

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Evaluasi Penggunaan Obat

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan salah satu standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit yang daitur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016. Evaluasi penggunaan Obat (EPO) bisa digunakan sebagai pengawasan terhadap mutu pelayanan baik dari segi terapi maupun biaya yang dikeluarkan dalam memberikan pengobatan kepada pasien. Pelaksanaan Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) dalam era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) merupakan kajian yang diperlukan mengingat pilihan obat dan jenis terapi yang bervariasi sementara fasilitas pelayanan kesehatan dituntut untuk memberikan pelayanan yang efektif dan berbasis bukti. Di sisi lain, fasilitas pelayanan kesehatan dibatasi dalam hal pembiayaan yang dalam penerapan BPJS Kesehatan diterapkan tarif INA-CBGs, sehingga biaya yang dikeluarkan oleh rumah sakit harus dikendalikan.

Dalam hal pengawasan mutu pada Evaluasi Penggunaan Obat (EPO), perlu dikaji mengenai kesesuaian penggunaan obat dengan Formularium Nasional (Fornas). Formularium Nasional (Fornas) merupakan daftar obat yang tidak terpisahkan dari BPJS Kesehatan, karena penggunaan obat pada fasilitas pelayanan kesehatan yang terdaftar dalam BPJS Kesehatan harus mengacu dengan Fornas yang berlaku. Obat yang termasuk dalam Fornas merupakan oba yang sudah dikaji dan terbukti efektif baik secara terapi maupun biaya. Penggunaan Fornas dalam penerapan INA-CBGs dapat digunakan sebagai kendali mutu dari segi efektifitas terapi juga sebagai kendali biaya dalam keberlangsungan pelayanan kesehatan dalam Jaminan Kesehatan Nasional (JKN).

Penelitian terkait kesesuaian penggunaan dan peresepan obat dengan Fornas telah dilakukan di berbagai rumah sakit di Indonesia. Berdasarkan suatu penelitian di rumah sakit umum swasta di kota Bandung pada Januari 2016

menyatakan bahwa penggunaan obat pada pasien rawat jalan peserta JKN belum 100% mengacu pada Fornas. Penggunaan obat yang sesuai dengan Fornas baru mencapai 71,26%, artinya sebesar 28,74% penggunaan obat lainnya merupakan obat Non Fornas (Khairunnisa, et al. 2016). Penelitian lain yang dilakukan di RSUD H. Hasan Basery Kandangan (Maulidie et al., 2014) dan RSUD Kabupaten Bangka Tengah (Zaitun, 2015) juga menyatakan bahwa penerapan Fornas di rumah sakit tersebut berturut-turut adalah 22,04% dan 71,35%. Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa masih diperlukan adanya penelitian di berbagai rumah sakit untuk melakukan Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) Fornas di berbagai rumah sakit di Indonesia.

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) selain pada Fornas juga dilakukan pada obat yang paling banyak digunakan di rumah sakit, dalam hal ini adalah antibiotik. Evaluasi mengenai pola penggunaan antibiotik di rumah sakit juga dilakukan dalam upaya pencegahan terhadap resistensi antibiotik, dimana salah satu faktor yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang tidak bijak seperti penggunaan antibiotik secara berlebihan dan tidak rasional (Ventola, 2015). Penggunaan antibiotik di berbagai fasilitas kesehatan sendiri tidak dapat dihindari, mengingat infeksi merupakan penyakit nomor 3 paling mematikan di dunia (yang diduduki oleh infeksi saluran pernafasan bagian bawah) dengan persentase kematian mencapai 6,1% dari penduduk dunia (WHO,2012).

2.2 Definisi Kehamilan

Kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari spermatozoa dan ovum dan dilanjutkan dengan nidasi atau implantasi. Kehamilan merupakan masa yang dimulai dari konsepsi sampai lahirnya janin. Lamanya kelahiran normal adalah 280 hari (40 minggu atau 9 bulan 7 hari). Kehamilan ini dibagi menjadi atas 3 trimester, yaitu kehamilan trimester pertama mulai 0-14 minggu, kehamilan trimester kedua mulai 14-28 minggu, dan kehamilan trimester ketiga mulai 28-42 minggu (Ekasari dan Natalia, 2019; FOGI, 2012).

Proses kehamilan menurut Ekasari dan Natalia (2019), dapat dibagi menjadi 2 proses, yaitu:

2.2.1 Fertilisasi

Fertilisasi atau pembuahan terjadi saat oosit sekunder yang mengandung ovum dibuahi oleh sperma atau terjadi penyatuan ovum dan sperma. Penetrasi zona pelusida memungkinkan terjadinya kontak antara spermatozoa dan membran oosit. Membran sel germinal segera berfusi dan sel sperma berhenti bergerak. Tiga peristiwa penting terjadi dalam oosit akibat peningkatan kadar kalsium intraseluler yang terjadi pada oosit saat terjadi fusi antara membran sperma dan sel telur. Ketiga peristiwa tersebut adalah blok primer terhadap polispermia, reaksi kortikal dan blok sekunder terhadap polispermia. Setelah masuk ke dalam sel telur, sitoplasma sperma bercampur dengan sitoplasma sel telur dan membran inti (nukleus) sperma pecah. Pronukleus laki-laki dan perempuan terbentuk (zigot). Sekitar 24 jam setelah fertilisasi, kromosom memisahkan diri dan pembelahan sel sperma terjadi (Ekasari dan Natalia, 2019).

2.2.2 Nidasi

Umumnya nidasi terjadi di dinding depan atau belakang uterus, dekat pada fundus uteri. Jika nidasi ini terjadi, barulah dapat disebut kehamilan. Bila nidasi telah terjadi, mulailah terjadi diferensiasi zigot menjadi morula kemudian blastula. Blastula akan membelah menjadi gastrula dan akhirnya menjadi embrio sampai menjadi janin yang sempurna di trimester ketiga (Sukarni dan Wahyu, 2013).

