

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rumah Sakit

Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) menyebutkan bahwa rumah sakit adalah Gedung tempat merawat orang sakit atau Gedung tempat menyediakan dan memberikan pelayanan Kesehatan yang meliputi berbagai masalah Kesehatan.

Rumah sakit adalah institusi pelayanan Kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Permenkes Nomor 3 Tahun 2020).

Dalam *World Health Organization* (WHO), rumah sakit merupakan institusi yang merupakan bagian integral dari organisasi Kesehatan dan organisasi sosial berfungsi mengadakan pelayanan Kesehatan yang lengkap, baik kuratif maupun preventif bagi pasien rawat jalan dan rawat inap melalui kegiatan pelayanan medis serta perawatan.

Rumah sakit harus mempunyai kemampuan pelayanan meliputi pelayanan medik dan pelayanan penunjang medik yaitu pelayanan medik umum, pelayanan medik spesialis, pelayanan medik subspesialis, 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 di klasifikasikan 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

Tenaga teknis kefarmasian adalah tenaga yang membantu Apoteker dalam menjalani pekerjaan Kefarmasian, yang terdiri atas Sarjana Farmasi, Analis Farmasi, dan Tenaga Menengah Farmasi/ Asisten Apoteker. Standar pendidikan Tenaga Teknis Kefarmasian harus memenuhi ketentuan peraturan perundang undangan yang berlaku di bidang pendidikan. Peserta didik Tenaga Teknis Kefarmasian, untuk dapat menjalankan Pekerjaan Kefarmasian harus memiliki ijazah dari institusi pendidikan sesuai peraturan perundang undangan (Presiden RI. 2009 Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian). Pelayanan Kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien Pekerjaan Kefarmasian adalah pembuatan termasuk pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan pengadaan, penyimpanan, dan pendistribusian atau

penyaluran obat, serta pengembangan obat, bahan obat, dan obat tradisional. 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 (Kemenkes RI, 2016).

2.3 Resep

Resep adalah permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, dokter hewan kepada apoteker untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan perundangan yang berlaku (Menteri Kesehatan, 2017). Resep harus ditulis dengan jelas agar dapat dibaca oleh apoteker dengan penulisan yang lengkap dan memenuhi peraturan perundangan serta kaidah yang berlaku agar tidak terjadi kesalahan dalam penulisan resep (Amalia & Sukohar, 2014). Standar dalam penulisan resep rasional setidaknya terdiri dari *inscriptio*, *prescriptio*, *signatura* dan *subscriptio*. *Inscriptio* meliputi nama dan alamat dokter, nama kota serta tanggal penulisan resep. *Prescriptio* terdiri atas nama dan dosis obat, jumlah, cara pembuatan atau bentuk sediaan yang akan diberikan. *Signatura* ialah aturan pakai, nama, umur, berat badan pasien. *Subscriptio* ialah tanda tangan atau paraf dari dokter yang menuliskan resep (Ramkita, 2018). Kesalahan dalam penulisan resep sering terjadi adalah salah dosis, tulisan tidak terbaca, meresepkan obat yang salah dan kontraindikasi obat (Chaplin, 2012).

Jenis resep meliputi resep standar dan resep *magistrales*. Resep standar merupakan resep dengan komposisi yang telah dibakukan dan dituangkan kedalam buku farmakope atau buku standar lainnya. Sedangkan resep *magistrales* merupakan resep yang telah dimodifikasi berupa campuran atau obat tunggal yang diencerkan oleh dokter yang menulis (Ramkita, 2018).

Pengetahuan tentang peresepan pada obat sangat penting dan untuk diketahui, berbagai jenis dalam peresepan obat yang terdiri dari resep standar dan resep *magistrales* dan penting diketahui kesalahan dalam penulisan resep

obat yang dapat mengurangi medication errors dalam pelayanan kefarmasian. Dengan hal ini, pengetahuan teori peresepan obat akan sangat berguna dalam hal keselamatan pasien.

2.4 Kehamilan

Kehamilan merupakan suatu proses alamiah dan fisiologis. Setiap wanita yang memiliki organ reproduksi sehat, jika telah mengalami menstruasi dan melakukan hubungan seksual dengan seorang pria yang organ reproduksinya sehat, sangat besar kemungkinannya terjadi kehamilan. Apabila kehamilan direncanakan, akan memberi rasa bahagia dan penuh harapan, tetapi disisi lain diperlukan kemampuan bagi wanita untuk beradaptasi dengan perubahan yang terjadi selama kehamilan, baik perubahan yang bersifat fisiologis maupun psikologis (Fatimah & Nuryaningsih, 2017).

