

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Hasil Penelitian

Penelitian ini mengkaji hubungan interaksi obat antihipertensi dengan luaran klinis pada pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul pada periode Januari-Mei 2021. Populasi pasien preeklampsia pada penelitian ini sebanyak 126 data rekam medis pasien kemudian dihitung menggunakan rumus Slovin sehingga didapatkan sejumlah 96 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang diambil secara *purposive sampling* di ruang rekam medis di RSUD Bantul pada periode November 2022-Januari 2023. Hasil dan pembahasan dalam penelitian ini akan dibagi menjadi empat bagian yaitu karakteristik pasien, karakteristik obat, karakteristik interaksi obat, dan luaran klinis. Hasil penelitian ini disajikan secara deskriptif dan analisis bivariat untuk menggambarkan hubungan dua variabel.

#### 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien dalam penelitian ini meliputi usia pasien, usia kehamilan, derajat preeklampsia, dan status kehamilan. Data karakteristik pasien ditunjukkan pada Tabel 4.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021**

No.	Karakteristik Pasien		Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
	Sub Variabel	Kategori		
1.	Usia Pasien	17-25 tahun	20	20,83
		26-35 tahun	54	56,25
		36-45 tahun	22	22,91
		<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>
2.	Usia Kehamilan	20-27 minggu (trimester ke-2)	3	3,12
		28-41 minggu (trimester ke-3)	93	96,88
		<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>
3.	Derajat Preeklampsia	Preeklampsia ringan	26	27,08
		Preeklampsia berat	70	72,92
		<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>

No.	Karakteristik Pasien		Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
	Sub Variabel	Kategori		
4.	Status Kehamilan	1	34	35,41
		2	28	29,17
		3	22	22,92
		≥4	12	12,5
		<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>

Berdasarkan Tabel 4 diperoleh gambaran mengenai karakteristik pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul tahun 2021 yang didominasi oleh kelompok wanita hamil berusia 26-35 tahun sebanyak 54 kasus (56,25%), usia kehamilan dengan kategori 28-41 minggu (trimester ke-3) sebanyak 93 kasus (96,88%), derajat preeklampsia berat sebanyak 70 kasus (72,92%), dan pasien dengan status kehamilan pada kategori kehamilan pertama sebanyak 34 kasus (35,41%).

## 2. Karakteristik Obat

Karakteristik obat dikelompokkan menjadi 2 kategori yang terdiri dari nama obat dan golongan obat. Pada penelitian ini terdapat 150 penggunaan obat antihipertensi dan 146 penggunaan obat non antihipertensi pada 96 pasien. Jumlah dan persentase penggunaan obat antihipertensi dan non antihipertensi pada pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 disajikan pada Tabel 5.

**Tabel 2. Karakteristik Obat Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021**

No.	Karakteristik Obat		Jumlah (n)	Persentase (%)
	Sub Variabel	Kategori		
1.	Nama Obat	a) Obat Antihipertensi		
		Metildopa	63	42
		Nifedipin	56	37,33
		Amlodipin	20	13,33
		Furosemid	10	6,67
		Kaptopril	1	0,67
		<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100</b>
		b) Obat Non Antihipertensi		
		Parasetamol	50	34,24
		Amoksisilin	43	29,45
		Asam Mefenamat	38	26,03
		Magnesium Sulfat	3	2,06

No.	Karakteristik Obat		Jumlah (n)	Persentase (%)
	Sub Variabel	Kategori		
		Novorapid (Insulin Aspart)	3	2,06
		Sefadroksil	2	1,36
		Metformin	2	1,36
		Seftazidim	1	0,69
		Metronidazol	1	0,69
		Glimepirid	1	0,69
		Akarbose	1	0,69
		Ondansentron	1	0,69
		<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100</b>
2.	Golongan Obat	a) Obat Antihipertensi		
		<i>Calcium Channel Blocker</i>	76	50,66
		<i>Agonis Receptor Alfa-2 Adrenergik</i>	63	42
		<i>Loop diuretic</i>	10	6,67
		<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>	1	0,67
		<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>100</b>
		b) Obat Non Antihipertensi		
		Analgetik	50	34,24
		Antibiotik	47	32,19
		<i>Non-Steroid Antiinflammatory Drugs (NSAID)</i>	38	26,03
		Antidiabetik	7	4,79
		Antikonvulsan	3	2,06
		Antiemetik	1	0,69
		<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100</b>

Berdasarkan Tabel 5 dapat diketahui bahwa penggunaan obat antihipertensi didominasi oleh metildopa yaitu sebanyak 63 kasus (42%) kemudian diikuti oleh nifedipin yaitu sebanyak 56 kasus (37,33%), dan amlodipin sebanyak 20 kasus (13,33%). Obat non antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu parasetamol sebanyak 50 kasus (34,24%), kemudian diikuti oleh amoksisilin sebanyak 43 kasus (29,45%), dan asam mefenamat sebanyak 38 kasus (26,03%). Persentase golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah *Calcium Channel Blocker* sebanyak 76 kasus

(50,66%) lalu diikuti oleh golongan *Agonis Receptor Alfa-2 Adrenergik* sebanyak 63 kasus (42%). Golongan obat non antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu analgetik sebanyak 50 kasus (34,24%), kemudian diikuti oleh golongan antibiotik sebanyak 47 kasus (32,19%), dan golongan *Non-Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) sebanyak 38 kasus (26,03%).