2.3 Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik (ACOG, 2013; SOGC, 2014; POGI, 2016). Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal, jantung, dan otak bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat

pengobatan yang memadai (Kemenkes RI, 2013). Adapun pembagian derajat keparahan hipertensi menurut *American Heart Association* (2017) yang merupakan salah satu dasar penentuan tatalaksana hipertensi adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	dan	< 80
Tinggi	120-129	Dan/atau	< 80
Hipertensi <i>Stage</i> 1	130-139	Dan/atau	80-89
Hipertensi <i>Stage</i> 2	≥ 140	Dan/atau	≥ 90
Hipertensi Krisis	>180	Dan/atau	>120

2.4 Definisi Preeklampsia

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuria yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuria. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal (ACOG, 2013; SOGC, 2014; POGI, 2016).

Kriteria diagnostik preeklampsia berdasarkan tekanan darah adalah tekanan darah sistolik persisten ≥ 140 mmHg, dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah normal sebelumnya disertai dengan adanya proteinuria ≥ 300 mg/24 jam atau pemeriksaan dipstick $\geq 1 +$. Dikatakan preeklampsia berat apabila tekanan

darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai proteinuria ≥ 5 g/24 jam atau pemeriksaan dipstick $\geq 3+$ (ACOG, 2013; POGI, 2016). Pengukuran tekanan darah optimal dilakukan dengan posisi duduk yang nyaman, kaki tidak menyilang, dan punggung serta lengan ditopang, sehingga bagian tengah manset pada lengan atas berada pada tingkat atrium kanan (titik tengah sternum) (ACOG, 2013).

2.5 Etiologi Preeklampsia

Menurut Pribadi (2015), etiologi penyakit ini belum diketahui secara pasti. Teori yang sekarang dipakai sebagai penyebab preeklampsia adalah teori "iskemia plasenta". Namun teori ini belum dapat menerangkan semua hal yang berkaitan dengan penyakit ini. Teori-teori yang sekarang dianut adalah

2.5.1 Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta

Pada kehamilan normal, rahim dan plasenta mendapat vaskularisasi dari cabang-cabang arteri uterina dan arteri ovarika yaitu arteri arkuata yang memperdarahi miometrium kemudian bercabang menjadi arteria radialis yang menembus endometrium, arteri radials memberi cabang arteri spiralis. Invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spinalis pada masa kehamilan menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut hingga terjadi dilatasi arteri spinalis. Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spinalis ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskuler dan peningkatan aliran darah pada daerah utero plasenta. Akibatnya, aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dinamakan "remodeling arteri spinalis". Pada keadaan hipertensi dalam kehamilan, proses diatas tidak terjadi. Akibatnya, arteri spinalis relatif mengalami vasokonstriksi, dan terjadi kegagalan "remodeling arteri spinalis" yang menyebabkan hipoksia dan iskemia plasenta.

2.5.2 . Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas dan Disfungsi Endotel

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akibat kegagalan "remodeling arteri spinalis" akan menghasilkan oksidan (radikal bebas).

Oksidan adalah senyawa penerima elektron atau atom molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Salah satu oksidan yang dihasilkan adalah radikal hidroksil yang sangat toksis, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel. Disfungsi sel endotel akan memicu berbagai reaksi tubuh seperti gangguan metabolisme prostaglandin, peningkatan permeabilitas kapiler, perubahan khas pada sel endotel kapiler glomerulus, serta terjadinya agregasi sel-sel trombosit yang memproduksi tromboksan (TXA₂) suatu vasokonstriktor kuat.

2.5.3 Teori Intoleransi Imunologik antara Ibu dan Janin

Preeklampsia/eklampsia sering terjadi pada kehamilan pertama dan tidak timbul lagi pada kehamilan berikutnya. Hal ini dapat diterangkan bahwa pada kehamilan pertama pembentukan blocking antibodi terhadap antigen plasenta tidak sempurna, yang semakin sempurna pada kehamilan berikutnya.

2.5.4 Teori Genetik

Dari sudut pandang hereditas, preeklampsia adalah penyakit multifaktorial dan poligenik. Predisposisi hereditas untuk preeklampsia mungkin merupakan hasil interaksi dari ratusan gen yang diwariskan baik secara maternal ataupun paternal yang mengontrol fungsi enzimatik dan metabolisme pada setiap sistem organ. Faktor plasma yang diturunkan dapat menyebabkan preeklampsia. Pada ulasan komprehensifnya, Ward and Taylor (2014) menyatakan bahwa insidensi preeklampsia bisa terjadi 20-40% pada anak perempuan yang ibunya mengalami preeklampsia; 11. 37% saudara perempuan yang mengalami preeklampsia dan 22-47% pada orang kembar.

2.5.5 Teori Defisiensi Gizi (Diet)

Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan

mencegah vasokonstriksi pembuluh darah. Selain itu defisiensi kalsium pada diet perempuan hamil mengakibatkan risiko terjadinya preeklampsia/eklampsia.

2.6 Patofisiologi Preeklampsia

Bukti menunjukkan bahwa sentral dari patofisiologi preeklampsia adalah ketidakseimbangan antara peredaran faktor angiogenik (*Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan *Placental Growth Factor (PlGF)*), dan faktor antiangiogenik (*sFlt-1* dan *soluble Endoglin (sEng)*). Konsentrasi plasma VEGF dan PlGF ditemukan lebih rendah sedangkan konsentrasi plasma sFlt-1 dan sEng ditemukan lebih tinggi pada penderita preeklampsia dibandingkan dengan hamil normal. Hal ini menyebabkan terjadinya disfungsi vaskuler sistemik pada plasenta dan ibu yang berakibat pada beberapa organ dan jaringan yang ditandai dengan adanya proteinuria, hipertensi, abnormal sistem koagulasi dan edema (Jim, B and Ananth, K., 2017).

2.7 Faktor Resiko Preeklampsia

Faktor-faktor resiko terjadinya Preeklampsia adalah sebagai berikut :

1) Usia

Kejadian preeklampsia berdasarkan usia banyak ditemukan pada kelompok usia ibu yang ekstrim yaitu kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun. Tekanan darah meningkat seiring dengan penambahan usia sehingga pada usia 35 tahun atau lebih terjadi peningkatan resiko preeklampsia.

