

Physiological Changes in the Mother During Pregnancy that Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic of Drug: Literature Review

Jesviekha Ardriani Maulana^{1*}, Jesy Fatimah²

Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Universitas Indonesia Maju

Corresponding Author: Jesviekha Ardriani Maulana JesviekhaArd@gmail.com

ARTICLE INFO

Keywords: Physiological Changes, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pregnancy

Received : 05, May

Revised : 10, June

Accepted: 15, July

©2023 Maulana, Fatimah: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRACT

Physiological changes occurring during pregnancy can affect drug pharmacodynamics and pharmacokinetics, leading to decreased or increased drug disposition. This research uses a systematic review method or literature review. The analysis was carried out by collecting data that met the requirements and filtering based on the suitability of the article title with the research objectives to obtain relevant articles after going through the filtering stage to data extraction. The results showed that physiological changes in pregnancy induce major changes in the pharmacokinetic properties of many drugs. These changes affect the distribution, absorption, metabolism, and excretion of drugs, and thus may affect their pharmacodynamic properties during pregnancy.

Perubahan Fisiologis Ibu Selama Kehamilan yang Berdampak pada Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat : *Literature Review*

Jesviekha Ardriani Maulana^{1*}, Jesy Fatimah²

Program Studi Sarjana Terapan Kebidanan Universitas Indonesia Maju

Corresponding Author: Jesviekha Ardriani Maulana JesviekhaArd@gmail.com

ARTICLE INFO

Kata Kunci: Perubahan Fisiologis, Farmakokinetika, Farmakodinamika, Kehamilan

Received : 05, May

Revised : 10, June

Accepted: 15, July

©2023 Maulana, Fatimah: This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



ABSTRAK

Perubahan fisiologis terjadi selama kehamilan dapat mempengaruhi farmakodinamik obat dan farmakokinetik, yang menyebabkan penurunan atau peningkatan disposisi obat. Penelitian ini menggunakan metode tinjauan sistematis atau studi pustaka (*Literature review*). Analisis dilakukan dengan mengumpulkan data yang sesuai dengan persyaratan dan menyaring berdasarkan kesesuaian judul artikel dengan tujuan penelitian untuk mendapatkan artikel yang relevan setelah melalui tahap penyaringan hingga ekstraksi data. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Perubahan fisiologis pada kehamilan menginduksi perubahan besar pada sifat farmakokinetik dari banyak obat. Perubahan ini mempengaruhi distribusi, penyerapan, metabolisme, dan ekskresi obat, dan dengan demikian dapat mempengaruhi sifat farmakodinamiknya selama kehamilan.

PENDAHULUAN

Kehamilan adalah situasi yang membahagiakan. Namun, bagi sebagian wanita, pengalaman kehamilan tidak menyenangkan dan berat karena ketidakmampuan ibu untuk menyesuaikan diri. Kehamilan dianggap sebagai peristiwa dimana ibu mudah stres karena adanya perubahan adaptasi selama kehamilan.. Masa kehamilan ini terbagi menjadi 3 periode yaitu Trimester pertama, trimester kedua dan trimester ketiga. Ketiga fase ini tentunya seorang wanita mengalami perubahan psikologis, dan fisiologis yang berbeda. Perubahan dalam sistem reproduksi, termasuk rahim, ovarium, vagina, leher rahim, dan payudara. Berbagai sistem lain, termasuk sistem saraf, sistem endokrin, sistem integumen, sistem peredaran darah, sistem pernapasan, dan sistem pencernaan, juga mengalami perubahan.

Pada trimester pertama kehamilan adalah masa adaptasi psikologis karena calon ibu berusaha menerima kehamilannya dan kadar hormon progesteron dan estrogen dalam tubuhnya meningkat. Banyak ibu hamil mengalami perubahan mood, keputusan, kecemasan akibat perubahan fisik akibat kehamilan. Selama trimester kedua, ibu merasa mulai sehat, biasanya ibu lebih percaya diri. Trimester ketiga adalah masa tunggu, yaitu masa persiapan persalinan. Pada fase ini biasanya ibu lebih banyak membutuhkan support lebih dari suami dan keluarga.

