



Artikel Penelitian

EFEKTIVITAS NIFEDIPIN SEBAGAI TOKOLITIK DALAM PERSALINAN PREMATUR***EFFECTIVENESS OF NIFEDIPINE AS TOCOLYTIC IN PREMATURE LABOR******Dhea Mutiara Karmelita^a****^a Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro, No.1, Bandar Lampung, 35125, Indonesia***Histori Artikel**Diterima:
17 Desember 2019Revisi:
31 Desember 2019

Terbit:

A B S T R A K

Kelahiran prematur menjadi masalah global di berbagai negara dengan laporan angka kelahiran prematur yang cukup tinggi. Kontraksi uterus merupakan gejala dan tanda utama persalinan prematur. Usaha pencegahan persalinan prematur dilakukan untuk meningkatkan kemungkinan bayi yang baru lahir untuk hidup dengan meminimalkan komplikasi yang mungkin terjadi apabila bayi tersebut lahir dalam kondisi prematur. Cara untuk menunda yaitu dengan istirahat, hidrasi, dan intervensi farmakologis. Salah satu cara intervensi farmakologis untuk menghambat kontraksi uterus adalah dengan menggunakan obat tokolitik yang memiliki efek untuk memperpanjang kehamilan dan menunda persalinan. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya nifedipin memberi harapan dalam memperoleh obat yang cukup potensial dalam menghambat terjadinya kontraksi dan nyeri pada uterus kontraktile, sehingga penting untuk mengetahui efektivitas farmakologi nifedipin sebagai tokolitik pada ibu hamil yang mengalami uterus kontraktile.

Kata KunciNifedipin, Tokolitik,
Kontraktile uterus**A B S T R A C T**

Premature birth is a global problem in many countries with reports of preterm birth rates that are quite high. Uterine contractions are the main symptoms and signs of preterm labor. Attempts to debate premature labor are carried out to increase the expenditure of newborns to live with the coverage that may occur when the baby is born in a premature condition. The way to replace is rest, hydration, and pharmacological intervention. One way of pharmacological intervention to prevent uterine contractions is to use tocolytic drugs which have the effect of increasing pregnancy and allowing labor. Based on previous studies nifedipine gives hope in obtaining a drug that is quite potential in overcoming contractions and treatment of the contractile uterus, it is very important to study the pharmacological agriculture of nifedipine as a tocolytic in pregnant women using contractile uterus.

Korespondensi

Tel. 081369772642

Email:
dheara4851@gmail.com

PENDAHULUAN

Kelahiran prematur merupakan masalah global yang terjadi dalam berbagai negara di dunia. Di negara yang berpenghasilan rendah terdapat data bahwa 12% bayi dilahirkan prematur dan data lainnya di negara yang berpenghasilan tinggi kelahiran bayi prematur mencapai angka 9%. Terdapat sepuluh negara dengan kasus persalinan prematur tertinggi yaitu India, China, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Amerika Serikat, Bangladesh, Filipina, Republik Kongo, dan Brazil. Menurut WHO, angka kelahiran prematur di Indonesia termasuk dalam 10 negara tertinggi di dunia yaitu 15,5%.^{1,2}

Kontraksi uterus merupakan gejala dan tanda utama yang sering terjadi dalam persalinan prematur. Persalinan prematur didefinisikan sebagai persalinan yang terjadi antara usia kehamilan 20 minggu sampai kurang dari 37 minggu.³

Berbagai masalah dapat ditimbulkan oleh kelahiran prematur. Bayi prematur mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan. Masalah lain yang dapat timbul akibat kelahiran prematur adalah masalah perkembangan neurologi yang bervariasi dari gangguan neurologis berat, seperti kebutaan, gangguan penglihatan, dan tuli. Hal ini dapat mengakibatkan rendahnya kualitas sumber daya manusia di masa yang akan datang.^{2,4}