2) Status Primigravida

Primigravida diartikan sebagai wanita hamil yang hamil untuk pertama kalinya (Wiknjosastro, 2010).

3) Riwayat Keturunan

Menurut teori Norwitz (2008), preeklampsia merupakan penyakit yang diturunkan, penyakit ini lebih sering ditemukan pada anak Wanita dari ibu penderita preeklampsia tau mempunyai riwayat preeklampsia dalam keluarga. Teori ini diperkuat dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Saraswati dan Mariana (2016), yang menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan antara riwayat keturunan dengan kejadian preeklampsia pada ibu

hamil dengan nilai OR = 2,618. Artinya bahwa ibu hamil yang memiliki riwayat keturunan mempunyai risiko 2,618 kali lebih besar mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat keturunan.

4) Riwayat pernah mengalami Preeklampsia

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Saraswati dan Mariana (2016), didapatkan hasil bahwa ada hubungan antara Riwayat preeklampsia dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil dengan nilai OR = 20,529. Artinya bahwa ibu hamil yang memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya mempunyai risiko 20,5 kali lebih besar mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat preeklampsia.

5) Riwayat Penyakit

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Saraswati dan Mariana (2016), didapatkan hasil bahwa ada hubungan antara riwayat hipertensi dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil dan nilai OR 6,026. Artinya bahwa ibu hamil yang memiliki riwayat hipertensi sebelumnya mempunyai risiko 6,026 kali lebih besar mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat hipertensi. Kasus preeklampsia juga berhubungan dengan riwayat beberapa penyakit, yaitu diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Saraswati dan Mariana (2016), didapatkan nilai OR masing-masing sebesar 5,58 dan 3,11. Artinya bahwa ibu hamil yang memiliki riwayat diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional sebelumnya mempunyai risiko 5,58 dan 3,11 kali lebih besar mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional.

6) Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko yang telah banyak diteliti terhadap terjadinya preeklampsia. Obesitas memicu kejadian preeklampsia melalui beberapa mekanisme, yaitu berupa *superimposed preeclampsia*, maupun melalui pemicu-pemicu metabolit maupun molekul-molekul mikro lainnya. Risiko preeklampsia meningkat sebesar 2 kali lipat setiap peningkatan berat

badan sebesar 5-7 kg/m² selain itu ditemukan adanya peningkatan risiko preeklampsia dengan adanya peningkatan *Body Mass Index* (BMI). Wanita dengan BMI > 35 sebelum kehamilan memiliki risiko empat kali lipat mengalami preeklampsia dibandingkan dengan wanita dengan BMI 19-27. Beberapa studi juga menemukan bahwa pada wanita dengan BMI < 20 risiko preeklamsianya berkurang. Risiko terjadinya preeklampsia karena tingginya BMI kemungkinan disebabkan oleh hubungannya dengan peningkatan risiko terjadinya hipertensi (Wafiyatunisa dan Rodiani, 2016).

2.8 Diagnosis Preeklampsia

Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / di atas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya proteinuria, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis preeklampsia, yaitu: (ACOG, 2013; SOGC, 2014; Tranquilly, 2014; POGI, 2016).

1. Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg
2. Proteinuria : ≥ 300 mg/24 jam atau pemeriksaan dipstick $\geq 1 +$
3. Trombositopenia : trombosit $< 100.000 / \mu\text{L}$
4. Gangguan ginjal: serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar serum kreatinin pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
5. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
6. Edema paru
7. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus
8. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *Absent or Reversed end Diastolic Velocity* (ARDV).

9. Klasifikasi

Preeklampsia dibagi dalam golongan ringan dan berat.

1. Pada preeklampsia ringan terdapat gejala:
 - a) Tekanan darahnya $\geq 140/90$ mmHg - $<160/110$ mmHg. Kenaikan sistolik ≥ 30 mmHg dan diastolik ≥ 15 mmHg tidak dimasukkan dalam kriteria diagnosis preeklampsia.
 - b) Proteinuria : ≥ 300 mg/24jam atau $\geq 1+$ dipstick (POGI, 2006).
 - c) Edema : edema dengan lengan, muka, dan perut, edema generalisata (Prawirohardjo, 2010).
2. Penyakit digolongkan preeklampsia berat bila terdapat tanda/gejala:
 - a) Tekanan sistolik ≥ 160 mmHg, atau tekanan diastolik ≥ 110 mmHg.
 - b) Proteinuria lebih dari 5 gram/24jam; 3 atau 4+ pada pemeriksaan kualitatif.
 - c) Oliguria, air kencing < 400 ml – 500 cc/24 jam.
 - d) Trombositopenia < 100.000 cell/mm³ (POGI, 2016).
 - e) Keluhan selebral, gangguan penglihatan atau nyeri di daerah epigastrium.
 - f) Edema paru-paru dan sianosis (Prawirohardjo, 2010).

2.9 Manajemen Terapi Preeklampsia

Tujuan utama dari manajemen ekspektatif dan aktif adalah untuk memperbaiki luaran perinatal dengan mengurangi morbiditas neonatal serta memperpanjang usia kehamilan tanpa membahayakan ibu. Perjalanan klinis preeklampsia berat sering ditandai dengan penurunan kondisi ibu dan janin yang progresif jika persalinan tidak disegerakan. Dalam kepentingan ibu hamil dan janinnya, persalinan direkomendasikan. Ketika usia kehamilan 34 minggu atau lebih. Selain itu, persalinan segera merupakan pilihan yang paling aman bagi ibu dan janinnya. Ketika terdapat bukti adanya edema paru, gagal ginjal, abruptio plasenta, trombositopenia berat, gejala serebral persisten, status kesejahteraan janin tidak terjamin atau kematian janin tanpa memandang usia kehamilan pada ibu hamil dengan preeklampsia berat yang usia kehamilannya kurang dari 34 minggu (POGI, 2016).