Pada trimester pertama, ibu akan merasakan masalah mual dan muntah pada awal kehamilan, dan biasanya sering terjadi dipagi hari. Dimuali dari setelah hari pertama menstruasi. Mayoritas ibu hamil yang mengalami mual dan muntah menggunakan terapi farmakologis, artinya obat-obatan atau hanya diam saja dan menahan. Penggunaan farmakologi pada ibu hamil perlu mendapat perhatian dan tidak sembarang dosis dikonsumsi karena dapat membahayakan janin. Contoh teknik terapi nonfarmakologi untuk meredakan mual yaitu Hipnoterapi, akupresur, akupunktur, teknik relaksasi, dan terapi pelengkap lainnya

Farmakokinetik adalah proses yang dialami obat ketika masuk kedalam tubuh. Proses dalam tubuh terdiri dari Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Eksresi (ADME). Sedangkan Farmakodinamik adalah respon tubuh akibat obat yang diminum.

Beberapa perubahan fisiologis terjadi selama kehamilan menyebabkan penurunan atau peningkatan disposisi obat, kadang kala wanita hamil tetap sering menggunakan obat tanpa resep dokter. Data farmakokinetik, dan farmakodinamik, Untuk sebagian besar obat yang diminum selama kehamilan masih belum diketahui. Beberapa obat resep populer yang aman dan efektif bagi orang tidak hamil saat ini tidak digunakan pada wanita hamil. Memahami fisiologi kehamilan sangat penting untuk penelitian farmakologis, diperlukan untuk pemahaman yang lebih baik tentang pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologis, serta memberikan jawaban atas pertanyaan penting tentang efek obat pada wanita hamil dan bagaimana kehamilan mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik obat.

Berdasarkan hal di atas, maka penelitian ini memiliki tujuan untuk menganalisis perubahan fisiologis selama kehamilan yang berdampak pada farmakokinetik dan farmakodinamik obat melalui *literatur review*.

METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan sistematis atau studi pustaka (*literatur review*), melalui *Google Scholar*, *Science Direct*, *Springerlink all journal*, *NCBI* dan *Elsivier*. Kriteria inklusinya yaitu artikel yang dapat diakses secara *full text*, penelitian primer berjenis kuantitatif, dan penerbitan artikel antara tahun 2020-2023. Terdapat 6 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi untuk dianalisis/

Analisa Data

Analisis dilakukan dengan mengumpulkan data yang sesuai dengan persyaratan dan menyaring berdasarkan sesuai judul artikel dengan tujuan penelitian yang lebih relevan setelah melalui tahap penyaringan hingga ekstraksi data.

Tabel 1. Daftar Literatur yang Ditinjau

No.	Nama Peneliti	Judul Literatur	Metode	Hasil
1.	Eke., <i>etal.</i> (2023)	<i>Physsiologic Cahange During Prenancy and Impact on Small-Molecule Drugs, Biologic (Monoclonal Antibody) Dispotition, and response.</i>	Kuantitatif	Perubahan ini mempengaruhi proses penyerapan, distribusi, metabolismedan eliminasi obat (Farmakokinetik), dan bagaimana obat berinteraksi dengan biologis, termasuk mekanisme efek obat (Farmakodinamik) selama kehamilan, serta potensi toksisitas obat dan efek samping pada ibu dan janin
2.	Tegenge., <i>etal.</i> (2023)	<i>Pregnancy induced - pharmacokinetics change : a mechanistic- based approach.</i>	<i>Systematic jurnal</i>	Beberapa adaptasi fisiologi kehamilan, misalnya peningkatan volume plasma dan curah jantung, diperkirakan berdampak pada terapi antibodi farmakokinetik, efek lainnya.
3.	Shuster, , <i>et al.</i> (2020)	<i>Pharmacodynamics of metformin pregnant women with diabetes melitus and nonpregnant women with type 2 diabetes melitus.</i>	Studi klinis	Metformin secara signifikan meningkatkan sensitivitas insulin (51%) serta indeks disposisi (97%) dan penurunan konsentrasi glukosa puncak tes toleransi makanan campuran (8%) pada wanita dengan diabetes melitus gestasional setelah penyesuaian untuk efek tergantung usia kehamilan, namun pada wanita dengan T2Dm metformin hanya mempengaruhi konsentrasi glukosa puncak signifikan (22%) dan tidak berpengaruh pada