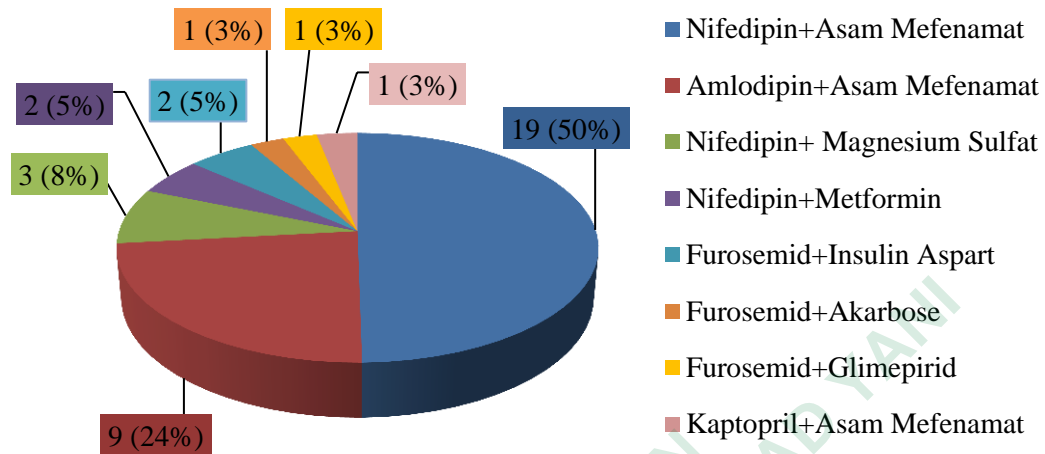
### 3. Karakteristik Interaksi Obat

Analisis terhadap 96 data rekam medis dengan total 296 jenis obat ditemukan 36 kasus interaksi obat pada pasien preeklampsia yang selanjutnya ditinjau dari tingkat keparahan interaksi obat serta mekanisme interaksi obat berdasarkan *Drugs.com*. Jumlah dan persentase karakteristik interaksi obat antihipertensi dan non antihipertensi pada pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 disajikan pada Tabel 6.

**Tabel 3. Karakteristik Interaksi Obat pada Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021**

No.	Karakteristik Interaksi Obat		Jumlah (n)	Persentase (%)
	Sub Variabel	Kategori		
1.	Kejadian Interaksi Obat	Tidak Ada Interaksi	60	62,5
		Ada Interaksi	36	37,5
		<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100</b>
2.	Tingkat Keparahan	<i>Minor</i>	0	0
		<i>Moderate</i>	38	100
		<i>Major</i>	0	0
		<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>
3.	Mekanisme Interaksi Obat	Farmakodinamik	36	92,31
		Farmakokinetik	3	7,69
		<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Tabel 6 menunjukkan bahwa terdapat 36 (37,5%) dari 96 pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat antihipertensi dengan non antihipertensi. Ditemukan 38 (100%) kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* pada 36 pasien tersebut dan mekanisme interaksi obat didominasi oleh mekanisme farmakodinamik sebanyak 36 kasus (92,31%). Analisis terhadap 36 (37,5%) pasien yang mengalami kejadian interaksi obat antihipertensi dengan non antihipertensi ditemukan 8 kombinasi obat yang berinteraksi. Distribusi obat yang berinteraksi disajikan pada Gambar 4.



**Gambar 1. Distribusi Obat yang Berinteraksi pada Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021(n=36)**

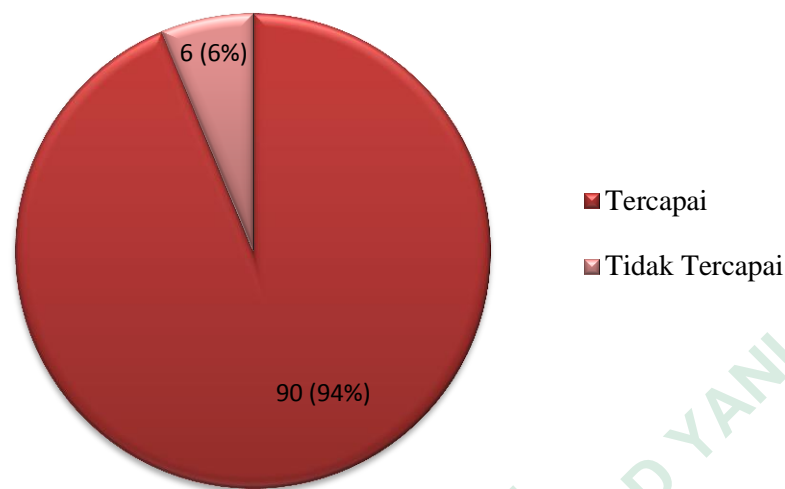
Berdasarkan Gambar 4 dari total 36 pasien yang mengalami interaksi obat diketahui bahwa distribusi obat yang berinteraksi didominasi oleh kombinasi antara nifedipin dengan asam mefenamat sebanyak 19 kasus (50%) kemudian diikuti kombinasi amlodipin dengan asam mefenamat sebanyak 9 kasus (24%).