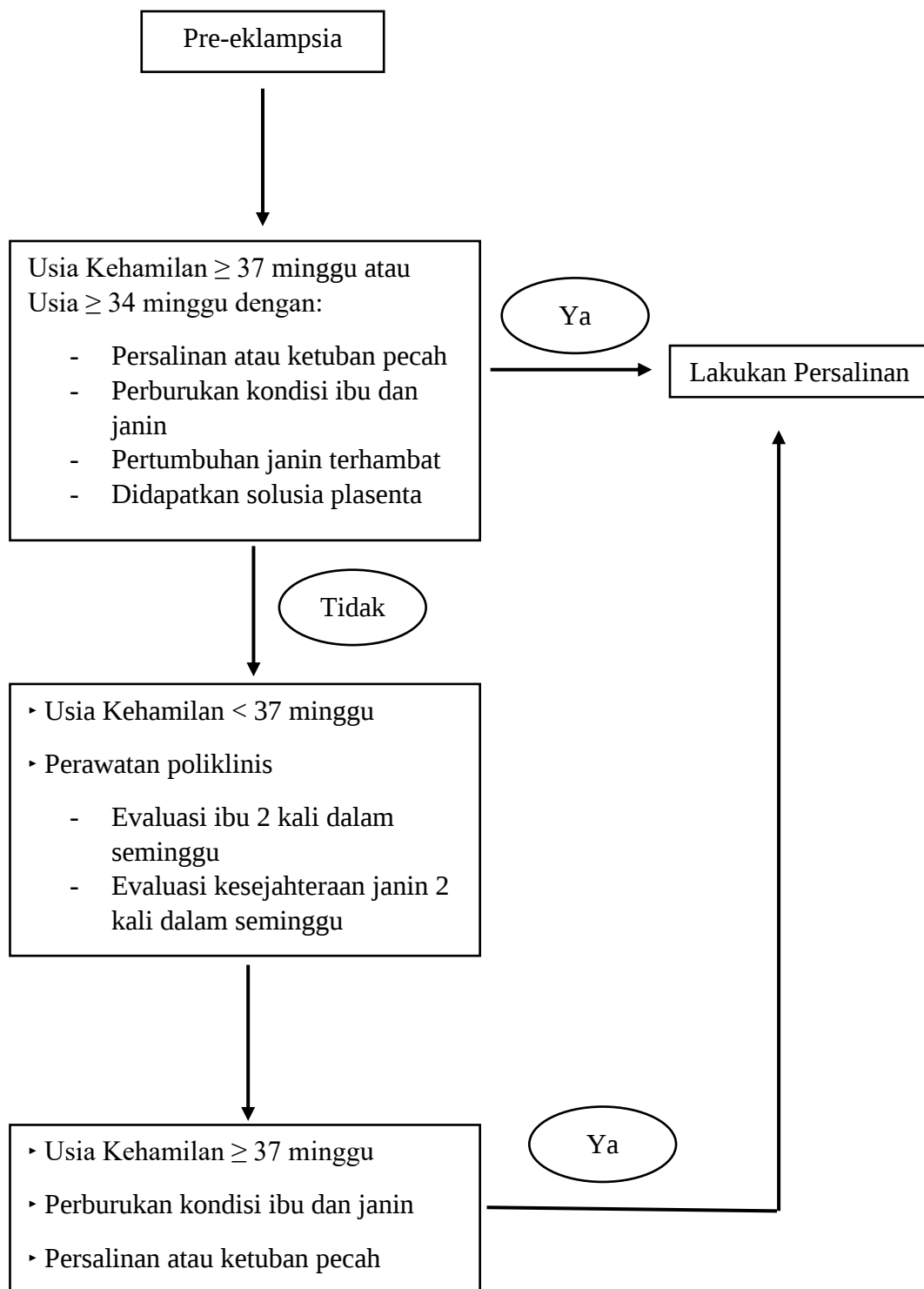
1. Manajemen Ekspektatif Preeklampsia tanpa gejala berat

Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia tanpa gejala berat dengan usia kehamilan kurang dari 37 minggu dengan evaluasi maternal dan janin yang lebih ketat. Evaluasi ketat yang dilakukan adalah : (ACOG, 2013; SOGC, 2014; POGI, 2016).