				parameter lainnya.
4.	Krzyanski., et al. (2031)	<i>Minimal physiologically-based hyrid model of phatmacokinetics in prenanct women : Application to antenatal corticostiroids.</i>	Studi klinis	Volume plasma telah meningkat sekitar 50% pada saat persalinan cukup bulan. Kehamilan dikaitkan dengan konsentrasi obat puncak dan kondisi mapan yang lebih rendah jika dosis dibiarkan tidak berubah karena peningkatan volume distribusi obat yang larut dalam air.
5.	Coppola., etal (2021)	<i>Pharmacokinetics data in pregnancy : a review of avaible literature data and important considerations in collecting clinical data. Frontiers in Medicine.</i>	Studi klinis	Lebih dari 80% wanita mengonsumsi setidaknya satu obat selama kehamilandi inggris dilaporkan dipengaruhi oleh polifarmasi (mengonsumsi dua atau lebih obat resep pada waktu yang sama) dan hal tersebut dampak perubahan fisiologis terkait kehamilan pada paparan sistemik obat- obatan.
6.	Pinherio.,e t al (2020)	<i>Drugs in pregnancy pharmacologic and physiologic changer tht affect clinical care.</i>	Studi klinis	Banyak perubahan fisiologis dasar yang terjadi selama kehamilan berdampak pada penyerapan, distribusi, dan klirens obat. Transporter plasenta memainkan peran dinamis utama dalam menentukan paparan obat pada janin.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Perubahan fisiologis pada ibu hamil dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Keamanan obat sering diekstrapolasi dari hewan, yang semakin menambah ketidakpastiannya. wanita hamil jarang diikutsertakan dalam uji coba obat klinis, sementara dosis, rejimen, dan efek samping sering diekstrapolasi dari penelitian dilakukan pada wanita tidak hamil.

Keputusan adanya manfaat dan resiko yang ditimbulkan dalam penggunaan obat tergantung pada informasi efek obat pada kehamilan, yaitu kemampuan obat untuk menjaga kesehatan ibu selama kehamilan. Namun, kurangnya informasi ilmiah untuk mendukung penggunaan obat yang aman dan optimal dalam kehamilan masih terbatas, dan data yang tersedia untuk memberi tahu ibu hamil tentang keamanan dosis yang tepat dan kemanjuran obat dianggap belum memadai.

Berdasarkan 6 artikel yang telah dikaji, didapatkan bahwa kehamilan menghasilkan beberapa perubahan fisiologis dan anatomi yang luas. Perubahan fisiologis yang mempengaruhi kardiovaskular, sistem pernapasan, ginjal, gastrointestinal, dan hematologi dapat secara signifikan mengubah profil farmakokinetik dan/atau farmakodinamik obat yang digunakan dalam

kehamilan. Secara khusus, perubahan fisiologis selama kehamilan dapat mengubah bioavailabilitas, distribusi, dan banyak obat.

