

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Rumah Sakit**

Rumah sakit merupakan institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat. Rumah sakit harus mempunyai kemampuan pelayanan meliputi pelayanan medik dan penunjang medik yaitu pelayanan medik umum, pelayanan medik spesialis, pelayanan medik subspecialis, pelayanan keperawatan dan kebidanan yaitu pelayanan asuhan keperawatan dan pelayanan asuhan kebidanan, pelayanan kefarmasian yaitu pengelolaan alat kesehatan, sediaan farmasi dan bahan habis pakai serta pelayanan farmasi klinis, dan pelayanan penunjang tenaga kesehatan yaitu laboratorium, rekam medik, pelayanan darah, gizi, sterilisasi, dan pelayanan penunjang lainnya, pelayanan penunjang tenaga non kesehatan yaitu manajemen rumah sakit, informasi dan komunikasi, pemeliharaan sarana prasarana dan alat kesehatan, laundry, pemulasaran jenazah, pelayanan penunjang lain (Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan jenis pelayanan yang diberikan, Rumah Sakit di kategorikan Rumah Sakit Umum dan Rumah Sakit Khusus. Rumah Sakit Umum adalah Rumah Sakit yang memberikan pelayanan kesehatan pada semua bidang dan jenis penyakit. Rumah Sakit Khusus adalah Rumah Sakit yang memberikan pelayanan utama pada satu bidang atau satu jenis penyakit tertentu berdasarkan disiplin ilmu, golongan umur, organ atau kekhususan lainnya (Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanan, Rumah Sakit Umum diklasifikasikan menjadi Rumah Sakit Umum kelas A, kelas B, kelas C dan kelas D. Klasifikasi Rumah Sakit Umum ditetapkan berdasarkan Pelayanan, Sumber Daya Manusia, Bangunan, Peralatan, Sarana dan Prasarana (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan Fasilitas dan kemampuan pelayanan, Rumah Sakit Khusus diklasifikasikan menjadi Rumah Sakit Khusus kelas A, kelas B, Kelas C. Klasifikasi Rumah Sakit ditetapkan berdasarkan Pelayanan, Sumber Daya Manusia, Peralatan, Sarana dan Prasarana, Administrasi dan Manajemen. Jenis Rumah Sakit Khusus antara lain Rumah Sakit Ibu dan Anak, Mata, Gigi dan Mulut Ginjal, Jiwa, Infeksi, telinga hidung tenggorokan dan bedah kepala leher, paru, ketergantungan obat, bedah, otak, orthopedi, kanker, jantung dan pembuluh darah (Kemenkes RI, 2020).

## **2.2 Tenaga Teknis Kefarmasian di Instalasi Farmasi Rumah Sakit**

Instalasi Farmasi dipimpin oleh seorang Apoteker sebagai penanggung jawab. Instalasi Farmasi adalah unit pelaksana fungsional yang menyelenggarakan seluruh kegiatan pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit. Instalasi Farmasi harus memiliki Apoteker dan Tenaga Teknis Kefarmasian yang sesuai dengan beban kerja dan petugas penunjang lain agar tercapai sasaran dan tujuan Instalasi Farmasi. Tenaga Teknis Kefarmasian adalah tenaga yang membantu Apoteker dalam menjalani pekerjaan kefarmasian. Terdiri dari Sarjana Farmasi, Ahli Madya Farmasi, Analis Farmasi. Tenaga Teknis Kefarmasian yang melakukan Pelayanan Kefarmasian harus di bawah supervisi Apoteker. Tenaga Teknis Kefarmasian dapat menjalankan pekerjaannya sesuai kompetensi dengan jenis pelayanan, tugas, fungsi, wewenang dan tanggung jawabnya (Kemenkes RI, 2016).

## **2.3 Resep**

### **2.3.1 Pengertian Resep**

Berdasarkan Permenkes RI Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit yang dimaksud Resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi kepada apoteker, baik dalam bentuk kertas maupun elektronik untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku. Resep asli tidak boleh diberikan kembali kepada pasien setelah pengambilan obat berdasarkan resep tersebut. Resep asli harus disimpan di apotek sekurang kurangnya selama 5 (lima) tahun dan hanya dapat diperlihatkan kepada orang lain seperti:

1. Dokter penulis resep atau merawatnya
2. Pasien yang bersangkutan atau yang merawat pasien
3. Petugas Kesehatan atau petugas lain yang berwenang sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Jenis Resep dibagi menjadi :