Usaha pencegahan dan penatalaksanaan persalinan preterm dilakukan untuk meningkatkan kemungkinan hidup bayi baru lahir dengan meminimalkan komplikasi yang mungkin terjadi. Penatalaksanaan yang dilakukan meliputi istirahat, hidrasi, intervensi

farmakologis, dan kombinasi ketiganya. Salah satu cara untuk menghambat tanda persalinan premature yaitu dengan menghambat kontraksi uterus dengan cara farmakologis yaitu dengan menggunakan tokolitik yang bertujuan untuk memperpanjang kehamilan dan menunda persalinan. Agen tokolitik diberikan untuk menghentikan kontraksi uterus selama masa akut. Persalinan Menurut Protocols Tocolytic 2011, tokolitik merupakan agen farmakologis dan terapi yang digunakan dalam mencegah kelahiran prematur, merelaksasi endometrium uterus dan menghambat kontraksi uterus sehingga dapat memperpanjang masa kehamilan dan mengurangi komplikasi neonatal. Tokolitik beraksi melalui berbagai mekanisme untuk menurunkan availabilitas ion kalsium intraseluler yang akan menghambat interaksi aktin myosin.^{2,4}

Salah satu obat yang digunakan sebagai tokolitik adalah Nifedipine dengan dosis 5-10 mg. Nifedipine dapat diberikan sublingual setiap 15-20 menit dalam 3 dosis, dan 10-20 mg yang dapat diberikan melalui oral selama 4-6 jam untuk persalinan premature yang diberikan bersamaan dengan kortikosteroid. Manfaat kortikosteroid antenatal adalah untuk pematangan paru janin, mencegah sindrom gangguan pernapasan, perdarahan intraventrikular dan kematian pada janin. Penggunaan nifedipin oral 10 atau 20 mg didukung secara kuat dengan bukti klinis dalam mengatasi persalinan preterm secara akut.^{5,6}

Efek samping nifedipin merupakan akibat vasodilatasi yang berlebih berupa pusing, mual, flushing, hipotensi, edema paru dan gagal jantung. Penurunan tekanan darah pada wanita

normotensi yang sedang diberi tokolitik pada umumnya terjadi tetapi asimtomatik dan secara klinik tampaknya tidak bermakna.⁶

Berdasarkan penelitian sebelumnya nifedipin memberi harapan dalam memperoleh obat yang cukup potensial dalam menghambat terjadinya kontraksi dan nyeri pada uterus kontraktile, sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas farmakologi nifedipin sebagai tokolitik pada ibu hamil yang mengalami uterus kontraktile.

METODE

Literature review ini ditulis dengan metode studi pustaka dengan mengambil data dan referensi dari berbagai buku dan jurnal ilmiah yang valid. Jurnal tersebut dicari melalui data dari PUBMED (NCBI), ResearchGate, Google scholar, dan Pharmaceutical Journal. Tanpa batasan waktu dan didapatkan beberapa artikel yang memenuhi kriteria kemudian disusun dalam literature review ini.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Nevi Sulvita pada tahun 2018 di RSIA Sitti Khadijah I Makassar, dengan desain penelitian observasional longitudinal. Pada penelitian ini populasi merupakan pasien ibu hamil 20-37 minggu yang mengalami uterus kontraktile, pasien ibu hamil dengan tekanan darah normal, pasien yang tidak mengkonsumsi obat antihipertensi dan obat-obatan yang mempengaruhi efek obat nifedipin. Penilaian efektifitas terapi tokolitik akan dinilai dengan keberhasilan menunda persalinan selama 2x24 jam. Jika tokolitik berhasil, pasien dirawat sampai 1 hari bebas kontraksi. Dari penelitian