Menurut federasi Obstetri Ginekologi Internasional, kehamilan didefinisikan sebagai Fertilisasi hingga lahirnya bayi, kehamilan normal akan berlangsung dalam waktu 40 minggu atau 10 bulan atau 9 bulan menurut kalender internasional. Jadi dapat disimpulkan bahwa kehamilan adalah bertemunya sel telur dan sperma di dalam atau diluar rahim dan berakhir dengan keluarnya bayi dan plasenta melalui jalan lahir.

2.5 Hipertensi Pada Kehamilan

Hipertensi pada kehamilan adalah kondisi dimana tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau tekanan darah diastolik diatas 90 mmHg. Hipertensi yang parah dan tidak segera di obati 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

Terdapat beberapa jenis hipertensi dalam kehamilan. Yang pertama adalah hipertensi gestasional. Hipertensi ini adalah tipe yang paling ringan, biasanya muncul setelah usia kehamilan 20 minggu, tanpa ditemukan adanya protein pada urin. Yang kedua adalah preeklampsia. Preeklampsia adalah bentuk hipertensi kehamilan yang

lebih berat daripada hipertensi gestasional. Preeklampsia ditandai dengan tekanan darah yang tinggi disertai adanya protein pada pemeriksaan urin. Preeklampsia dikelompokkan menjadi preeklampsia ringan dan berat, tergantung pada tekanan darah sistolik dan diastoliknyanya. Yang ketiga adalah eklampsia. Eklampsia adalah tipe hipertensi dalam kehamilan yang paling berat. Eklampsia ditandai dengan adanya hipertensi, protein pada pemeriksaan urin, dan disertai adanya kejang. Dan yang keempat adalah hipertensi kronis yang diperberat dengan kehamilan. Tipe ini biasanya ditemukan pada ibu hamil dengan riwayat tekanan darah tinggi sebelum kehamilan.

2.5.2 Gejala Hipertensi Dalam Kehamilan

Berikut adalah tanda-tanda hipertensi dalam kehamilan :

1. Ditemukan kelebihan protein (proteinuria) atau tanda-tanda tambahan masalah ginjal
2. Sakit kepala parah
3. Perubahan penglihatan, penglihatan menjadi kabur atau sensitivitas cahaya.
4. Nyeri pada perut bagian atas, biasanya dibawah tulang rusuk di sisi kanan
5. Mual dan muntah
6. Urine 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 diwajah dan tangan, sering menyertai preeklampsia.

2.5.3 Hipertensi dan Preeklampsia

Hipertensi adalah timbulnya tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg, diukur 2x selang 4 jam setelah penderita istirahat. Sedangkan preeklampsia ringan adalah sindrom spesifik kehamilan dengan penurunan perfusi pada organ-organ akibat

vasospasme dan aktivasi endotel. Kriteria diagnostik preeklampsia ringan :

- a) Desakan darah $\geq 140/90$ mmHg - $< 160/110$ mmhg
- b) Proteinuria +1 atau 300 mg/24 jam jumlah urine

Preeklampsia berat adalah preeklampsia dengan tekanan darah diastolic ≥ 160 mmHg disertai proteinuria yang diukur secara kualitatif sebesar +2 persisten atau lebih (gr/liter).

Gejala dan tanda :

- a) Sistolik ≥ 160 mmHg, diastolic ≥ 90 mmHg
- b) Proteinuri : ≥ 5 gr/ jumlah urine 24 jam atau +4
- c) Oliguria (<400 - 500 cc/ 24 jam)
- d) Kreatinin serum meningkat
- e) Edema paru & cyanosis
- f) Nyeri epigastrium & nyeri kuadran atas kanan abdomen
- g) Gangguan otak & visus
- h) Gangguan fungsi hepar
- i) Hemolisis mikروangiopatik
- j) Trombositopenia

Eklampsia adalah preeklampsia yang disertai dengan kejang tonik-klonik disusul dengan koma. Sebagian kecil wanita dengan eklampsia memiliki tekanan darah yang normal/ preeklampsia ringan.