1. Resep *Officinalis*, yaitu resep yang tercantum dalam buku farmakope atau buku lainnya dijadikan standar (Resep Standar).
2. Resep *Magistralis*, yaitu resep formula obatnya yang ditulis oleh dokter berdasarkan pengalamannya
3. Resep *Medicinal*, yaitu resep obat jadi bisa berupa obat paten, merek dagang maupun generik dalam pelayanan tidak mengalami peracikan.
4. Resep Obat Generik, yaitu penulisan resep obat dengan nama generik dalam bentuk sediaan jumlah tertentu, dalam pelayanannya bisa atau tidak mengalami peracikan (Romdhoni, 2020).

Resep selalu dimulai dengan tanda R/ yang artinya recipe = ambillah. Di belakang tanda ini biasanya tertera nama dan jumlah obat yang diresepkan. Resep ditulis oleh dokter, biasanya resep ditulis dalam bahasa latin. Jika resep tidak jelas atau tidak lengkap, apoteker harus menanyakan kepada dokter penulis resep tersebut. Resep dapat diberi penandaan khusus seperti Cito, Statim, Urgent, atau PIM (periculum in mora) jika obat harus diberikan dengan segera karena jika di tunda pemberiannya akan membahayakan jiwa pasien (Setyani, W., & Putri, 2020).

#### **2.4 Kehamilan**

Definisi kehamilan dalam agama Islam adalah Allah menjadikan gumpalan darah menjadi manusia di rahim seorang ibu. Dari sudut ilmu biologi, definisi kehamilan adalah ketika sperma dan ovum menyatu dan membentuk sel yang terus bertumbuh. Maka dari kedua hal itu disimpulkan definisi kehamilan adalah ketika sebuah embrio di dalam perut wanita terbentuk hingga lahirnya bayi yang dikandung. Definisi kehamilan lainnya adalah terbentuknya bayi mulai dari pre embrionik, embrionik hingga kelahiran. Fase ini mengacu pada perkembangan seorang bayi dalam perut sang ibu (Erika Jayantika, 2012).

#### **2.5 Hipertensi pada kehamilan**

Hipertensi pada kehamilan adalah suatu kondisi dimana tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Ini diukur dua kali selang 4 jam setelah pasien beristirahat. Tekanan darah tinggi yang parah dan tidak segera diobati selama kehamilan dapat menyebabkan janin

tidak mendapatkan suplai darah yang tidak memadai, kekurangan nutrisi dan kekurangan oksigen ke janin, yang dapat memperlambat pertumbuhan janin.

### **2.5.1 Klasifikasi Hipertensi Dalam Kehamilan**

Beberapa jenis hipertensi yang terjadi selama kehamilan antara lain hipertensi kronis, hipertensi kronis dengan preeklampsia, hipertensi gestasional, preeklampsia, dan eklampsia.

1. Hipertensi kronis. Didapat sebelum kehamilan, selama kehamilan dan kurang 20 minggu dan tidak hilang 12 minggu setelah melahirkan.
2. Preeklampsia-eklampsia. Hipertensi dan proteinuria didapat setelah usia kehamilan 20 minggu.
3. Hipertensi kronis dan preeklampsia. Hipertensi kronis ditambah proteinuria.
4. Hipertensi selama kehamilan. Timbulnya hipertensi selama kehamilan tanpa proteinuria hingga 12 minggu postpartum.

### **2.5.2 Gejala Hipertensi Dalam Kehamilan**

Berikut adalah tanda-tanda hipertensi dalam kehamilan. Konsultasikan pada dokter kandungan Anda apabila Anda mengalami gejala-gejala berikut:

1. Ditemukannya kelebihan protein dalam urin (proteinuria) atau tanda-tanda tambahan masalah ginjal.
2. Sakit kepala yang parah.
3. Perubahan penglihatan, penglihatan menjadi kabur atau sensitivitas cahaya.
4. Nyeri pada perut bagian atas, biasanya di bawah tulang rusuk Anda di sisi kanan.
5. Mual atau muntah.
6. Urin dari buang air kecil menurun.

7. Penurunan kadar trombosit dalam darah.
8. Gangguan pada fungsi hati.
9. Sesak nafas, hal ini disebabkan oleh cairan di paru-paru.
10. Kenaikan tiba-tiba pada berat badan dan pembengkakan (edema), khususnya di wajah dan tangan, sering menyertai preeklampsia. Tapi hal-hal ini juga terjadi di banyak kehamilan normal, sehingga kadang tidak dianggap sebagai tanda-tanda preeklampsia.