Perubahan Koagulasi

Perubahan fisiologis yang terkait dengan kehamilan, resiko hiperkoagulasibilitas meningkat (5-10 x) dibandingkan dengan tingkat tidak hamil, berlanjut hingga 6-12 minggu pasca persalinan . Risiko trombotik berlanjut (walaupun minimal) hingga sekitar 6 bulan pascapersalinan. Hiperkoagulasi selama kehamilan merupakan akibat langsung dari peningkatan kadar fibrinogen dan kuantitas faktor pembekuan. Misalnya, faktor VIII, IX, dan X meningkat selama kehamilan hingga persentase 50% lebih banyak fibrinogen diproduksi, sedangkan aktivitas fibrinolitik berkurang. Protein S dan konsentrasi antitrombin (fraksi bebas dan total) serta penurunan aktivitas fungsional, menggeser keseimbangan mendukung trombotik.

Sistem Kardiovaskular

Penelitian yang dilakukan oleh Tegenge (2023) memberikan hasil bahwa beberapa adaptasi fisiologis kehamilan, misalnya peningkatan volume plasma dan curah jantung, diperkirakan berdampak pada terapi antibodi farmakokinetik, efek lainnya. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Eke., *et al* (2023) menyebutkan bahwa curah jantung meningkat dengan cepat selama trimester pertama dan mencapai puncak antara 30% dan 50% lebih tinggi dari nilai awalnya pada 24 minggu kehamilan. Selain itu, di atas level dasar, ukuran ventrikel kiri, volume diastolik akhir, dan volume sekuncup semuanya meningkat. Semua perubahan peredaran darah yang terjadi selama kehamilan dapat menyebabkan masalah umum termasuk jantung berdebar, sesak napas ringan saat berolahraga, dan pingsan. Oleh karena itu, penting untuk menginterpretasikan perubahan ini termasuk perubahan elektrokardiografi dengan kehati-hatian selama kehamilan.

Tabel 2. Perubahan Terkait Kardiovaskular Selama Kehamilan

Kovariat	Perubahan Terkait Kehamilan
Tekanan darah sistolik	Menurun sebesar 10% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Tekanan darah diastolik	Menurun sebesar 20% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Tekanan nadi	Menurun sebesar 10% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Detak jantung ibu	Meningkat 20% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Konsumsi oksigen ibu	Meningkat 30% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Curah jantung	Meningkat 50% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil
Volume pukulan	Meningkat 30% dibandingkan dengan tingkat sebelum hamil

Sistem Pernafasan

Kehamilan membawa perubahan anatomis dan fisiologis pada tubuh ibu untuk menampung dan menyediakan darah, nutrisi, dan oksigen yang cukup untuk janin yang sedang berkembang. Perubahan ini melibatkan banyak organ dan banyak sistem dan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Perubahan umum meliputi peningkatan volume plasma, penurunan jumlah trombosit, peningkatan kecenderungan koagulasi,

peningkatan curah jantung, penurunan resistensi vaskular sistemik (SVR) , peningkatan laju filtrasi glomerulus (GFR) , perubahan spektrum endokrin dan metabolisme nutrisi dan yang terpenting karena janin semi-alogenik, sistem kekebalan tubuh ibu mengalami perubahan besar selama kehamilan untuk menghindari gangguan kesehatan janin dan ibu. Respons imun wanita hamil berubah menjadi respons anti-inflamasi, ditandai dengan penurunan aktivitas sel-T dan sel pembunuh alami, peningkatan jumlah sel T regulator dan peningkatan kadar estrogen dan progesteron. Peningkatan kadar progesteron juga diduga menyebabkan penurunan tonus sfingter di esofagus bagian bawah, yang menempatkan wanita hamil pada peningkatan risiko pneumonia aspirasi. Semua perubahan ini, bersamaan dengan peningkatan eliminasi obat dan penurunan paparan obat total (terikat dan tidak terikat protein plasma) pada dosis tertentu selama kehamilan, secara signifikan meningkatkan morbiditas ibu dari penyakit pernapasan.