#### 4. Luaran Klinis

Luaran klinis dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu tercapai dan tidak tercapai. Luaran klinis pada penelitian ini berupa ketercapaian target tekanan darah pada pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 yang ditunjukkan pada Tabel 7.

**Tabel 4. Luaran Klinis pada Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021.**

No.	Derajat Preeklampsia	Luaran Klinis	
		Tercapai n (%)	Tidak Tercapai n (%)
1.	Preeklampsia Ringan	24 (25)	1 (1)
2.	Preeklampsia Berat	66 (69)	5 (5)
<b>Total n (%)</b>		<b>90 (94)</b>	<b>6 (6)</b>



**Gambar 2. Luaran Klinis pada Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021**

Berdasarkan Gambar 4 dapat diketahui bahwa luaran klinis pada pasien preeklampsia didominasi oleh kategori tercapai yang artinya sebanyak 90 pasien (94%) memiliki ketercapaian target tekanan darah.

##### 5. Hubungan antara Interaksi Obat Antihipertensi dengan Luaran Klinis

Analisis terhadap 96 data rekam medis terkait hubungan antara interaksi obat antihipertensi dengan luaran klinis pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 dengan menggunakan uji *Chi-square* ditunjukkan pada Tabel 7.

**Tabel 5. Hubungan Antara Interaksi Obat Antihipertensi dengan Luaran Klinis Pasien Preeklampsia Rawat Inap di RSUD Bantul pada Periode Januari-Mei Tahun 2021**

		Target Luran Klinis		Total n (%)	<i>p value</i>
		Tercapai n (%)	Tidak Tercapai n (%)		
Interaksi Obat	Ada	34 (35,42)	2 (2,08)	36 (37,5)	0,828
	Tidak	56 (58,33)	4 (4,17)	60 (62,5)	
<b>Total</b>		90 (93,75)	6 (6,25)	96 (100)	

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-square* diperoleh nilai *p value*=0,828 yang artinya tidak ada hubungan antara interaksi obat antihipertensi dengan luaran klinis.

## B. Pembahasan

### 1. Karakteristik Umum Pasien

#### a. Usia Pasien

Karakteristik usia wanita hamil pada penelitian ini dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan Depkes RI tahun 2009 yaitu 17-25 tahun, 26-35 tahun, dan 36-45 tahun. Usia wanita hamil yang mengalami preeklampsia di instalasi rawat inap RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 didominasi oleh kelompok pasien berusia 26-35 tahun yakni sebanyak 54 pasien (56,25%) dan distribusi terkecil pada pasien yang berusia 17-25 tahun yaitu 20 pasien (20,83%). Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian Resmi (2012) di RSUD Muhammadiyah Sumatera Utara yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara wanita hamil yang berusia <20 tahun dan >35 tahun dengan kejadian preeklampsia (OR=2,249) dimana kelompok usia tersebut berisiko 2,249 kali mengalami preeklampsia dibandingkan wanita hamil yang berusia 20-35 tahun. Namun hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Husna *et al.*, (2022) di RSUD Sleman yang mengatakan kejadian preeklampsia paling banyak terjadi diusia 26-35 tahun yaitu 28 pasien (51,85%) dan sejalan dengan penelitian Saputri *et al.*,(2020) di RSUD Jend. Ahmad Yani Metro mengatakan kejadian preeklampsia paling banyak terjadi pada usia 26-35 tahun yaitu 20 pasien (55,55%).

Ibu hamil dengan rentang usia 17-25 tahun rentan mengalami preeklampsia akibat perkembangan organ reproduksi dan fungsi fisiologis belum bekerja secara optimal serta status emosi dan kejiwaan yang belum matang sehingga dapat mempengaruhi kondisi janin dalam kandungan. Ibu hamil dengan rentang usia 26-35 tahun cenderung mengalami preeklampsia dikarenakan kurang melakukan pemeriksaan antenatal secara teratur sedangkan usia kehamilan 36-45 tahun lebih mudah mengalami berbagai masalah kesehatan salah satunya preeklampsia dikarenakan terjadinya penurunan fungsi pada jaringan dan alat reproduksi mulai menurun (Rahayu dan Yunarsih, 2020). Faktor yang mungkin dapat mempengaruhi kepatuhan

ibu hamil dalam melakukan pemeriksaan antenatal yakni jarak tempat tinggal ke fasilitas kesehatan yang terlalu jauh akan menambah biaya akomodasi dan semakin sulit akses menuju ke fasilitas kesehatan dapat menurunkan motivasi ibu hamil untuk melakukan pemeriksaan antenatal (Rachmawati *et al.*, 2017). Terapi antenatal diperlukan untuk pengendalian tekanan darah, mengenali preeklampsia awal, mencegah eklampsia, dan mengoptimalkan *outcome* kelahiran (Sitorus dan Amalia, 2020).