### **2.5.3 Hipertensi dan Preeklampsia**

Hipertensi adalah timbulnya desakan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan diastolik  $\geq 90$  mmHg, diukur 2x selang 4 jam setelah penderita istirahat. Sedangkan Pre Eklampsia Ringan adalah sindrom spesifik kehamilan dengan penurunan perfusi pada organ-organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel. Kriteria diagnostik pre eklampsia ringan:

1. Desakan darah  $\geq 140/90$  mmHg –  $< 160/110$  mmHg
2. Proteinuria +1 atau 300 mg/24 jam jumlah urine

Pre Eklampsia Berat adalah preeklampsia dengan tekanan darah sistolik 160 mmHg dan tekanan darah diastolic 110 mmHg disertai proteinuria yang diukur secara kualitatif sebesar +2 persisten atau lebih (gr/liter).

Gejala dan tanda:

1. Sistolik  $\geq 160$  mmHg, diastolic  $\geq 90$  mmHg
2. Proteinuria :  $\geq 5$  gr/jumlah urine 24 jam atau +4
3. Oliguria ( $< 400$ - $500$ cc/24 jam)
4. Kreatinin serum meningkat
5. Edema paru & cyanosis

6. Nyeri epigastrium & nyeri kuadran atas kanan abdomen
7. Gangguan otak & visus
8. Gangguan fungsi hepar
9. Hemolisis mikroangiopati
10. Trombositopenia

Eklamsia adalah preeklamsia yang disertai dengan kejang tonik-klonik disusul dengan koma. Sebagian kecil wanita dengan eklamsia memiliki tekanan darah yang normal/pre-eklamsia ringan.

#### **2.5.4 Asal Mula Hipertensi Dalam Kehamilan – Pre eklamsia**

1. Terjadi perubahan pada end organ (spasme vaskuler, perdarahan dan nekrosis)
2. Perfusi plasenta berkurang hingga janin mengalami kekurangan nutrisi dan hipoksia hingga terjadi PJT (Pertumbuhan Janin Terhambat)
3. Peningkatan curah jantung
4. Peningkatan volume cairan ekstraseluler
5. Hemokonsentrasi
6. Filtrasi glomerulus berkurang oliguria –anuria
7. Terganggunya faktor pembekuan Disseminated Intravascular Coagulopathy (DIC)
8. Gangguan keseimbangan elektrolit

#### **2.5.5 Komplikasi Hipertensi Dalam Kehamilan**

1. Edema serebri hingga Kejang (eklamsia)
2. Perdarahan serebral hingga Koma lama

3. Sindrom HELLP hingga DIC
4. Abruptio placentae hingga Syok hemoragik
5. Edema pulmonum hingga Gagal napas
6. Oliguria, anuria – Kegagalan ginjal akut
7. Edema kapsula glison, ruptur hepar – Perdarahan Intra Abdominal
8. Ketidakseimbangan elektrolit
9. Edema sampai pendarahan retina
10. Gangguan penglihatan sampai kebutaan

#### **2.5.6 Faktor Yang Berhubungan Dengan Pre-eklampsia**

Setiap wanita hamil memiliki resiko untuk mengalami penyakit akibat kehamilan, sedangkan wanita yang tidak hamil tidak memiliki risiko tersebut. Menurut (Sarwono, 2006), faktor yang berhubungan dengan terjadinya pre-eklampsia yaitu faktor usia dan paritas. Sedangkan berdasarkan penelitian Rozikhan RS. Soewondo Kendal pada tahun 2007 beberapa faktor yang memiliki hubungan dengan terjadinya preeklampsia adalah faktor pengetahuan, usia, paritas, riwayat preeklampsia, genetik dan pemeriksaan kehamilan (ANC). Walaupun penyebab pre-eklampsia belum dapat dipastikan, namun beberapa faktor berikut ini memiliki hubungan dengan terjadinya pre-eklampsia yaitu :