Kebutuhan oksigen wanita hamil meningkat sekitar 30% di atas garis dasar karena pertumbuhan rahim, peningkatan laju metabolisme ibu (yang meningkat sekitar 15%), dan peningkatan asupan janin. Karena ukuran rahim yang membesar, diafragma terangkat sekitar 3 sampai 4 cm. Akibatnya ibu hamil lebih mungkin mengalami hipoksia, hiperventilasi, dan dispnea. Rahim kembali ke ukuran normal sekitar 1-2 minggu setelah melahirkan.

Perubahan Pada Ginjal

Perubahan pada ginjal diakibatkan resistensi pembuluh darah uteroplasenta dan vasodilatasi yang lebih rendah, terjadi penurunan resistensi pembuluh darah sistemik selama kehamilan.

Perubahan pada ginjal, ureter, dan sistem urin terjadi selama kehamilan. Perubahan pada ginjal ini disebabkan oleh hormon progesteron dan estrogen, serta oleh pertumbuhan usus dan peningkatan volume darah. Karena penekanan kandung kemih yang disebabkan oleh turunnya kepala janin selama akhir kehamilan, frekuensi urin meningkat.

Perubahan Fisiologi gastrointestinal

Perubahan pada sistem pencernaan, termasuk peningkatan kadar estrogen ibu hamil yang dapat menyebabkan mual dan muntah. Peningkatan rasa lapar yang berhubungan dengan kehamilan yang disebabkan oleh hormon progesteron, yang mengarahkan otak untuk mengontrol penyimpanan keseimbangan energi.

Perubahan Fisiologi Hematologi

Tubuh wanita hamil mengalami perubahan selama kehamilan. Sistem hematologi merupakan salah satu perkembangan yang signifikan. Anemia pada ibu adalah hal yang umum terjadi. Penurunan kadar hemoglobin yang terjadi selama kehamilan biasa dikenal sebagai anemia fisiologis. Bahkan jika massa sel darah merah saja meningkat sekitar 25% pada akhir kehamilan, volume plasma darah meningkat sekitar 1250 ml (atau 45%) di atas normal, yang tetap menyebabkan penurunan konsentrasi Hb. Anemia selama kehamilan paling sering disebabkan oleh kekurangan zat besi, yang

menyebabkan banyak kasus. Tingkat hemoglobin di bawah 11 g/dl selama kehamilan dan 10 g/dl setelah melahirkan dianggap anemia oleh Organisasi Kesehatan Dunia. Di Indonesia ibu hamil lebih sering mengalami anemia 37,1%.

Dampak Fisiologi Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Perubahan fisiologis pada kehamilan menginduksi perubahan besar pada sifat farmakokinetik dari banyak obat. Perubahan ini mempengaruhi distribusi, penyerapan, metabolisme, dan ekskresi obat, dan dengan demikian dapat mempengaruhi sifat farmakodinamiknya selama kehamilan.

Bioavailabilitas (Penyerapan)

Bioavailabilitas obat oral selama kehamilan dapat dipengaruhi oleh sejumlah perubahan gastrointestinal. Sebelum persalinan dimulai, pengosongan lambung tidak berubah selama kehamilan, sehingga waktu yang diperlukan untuk efek obat oral juga tidak berubah. Penurunan pengosongan lambung disebabkan oleh ketidaknyamanan, kecemasan, atau penggunaan opioid (terutama opioid neuraksial) selama persalinan dapat menyebabkan penyerapan obat usus tertunda. Sebaliknya, jika suatu obat mengalami first-pass yang signifikan pada proses metabolisme, maka up-regulasi dalam aktivitas enzimatis akan mengurangi bioavailabilitas. Misalnya, induksi CYP2D6 pada kehamilan meningkatkan laju metabolisme metoprolol, menyebabkan 12% sampai 55% penurunan kadar plasma puncak dibandingkan dengan puncak pada wanita tidak hamil.