2.5.4 Asal Mula Hipertensi Dalam Kehamilan Pre eklampsia

- a) Terjadi perubahan pada end organ (spasme vaskuler, perdarahan dan nekrosis)
- b) Perfusi plasenta berkurang hingga janin mengalami kekurangan nutrisi dan hipoksia hingga terjadi PJT (pertumbuhan janin terhambat)
- c) Peningkatan curah jantung
- d) Peningkatan volume cairan ekstraseluler
- e) Hemokonsentrasi
- f) Filtrasi glomeruli berkurang oligouria-anuria

- g) Terganggunya factor pembekuan *Disseminated Intravaskular Coagulopathy* (DIC)
- h) Gangguan keseimbangan elektrolit

2.5.5 Komplikasi Hipertensi Dalam Kehamilan

- a) Edema serebri hingga kejang (eklamsia)
- b) Perdarahan serebral hingga koma lama
- c) Sindroma HELLP hingga DIC
- d) Abruptio placentae hingga syok hemoragik
- e) Edema pulmonum hingga gagal napas
- f) Oligouria, anuria – kegagalan ginjal akut
- g) Edema kapsula glisoni, ruptur hepar – Perdarahan Intra Abdominal
- h) Ketidakseimbangan elektrolit
- i) Edema sampai perdarahan retina
- j) Gangguan penglihatan sampai kebutaan

2.5.6 Faktor 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. Suchelitif 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:

- 1) Primigravida : adalah seorang wanita yang telah melahirkan janin untuk pertama kali.
- 2) Multipara : adalah seorang wanita yang telah melahirkan janin lebih dari satu kali.
- 3) 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).
- 4) 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

Meski pada beberapa kondisi hipertensi pada ibu hamil sulit dicegah, tapi dapat diminimalisir. Perlu dilakukan pencegahan hipertensi pada ibu hamil. Agar, anak yang akan dilahirkan tidak membahayakan ibu dan bayi. Pencegahannya antara lain :

1. Kurangi Asupan Garam

Kandungan natrium pada garam yang tinggi dapat meningkatkan tekanan darah. Berdasarkan anjuran dari WHO dalam satu hari manusia hanya perlu mengkonsumsi setidaknya 1 sendok teh atau setara dengan 2.400mg.

2. 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.

3. Rutin Memeriksa Tekanan Darah Jika Memang Sudah Memiliki Riwayat Hipertensi

Hipertensi dapat diturunkan pada anak. Namun dapat dicegah dengan pola hidup sehat. Selain itu, Perlu melakukan pemeriksaan tekanan darah secara rutin jika memang memiliki riwayat atau keturunan yang memiliki hipertensi. Pemeriksaan tekanan darah secara rutin berguna untuk mengetahui kapan tekanan darah sudah mulai tinggi dan harus berhati-hati.

4. Olahraga Rutin

Kelebihan berat badan dapat meningkatkan resiko hipertensi. Jadi, cobalah untuk mulai menerapkan gaya hidup sehat dan aktif jauh sebelum memulai kehamilan. Lakukan pola hidup sehat dengan rutin olahraga. Meskipun sedang hamil tetap dapat melakukan olahraga agar tekanan darah tetap stabil. Sebelum melakukan olahraga saat kehamilan perlu dilakukan konsultasi pada dokter untuk menentukan olahraga apa yang aman pada masa kehamilan.

5. Memperhatikan Obat-obatan yang Dikonsumsi

Terdapat beberapa obat-obatan yang dapat meningkatkan tekanan darah. Pastikan untuk tidak minum obat yang dapat meningkatkan tekanan darah. Sebaiknya selalu konsultasikan kepada dokter untuk mengetahui obat apa yang aman. Pikirkan dua kali untuk menggunakan obat apa pun 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.

6. 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.

2.6 Pengobatan Hipertensi pada kehamilan

Antihipertensi yang direkomendasikan pada kehamilan adalah golongan agonis α 2-adrenergik (metildopa) dan beta blocker. Metildopa 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 Metildopa

Metildopa merupakan obat anti hipertensi golongan agonis α 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. Metildopa 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 metildopa juga kelelahan, depresi, gangguan tidur dan penurunan air liur (Brown, C. M., & Garovic, V. D, 2014).

Selain itu metildopa 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 Metildopa

Metildopa merupakan *prodrug* yang dalam SSP menggantikan kedudukan DOPA dalam sistem ketekolamin dengan hasil akhir α -metilnorefrin. Diduga efek antihipertensinya lebih disebabkan karena stimulasi reseptor α -2 disentral sehingga mengurangi sinyal simpatis ke perifer. Metildopa menurunkan resistensi *vaskular* tanpa banyak mempengaruhi frekuensi dan curah jantung. Tapi pada pasien usia lanjut, dilatasi vena, penurunan beban paru 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 ganglionotonom. Aliran darah ginjal dan fungsi ginjal tidak dipengaruhi oleh metildopa. Pada pemakaian jangka panjang sering terjadi resistensi air sehingga efek antihipertensivitasnya 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 pre-eklampsia dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg (Watanabe et al., 2013).