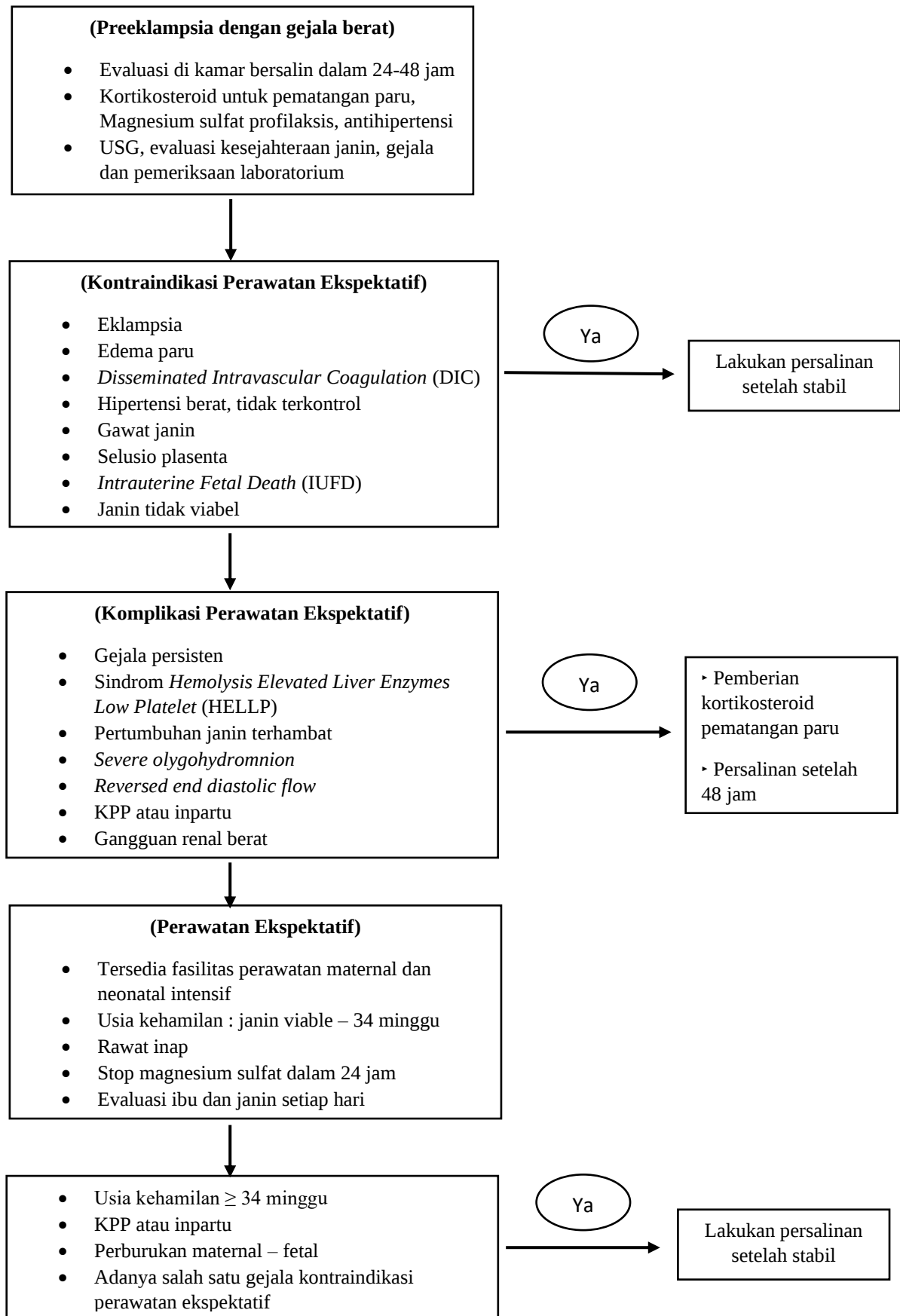
- a) Evaluasi gejala maternal dan Gerakan janin setiap hari oleh pasien
- b) Evaluasi tekanan darah 2 kali dalam seminggu secara poliklinis
- c) Evaluasi jumlah trombosit dan fungsi liver setiap minggu
- d) Evaluasi USG dan kesejahteraan janin secara berkala (dianjurkan 2 kali dalam seminggu)
- e) Jika didapatkan tanda pertumbuhan janin terhambat, evaluasi menggunakan *doppler velocimetry* terhadap arteri umbilikal direkomendasikan.

2. Manajemen Ekspektatif Preeklampsia dengan Gejala Berat

Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia berat dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu dengan syarat kondisi ibu dan janin stabil. Manajemen ekspektatif pada preeklampsia berat juga direkomendasikan untuk melakukan perawatan di fasilitas kesehatan yang adekuat dengan tersedia perawatan intensif bagi maternal dan neonatal. Bagi wanita yang melakukan perawatan ekspektatif preeklampsia berat, pemberian kortikosteroid direkomendasikan untuk membantu pematangan paru janin (ACOG, 2013; POGI, 2016).



Gambar 2.1 Manajemen Ekspektatif Preeklampsia tanpa gejala berat (POGI, 201



Gambar 2.2 Manajemen Ekspektatif Preeklampsia dengan Gejala Berat (POGI, 2016).

2.9.1 Pemberian Magnesium Sulfat untuk Mencegah Kejang

Antikonvulsan yang digunakan untuk preeklampsia dan eklampsia adalah MgSO_4 , antikonvulsan digunakan untuk mencegah dan mengatasi kejang, serta sistem kerjanya mirip dengan antagonis kalsium. Magnesium sulfat merupakan *Drug Of Choice* untuk mencegah serangan kejang yang lebih lanjut pada keadaan eklampsia yang sudah ditegakkan diagnosisnya. Penelitian diperlihatkan bahwa pemberian magnesium sulfat lebih efektif daripada pemberian diazepam atau fenitoin dalam pencegahan kejang yang rekuren dan pemberian obat ini disertai dengan jumlah kematian ibu yang lebih sedikit. Magnesium mengatasi serangan eklampsia dengan mengurangi spasme pembuluh darah serebral sehingga perfusi serebral diperbaiki. Magnesium sulfat awalnya diberikan 4 g MgSO_4 40% dalam 100 cc NaCl : habis dalam 30 menit (73 tts/menit). Selanjutnya diberikan 6 gr MgSO_4 40% dalam 500 cc Ringer Laktat selama 6 jam : (28 tts/menit) (POGI, 2016).

2.9.2 Antihipertensi

Antihipertensi direkomendasikan pada preeklampsia dengan hipertensi berat, atau tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg. Target penurunan tekanan darah adalah sistolik < 160 mmHg dan diastolik < 110 mmHg. Indikasi utama pemberian obat antihipertensi pada kehamilan adalah untuk keselamatan ibu dalam mencegah penyakit serebro vascular (POGI, 2016).

1. Golongan obat antihipertensi yang boleh digunakan dalam penatalaksanaan preeklampsia adalah :

- a) *Calcium Channel Blocker* (CCB)

CCB bekerja dengan menghambat influks kalsium melewati membran. Ada 2 tipe kanal yaitu: kanal kalsium bervoltase tinggi (tipe L), dan kanal kalsium bervoltase rendah (tipe T). CCB hanya mengeblok kanal tipe L, yang memicu vasodilatasi perifer (Dipiro et al., 2009). CCB menurunkan kekuatan kontraksi miokardium sehingga mengurangi kebutuhan oksigen pada miokardium. Hambatan masuknya kalsium ke dalam otot polos arteri menurunkan

tonus arteriol dan tahanan vaskuler sistemik, yang menimbulkan penurunan tekanan arteri dan intraventrikuler (Katzung, 2012).