Penjelasan oleh penelitian Coppola., *et al* (2021) yaitu Peningkatan aliran darah juga meningkatkan penyerapan inhalasi obat-obatan seperti anestesi dan pelepas otot. Peningkatan laju pernapasan dan aliran darah paru yang terjadi selama kehamilan memungkinkan penyerapan lebih cepat obat anestesi volatil selama kehamilan, yang mempersingkat waktu yang diperlukan untuk efek obat dimulai. Selain itu, sifat fisikokimia obat, durasi paparan, kelarutan lemak, ukuran molekul, pengikatan protein, dan transporter obat dapat mempengaruhi penyerapan obat. *Flip-flop* (penyerapan terbatas) kinetika (fenomena di mana tingkat penyerapan obat tertinggal tingkat eliminasi obat) telah dilaporkan selama kehamilan. Ketika kinetika flip-flop ada, pencapaian keadaan tunak obat akan tergantung pada laju penyerapan obat daripada laju eliminasi. Sebagai contoh, artesunat yang diberikan secara oral mengalami hidrolisis yang luas di perut, di mana ia diserap sebagai dihydroartemisinin. Dalam sebuah studi tentang farmakokinetik artesunate/dihydroartemisinin pada malaria falciparum akut selama kehamilan, 24 konsentrasi plasma artesunat yang diberikan secara oral 4 kali lebih rendah daripada plasma konsentrasi setelah pemberian intravena. Dibandingkan dengan pemberian oral, waktu paruh eliminasi terminalnya 3 kali lebih lama setelah pemberian intravena. Waktu paruh eliminasi terminal 3 kali lebih lama setelah pemberian oral disebabkan oleh kinetika flip-flop karena pembuangan artesunat dari plasma setelah pemberian oral ditentukan oleh tingkat penyerapannya.

Distribusi

Penelitian yang dilakukan oleh Krzyzanski, *et al.*(2023) memberikan hasil bahwa ukuran wanita jelas meningkat selama kehamilan. Orang yang lebih besar membutuhkan dosis obat yang lebih besar. Karena fakta bahwa ibu hamil lebih besar daripada wanita yang tidak hamil, mereka biasanya memerlukan dosis obat yang lebih tinggi. Pada trimester pertama kehamilan, jumlah cairan intravaskular ibu mulai meningkat akibat peningkatan hormon renin-angiotensin-aldosteron, yang mendorong penyerapan natrium dan retensi air. Penurunan kandungan protein plasma ibu berkorelasi dengan peningkatan volume plasma. Volume plasma telah meningkat sekitar 50% pada saat persalinan cukup bulan. Kehamilan dapat dikaitkan dengan konsentrasi obat puncak dan kondisi mapan yang lebih rendah jika dosis dibiarkan tidak berubah karena peningkatan volume plasma distribusi untuk obat yang larut dalam air.

Hal ini sangat relevan untuk obat yang larut mudah dalam air dan sangat terikat protein. Pengurangan protein plasma meningkatkan fraksi bebas obat yang terikat protein tinggi seperti midazolam, digoksin, fenitoin, dan asam valproat.

Metabolisme

Aliran darah, fungsi hati dan ginjal sangat penting untuk metabolisme dan ekskresi obat. Pada kehamilan yang sehat, peningkatan curah jantung yang dimulai pada trimester pertama meningkatkan aliran darah ginjal. Pada trimester kedua, laju filtrasi glomerulus dan aliran darah ginjal meningkat sebesar 50%, dan terus meningkat selama tiga bulan setelah melahirkan. Fungsi ginjal dan hati diperlukan untuk metabolisme dan ekskresi obat.

Beberapa enzim metabolik, termasuk enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme kafein, mengalami penurunan aktivitas. Konsentrasi plasma kafein berlipat ganda selama trimester ketiga dibandingkan dengan jumlah setelah dosis tipikal (misalnya, secangkir kopi) pada wanita tidak hamil sebagai akibat dari penurunan aktivitas enzim hepatik metabolisme.