##### **1. Umur Ibu Usia**

Adalah usia individu terhitung mulai saat dia dilahirkan sampai saat berulang tahun, semakin cukup umur, tingkat kematangan dan kekuatan seseorang akan lebih matang dalam berfikir (Nursalam, 2001). Insiden tertinggi pada kasus pre-eklampsia pada usia remaja atau awal usia 20 tahun, tetapi prevalensinya meningkat pada wanita diatas 35 tahun. Dengan

bertambahnya usia seseorang, maka kematangan dalam berpikir semakin baik. Usia sangat mempengaruhi kehamilan, usia yang baik untuk hamil berkisar antara 20-35 tahun. Pada usia tersebut alat reproduksi wanita telah berkembang dan berfungsi secara maksimal. Sebaliknya pada wanita dengan usia dibawah 20 tahun atau diatas 35 tahun kurang baik untuk hamil. Karena kehamilan pada usia ini memiliki ini memiliki resiko tinggi, seperti terjadinya keguguran atau kegagalan persalinan, bahkan bisa menyebabkan kematian.

Wanita yang usianya lebih tua memiliki tingkat risiko komplikasi melahirkan yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang lebih muda.

Bagi wanita yang berusia diatas 35 tahun, selain fisik mulai melemah, juga kemungkinan munculnya berbagai risiko gangguan kesehatan, seperti darah tinggi, diabetes, dan berbagai penyakit lainnya termasuk pre-eklampsia (Gunawan, 2010). Tinggi rendahnya usia seseorang mempengaruhi terjadinya preeklampsia. (Sarwono, 2006).

## 2. Usia Kehamilan

Menurut (Royston, 1994) dalam (Dollar, 2008) pre-eklampsia biasanya muncul setelah usia kehamilan 20 minggu. Gejalanya adalah kenaikan tekanan darah. Jika terjadi di bawah 20 minggu, masih dikategorikan hipertensi kronis. Sebagian besar kasus pre-eklampsia terjadi pada usia kehamilan > 37 minggu dan makin tua kehamilan semakin berisiko untuk terjadinya preeklampsia.

## 3. Paritas

Paritas adalah keadaan seorang ibu yang melahirkan janin lebih dari satu. Sucheilitif paritas adalah status seorang wanita sehubungan dengan

jumlah anak yang pernah dilahirkannya. Menurut (Manuaba, 1999) paritas adalah wanita yang pernah melahirkan dan dibagi menjadi beberapa istilah:

- a. Primigravida : adalah seorang wanita yang telah melahirkan janin untuk pertama kali.
- b. Multipara : adalah seorang wanita yang telah melahirkan janin lebih dari satu kali.
- c. Grande multipara : adalah wanita yang telah melahirkan janin lebih dari lima kali. Pada primigravida frekuensi preeklampsia lebih tinggi bila dibandingkan dengan multigravida, terutama primigravida muda (Sarwono, 2006).
- d. Bad Obstetric History seorang wanita yang pernah memiliki riwayat preeklampsia, kehamilan mola hidatidosa dan kehamilan ganda kemungkinan akan mengalami pre-eklampsia lagi pada kehamilan berikutnya, terutama jika diluar kehamilan menderita tekanan darah tinggi menahun (Apotik Online, 2005).

### **2.5.7 Pencegahan hipertensi pada kehamilan**

#### **1. Ketahui Tingkat Tekanan Darah sebelum Hamil**

Penting untuk mengetahui berapa tingkat tekanan darah yang dimiliki, sejak sebelum hamil. Jadi, saat sedang program hamil, sebaiknya rutin melakukan pemeriksaan kesehatan, atau sekadar cek tekanan darah. Dengan begitu, kamu bisa tahu kapan tekanan darah sudah mulai tinggi dan harus berhati-hati.

## 2. Kurangi Asupan Garam

Asupan garam atau natrium yang tinggi dapat meningkatkan tekanan darah. Jika kamu biasanya menaburkan garam di setiap hidangan, sebaiknya segera hentikan kebiasaan tersebut. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan batas aman konsumsi garam per harinya 1 sendok teh atau 2.400 miligram.

Selain pada masakan, perhatikan juga kandungan garam pada setiap makanan kemasan dan olahan. Terutama makanan olahan, yang biasanya sudah mengandung garam atau natrium dalam jumlah yang besar.

## 3. Olahraga Rutin

Sejak program hamil, atau jauh sebelumnya, penting untuk menjadikan olahraga sebagai rutinitas. Jika sudah hamil, tanyakan kepada dokter tentang bagaimana memulai program olahraga teratur, termasuk apa saja jenis olahraga yang boleh dilakukan.