#### **b. Usia Kehamilan**

Karakteristik usia kehamilan pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kategori yaitu 20-27 minggu (trimester ke-2) dan 28-41 minggu (trimester ke-3). Kejadian preeklampsia di instalasi rawat inap RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 paling dominan dialami oleh pasien dengan usia kehamilan 28-41 minggu (trimester ke-3) yaitu sebesar 93 pasien (96,88%). Hal ini sesuai dengan definisi preeklampsia yaitu kelainan yang terjadi pada ibu hamil dengan usia kehamilan  $\geq 20$  minggu (Alatas, 2019). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Marniarti *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa kasus preeklampsia paling banyak terjadi pada usia kehamilan trimester III sebanyak 9 pasien (9,7%) sedangkan ibu dengan usia kehamilan trimester II sebanyak 3 pasien (2,4%) dengan nilai *p value* 0,039 serta besarnya resiko usia kehamilan terhadap kejadian preeklampsia diperoleh (OR=4,429) dimana ibu dengan usia kehamilan trimester III 4,429 kali mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu pada usia kehamilan trimester II. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Afridasari *et al.*, (2013) menunjukkan bahwa kasus preeklampsia paling banyak terjadi pada usia kehamilan trimester ke III sebanyak 81 pasien (51,3%).

Kejadian preeklampsia meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan dimana semakin tua usia kehamilan maka hampir seluruh organ tubuh bekerja lebih keras dari biasanya karena beban kehamilan (janin dalam kandungan semakin besar) sehingga risiko preeklampsia meningkat. Usia kehamilan lebih dari 28 minggu akan berisiko terjadinya peningkatan



preeklampsia dibandingkan dengan ibu yang usia kehamilannya kurang dari 28 minggu. Secara teoritis, pada usia kehamilan lebih dari 28 minggu, iskemia implantasi plasenta meningkatkan kejadian preeklampsia karena kadar fibrinogen meningkat lebih banyak lagi pada wanita dengan preeklampsia pada usia kehamilan tersebut (Tahir & Daswati, 2018). Menurut Hasmawati (2014) kejadian preeklampsia pada kehamilan trimester II bisa saja terjadi dan memiliki peluang yang sama dengan kehamilan pada trimester III. Oleh karena itu, deteksi dini sangat penting pada ibu hamil dengan pemeriksaan antenatal yang teratur dan berkualitas sejak ibu memasuki trimester II.

### c. Derajat Preeklampsia

Karakteristik derajat preeklampsia pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Berdasarkan analisis data rekam medis diketahui bahwa prevalensi derajat preeklampsia di intalasi rawat inap RSUD Bantul pada periode Januari-Mei tahun 2021 paling banyak terjadi pada pasien dengan diagnosa preeklampsia berat yaitu sebesar 70 pasien (72,92%) kemudian diikuti oleh 26 pasien (27,08%) yang terdiagnosa preeklampsia ringan. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Dewi (2021) yang menunjukkan bahwa yang didiagnosis preeklampsia ringan diketahui lebih dominan terjadi yaitu sebesar 41 pasien (70,69%) sedangkan preeklampsia berat hanya sejumlah 17 pasien (29,31%). Namun, hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Andriana *et al.*, (2018) menunjukkan diagnosa preeklampsia berat paling banyak terjadi pada 59 pasien (69,41%) dan penelitian Husna *et al.*, (2022) yang menunjukkan bahwa diagnosa paling banyak yaitu derajat Preeklampsia Berat (PEB) dengan prevalensi 85,20%. Hal ini terjadi karena derajat preeklampsia berat tidak hanya dilihat dari tekanan darah saja tetapi dilihat pula dari peningkatan kadar kreatinin plasma, peningkatan kadar alanin, dan nilai proteinuria. Dalam penelitian ini derajat preeklampsia dapat diketahui berdasarkan diagnosa dokter dan analisis peneliti dari data objektif yang tertera didalam rekam medis seperti tekanan darah dan nilai

proteinuria. Contohnya pasien berinisial SRI dengan tekanan darah 140/88 mmHg dan kadar proteinuria +3 terdiagnosa preeklampsia berat. Berdasarkan analisis terhadap kadar proteinuria pasien ini dikelompokkan menjadi preeklampsia berat oleh peneliti karena kadar proteinuria pasien termasuk kedalam klasifikasi preeklampsia berat. Terdapat contoh lain dimana pasien berinisial SH didiagnosa preeklampsia berat oleh dokter (tertulis di rekam medis) dengan tekanan darah 145/95 mmHg dan kadar proteinuria +1. Berdasarkan tekanan darah dan kadar proteinuria, pasien SH termasuk dalam klasifikasi preeklampsia ringan akan tetapi terdapat kemungkinan bahwa dokter memiliki pertimbangan tertentu seperti nilai kreatinin, oliguria, dan kondisi abnormal lainnya sehingga pasien tersebut didiagnosa mengalami preeklampsia berat.