Ekskresi Obat

Rasio ekstraksi hati bervariasi dipengaruhi oleh perubahan aliran darah dan aktivitas enzim hati selama kehamilan. obat-obatan dengan rasio ekstraksi hati yang rendah biasanya dikendalikan oleh perubahan dalam pengikatan protein atau aktivitas enzim hati, sedangkan obat-obatan dengan rasio ekstraksi yang tinggi secara signifikan dipengaruhi oleh perubahan aliran darah hati. Pengikatan protein berkurang selama kehamilan, Perubahan ini berdampak pada metabolisme obat dan disposisi selama kehamilan.

Ginjal adalah organ utama untuk ekskresi obat, meskipun sistem empedu, hati, kulit, paru, dan feses terlibat dalam ekskresi obat. Proses utama di mana ginjal mengekskresikan perantara obat metabolik yang berbahaya termasuk GFR, sekresi tubular aktif, reabsorpsi tubular, dan metabolisme ginjal. GFR, aliran darah ginjal, dan aliran plasma ginjal semuanya meningkat

selama kehamilan, yang menghasilkan ekskresi sebagian besar obat dan metabolitnya.. Karena sebagian besar perubahan ginjal yang disebabkan oleh kehamilan biasa, konsentrasi darah dari banyak obat turun selama trimester kedua dan ketiga kehamilan. Untuk mencegah tingkat subterapeutik, banyak obat memerlukan penyesuaian dosis selama kehamilan.

Perubahan Farmakodinamik Terkait Kehamilan

Dosis obat yang lebih tinggi maupun lebih rendah mungkin diperlukan selama kehamilan karena kemungkinan perubahan mekanisme Farmakodinamik. Faktor farmakodinamik sangat penting untuk mengetahui berapa banyak obat yang bekerja dan respon terhadap tubuh selama kehamilan. Respon farmakodinamik dapat bervariasi tergantung pada perubahan yang terjadi selama kehamilan. Heparin adalah contoh obat dengan efek sederhana dan bertahap pada reseptor. Dosis dan pengawasan heparin selama kehamilan untuk ibu hamil secara signifikan dipengaruhi oleh hasil penelitian terdahulu. Efek dari sifat farmodinamik pada kehamilan saat ini tidak diketahui, dan membutuhkan data yang banyak sangat dibutuhkan.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Donge (2019) respon farmakodinamik terhadap metformin pada ibu hamil yang terkena diabetes mellitus, dengan wanita tidak hamil dengan diabetes mellitus didapatkan hasil respon pengobatan metformin yang berbeda. Dengan paparan metformin serupa, wanita dengan kehamilan diabetes mellitus memiliki peningkatan yang lebih besar dalam indeks disposisi keseluruhan dengan pengobatan metformin dibandingkan wanita tidak hamil.

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Perubahan fisiologis yang berbeda akibat kehamilan mempengaruhi bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan. Analisis farmakokinetik menyeluruh harus dilakukan pada semua obat yang sering digunakan selama kehamilan. Tidak banyak informasi yang tersedia untuk membantu dokter memutuskan apakah manfaat membenarkan bahaya ketika menggunakan obat yang belum diselidiki secara menyeluruh. Pertimbangan penting harus diberikan untuk memperoleh informed consent, mendokumentasikan karakteristik pasien, mendokumentasikan dosis dan interval obat, mengukur kadar obat dalam plasma, dan menerbitkan pengalaman sebagai laporan kasus ketika dokter memilih untuk memberikan obat yang belum dipelajari secara menyeluruh dalam kehamilan.

Perubahan fisiologis dan anatomi yang mendalam terjadi di hampir setiap sistem organ selama kehamilan dan memiliki konsekuensi yang signifikan pada sifat farmakokinetik dan farmakodinamik dari berbagai obat bila digunakan oleh wanita hamil. Data tentang implikasi dari perubahan ini