Wanita yang tidak banyak bergerak cenderung menambah berat badan, yang dapat meningkatkan risiko hipertensi selama kehamilan, juga sebelum dan sesudahnya. Jadi, cobalah untuk mulai menerapkan gaya hidup sehat dan aktif sebelum memulai kehamilan.

## 4. Perhatikan Obat-obatan yang Dikonsumsi

Pastikan kamu tidak minum obat yang dapat meningkatkan tekanan darah. Sebaiknya selalu tanyakan kepada dokter untuk mengetahui obat apa yang aman. Pikirkan dua kali untuk menggunakan obat apapun kecuali dokter menyarankan.

Jika sudah memiliki tekanan darah tinggi, bicarakan dengan dokter tentang penggunaan obat sebelum dan selama kehamilan. Sangat penting untuk mengendalikan tekanan darah dan stabil sebelum hamil, karena sembilan bulan kehamilan bukanlah waktu terbaik untuk mencoba obat baru atau tambahan.

#### 5. Jalani Pemeriksaan Prenatal Rutin

Jika tekanan darah mulai meningkat selama kehamilan, ibu hamil perlu mengetahuinya lebih awal. Pastikan untuk menepati semua jadwal kontrol kehamilan dan pertimbangkan untuk membeli monitor tekanan darah rumah untuk memeriksa tekanan darah lebih sering di rumah.

#### 6. Hindari Rokok dan Alkohol

Tembakau dan alkohol tidak aman untuk janin dan dapat meningkatkan risiko hipertensi pada ibu hamil. Jadi, pastikan untuk menghindari dua hal ini selama kehamilan, agar terhindar dari risiko gangguan kesehatan serius

### **2.6 Pengobatan Hipertensi pada kehamilan**

Antihipertensi yang direkomendasikan pada kehamilan adalah golongan agonis  $\alpha_2$ -adrenergik (methyldopa) dan beta blocker. Methyldopa merupakan first line pada pengobatan hipertensi kronis juga dan obat ini aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang negatif pada hemodialisis uteroplasenta sedangkan second line adalah hydralazine, nifedipine dan prazosin (Brown, C. M., & Garovic, V. D, 2014).

Alternatif pilihan lain meliputi labetalol dan Calcium Channel Blocker. Sedangkan atenolol dikhawatirkan terjadi restriksi pertumbuhan janin dan ACE inhibitor serta antagonis reseptor angiotensin terjadi kontraindikasi pada kehamilan. Untuk golongan diuretik tidak direkomendasikan pada kehamilan (Duley et al., 2006)

### **2.6.1 Methyldopa**

Methyldopa merupakan obat antihipertensi golongan agonis  $\alpha_2$ -adrenergik. Sebagai first line pengobatan pada hipertensi kronis dan juga obat ini aman digunakan dan tidak memiliki efek samping yang negatif pada hemodialisis uteroplasenta. Methyldopa merupakan pusat reseptor 2-agonis adrenergik dimana mekanismenya menghambat vasokonstriksi melalui mekanisme sentral dengan mengurangi pelepasan katekolamin. Katekolamin adalah zat dengan struktur kimia tertentu (cincin benzena dengan dua gugus hidroksil yang berdekatan dan rantai samping etil amina) yang berfungsi sebagai hormon atau neurotransmitter. Terjadi penurunan aliran simpatis sentral, mengurangi vaskular sistemik resisten tanpa mengurangi curah jantung. Efek yang terjadi pada methyldopa juga kelelahan, depresi, gangguan tidur dan penurunan air liur (Brown, C. M., & Garovic, V. D, 2014).

Selain itu methyldopa memiliki efek yang kecil pada bertambahnya berat badan bayi saat lahir, berat plasenta, dan keluaran maternal dan perinatal. (Elhassan et al., 2002). Dosis yang digunakan 250-750 mg tiga kali sehari dengan rute oral dan dosis maksimalnya 3 gram setiap hari (Queensland Maternity and Neonatal Clinical Program, 2010).