Preeklampsia berat merupakan risiko yang membahayakan ibu dan janin melalui plasenta. Eklampsia akan berkembang jika eklampsia tidak ditangani dengan tepat. Demikian pula jika eklampsia tidak segera diobati maka akan terjadi kehilangan kesadaran dan kematian karena kegagalan jantung, kegagalan ginjal, kegagalan hati, dan pendarahan otak (Legawati & Utama, 2017).

#### **d. Status Kehamilan**

Karakteristik kehamilan pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kategori yaitu 1, 2, 3, dan  $\geq 4$ , dimana status kehamilan menunjukkan jumlah kehamilan. Dalam penelitian ini, kasus preeklampsia paling banyak terjadi pada kehamilan pertama yakni sebesar 34 pasien (35,41%). Hal ini sejalan dengan penelitian Marniarti *et al.*, (2016) yang mengatakan bahwa kasus ibu dengan primigravida mengalami preeklampsia paling banyak yakni 8 pasien (12,7%) dan penelitian Amri (2015) menunjukkan bahwa kasus preeklampsia berat paling banyak terjadi pada kehamilan pertama yaitu sebesar 29 pasien (39,16%).

Menurut Marlina *et al.*, (2019) preeklampsia atau hipertensi dalam kehamilan merupakan kondisi umum yang dapat terjadi pada primigravida atau ibu yang baru pertama kali hamil sering mengalami stres selama

kehamilan. Pada primigravida frekuensi preeklampsia meningkat sebanyak dua kali lipat lebih besar dibandingkan pada multigravida terutama pada primigravida muda yang disebabkan oleh berbagai faktor. Secara teori, primigravida lebih berisiko untuk mengalami preeklampsia dibandingkan multigravida karena preeklampsia biasanya timbul pada wanita yang pertama kali terpapar villi khorialis (bagian plasenta atau ari-ari yang menghadap janin). Keadaan ini disebabkan karena pada kehamilan pertama secara imunologis pembentukan *blocking antibodies* yang dihasilkan oleh HLA-G (*Human Leukocyte Antigen-G*) terhadap antigen plasenta belum terbentuk secara sempurna sehingga proses implantasi trofoblas ke jaringan desidua ibu menjadi terganggu. Primigravida juga rentan mengalami stres pada saat melahirkan sehingga dapat menstimulasi tubuh untuk mengeluarkan kortisol. Efek dari kortisol adalah meningkatkan respon simpatis sehingga curah jantung dan tekanan darah juga akan meningkat (Marniarti *et al.*, 2016). Gravida 2-3 termasuk kehamilan paling aman ditinjau dari sudut pandang mortalitas maternal. Gravida 1 dan >3 memiliki angka mortalitas maternal lebih tinggi, pada primigravida usia di atas 35 tahun merupakan kelompok risiko tinggi untuk preeklampsia. Kehamilan yang berulang-ulang juga akan mempunyai banyak risiko terhadap kejadian preeklampsia. Dimana pada multigravida  $\geq 4$  terjadinya perubahan pada jaringan alat-alat reproduksi yang berkurang elastisitasnya termasuk pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan cairan dan hipertensi disertai proteinuria. (Tahir & Daswati, 2018).

## 2. Karakteristik Obat

Karakteristik obat pada penelitian ini dibagi menjadi 2 golongan yaitu nama obat dan golongan obat. Dari tabel 5 menunjukkan bahwa metildopa merupakan jenis obat antihipertensi yang paling banyak digunakan dengan jumlah 63 kasus (42%) kemudian diikuti oleh nifedipin sebanyak 56 kasus (37,33%), dan amlodipin sebanyak 20 kasus (13,33%). Jenis obat non antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu parasetamol 50 (34,24%), kemudian diikuti oleh amoksisilin sebanyak 43 kasus (29,45%), dan asam

mefenamat sebanyak 38 kasus (26,03%). Golongan obat antihipertensi yang paling mendominasi yaitu *Calcium Channel Blocker* sebanyak 76 kasus (50,66%) lalu diikuti oleh golongan *Agonis Receptor Alfa-2 Adrenergik* sebanyak 63 kasus (42%). Golongan obat non antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu analgetik sebanyak 50 kasus (34,24%), kemudian diikuti oleh golongan antibiotik sebanyak 47 kasus (32,19%), dan golongan *Non-Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) sebanyak 38 kasus (26,03%).