2.6.1.3 Kontraindikasi Metildopa

Hipersensitivitas terhadap metildopa atau komponen dari formulasi, penyakit hati aktif, gangguan hati sebelumnya terkait dengan penggunaan metildopa 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 ini terbukti efektif bila dikombinasikan dengan diuretik. Tapi pemakaiannya terbatas seringkali timbul efek samping. Obat ini masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan karena terbukti aman untuk janin. Dosis efektif minimal adalah 2×125 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 (2×125 mg) dan meningkat secara bertahap, maksimal 2 gram setiap hari (British National Formulary, 2011).

2.6.1.5 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Metildopa

1. Farmakokinetik Metildopa

Absorpsi melalui saluran cerna bervariasi dan tidak lengkap. Bioavailabilitasnya oral rata-rata 20-50% sekitar 50-70% diekskresi melalui urin dalam konjugasi dengan sulfat dan 25% dalam bentuk utuh. Pada insufisiensi ginjal terjadi akumulasi

obat dan metabolitnya. Waktu paruh obat sekitar 2 jam tapi efek puncak tercapai setelah 6-8 jam pemberian oral atau i.v dan efektifitas berlangsung sampai 24 jam, Perlambatan efek ini nampaknya berkaitan dengan proses transport ke SSP, konversinya menjadi metabolit aktif dan eliminasi yang lambat dari jaringan otak (Rianto, 2013).

2. Farmakodinamik Metildopa

Metildopa merangsang dipusat reseptor adrenergik - alfa, menyebabkan penurunan keluaran simatis. Ini menyebabkan berkurangnya tahanan *vaskular perifer* sehingga tekanan darah menurun. Penghambatan adrenergik alfa selektif mendilatasi arteriola dan venula, dan menurunkan tahanan perifer serta tekanandarah (Rianto, 2013).

2.6.1.6 Efek Samping Metildopa

Metildopa 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, metildopa 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 metildopa harus diberikan kembali atau diberikan obat lain. Seperti halnya dengan adrenolitik sentral lainnya, metildopa jangan diberikan pada pasien yang tidak patuh makan obat (Rianto, 2013).

2.6.1.7 Interaksi Obat Metildopa

1. Metildopa + Levodopa

Metildopa 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. Metildopa + Barbiturate

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

3. Metildopa + cephalosporin

Interaksi antara metildopa dengan cephalosporin dapat menyebabkan Erupsi pustular (medscape, 2019).

4. Metildopa + Disulfiram

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

5. Metildopa + Haloperidol

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

6. Metildopa + Fenotiazin

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

7. Metildopa + Phenoxybenzamine

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

8. Metildopa + oxazepam

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

9. Metildopa + Sympathomimetic indirectly-acting

Sympathomimetik yang bekerja secara tidak langsung mungkin diharapkan menyebabkan peningkatan tekanan darah pada pasien yang menggunakan metildopa, 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 metildopa (medscape, 2019).

10. Metildopa + Trisiklik dan antidepresan

Efek antihipertensi dari metildopa biasanya tidak terpengaruh oleh desipramine, tetapi sebuah laporan yang diisolasi menggambarkan hipertensi, takikardia, tremor dan agitasi pada pria yang menggunakan metildopa dan amitriptyline. Mianserin tetrasiklik tampaknya tidak berinteraksi secara signifikan (medscape, 2019). Pemberian bersama preparat besi dapat mengurangi absorpsi metildopa 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 metildopa 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 calsium chanel blocker yang dimana hanya diberikan rute peroral dengan dosis 10-20 mg , dapat diulang 30 menit sesuai kebutuhan. Obat ini tidak mengganggu aliran darah uteroplacenta, 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 (Jurnal Sains dan Kesehatan Vol3 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)(halodoc.com).

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 (alomedika.com).

2.6.2.5 Efek Samping Nifedipin

Pusing, kemerahan, kelemahan, pergelangan kaki / kaki bengkak, sembelit, dan sakit kepala dapat terjadi. 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

Interaksi obat dapat terjadi antara nifedipine dengan golongan beta-blocker, misalnya propranolol, digitalis, dan cimetidine. Selain itu, nifedipine juga dapat mengalami interaksi dengan jus grapefruit(alomedika.com).