### **2.6.1.1 Mekanisme Kerja Methyldopa**

Methyldopa merupakan prodrug yang dalam SSP menggantikan kedudukan DOA dalam sistem ketekolamin dengan hasil akhir  $\alpha$ -metilnorefrin. Diduga efek antihipertensinya lebih disebabkan karena stimulasi reseptor  $\alpha$ -2 di sentral sehingga mengurangi sinyal simpatis ke perifer. Methyldopa menurunkan resistensi vaskular tanpa banyak mempengaruhi frekuensi dan curah jantung. Tapi pada pasien usia lanjut, dilatasi vena, penurunan beban halu dan penurunan frekuensi jantung dapat menyebabkan curah jantung menurun. Efek maksimal tercapai 6-8 jam setelah pemberian oral atau iv. Walaupun penurunan tekanan darah waktu berdiri lebih besar dibanding waktu berbaring, hipotensi ortostatik lebih jarang terjadi dibandingkan dengan pemberian obat yang bekerja di perifer atau ganglion otonom. Aliran darah ginjal dan fungsi ginjal tidak dipengaruhi oleh methyldopa. Pada pemakaian jangka panjang sering terjadi resistensi air sehingga efek anti hipersensitivitas makin berkurang. Hal ini disebut toleransi semu (pseudo tolerance) dan dapat diatasi dengan pemberian diuretik (Rianto, 2013).

### **2.6.1.2 Indikasi Metildopa**

Indikasi penatalaksanaan hipertensi sedang hingga hipertensi berat. (Drug Information Handbook, ed 24th, 2016). Menurunkan tekanan darah pada pasien preeklampsia dengan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg (Watanabe et al., 2013).

### **2.6.1.3 Kontraindikasi Methyldopa**

Hipersensitivitas terhadap methyldopa atau komponen dari formulasi, penyakit hati aktif, gangguan hati sebelumnya terkait dengan penggunaan

methyldopa pada MAO inhibitor, alergi bisulfit jika menggunakan suspensi oral atau injeksi.

(Drug Information Handbook ed 24, 2016).

#### **2.6.1.4 Dosis Penggunaan Metildopa**

Metildopa merupakan antihipertensi tahap kedua. Obat obat ini terbukti efektif bila dikombinasikan dengan diuretik. Tapi pemakaiannya terbatas seringnya timbul efek samping. Obat ini masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan karena terbukti aman untuk janin. Dosis efektif minimal adalah  $2 \times 125$  mg per hari dan dosis maksimal 3 gram perhari. Awalnya dosis ( $2-3 \times 250$  mg) meningkat secara bertahap dengan interval minimal 2 hari, maksimal 3 gram setiap hari, untuk usia tua ( $2 \times 125$  mg) dan meningkat secara bertahap, maksimal 2 gram setiap hari (British National Formulary, 2011 ).

#### **2.6.1.5 Efek Samping Methyldopa**

Methyldopa memiliki efek samping yang sering terjadi seperti sedasi, hipotensi postural, pusing, mulut kering, dan sakit kepala. Efek samping lain adalah :

1. Depresi
2. Gangguan tidur
3. Impotensi
4. Kecemasan
5. Penglihatan kabur
6. Hidung tersumbat

7. Jarang- jarang terjadi anemia hemolitik
8. Autoimun
9. Trombositopenia
10. Leukopenia
11. Demam obat (drug fever)
12. Lupus dengan pembentukan antibodi antinuklearr (ANA).

Pada pemakaian jangka panjang uji Coombs positif terjadi pada 10-20% pasien, sedangkan anemia hemolitik terjadi pada kurang dari 5%. Uji Coombs positif tidak memerlukan penghentian obat, tapi bila terjadi hemolisis, methyldopa harus segera dihentikan. Kortikosteroid dapat mengurangi hemolisis berat, jarang-jarang dapat terjadi gangguan fungsi hepar dan sebagainya berlanjut menjadi nekrosis hati dan fatal. Penghentian mendadak dapat menimbulkan fenomena rebound berupa peningkatan tekanan darah mendadak. Bila hal ini terjadi methyldopa harus diberikan kembali atau diberikan obat lain. Seperti halnya dengan adrenolitik sentral lainnya, methyldopa jangan diberikan pada pasien yang tidak patuh makan obat (Rianto, 2013).

#### **2.6.1.6 Interaksi Obat Methyldopa**

##### **1. Methyldopa + Levodopa**

Methyldopa dapat meningkatkan resiko pada levodopa sendiri, tetapi juga dapat memiliki diskinesia pada orang lain. Interaksi ini tidak diharapkan menjadi signifikan pada pasien yang memakai levodopa dan benserazide atau carbidopa tetapi ini tampaknya tidak dipelajari. Peningkatan kecil dalam tindakan hipotensi metildopa juga dapat terjadi (medscape, 2019).

2. Methyldopa + Barbiturate

Kadar plasma methyldopa tidak dirubah oleh penggunaan fenobarbital (medscape, 2019).