Maulana, Fatimah

pada berbagai agen terapeutik masih kurang, dan penelitian di masa depan sangat dibutuhkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansari, J., Carvalho, B., Shafer, S. L., & Flood, P. (2016). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesthesia & Analgesia*, 122(3), 786-804.
- Asri, R. C., & Annisa, S. E. (2023). Prevalensi Kelainan Kulit pada Masa Kehamilan. *INSOLOGI: Jurnal Sains dan Teknologi*, 2(3), 633-642.
- Coppola, P., Kerwash, E., Nooney, J., Omran, A., & Cole, S. (2022). Pharmacokinetic data in pregnancy: a review of available literature data and important considerations in collecting clinical data. *Frontiers in Medicine*, 9, 940644.
- Costantine, M. M. (2014). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in pharmacology*, 5, 65.
- Darakjian, L. I., & Kaddoumi, A. (2019). Physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for caffeine disposition in pregnancy. *Molecular pharmaceutics*, 16(3), 1340-1349.
- Eke, A. C., Gebreyohannes, R. D., Fernandes, M. F. S., & Pillai, V. C. (2023). Physiologic Changes During Pregnancy and Impact on Small-Molecule Drugs, Biologic (Monoclonal Antibody) Disposition, and Response. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 63, S34-S50.
- Febriati, L. D., & Zakiyah, Z. (2022). Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Adaptasi Perubahan Psikologi Pada Ibu Hamil. *Jurnal Kebidanan Indonesia*, 13(1).
- I., Irawan, M. P., & Azhari, S. F. (2021). Gambaran Leukosit pada Sedimen Urine Ibu Hamil. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(3), 541-548.
- Kazma, J. M., van den Anker, J., Allegaert, K., Dallmann, A., & Ahmadzia, H. K. (2020). Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 47(4), 271-285.
- Lestari, L. (2023). Pemeriksaan Hemoglobin Dan Pemberian Tablet Fe Pada Ibu Hamil Tm Iii Di Puskesmas Teluk Bogam. *Pengabdian Masyarakat*, 1(2), 18-21.
- Mardliyana, N. E., & Rullyansyah, S. (2022). *Farmakologi Kebidanan*. Rena Cipta Mandiri.
- Paleari, R., Vidali, M., Ceriotti, F., Pintaudi, B., De Angelis, M. L., Vitacolonna, E., ... & Mosca, A. (2023). Reference intervals for glycated albumin

during physiological pregnancy of Europid women: Evidences from a prospective observational study. *Clinica Chimica Acta*, 541, 117246.

Pratama, T. P. I. R. N., & Indriastuti, N. A. (2023). Efektivitas Prenatal Yoga Untuk Mengurangi Nyeri Punggung Pada Ibu Hamil Trimester III. *DIAGNOSA: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Keperawatan*, 1(2), 112-121.

Shuster, Diana L., Laura M. Shireman, Xiaosu Ma, Danny D. Shen, Shannon K. Flood Nichols, Mahmoud S. Ahmed, Shannon Clark et al. "Pharmacodynamics of metformin in pregnant women with gestational diabetes mellitus and nonpregnant women with type 2 diabetes mellitus." *The Journal of Clinical Pharmacology* 60, no. 4 (2020): 540-549

Uyun, Y., Apsari, R. K. F., & Suharso, P. H. Manajemen Anestesi Pada Seksio Sesarea Pada Pasien Covid-19 Derajat Berat. *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 8(3), 9-17.

W Witari, N. N. D., & Dewianti, N. M. (2019). Perbedaan Pengetahuan Ibu Hamil Trimester I Setelah Diberikan Self Management Education Menghadapi Emesis Gravidarum Di BPM Wilayah Kerja Puskesmas IV Denpasar Selatan: *Differences Knowledge Of Pregnant Women In First Trimester After Being Given Self Management Education Facing Emesis Gravidarum At Private Practice Midwives Puskesmas Iv Denpasar Selatan. Bali Medika Jurnal*, 6(2), 198-204. http://www.journal.ppnijateng.org/index.php/j_ikj/article/view/1054

Wuysang, A. D., & Hammado, N. (2022). Tatalaksana Nyeri Kanker Pada Kehamilan.