang jenis, prevalensi, dan kejadian DRPs serta sebagai indikator proses dalam studi eksperimental mengenai efektivitas pengobatan. Selain itu, hal ini penting untuk mendukung praktisi medis dalam mengumpulkan data DRPs yang akan digunakan dalam bidang kefarmasian. DRPs dikategorikan berdasarkan apa yang sebenarnya terjadi di lapangan, DRPs membandingkan antara masalah dan akar penyebabnya (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2017).

Menurut (Cipolle et al., 2012) potensi penyebab DRPs dapat diklasifikasikan ke dalam delapan kategori besar, yaitu sebagai berikut:

- a. Seorang pasien mempunyai kondisi medis yang memerlukan pengobatan, namun pasien tersebut tidak mendapat pengobatan atas indikasi tersebut.

- b. Pasien menerima obat yang mempunyai indikasi tidak tepat untuk kondisi medis pasien.
- c. Pasien mempunyai kondisi medis, namun menerima pengobatan yang tidak efektif, tidak aman, dan kontraindikasi dengan pasien.
- d. Pasien mempunyai kondisi medis dan mendapat obat yang benar, namun dosisnya tidak optimal.
- e. Pasien mempunyai kondisi medis dan mendapat obat yang benar, namun dosisnya lebih.
- f. Pasien mempunyai kondisi medis akibat efek samping obat yang diberikan
- g. Pasien mempunyai kondisi medis akibat interaksi antara obat dengan obat, obat dengan makanan, maupun obat dengan hasil laboratorium.
- h. Pasien mempunyai kondisi medis tertentu, namun tidak menerima obat yang diresepkan.

5. Profil Rumah Sakit

a. Definisi rumah sakit

Rumah Sakit merupakan pusat pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, maupun gawat darurat perorangan secara paripurna (Kemenkes RI, 2020).

b. Profil RSUD Cilacap

★ Rumah Sakit Umum Daerah Cilacap adalah salah satu Rumah Sakit tipe B dengan status akreditasi paripurna di daerah Kabupaten Cilacap, Jawa Tengah milik pemerintah yang mulai dirintis pada tahun 1946 secara resmi dituangkan dalam UU No. 17 th 1950 tentang pengembangan kota-kota kecil di provinsi Jawa Tengah. Rumah Sakit ini mempunyai total jumlah dokter keseluruhan sebanyak 60 orang dengan 2 dokter spesialis kandungan. Fasilitas rawat inap yang dimiliki antara lain kelas VIP, kelas I, II, dan III, dengan ICU/PICU/NICU/ICCU/IGD, dan tempat tidur pasien covid dengan total jumlah *bed* keseluruhan yaitu sebanyak 281 buah.

C. Kerangka Konsep