Metildopa adalah *Agonis Receptor Alfa-2 Adrenergik* yang memiliki kategori kehamilan B yang bekerja di sistem saraf pusat sebagai obat antihipertensi yang paling sering digunakan untuk wanita hamil dengan hipertensi kronis karena memiliki *safety margin* yang luas (paling aman) sejak tahun 1960. Metildopa juga mempunyai sedikit efek perifer yang dapat menurunkan tonus simpatis dan tekanan darah arteri (POGI, 2016). Metildopa direkomendasikan sebagai obat antihipertensi pada masa kehamilan, bahkan wanita usia produktif dengan hipertensi yang berkeinginan untuk hamil disarankan mengganti obat antihipertensi menggunakan metildopa, nifedipin, atau labetalol (Alatas, 2019). Pada penelitian ini obat labetalol tidak digunakan sebagai antihipertensi pilihan pada pasien preeklampsia di RSUD Bantul.

Penelitian terdahulu oleh Ristyarningsih et al., (2018) di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang menyatakan bahwa penggunaan terapi antihipertensi yang paling dominan digunakan yaitu nifedipin sebesar 51,8%. Penggunaan obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* seperti nifedipin banyak digunakan karena termasuk salah satu golongan antihipertensi pilihan pertama bagi pasien preeklampsia (Dewi, 2021). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Husna et al., (2022) menyatakan bahwa golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu *Calcium Channel Blocker* sebesar 49 pasien (61,25%). Mekanisme kerja dari golongan ini adalah menyebabkan vasodilatasi dan mengurangi resistensi perifer dengan menghambat masuknya kalsium ke otot polos arteri (Putri et al., 2019). Golongan CCB sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah, bekerja secara langsung pada pembuluh darah untuk menyebabkan relaksasi, dan juga

merupakan lini pertama untuk mengobati hipertensi (Lisni *et al.*, 2020). Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) obat golongan *Calcium Channel Blocker* termasuk dalam kategori C untuk kehamilan dimana obat ini dapat digunakan jika manfaatnya lebih besar daripada risikonya terhadap janin (Awaluddin *et al.*, 2021).

Penggunaan obat non antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu parasetamol sebanyak 50 kasus (34,24%) kemudian diikuti oleh amoksisilin sebanyak 43 kasus (29,45%), dan asam mefenamat sebanyak 38 kasus (26,03%). Penggunaan obat non antihipertensi golongan analgetik seperti parasetamol dan golongan *Non-Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) seperti asam mefenamat banyak digunakan dalam penelitian ini dikarenakan untuk mengatasi nyeri pada pasien paska operasi sesar. *Evidence Based Medicine* merekomendasikan parasetamol sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal (Akib *et al.*, 2022). Parasetamol memiliki efek analgesik sentral yang dapat menghambat aktivitas enzim siklooksigenase untuk produksi prostaglandin (Mariam *et al.*, 2022). Parasetamol mempunyai kategori B dalam kehamilan yang berarti berisiko kecil atau bahkan tidak berisiko sama sekali. Parasetamol aman digunakan untuk meredakan nyeri dan menurunkan demam selama kehamilan pada semua tahap. Parasetamol aman untuk penggunaan jangka pendek dalam dosis terapeutik. Namun penggunaan jangka panjang dengan dosis tinggi setiap hari pada ibu hamil mungkin dapat menyebabkan anemia berat dan penyakit ginjal fatal pada bayinya (Sitorus *et al.*, 2020). Asam mefenamat merupakan golongan *Non-Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) yang masuk dalam kategori C, tetapi masuk dalam kategori D selama trimester ketiga dan menjelang kelahiran, yang artinya tidak aman jika digunakan ibu hamil karena dapat membahayakan janin (Abdushshofi *et al.*, 2016). Diketahui bahwa pasien hipertensi dapat mengalami peningkatan tekanan darah saat mengonsumsi NSAID. Mekanisme kerja obat NSAID dapat meningkatkan tekanan darah karena adanya penghambatan prostaglandin dan prostasiklin. Hal ini mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi di ginjal, peningkatan reabsorpsi natrium dan air,

serta menurunkan ekskresi natrium (Akbar *et al.*, 2021). Asam mefenamat dalam penelitian ini digunakan untuk mengatasi nyeri paska operasi sesar dalam jangka waktu yang pendek sehingga aman digunakan pada ibu menyusui karena secara teoritis tidak menunjukkan adanya kontraindikasi saat digunakan (Norcahyanti *et al.*, 2018). Asam mefenamat memiliki nilai rasio ASI terhadap plasma (M/P) yang rendah, kecil kemungkinan obat tersebut masuk ke dalam ASI. Asam mefenamat digunakan karena selain sebagai pereda nyeri juga memiliki kemampuan sebagai antiradang. Respon inflamasi digunakan untuk mencegah masuknya mikroorganisme penyebab infeksi dan memastikan penyembuhan luka perineum (Juwita *et al.*, 2019).

Amoksisilin digunakan pada penelitian ini bertujuan untuk mengurangi angka terjadinya infeksi paska operasi sesar dan dengan demikian akan mengurangi angka morbiditas dan mortalitas. Amoksisilin merupakan antibiotik golongan penisillin yang termasuk dalam kategori obat B sehingga dikatakan aman untuk ibu hamil (Dewi *et al.*, 2014). Penisilin bekerja dengan mengurangi stabilitas osmotik membran dengan memengaruhi langkah terakhir dalam sintesis dinding bakteri (transpeptidase atau ikatan silang). Penisilin dikenal sebagai bakterisida karena dapat menyebabkan lisis sel (Vitaloka *et al.*, 2019).