3. Methyldopa + cephalosporin

Interaksi antara methyldopa dengan cephalosporin dapat menyebabkan Erupsi pustular (madescape, 2019).

4. Methyldopa + Disulfiram

Pemberian i.v methyldopa dengan dosis sedang hingga dosis tinggi dapat berinteraksi dengan Disulfiram sehingga menyebabkan menghambat aktivitas dopamin beta + Hydroxylase, enzim yang bertanggung jawab untuk konversi methyldopa ke bentuk aktifnya (medscape, 2019).

5. Methyldopa + Haloperidol

Dua kasus dengan efek samping SSP yang ditandai dengan penggunaan methyldopa dan haloperidol. Pasien ini menjadi lebih mudah marah dan agresif. Kombinasi haloperidol dengan methyldopa dapat menurunkan tekanan darah, dan hipertensi simptomatik terjadi pada satu pasien. Kombinasi ini juga menyebabkan sedasi yang nyata (medscape, 2019)

6. Methyldopa + Fenotiazin

Methyldopa berinteraksi dengan fenotiazin menyebabkan hipotensi dan juga mengakibatkan pasien mengalami pusing dan merasa pingsan jika mereka berdiri dengan cepat (medscape, 2019).

7. Methyldopa + Phenoxybenzamine

Interaksi antara methyldopa dengan phenoxybenzamine dapat menyebabkan inkontinensia urin total (Stockley, 2008).

8. Metildopa + oxazepam

Penggunaan methyldopa dengan inkontinensia dapat menyebabkan kesulitan mengontrol tekanan darah (medscape, 2019).

9. Methyldopa + Sympathomimetic indirectly-acting

Simpatomimetik yang bekerja secara tidak langsung mungkin diharapkan menyebabkan peningkatan tekanan darah pada pasien yang menggunakan methyldopa, dan laporan kasus yang terisolasi menggambarkan reaksi pada pasien yang menggunakan fenilpropanolamin, tetapi dalam praktiknya interaksi ini biasanya kurang atau tidak penting secara umum. Efek midriatik efedrin dilaporkan berkurang oleh methyldopa (medscape, 2019).

10. Methyldopa + Trisiklik dan antidepresan

Efek antihipertensi dari methyldopa biasanya tidak terpengaruh oleh desipramine, tetapi sebuah laporan yang diisolasi menggambarkan hipertensi, takikardia, tremor dan agitasi pada pria yang menggunakan methyldopa dan amitriptyline. Mianserin tetrasiklik tampaknya tidak berinteraksi secara signifikan (medscape, 2019). Pemberian bersama preparat besi dapat mengurangi absorpsi methyldopa sampai 70%, tapi sekaligus mengurangi eliminasi dan menyebabkan akumulasi metabolis sulfat. Hal ini perlu diperhatikan pada kehamilan dimana kedua obat ini sering diberikan bersamaan. Efek hipotensif methyldopa

ditingkatkan oleh diuretik dan dikurangi oleh antidepresan trisiklik dan amin simpatomimetik (Rianto, 2013).

## **2.6.2 Nifedipin**

Nifedipin merupakan obat antihipertensi yang banyak digunakan pada pengobatan pre-eklampsia dengan golongan calcium channel blocker yang dimana hanya diberikan diberikan rute peroral dengan dosis 10-20 mg , dapat diulang 30 menit sesuai kebutuhan. Obat ini tidak mengganggu aliran darah uteroplasenta, jika di beri peroral efek kerjanya sudah terlihat 5-10 menit dan mencapai puncak setelah 60 menit dan bekerja selama 6 jam dan mekanisme kerja nifedipine vasodilatasi arteriol (Raheem, 2011). Nifedipine juga terbukti efektif digunakan untuk menurunkan tekanan darah akut dan dapat digunakan tambahan untuk obat antihipertensi lain seperti metildopa (Joel et al., 2013).