Nifedipin merupakan antihipertensi pilihan untuk terapi untuk preeklampsia dan merupakan satu-satunya antihipertensi pilihan untuk kehamilan yang terdapat di Indonesia (Roeshadi, 2006). Mekanisme kerjanya adalah vasodilatasi arteriol, obat ini tidak mengganggu aliran darah utero plasenta (Tjay dan Rahardja, 2007). Dalam kriteria FDA termasuk dalam kategori C yang dapat digunakan bila manfaatnya lebih besar daripada resikonya (Turkoski, 2001).

Nifedipin merupakan salah satu *calcium channel blocker* yang sudah digunakan sejak dekade terakhir untuk mencegah persalinan preterm (tokolisis) dan sebagai antihipertensi. Berdasarkan RCT, penggunaan nifedipin oral menurunkan tekanan darah lebih cepat dibandingkan labetalol intravena, kurang lebih 1 jam setelah awal pemberian. Nifedipin selain berperan sebagai vasodilator arteriolar ginjal yang selektif dan bersifat natriuretik, juga meningkatkan produksi urin. Dibandingkan dengan labetalol yang tidak berpengaruh pada indeks kardiak, nifedipin meningkatkan indeks kardiak yang berguna pada preeklampsia berat. Regimen yang direkomendasikan adalah 10 mg kapsul oral, diulang tiap 15 – 30 menit, dengan dosis maksimum 30 mg. Penggunaan berlebihan *calcium channel blocker* dilaporkan dapat menyebabkan hipoksia janin dan asidosis. Hal ini disebabkan akibat hipotensi relatif setelah pemberian *calcium channel blocker* (POGI, 2016).

b) Beta Blocker

Mekanisme kerja dari beta blocker adalah mengeblok adrenoreseptor-B. Beta blocker mempunyai efek kronotropi dan ionotropi negatif pada jantung sehingga terjadi penurunan curah jantung. Atenolol termasuk beta blocker kardioselektif mempunyai afinitas β_1 yang lebih besar dibandingkan β_2 sehingga efek bronkospasme dan vasokonstriksi kecil (Dipiro et al., 2009).

Atenolol merupakan beta-blocker kardioselektif (bekerja pada reseptor P1 dibandingkan P2). Atenolol dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat, terutama pada digunakan untuk jangka waktu yang lama selama kehamilan atau diberikan pada trimester pertama, sehingga penggunaannya dibatasi pada keadaan pemberian anti hipertensi lainnya tidak efektif (POGI, 2016).

c) *α_2 Agonis Reseptor Adrenergik*

Klonidin dan metildopa menurunkan tekanan darah dengan menstimulasi reseptor α_2 -adrenergik di otak. Stimulasi ini mengurangi aktivitas saraf simpatik, dan secara bersamaan terjadi peningkatan aktivitas parasimpatik sehingga terjadi penurunan denyut jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas sistem plasma, dan reflek baroreseptor. Klonidin sering digunakan untuk terapi antihipertensi berat, sedangkan metildopa digunakan sebagai lini pertama untuk terapi hipertensi pada kehamilan (Dipiro et al., 2009).

Metildopa biasanya dimulai pada dosis 250-500 mg per peroral 2 atau 3 kali sehari, dengan dosis maksimum 3 g per hari. Efek obat maksimal dicapai 4-6 jam setelah obat masuk dan menetap selama 10-12 jam sebelum diekskresikan lewat ginjal. Alternatif lain penggunaan metildopa adalah intra vena 250-500 mg tiap 6 jam sampai maksimum 1 g tiap 6 jam untuk krisis hipertensi. Metildopa dapat melalui plasenta pada jumlah tertentu dan disekresikan di Air Susu Ibu (ASI) (POGI, 2016).

Jika seorang wanita telah menggunakan metildopa untuk mengobati pre-eklampsia, hentikan dalam waktu 2 hari setelah kelahiran dan ubah ke pengobatan alternatif jika perlu (NICE, 2019)

d) *Diuretik*

Pemakaiannya pada wanita hamil masih kontroversi, umumnya tidak dianjurkan. Tetapi diuretik tiazid seperti HCT termasuk dalam kategori B yang aman untuk ibu hamil dan loop diuretik termasuk

kategori FDA C yang masih boleh digunakan pada ibu hamil bila manfaatnya lebih besar dari resikonya.

e) Vasodilator perifer

Biasanya hydralazine digunakan sebagai obat pendamping metildopa dan β -antagonis reseptor adrenergik.

2. Golongan obat antihipertensi yang tidak boleh digunakan untuk penatalaksanaan terapi preeklampsia adalah :

a) *β -antagonis reseptor adrenergik*

Obat-obat ini seperti propranolol, labetalol, dan atenolol. Termasuk dalam FDA D pada trimester 2 dan 3 (Turkoski, 2011), maka wanita hamil tidak boleh menggunakan obat golongan ini karena penyaluran darah melalui plasenta dikurangi sehingga dapat menyebabkan hypoxia dan menghambat perkembangan janin.

b) *ACE inhibitor dan angiotensin reseptor bloker.*

Obat golongan ini kontraindikasi terhadap ibu hamil karena bersifat teratogen (merusak janin) terutama pada 6 bulan terakhir (Rahardja, 2007). Menurut kriteria FDA termasuk dalam kategori D pada trimester 2 dan 3, seperti captopril dan lisinopril yang beresiko tinggi pada janin (Turkoski, 2011) yakni dapat menyebabkan oliguria, lahir mati, dan fetal anuria.

Kategori obat untuk ibu hamil menurut FDA :

A = studi terkontrol pada wanita hamil yang tidak menunjukkan resiko pada janin dalam trimester pertama dan berikutnya. Kemungkinan beresiko pada janin sangat kecil.

B = tidak ada studi terkontrol pada wanita hamil yang menunjukkan dampak buruk pada trimester pertama dan tidak ada bukti yang menunjukkan resiko pada trimester berikutnya.

C = tidak boleh diberikan hanya jika potensi manfaatnya lebih besar daripada resikonya pada janin.