### **3. Karakteristik Interaksi Obat**

Interaksi obat dapat menyebabkan berubahnya efektivitas atau toksisitas obat. Interaksi obat dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi 3 sub variabel yakni kejadian interaksi obat, tingkat keparahan, dan mekanisme interaksi obat. Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat 36 (37,5%) dari 96 pasien yang mengalami interaksi obat.

Ditemukan 38 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* pada 36 pasien tersebut dan mekanisme interaksi obat didominasi oleh mekanisme farmakodinamik sebanyak 36 kasus (92,31%). Distribusi obat yang paling banyak menimbulkan interaksi adalah kombinasi antara nifedipin dengan asam mefenamat sebanyak 19 kejadian dan kombinasi amlodipin dengan asam mefenamat sebanyak 9 kejadian.

Interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* adalah interaksi yang mungkin terjadi dalam terapi dan memerlukan perhatian medis. Berdasarkan analisis menggunakan *Drugs.com* efek dari kombinasi nifedipin dengan asam mefenamat adalah asam mefenamat dapat menurunkan efek antihipertensi dari nifedipin. Selain itu, diketahui bahwa asam mefenamat bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin, yang mengakibatkan efek antiinflamasi dan menyebabkan vasokonstriksi saraf aferen ginjal, yang mengurangi aliran darah ginjal dan menyebabkan sistem renin-angiotensin menjadi aktif dan meningkatkan tekanan darah. Jika dikonsumsi dalam jangka waktu lama, bahkan sedikit peningkatan tekanan darah dapat meningkatkan risiko kardiovaskular secara signifikan (Anggriani *et al.*, 2021). Maka dari itu NSAID tidak dianjurkan pada penderita terapi antihipertensi, akan tetapi pada kasus ibu bersalin diberikan pengobatan asam mefenamat sebesar 97,3% yang bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri pada pasien yang akan bersalin (Nurizawati *et al.*, 2019) dan dalam penelitian ini digunakan untuk mengatasi nyeri paska operasi sesar. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Mariam *et al.*, (2022) pada pasien hipertensi di Puskesmas Tanah Sareal menunjukkan sebanyak 7 kasus (44%) yang mengalami interaksi amlodipin dengan asam mefenamat. Akan tetapi penelitian oleh Salfitri *et al.*, (2017) di Kota Pontianak yang menunjukkan bahwa mengobati pasien hipertensi dengan kombinasi NSAID dan CCB tidak meningkatkan tekanan darah karena didasarkan pada mekanisme CCB yang tidak ada hubungannya dengan kadar natrium dan dapat mengontrol tekanan darah pasien. Namun, untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan seperti penurunan efektivitas antihipertensi oleh NSAID dengan memberikan kedua obat pada waktu yang berbeda (pemberian jeda waktu penggunaan). Selain itu, pasien yang menggunakan kombinasi obat ini sebaiknya beralih ke pengobatan yang lebih aman seperti memilih analgesik seperti parasetamol untuk penanganan nyeri.

Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi 2 kategori yaitu mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Mekanisme interaksi dalam penelitian ini ditentukan oleh peneliti dengan melihat mekanisme tersebut apakah



mempengaruhi ADME atau terjadi efek farmakologi yang serupa atau berlawanan yang tertera pada *Drugs.com*. Pada penelitian ini terdapat total 39 kejadian mekanisme interaksi obat yang terdiri dari 36 kasus (92,31%) didominasi oleh mekanisme farmakodinamik. Dalam penelitian ini terdapat 1 pasien yang mengalami kejadian interaksi obat dengan 2 mekanisme sekaligus yaitu mekanisme farmakodinamik dan farmakokinetik pada pasien berinisial DY yang menggunakan kombinasi antara kaptopril dengan asam mefenamat. Kaptopril diberikan kepada pasien karena setelah diobservasi tekanan darah pasien tidak mengalami penurunan setelah diberikan amlodipin dan metildopa, maka dokter mengganti kombinasi antihipertensi yaitu menjadi kaptopril dan metildopa. Berdasarkan analisis peneliti, hal ini disebabkan karena sebelumnya pasien sudah menggunakan kaptopril sebelum kehamilan sejak 2017 sehingga pertimbangan dokter terhadap penggunaan obat tersebut adalah berdasarkan kondisi dan pengalaman tertentu pada pasien tersebut. Kaptopril termasuk dalam indeks keamanan obat kategori D karena dapat menimbulkan efek teratogenik pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, seperti gagal ginjal fetus atau kematian fetus. Akibatnya, penggunaan obat golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) tidak dianjurkan (Andriana *et al.*, 2018). Berdasarkan analisis menggunakan *Drugs.com* efek interaksi dari kombinasi tersebut secara farmakokinetik adalah penggunaan NSAID dan ACEI secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, terutama pada pasien yang lanjut usia. Gagal ginjal akut dapat terjadi, meskipun efeknya biasanya reversibel. Disamping itu, secara farmakodinamik NSAID dapat melemahkan efek antihipertensi dari penghambat ACEI (Megawati & Hikmah, 2019). Kombinasi obat ini harus dihindari, tetapi jika masih digunakan, gunakan dengan hati-hati dan pantau reaksinya, seperti memeriksa hiperkalemia dan efek samping lain yang lebih umum. Disamping, gunakan dosis serendah mungkin dan pantau fungsi ginjal serta awasi kondisi retensi natrium dan air (Sejati *et al.*, 2021).