tersebut didapatkan hasil bahwa pada terapi I terjadi penurunan lama dan durasi kontraksi pada 7 pasien (70%), 2 pasien (20%) tidak mengalami perubahan kontraksi dan 1 pasien (1%) mengalami peningkatan pada durasi kontraksi. Sedangkan pada terapi II lama kontraksi dan durasi kontraksi telah hilang pada 4 pasien (40%) dan penurunan lama dan durasi kontraksi pada 6 orang pasien (60%). Pada terapi III tampak lama kontraksi dan durasi kontraksi hilang pada 8 pasien (80%), dan terdapat pada 2 pasien (20%) yang masih merasakan kontraksi. Pada terapi IV lama kontraksi dan durasi kontraksi telah hilang pada 9 orang pasien (90%) dan 1 pasien (10%) yang masih merasakan adanya kontraksi. Pada terapi V tampak lama kontraksi dan durasi kontraksi telah hilang sepenuhnya pada 10 pasien (100%). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian nifedipin sebagai tokolitik dapat menghilangkan kontraksi dalam waktu 2x24 jam adalah sebesar 100%.⁷

Pada table 2 di dapatkan hasil bahwa pada terapi 1 sampai 5 tidak menimbulkan efek samping pada seluruh pasien (100%).

Sedangkan pada terapi VI tampak 1 orang pasien (10%) mengalami efek samping yaitu sakit kepala. Terdapat penelitian lain yang meneliti tentang keberhasilan Nifedipin sebagai Tokolitik yang dilakukan oleh Iputu Eka, I Gusti Made, dan Bagus Komang pada tahun 2016 hingga Agustus 2017 di Instalasi Rawat Inap RSUP Sanglah Denpasar dengan kriteria inklusi 20-36 minggu, memperoleh terapi nifedipin, rawat inap di RSUP Sanglah pada periode April 2016-Agustus 2017 dan Hamil Tunggal didapatkan karakteristik subjek Total subyek dalam penelitian ini sejumlah 42 orang, namun

mengalami eksklusi sehingga yang terlibat dalam penelitian yaitu 34 orang. Mayoritas subyek berusia 20 sampai 34 tahun sejumlah 22 orang (64,7%), sedangkan sisanya sejumlah 8

orang (23,52%) berusia lebih dari 34 tahun saat proses kehamilan dan 4 orang (11,76%) berusia kurang dari 20 tahun.

Tabel 1. Pengaruh Pemberian Sebelum dan Sesudah Terapi Nifedipin Terhadap Kontraksi pada Pasien Uterus Kontraktil

Kontraksi (menit/detik)							
Pre Terapi		Post Terapihari I (3x10 mg/8 jam)					
		I		II		III	
Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)
3x10	15-20	2 x 10	15-20	1x10	15-20	1x10	10-15
2x10	20-25	2 x 10	10-15	0	0	0	0
3x10	20-25	3 x 10	15-20	2x10	15-20	0	0
2x10	10-15	2 x 10	15-20	0	0	0	0
2x10	15-20	2 x 10	15-20	0	0	0	0
2x10	15-20	2 x 10	15-20	1x10	10-15	0	0
2x10	15-20	2 x 10	15-20	1x10	10-15	0	0
3x10	15-20	2 x 10	20-25 2	1x10	10-15	1x10	20-25
3x10	20-25	3 x 10	15-20	0	0	0	0
3x10	20-25	2 x 10	15-20	1x10	10-15	0	0

Kontraksi (menit/detik)							
Pre Terapi		Post Terapihari I (3x10 mg/8 jam)					
		IV		V		VI	
Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)	Lama Kontraksi (menit)	Durasi (detik)
3x10	15-20	2 x 10	0	0	0	0	0
2x10	20-25	2 x 10	0	0	0	0	0
3x10	20-25	3 x 10	0	0	0	0	0
2x10	10-15	2 x 10	0	0	0	0	0
2x10	15-20	2 x 10	0	0	0	0	0
2x10	15-20	2 x 10	0	0	0	0	0
2x10	15-20	2 x 10	0	0	0	0	0
3x10	15-20	1 x 10	5-10	0	0	0	0
3x10	20-25	3 x 10	0	0	0	0	0
3x10	20-25	2 x 10	0	0	0	0	0

Berdasarkan paritas, sebagian besar paritas subyek adalah nullipara (61,76%), disusul multipara dan primipara masing-masing sejumlah 7 orang (20,58%) dan 6 orang (17,64%). Sebanyak 21 subyek (61,76%) tidak memiliki jarak kelahiran karena nullipara dan terdapat 4 orang yang memiliki jarak kelahiran

di bawah 2 tahun (20,58%). Sementara itu, jika dilihat dari pekerjaan, distribusi antara bekerja dan tidak bekerja sama besar (50%). Mayoritas subyek tidak anemia yaitu sejumlah 23 orang (67,64%) dan yang anemia hanya sejumlah 11 orang (32,36%).

Tabel 2. Efek samping Pemberian Terapi Nifedipin pada Pasien Uterus Kontraktil

Kasus	Post Terapihari I (3x10 mg/8 jam)		
	I	II	III
	Efek Samping	Efek Samping	Efek Samping
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-

Kasus	Post Terapihari I (3x10 mg/8 jam)		
	IV	V	VI
	Efek Samping	Efek Samping	Efek samping
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	-	-	-
8	-	-	Sakit Kepala
9	-	-	-
10	-	-	-

Berdasarkan riwayat abortus, jumlah subyek yang tidak pernah mengalami abortus lebih dominan yaitu terdapat 26 subyek (76,47%), sedangkan sisanya pernah mengalami abortus sejumlah 8 orang (23,52%). Dan didapatkan hasil keberhasilan terapi nifedipin sebagai tokolitik pada seluruh subyek menunjukkan 16 subyek (47,05%) yang berhasil,

sedangkan 18 subyek (52,94%) dinyatakan tidak berhasil. Keberhasilan terapi dilihat dari penggunaan nifedipin sebagai tokolitik, keberhasilan dalam hal tidak terjadinya kontraksi setelah pemberian nifedipin dalam waktu 2 x 24 jam atau tidak terjadinya persalinan premature.⁸

Tabel 3. Distribusi Keberhasilan Nifedipin sebagai Tokolitik Berdasarkan Karakteristik Subyek

Karakteristik Ibu	Berhasil		Tidak Berhasil		Total	
	N	%	N	%	N	%
Usia						
<20 tahun	1	25	3	75	4	100
20-34 tahun	13	59,09	9	40,9	22	100
>34 tahun	2	25	6	75	8	100
Paritas						
<i>Nullipara</i>	10	47,61	11	52,38	21	100
Primipara	3	50	3	50	6	100
Multipara	3	42,85	4	57,14	7	100
Jarak Kelahiran						
<i>Nullipara</i>	10	47,61	11	52,38	21	100
Kurang dari 2 tahun	2	50	2	50	4	100
Lebih dari 2 tahun	4	44,4	5	55,5	9	100
Pekerjaan						
Bekerja	11	64,7	6	35,2	17	100
Tidak Bekerja	5	29,41	12	70,58	17	100
Status Anemia						
Anemia	6	54,54	5	45,45	11	100
Todal Anemia	10	43,47	13	56,52	23	100
Riwayat Abortus						
Pernah	4	50	4	50	8	100
Tidak Pernah	12	46,15	14	53,84	26	100

DISKUSI

Preterm Labor (persalinan prematur) bertanggung jawab kepada lebih dari 1 juta mortalitas neonatus tiap tahunnya. Preterm Labor masih tergolong permasalahan obstetri yang utama karena berhubungan dengan angka morbiditas dan mortalitas perinatal maupun neonatal yang tinggi.⁹

Tantangan untuk melakukan pengelolaan Preterm Labor masih merupakan kontroversi di bagian obstetri. Tokolitik, obat penghambat kontraksi uterus sampai saat ini masih dipertimbangkan sebagai pencegah Preterm Labor yang utama dan tetap dipertahankan sampai penyebab pasti diketahui. Tujuan pemberian tokolitik adalah untuk mengurangi kontraksi uterus sehingga Preterm Labor dapat dicegah. Meta analisis sudah membuktikan bahwa tokolitik dapat memperpanjang fase laten Preterm Labor antara 24-48 jam, hal ini bertujuan untuk mengondisikan maturasi paru janin serta menyediakan harapan merujuk pasien ke fasilitas pelayanan kesehatan tersier yang mengantongi sejumlah sarana perawatan bagi bayi prematur.¹⁰

Tokolitik yang kini banyak digunakan adalah golongan Calcium Channel Blocker dan salah satu jenis yang sering digunakan adalah nifedipin. Nifedipin memiliki pengaruh pada uterus sebagai tokolitik. Dikatakan obat ini cukup efektif untuk menghambat proses Preterm Labor, mempunyai efek samping yang minimal dan tidak mempengaruhi tekanan darah pada pasien normotensi. Penelitian in vitro merujuk nifedipin secara signifikan membendung kontraksi otot polos uterus wanita hamil dan

pasca persalinan melalui inhibisi aliran kalsium (Ca²⁺) pada membran otot polos.⁶

Dalam literatur disebutkan bahwa penggunaan nifedipin diawali dengan dosis inisial 20 mg kemudian dilanjutkan dengan dosis 10-20 mg, 3-4x sehari, hal ini dikarenakan waktu paruh yang pendek dari nifedipin berkisar 4 jam. Data yang didapat pada penelitian ini menunjukkan bahwa dosis dan frekuensi penggunaan nifedipin yaitu 10 mg diberikan tiga kali sehari (per 8 jam) sehingga dalam sehari pasien mendapatkan nifedipin 30 mg, sehingga menunjukkan tidak ada pemberian nifedipin yang melebihi dosis maksimal dalam sehari yaitu 60 mg.⁶

Pada Penelitian Nevi dikatakan Kriteria untuk menegakkan diagnosis uterus kontraktile yaitu adanya kontraksi adekuat minimal 2 - 3 kali dalam waktu 10 menit dengan selang waktu relaksasi yang cukup, adanya perubahan dilatasi serviks pada 2 pemeriksaan dengan selang waktu 1 jam yang dilakukan oleh pemeriksa yang sama disertai dengan adanya kontraksi uterus serta adanya kontraksi yang teratur disertai dilatasi serviks 1-2 cm dan penipisan serviks.

Pada penelitian ini didapatkan pasien uterus kontraktile pada terapi nifedipin 8 jam pertama telah memberikan penurunan baik durasi ataupun lama kontraksi sebanyak 70%. Hal ini sesuai dengan waktu paruh nifedipin yang tercapai dalam 2-3 jam dan lama kerjanya pada sekali pemberian adalah sampai dengan 6 jam. Pada terapi ketiga terdapat 8 pasien (80%) yang telah hilang kontraksi sepenuhnya dan pada terapi kelima tampak lama kontraksi dan durasi kontraksi telah hilang sepenuhnya pada 10 pasien (100%). Sehingga dapat disimpulkan

bahwa pemberian nifedipin sebagai tokolitik dapat menghilangkan kontraksi dalam waktu 2x24 jam adalah sebesar 100%. Hal ini sesuai dengan penelitian Puji (2003), yang mendapatkan persentase 86,4% keberhasilan nifedipin dalam mencegah persalinan premature dan menghilangkan kontraksi pada pasien uterus kontraktil. Hasil ini juga hampir sama dengan penelitian Suhartina (2017), dimana efektivitas nifedipin dalam menunda persalinan premature dalam waktu 2x24 jam tanpa kontraksi adalah sebesar 74,28%. Hal ini sesuai dengan mekanisme dalam menghambat ion kalsium ke intrasel sehingga menghambat terjadinya ikatan aktin miosin yang mengakibatkan tidak terjadinya kontraksi.^{5,11,12}

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna sebelum dan setelah terapi nifedipin pada terapi kedua, ketiga, keempat, kelima, dan keenam dengan nilai signifikansi 0,000. Sedangkan pada terapi nifedipin 8 jam pertama berdasarkan pengujian tidak didapatkan perbedaan bermakna sebelum terapi nifedipin. Ini diduga bisa disebabkan oleh proses absorpsi yang berbeda beda. Dimana proses absorpsi banyak dipengaruhi oleh banyak hal seperti kecepatan pengosongan lambung, motilitas usus, pH di lumen gastrointestinal dan adanya konsumsi makanan ataupun obat lain.

Nyeri pada pasien uterus kontraktil yang terjadi merupakan nyeri visceral dari rangsangan nosiseptor dalam adneksa, uterus, dan ligamen pelvis. Nyeri persalinan terjadi akibat kontraksi uterus dan dilatasi serviks melalui serat saraf afferent yang terdapat pada uterus dan serviks menuju ke kornu dorsalis medulla spinalis setinggi thorakal X sampai lumbal I. Kemudian

respon dari adanya nyeri tersebut akan menghasilkan efek baik secara reflex atau pun melalui control pusat saraf, melalui serat saraf efferent simpatik yang mengakibatkan terjadinya kontraksi miometrium uterus dan vasokonstriksi pembuluh darah di sekitar genitalia interna dan juga serat saraf efferent parasimpatik yang mengakibatkan terjadinya relaksasi miometrium uterus dan vasodilatasi pembuluh darah di sekitar genitalia interna. Oleh karena itu adanya kedua respon saraf tersebut mengakibatkan terjadinya kontraksi uterus yang bersifat ritme dan intermitten.^{13,14}

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa secara umum pada terapi I tampak terjadi penurunan skala nyeri pada seluruh pasien (100%). Pada terapi III nyeri pada 6 orang pasien (60%) telah hilang sepenuhnya. Pada terapi VI didapatkan hasil dari 10 pasien terdapat 8 pasien (80%) yang nyerinya telah hilang sepenuhnya dan 2 orang pasien (20%) yang masih mengalami nyeri namun terdapat penurunan skala nyeri dari sebelum terapi. Berdasarkan data di atas dapat disimpulkan bahwa efektivitas nifedipin terhadap penurunan skala nyeri selama 2x24 jam adalah sebanyak 80%. Hal ini sesuai dengan penelitian Suhartina (2017) yang mendapatkan efektivitas nifedipin terhadap penurunan skala nyeri adalah sebanyak 74,28%¹². Pada penelitian Nevi didapatkan hasil bahwa setelah terapi nifedipin pertama sampai keenam terdapat perbedaan bermakna skala nyeri pada pasien uterus kontraktil.⁷

Penelitian I Putu, I Gusti, dan Bagus Komang dari tiga puluh empat subyek yang memperoleh terapi nifedipin ternyata angka keberhasilan terapi nifedipin sebesar 47,05%.

Keberhasilan terapi ini ditinjau dari kesuksesan dalam mencegah teretusnya Preterm Labor selama 2 x 24 jam. Tingkat keberhasilan nifedipin pada penelitian ini tidak sebesar dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Puji Ichtari, Jenny Jusuf, dan Ibnu, pada penelitian tersebut didapatkan terdapat angka keberhasilan terapi sebesar 86,4%, 61,9%, dan 80% dengan jumlah sampel masing-masing penelitian sebesar 22 sampel, 42 sampel, dan 15 sampel.^{11,15,16}

Hal ini dipengaruhi oleh karakteristik subyek yang cukup beragam. Adapun karakteristik subyek yang peneliti tinjau yaitu usia, paritas, jarak kelahiran, pekerjaan, status anemia, serta riwayat abortus. Persentase keberhasilan nifedipin sebagai tokolitik lebih dominan timbul pada ibu dengan karakteristik melahirkan pada rentang usia 20-34 tahun, primipara, memiliki jarak kelahiran kurang dari dua tahun, bekerja, anemia, dan memiliki riwayat abortus. Sebaliknya, ketidakberhasilan nifedipin sebagai tokolitik lebih dominan timbul pada ibu dengan karakteristik melahirkan pada rentang usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 34 tahun, multipara, memiliki jarak kelahiran lebih dari dua tahun, tidak bekerja, tidak anemia, dan tidak memiliki riwayat abortus. Hal menarik ditunjukkan oleh persentase ketidakberhasilan nifedipin sebagai tokolitik menurut karakteristik usia saat melahirkan, paritas, jarak kelahiran, pekerjaan, anemia, dan riwayat abortus.⁸

KESIMPULAN

Pada kedua penelitian didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda yang menyimpulkan bahwa Nifedipin cukup efektif sebagai tokolitik

dalam mencegah persalinan prematur walaupun didapatkan berbagai faktor yang mempengaruhi dimulai dari dosis, usia saat melahirkan, paritas, jarak kelahiran, pekerjaan, anemia, dan riwayat abortus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua, adik dan teman-teman yang telah menemani dan memberi semangat kepada penulis selama prosus pembuatan jurnal.

DAFTAR REFERENSI

1. World Health Organization. *WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes*. World Health Organization; 2015. www.who.int/reproductivehealth.
2. Manuaba. *Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan Dan KB*. Edisi 2. Jakarta: EGC; 2012.
3. Schlußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Arzteblatt Online*. 2013;110(13):227-236. doi:10.3238/arztebl.2013.0227
4. Cunningham F. *Obstetri Williams*. Jilid 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2013.
5. Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium channel blockers as tocolytics: Principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. *Pharmaceuticals*. 2013;6(6):689-699. doi:10.3390/ph6060689
6. Guideline CP, Treatment T, Pregnancy in. Clinical practice guideline tocolytic treatment in pregnancy Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive Guideline No. 22 Date of publicatio. 2015;(22):1-21. <http://www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/obsandgynaeprogramme/Tocolytic.pdf>.
7. Karsa NS. Efektivitas Farmakologi Nifedipin Sebagai Tokolitik Pada Uterus Kontraktil. 2018.
8. Yasa I., Aman I., Satriyasa B. Tingkat Keberhasilan Nifedipin sebagai Tokolitik

- pada Pasien Partus Prematurus Imminens di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Udayana Med.* 2019;7(5):1-11.
9. Kinney M V., Lawn JE, Howson CP, Belizan J. 15 million preterm births annually: What has changed this year? *Reprod Health.* 2012;9(1):2-5. doi:10.1186/1742-4755-9-28
 10. Haas DM, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery - Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6(1):343-349. doi:10.2147/IJWH.S44048
 11. Ichriarti P. Perbandingan Efektivitas Nifedipin dan Isoksuprin dalam Menghambat Proses Persalinan Preterm. 2003.
 12. Hamzah S. Analisis Efektifitas dan Efek Samping Penggunaan Off-Label Rute Pemberian Dari Nifedipine sebagai Tokolitik pada Pasien Partus Preterm Imminens di Rumah Sakit Makasar. 2017.
 13. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(March):38-47.
 14. Simhan H, Thorson. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* 7th editio. Amsterdam, Netherland: Elsevier; 2017.
 15. Jusuf J. Efektivitas dan Efek Samping Ketorolac sebagai Tokolitik pada Ancaman Persalinan Prematur. 2008.
 16. Sina I. Perbedaan Efektifitas Nifedipin dengan Isoksuprin Dalam Mencegah Persalinan Preterm. 2015.