D = ada bukti positif beresiko terhadap janin. Namun jika pada kasus yang serius, obat yang lebih aman tidak dapat digunakan atau tidak efektif maka obat tersebut bisa digunakan.

E= pada studi terhadap hewan atau manusia menunjukkan abnormalitas fetus dan terbukti beresiko tinggi terhadap janin dan ibu hamil. Obat ini kontraindikasi pada wanita hamil (Turkoski, 2011).

Tabel 2.2 Terapi obat antihipertensi oral menurut *Queensland Clinical Guidelines 2021* dan *National Institute for Health and Care Excellence 2019*

Obat	Dosis Awal	Frekuensi	Dosis Maksimum harian	Lama Pemberian (NICE Guidelines, 2019)
Nifedipin	10 mg	1-3 kali sehari	30 mg per hari	2-4 hari
Metildopa	250 mg	2-4 kali sehari	2 g per hari	2 hari
Labetalol	100 mg	2-4 kali sehari	2,4 g per hari	2-4 hari
Hidralazin	25 mg	2-4 kali sehari	200 mg per hari	-
Prazosin	0,5 mg	1-3 kali sehari	20 mg per hari	-
Klonidin	50-100 µg	1-3 kali sehari	600 µg per hari	-

2.9.3 Kortikosteroid

Pada preeklampsia berat pemberian kortikosteroid hanya di berikan pada kehamilan < 34 minggu dengan tujuan untuk mematangkan paru paru pada janin. Pemberian kortikosteroid perlu di pertimbangkan terutama untuk pematangan, meningkatkan kadar trombosit dan memperbaiki fungsi hepar. Pada kelahiran prematur (kehamilan kurang dari 37 minggu) membawa resiko disfungsi pernafasan pada neonatus karena produksi surfaktan tidak cukup pada paru-paru dan janin. Pada pemberian kortikosteorid sebelum paru matang akan memberikan efek berupa peningkatan sintesis fosolipid surfaktan pada sel pneumosit tipe II dan memperbaiki tingkat maturitas paru. Kortikosteorid bekerja dengan menginduksi enzim lipogenik yang dibutuhkan dalam proses sintesis fosfolipid surfaktan dan konversi fosfatidoklonin tidak tersaturasi menjadi fosfattidokloin tersaturasi, serta menstimulasi produksi antioksidan dan protein surfaktan. Kortikosteorid selain dilakukan untuk pematang paru pada janin tetapi juga digunakan

untuk terapi pada ibu yang mengalami sindrom *Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet* (HELLP) (POGI, 2016).

2.10 Rasionalitas Pengobatan

Penggunaan obat di sarana pelayanan Kesehatan umumnya belum rasional. Penggunaan obat yang tidak tepat ini dapat berupa penggunaan berlebihan, penggunaan yang kurang dari seharusnya, kesalahan dalam penggunaan resep atau tanpa resep, polifarmasi, dan swamedikasi yang tidak tepat (WHO, 2010). Menurut (Kementerian Kesehatan RI, 2011), penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:

1. Tepat diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

2. Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Antibiotik, misalnya diindikasikan untuk infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat ini hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri.

3. Tepat pemilihan obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

Contoh:

Gejala demam terjadi pada hampir semua kasus infeksi dan inflamasi. Untuk sebagian besar demam, pemberian parasetamol lebih dianjurkan, karena disamping efek antipiretiknya, obat ini relatif paling aman dibandingkan dengan antipiretik yang lain. Pemberian antiinflamasi non steroid (misalnya ibuprofen) hanya dianjurkan untuk demam yang terjadi akibat proses peradangan atau inflamasi.

4. Tepat dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

5. Tepat Cara Pemberian

Obat Antasida seharusnya dikunyah dulu baru ditelan. Demikian pula antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu, karena akan membentuk ikatan, sehingga menjadi tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

6. Tepat Interval Waktu Pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari (misalnya 4 kali sehari), semakin rendah tingkat ketaatan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

7. Tepat Lama Pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing. Untuk Tuberkulosis dan Kusta, lama pemberian paling singkat adalah 6 bulan. Lama pemberian kloramfenikol pada demam tifoid adalah 10-14 hari. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

8. Waspada pada Efek Samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi, karena itu muka merah setelah pemberian atropin bukan alergi, tetapi efek samping sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah. Pemberian tetrasiklin tidak boleh dilakukan pada anak kurang dari 12 tahun, karena menimbulkan kelainan pada gigi dan tulang yang sedang tumbuh.

9. Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada

penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan, karena resiko terjadinya nefrotoksisitas pada kelompok ini meningkat secara bermakna. Beberapa kondisi berikut harus dipertimbangkan sebelum memutuskan pemberian obat.

- a) β -bloker (misalnya propranolol) hendaknya tidak diberikan pada penderita hipertensi yang memiliki riwayat asma, karena obat ini memberi efek bronkhospasme.
 - b) Antiinflamasi Non Steroid (AINS) sebaiknya juga dihindari pada penderita asma, karena obat golongan ini terbukti dapat mencetuskan serangan asma.
 - c) Peresepan beberapa jenis obat seperti simetidin, klorpropamid, aminoglikosida dan allopurinol pada usia lanjut hendaknya ekstra hati-hati, karena waktu paruh obat-obat tersebut memanjang secara bermakna, sehingga resiko efek toksiknya juga meningkat pada pemberian secara berulang.
 - d) Peresepan kuinolon (misalnya siprofloksasin dan ofloksasin), tetrasiklin, doksisisiklin, dan metronidazol pada ibu hamil sama sekali harus dihindari, karena memberi efek buruk pada janin yang dikandung.
10. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau.

Untuk efektif dan aman serta terjangkau, digunakan obat-obat dalam daftar obat esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang pengobatan dan klinis.

Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi. Semua produsen obat di Indonesia harus dan telah menerapkan CPOB.