### **2.6.2.1 Mekanisme Kerja Nifedipin**

Mekanisme kerja nifedipin dengan cara menghambat masuknya ion  $Ca^{2+}$  sehingga menyebabkan relaksasi dari otot polos vaskuler dan otot jantung. Bioavailabilitas pada pemberian oral nifedipin adalah berkisar 40-60% dari dosis yang diberikan. Sejumlah 90% dosis yang diberikan berikatan dengan protein plasma. Waktu paruh nifedipin yang relatif singkat yaitu 2-5 jam, sehingga pemberian nifedipine dalam bentuk sediaan konvensional membutuhkan frekuensi secara berulang dalam sehari. Hal ini bisa mengakibatkan terjadinya fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga menyebabkan timbulnya efek samping seperti muka merah, nyeri kepala, pusing, edema peripheral, hipotensi dan serangan angina. Obat dapat menyebabkan takikardia refleksif jika vasodilatasi

perifer terlalu besar sehingga terjadi penurunan tekanan darah yang hebat (J. Sains Kes. 2021. Vol 3. No 1).

#### **2.6.2.2 Indikasi Nifedipin**

Hipertensi, angina pektoris kronik stabil, angina pektoris pasca infark (kecuali 8 hari pertama pasca infark miokard akut)

#### **2.6.2.3 Kontraindikasi Nifedipin**

1. Hipersensitivitas terhadap nifedipine atau penghambat saluran kalsium lainnya
2. Serangan jantung
3. Pemberian bersamaan dengan penginduksi CYP3A4 yang kuat (misalnya, rifampisin, rifabutin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, St John's wort) secara signifikan mengurangi kemanjuran nifedipin
4. Persiapan pelepasan segera (sublingual atau oral) untuk hipertensi mendesak atau darurat(medscape,2022)

#### **2.6.2.4 Dosis Penggunaan Nifedipin**

Nifedipine lepas cepat dapat diberikan untuk angina pektoris stabil kronis dengan dosis 10–20 mg, 3 kali sehari. Dosis dapat dinaikkan secara bertahap dengan interval 7–14 hari, hingga angina dapat dikontrol. Pada pasien yang dirawat inap dan mendapat pemantauan ketat, peningkatan dosis dapat dilakukan per 4–6 jam. Dosis tunggal sebaiknya tidak melebihi adalah 30 mg.

#### **2.6.2.5 Efek Samping Nifedipin**

Pusing, kemerahan, kelemahan, pergelangan kaki / kaki bengkak, sembelit, dan sakit kepala dapat terjadi. Jika salah satu dari efek ini bertahan atau

memburuk, segera beritahu dokter atau apoteker Anda. Untuk mengurangi pusing, bangun perlahan saat bangun dari posisi duduk atau berbaring. Ingatlah bahwa obat ini diresepkan karena dokter telah menilai manfaatnya lebih besar daripada risiko efek samping. Banyak orang yang menggunakan obat ini tidak memiliki efek samping yang serius. Segera beritahu dokter jika mengalami efek samping yang serius, termasuk: detak jantung cepat/tidak teratur/berdebar, pingsan, perubahan penglihatan. Meskipun obat ini efektif mencegah nyeri dada (angina ), beberapa orang yang sudah memiliki penyakit jantung parah mungkin jarang mengalami nyeri dada yang memburuk atau serangan jantung setelah memulai pengobatan ini atau meningkatkan dosisnya. Segera hubungi bantuan medis jika mengalami: nyeri dada yang semakin parah, gejala serangan jantung (seperti nyeri dada/rahang/lengan kiri, sesak napas, keringat yang tidak biasa). Reaksi alergi yang sangat serius terhadap obat ini jarang terjadi. Namun, segera hubungi bantuan medis jika Anda menemukan gejala reaksi alergi serius, termasuk: ruam, gatal/bengkak (terutama pada wajah/lidah/tenggorokan), pusing parah, kesulitan bernapas.(medscape 2022).

#### **2.6.2.6 Interaksi Obat Nifedipin**

Obat Nifedipine dengan golongan NSAIDs memiliki tingkat keparahan moderate yang dapat mengurangi dampak nifedipine dan dapat meningkat dengan risiko gagal ginjal akut. sehingga dapat perlu dilakukan monitoring tekanan darah dan memeriksa fungsi ginjal. (Stocley's Drug Interactions, 2010). Selain itu ada interaksi obat antara nifedipine dengan golongan magnesium compounds/magnesium sulfat, dalam penelitian yang telah dilakukan ada 3 obat yang mempunyai golongan obat magnesium coumpounds atau magnesium sulfat yaitu

bisacodyl, kactulosa dan mgSO<sub>4</sub>. Penggunaan nifedipine dengan golongan magnesium compounds/magnesium sulfat dapat menyebabkan hipotensi yang berat sehingga penting perlu dilakukan monitoring tekanan darah (Stocley's Drug Interactions,2010).