#### **4. Luaran Klinis**

Luaran klinis pada penelitian ini berupa ketercapaian tekanan darah yang



terbagi menjadi 2 kategori yaitu tercapai dan tidak tercapai. Menurut *Queensland Clinical Guideline (QCG)* tahun 2015 target tekanan darah pada preeklampsia ringan yaitu <140/90 mmHg sedangkan pada preeklampsia berat target tekanan darahnya yaitu 130-150mmHg/80-90mmHg. Berdasarkan analisis data rekam medis diketahui bahwa luaran klinis pada pasien preeklampsia rawat inap di RSUD Bantul didominasi oleh pasien dengan kategori tercapai sebanyak 90 pasien (94%) diikuti dengan kategori tidak tercapai sebanyak 6 pasien (6%). Pada luaran klinis tercapai dicontohkan oleh pasien berinisial KSL terdiagnosa preeklampsia ringan memiliki tekanan darah saat keluar rumah sakit 126/80 mmHg dan pasien berinisial AAN terdiagnosa preeklampsia berat memiliki tekanan darah saat keluar rumah sakit 150/80 mmHg yang termasuk kedalam kategori tercapai. Pada luaran klinis tidak tercapai terjadi pada pasien berinisial RN terdiagnosa preeklampsia ringan dengan tekanan darah saat keluar rumah sakit 147/87 mmHg yang artinya pasien tidak mencapai target tekanan darah seharusnya <140/90 mmHg dan pasien berinisial AS terdiagnosa preeklampsia berat memiliki tekanan darah saat keluar rumah sakit 167/101 mmHg yang artinya pasien tidak mencapai target tekanan darah seharusnya yaitu 130-150mmHg/80-90mmHg. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ristyaningsih *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa sebanyak 77 pasien mencapai target luaran terapi berupa tekanan darah pada saat keluar rumah sakit.

##### **5. Hubungan antara Interaksi Obat Antihipertensi dengan Luaran Klinis**

Sebanyak 60 pasien (62,5%) tidak mengalami kejadian interaksi obat dan 56 pasien (58,33%) dari 60 pasien tersebut memiliki target luaran klinis yang tercapai. Hal serupa juga terjadi pada 36 pasien (37,5%) yang mengalami kejadian interaksi obat dimana sebagian besar yaitu 34 pasien (35,42%) target luaran klinisnya tercapai. Hasil ini diperkuat dengan nilai  $p\text{-value}=0,828$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat hubungan antara interaksi obat antihipertensi dengan ketercapaian target luaran klinis atau dengan kata lain interaksi obat antihipertensi tidak mempengaruhi target luaran klinis pada pasien preeklampsia.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Annisa & Agustina (2015) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara interaksi obat terhadap tercapainya target terapi hipertensi (<140/90 mmHg) pada penurunan tekanan darah sistol ( $p$  value 0,03) dan diastol ( $p$  value 0,01). Akan tetapi penelitian oleh Amedea *et al.*, (2021) menunjukkan nilai  $p$ -value sebesar 0,572 yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara interaksi obat antihipertensi dengan ketercapaian target tekanan darah. Hasil ini bisa berbeda dengan penelitian yang dilakukan karena terdapat perbedaan sampel seperti pada penelitian terdahulu menggunakan sampel pasien hipertensi dewasa, pasien geriatri, dan pada penelitian ini menggunakan pasien preeklampsia.

Tidak terdapatnya hubungan antara interaksi obat dengan luaran klinis berupa tekanan darah menandakan bahwa ketercapaian target tekanan darah pada pasien preeklampsia mungkin dapat dipengaruhi oleh faktor lainnya yang tidak diteliti pada penelitian ini seperti usia, ras, stres, obesitas, gaya hidup, genetik, obat-obatan, kepatuhan, dan pengetahuan. Pada penelitian Ardian *et al.*, (2018) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat stress dengan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan nilai  $p=0,001$  ( $p$ -value <0,05) dan penelitian Isnaniar *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara ibu hamil dengan obesitas terhadap kejadian hipertensi dalam masa kehamilan yaitu dengan nilai  $p=0,013$ . Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi tidak normalnya tekanan darah adalah elastisitas dinding arteri, volume darah, intensitas gerak jantung, viskositas darah, curah jantung, kapasitas pembuluh darah (Fadlilah *et al.*, 2020).