11. Tepat Informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi Sebagai contoh:

- a) Peresepan rifampisin akan mengakibatkan urine penderita berwarna merah. Jika hal ini tidak diinformasikan, penderita kemungkinan besar akan menghentikan minum obat karena menduga obat tersebut menyebabkan kencing disertai darah. Padahal untuk penderita tuberkulosis, terapi dengan rifampisin harus diberikan dalam jangka panjang.
- b) Peresepan antibiotik harus disertai informasi bahwa obat tersebut harus diminum sampai habis selama satu kurun waktu pengobatan (*1 course of treatment*), meskipun gejala-gejala klinik sudah mereda atau hilang sama sekali. Interval waktu minum obat juga harus tepat, bila 4 kali sehari berarti tiap 6 jam. Untuk antibiotik hal ini sangat penting, agar kadar obat dalam darah berada di atas kadar minimal yang dapat membunuh bakteri penyebab penyakit.

12. Tepat tindak lanjut (*follow up*)

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping. Sebagai contoh, terapi dengan teofilin sering memberikan gejala takikardi. Jika hal ini terjadi, maka dosis obat perlu ditinjau ulang atau bisa saja obatnya diganti. Demikian pula dalam penatalaksanaan syok anafilaksis, pemberian injeksi adrenalin yang kedua perlu segera dilakukan, jika pada pemberian pertama respons sirkulasi kardiovaskuler belum seperti yang diharapkan.

13. Tepat penyerahan obat (*dispensing*)

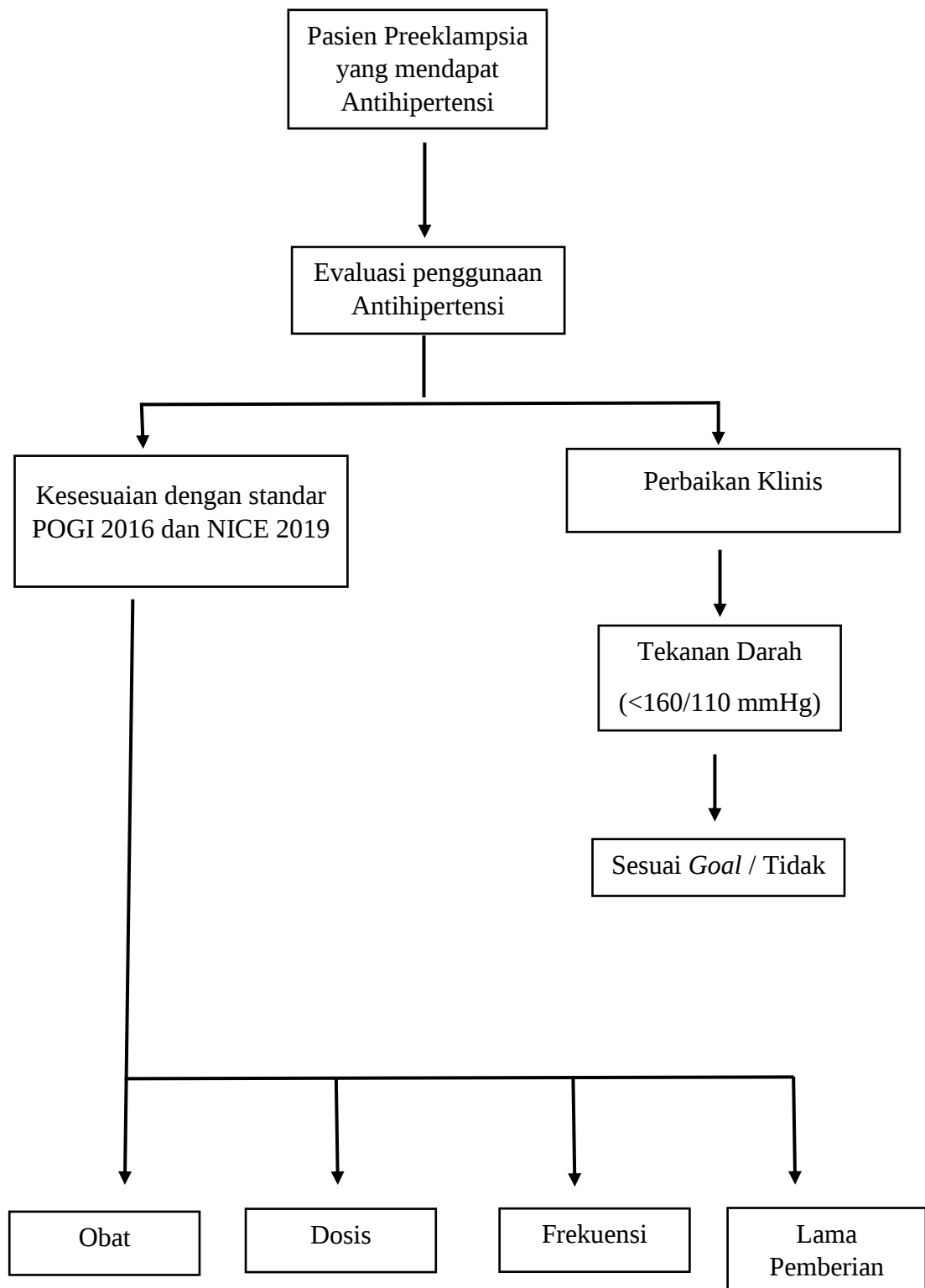
Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau tempat penyerahan obat di Puskesmas, apoteker/asisten apoteker menyiapkan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien. Proses penyiapan dan penyerahan harus dilakukan secara tepat, agar pasien mendapatkan obat sebagaimana harusnya. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

14. Kepatuhan Pasien

Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan, ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada keadaan berikut:

- a) Jenis dan/atau jumlah obat yang diberikan terlalu banyak
- b) Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering
- c) Jenis sediaan obat terlalu beragam
- d) Pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi
- e) Pasien tidak mendapatkan informasi/penjelasan yang cukup mengenai cara minum/menggunakan obat
- f) Timbulnya efek samping (misalnya ruam kulit dan nyeri lambung), atau efek ikutan (urine menjadi merah karena minum rifampisin) tanpa diberikan penjelasan terlebih dahulu.

2.11 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep