

Pengaruh Penggunaan Obat Antihipertensi Terhadap Tekanan Darah dan Proteinuria pada Pasien Preeklampsia Berat di RSUP Dr. M. Djamil

(The effect of antihypertensive drug use on blood pressure and proteinuria in severe preeclampsia patients at Central Hospital Dr. M. Djamil)

Fitri Rachmaini*, Dian Ayu Juwita, Rahmad Abdillah, & Melvi Auliya Rifqi

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Indonesia

ABSTRACT: Severe preeclampsia can progress to eclampsia, increasing the risk of maternal and fetal mortality. Antihypertensive drugs are the primary therapy for severe preeclampsia. This study was aimed to determine the effect of antihypertensive regimen on blood pressure and proteinuria in patients with severe preeclampsia. This study was conducted in a cross-sectional design with retrospective data. All data were collected using medical records from January to December 2021. The data were presented in descriptive statistics and analyzed by the Spearman Rank correlation test. Seventy-six patients met the inclusion criteria. The result showed that 19 patients (23%) used methyldopa as monotherapy, 30 patients (39.47%) used methyldopa and nifedipine combination, 4 patients (5.26%) used methyldopa, nifedipine, and furosemide combination. The highest mean of Systolic Blood Pressure (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) decline were 85.25 mmHg and 29.5 mmHg, respectively. Meanwhile, the average reduction in proteinuria is 2. This study shows that an antihypertensive regimen in severe preeclampsia significantly affected SBP ($p=0.000$) and DBP ($p=0.000$). The antihypertensive regimen also significantly lowered proteinuria levels ($p=0.000$). The combination of antihypertensives was more effective than monotherapy antihypertensive in reducing high blood pressure and proteinuria.

Keywords: severe preeclampsia; antihypertensive drugs; blood pressure; proteinuria.

ABSTRAK: Kondisi preeklampsia dapat berkembang menjadi eklampsia yang beresiko meningkatkan angka kematian bagi ibu dan janin. Obat antihipertensi dapat digunakan untuk pengobatan preeklampsia. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh penggunaan obat antihipertensi terhadap nilai tekanan darah dan proteinuria pasien didiagnosis preeklampsia berat. Metode yang digunakan adalah retrospektif *cross-sectional*. Pengumpulan data dilakukan melalui rekam medis dari Januari sampai Desember 2021. Data disajikan dalam 76 pasien memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 19 pasien (23%) menggunakan monoterapi antihipertensi metildopa atau nifedipin, 30 pasien (39,47%) menggunakan kombinasi metildopa dan nifedipin, dan empat - pasien (5,26%) menggunakan kombinasi metildopa, nifedipin dan furosemide. Rata-rata penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik (TDS/TDD) paling besar yaitu 85,25 mmHg dan 29,5 mmHg. Sedangkan rata-rata penurunan nilai proteinuria paling besar yaitu 2. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat pengaruh signifikan penggunaan obat antihipertensi terhadap TDS ($p=0,000$), TDD ($p=0,000$), dan nilai proteinuria ($p=0,002$). Penurunan nilai tekanan darah dan proteinuria lebih efektif terjadi pada terapi kombinasi dibandingkan dengan monoterapi.

Kata kunci: preeklampsia berat; antihipertensi; tekanan darah; proteinuria.

Pendahuluan

Gangguan Hipertensi Dalam Kehamilan (HDK) mempersulit 5-10% dari semua kehamilan dan dapat menyebabkan perdarahan dan infeksi yang menyebabkan kematian dan kesakitan pada ibu [1]. Prevalensi kematian ibu di Indonesia pada tahun 2015 akibat HDK sebesar 305 per 100.000 kelahiran hidup. Salah satu bentuk HDK yaitu kejadian preeklampsia pada ibu hamil [2]. Preeklampsia adalah masalah kesehatan ibu utama di seluruh dunia yang bertanggung jawab untuk morbiditas dan mortalitas

ibu dan janin yang parah dan memiliki kontribusi besar terhadap prematuritas janin dan *Cardiovascular Disease* (CVD) pada ibu [3].

World Health Organization (WHO) melaporkan setiap hari di tahun 2017, sekitar 808 wanita meninggal karena komplikasi kehamilan dan kelahiran anak. Penyebab utama kematian adalah perdarahan, hipertensi, infeksi, dan penyebab tidak langsung, sebagian besar

Article history

Received: 15 Nov 2022

Accepted: 13 Des 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Dita Permata Sari

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Indonesia 25175 | Email: fitrirachmaini@phar.unand.ac.id

karena interaksi antara kondisi medis yang sudah ada sebelumnya dan kehamilan [4]. Menurut laporan hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) tahun 2018, diperoleh data insiden preeklampsia di Indonesia berkisar 8,6% (RISKESDAS) [5]. Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, kasus preeklampsia cenderung mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Tercatat pada tahun 2014 angka kejadian preeklampsia berat sebanyak 20,14%, pada tahun 2015 meningkat menjadi 32,5% pada tahun 2016 kejadian preeklamsi berat sebanyak 33%, pada tahun 2017 jumlah kejadian preeklampsia berat sebesar 38,8%. Kemudian menurun pada tahun 2018 didapatkan jumlah kejadian preeklampsia berat sebesar 16,01% [6].

Preeklamsia (PE) didefinisikan sebagai gangguan hipertensi spesifik pada saat kehamilan, berkembang pada trimester kedua atau ketiga sebagai komplikasi dari 2% -7% kehamilan [7]. Preeklampsia juga merupakan faktor penting dalam morbiditas dan mortalitas perinatal karena berhubungan dengan bayi prematur dan *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR) [8]. Preeklampsia termasuk dalam salah satu *triad of two mortality*, selain perdarahan dan infeksi [9].

Preeklamsia berat adalah preeklamsia dengan tekanan darah sistolik (TDS)/tekanan darah diastolik (TDD) 160/110 mmHg dan proteinuria > 300 mg/24 jam atau test strip > (+1) [10]. Preeklampsia berat yang tidak terkontrol dapat berkembang menjadi penyakit kardiovaskular seperti stroke, infark miokard, dan gagal ginjal [2]. Dijelaskan juga bahwa pada kasus tertentu, preeklampsia berat dapat berlanjut menjadi eklampsia, suatu kondisi berbahaya yang dapat meningkatkan angka kematian ibu [11].

Pemeriksaan proteinuria yang dilakukan pada ibu hamil merupakan salah satu tes laboratorium yang penting untuk mengidentifikasi adanya preeklampsia baik ringan maupun berat yang dapat mengarah pada keadaan eklampsia [12]. Proteinuria merupakan salah satu tanda kerusakan glomerulus. Dalam literatur, penelitian menunjukkan bahwa proteinuria memiliki efek negatif terutama pada janin dan juga pada ibu. Menurut Ozkara et al., komplikasi pada ibu dan bayi meningkat dengan adanya peningkatan kadar proteinuria. Terapi pengendalian untuk memperlambat progresitas proteinuria diantaranya *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), Antagonis Reseptor Betabloker (ARB), β -blocker, *Non Dihydropyridine Calcium Channel Blocker* (NDH-CCB), dan Aldosteron antagonis [11].

Penggunaan antihipertensi dapat digunakan sebagai penataaksanaan preeklampsia berat. Nifedipin merupakan lini pertama pengobatan preeklampsia berat. Penggunaan antihipertensi pada masa kehamilan bertujuan mencegah

penyakit serebrovaskular yang dapat mengancam nyawa ibu dan janin mengingat angka kejadian preeklampsia yang cukup tinggi. Dalam penelitian yang dilakukan Nurmainah et al., di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Soedarso Pontianak penggunaan antihipertensi pada pasien preeklampsia berat yaitu penggunaan antihipertensi tunggal sebanyak 24,20% dan penggunaan kombinasi antihipertensi sebesar 75,81%. Pasien preeklampsia berat mengalami penurunan rata-rata tekanan darah sistolik/diastolik (TDS/TDD) sebesar 28,58/17,69 mmHg dan sebanyak 32,27% pasien mengalami penurunan proteinuria setelah pemberian antihipertensi [2].

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa tingginya tekanan darah pada masa kehamilan merupakan salah satu ancaman berbahaya bagi ibu dan janin. Proteinuria yang merupakan salah satu penentu preeklampsia baik ringan ataupun berat, juga berbahaya bagi ibu dan janin karena semakin tinggi kadar proteinuria, maka komplikasi pada ibu dan bayi semakin meningkat. Tekanan darah dan kadar proteinuria dapat dikendalikan dengan memberikan terapi antihipertensi [2]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antihipertensi terhadap nilai tekanan darah dan proteinuria pasien didiagnosis preeklampsia berat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pengambilan data rekam medis secara retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* yaitu semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian. Data penelitian didapatkan dari rekam medik pasien.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang yaitu di Instalasi rekam medis selama 3 bulan terhitung dari bulan Maret sampai Mei 2022 dan telah lolos kaji etik oleh *Health Research Ethic Committee* RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan Nomor : LB.02.02/5.7/96/2022.

Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini yaitu pasien dengan preeklampsia berat rawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang selama Januari–Desember tahun 2021. Kriteria inklusi terdiri dari pasien dewasa dengan preeklampsia berat yang di rawat inap dengan usia kehamilan ≥ 20

minggu yang memiliki data proteinuria dan tekanan darah saat masuk dan keluar rumah sakit dan mendapatkan terapi antihipertensi. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap/tidak terbaca, dan pasien yang meninggal.

Analisis Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi identitas pasien (usia pasien, usia kehamilan, riwayat hipertensi), nilai tekanan darah dan proteinuria saat masuk dan keluar rumah sakit, diagnosis, dan obat antihipertensi yang digunakan. Data-data tersebut direkap pada lembar pengumpulan data yang telah disiapkan. Data yang diperoleh akan dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui pola penggunaan antihipertensi pada pasien preeklampsia selama periode Januari-Desember tahun 2021. Uji Korelasi *Spearman Rank* merupakan uji statistik nonparametrik yang digunakan untuk mengetahui pengaruh penggunaan antihipertensi terhadap nilai tekanan darah dan proteinuria pasien. Variabel bebas (independen) dari penelitian ini adalah pola penggunaan antihipertensi. Sedangkan variabel terikat (dependen) adalah tekanan darah dan proteinuria.

Hasil dan Diskusi

Dari keseluruhan kasus pasien preeklampsia berat yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang berjumlah 134 pasien terdapat 76 kasus yang masuk kriteria inklusi pada penelitian ini. [Tabel 1](#) menunjukkan karakteristik subjek penelitian. Karakteristik pasien berdasarkan usia dibagi menjadi 3 kategori menurut kategori usia yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI (2009) dan didapatkan hasil yang menunjukkan pada rentang usia 26–35 tahun sebanyak 30 pasien (50%)

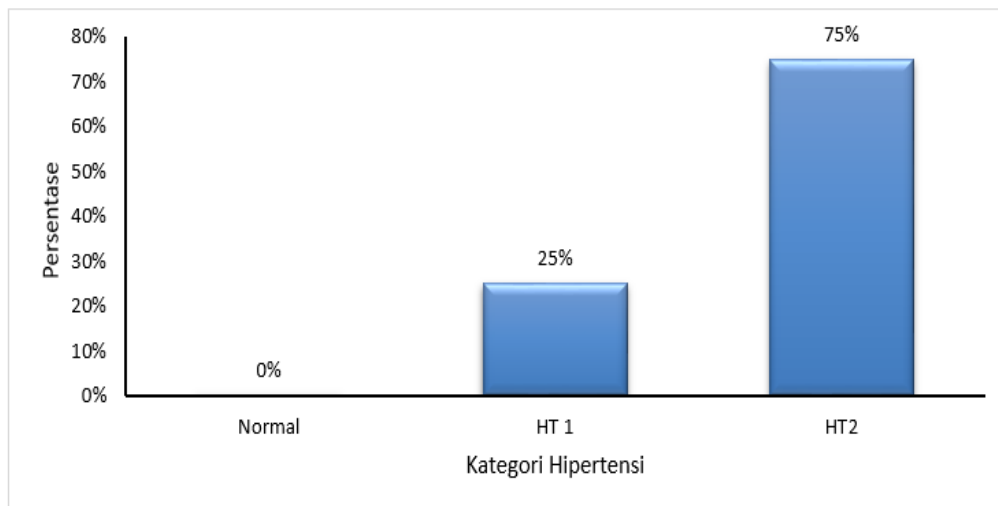
mengalami preeklampsia berat diikuti dengan rentang usia 36–45 tahun sebanyak 29 pasien (38,16%) dan rentang usia 17–25 tahun sebanyak 17 pasien (11,84%) [\[5\]](#). Risiko hipertensi saat kehamilan salah satunya preeklampsia berat akan meningkat pada usia diatas 35 tahun dan dibawah 20 tahun. Hal ini disebabkan karena organ reproduksi pada perempuan hamil dengan usia kurang 20 tahun masih belum sempurna sehingga tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Pada usia diatas 35 tahun akan terjadi perubahan pada jaringan dan alat reproduksi dan jalan lahir tidak lentur lagi yang berdampak pada penurunan kesehatan reproduktif [\[13\]](#).

Usia kehamilan juga termasuk salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan preeklampsia. Preeklampsia paling banyak terjadi pada trimester ketiga (28–40 minggu) sebanyak 68 pasien (89,47%) diikuti dengan trimester kedua (13–27 minggu) sebanyak 5 pasien (6,58%) dan *post-term* (41–43) sebanyak 3 pasien (3,95%). Preeklampsia berat lebih rentan terjadi pada usia kehamilan trimester ketiga, kejadian preeklampsia meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Preeklampsia yang terjadi pada awal trimester kedua menyebabkan produksi Th1 akan lebih tinggi dari Th2 dikarenakan reaksi inflamasi oleh mikropartikel plasenta, yang menyebabkan vasokonstriktor lebih banyak dari pada vasodilatator yang mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah [\[14\]](#). Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Umi Barokah Boyolali tahun 2015 menunjukkan sebagian besar usia kehamilan ibu dengan preeklampsia terjadi pada trimester ketiga kehamilan yaitu sebanyak 43 orang (87,8%) dan sisanya pada trimester kedua kehamilan sebanyak 6 orang (12,2%) [\[15\]](#). Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Kampung Baru Kota Luwuk pada Januari 2019 menunjukan hasil yang sama bahwa usia kehamilan ≥ 37 minggu mengalami preeklampsia sebanyak 27 orang (43,5%) [\[16\]](#).

Tabel 1. Karakteristik pasien preeklampsia berat

Karakteristik Pasien	Kategori	Jumlah Pasien (n=76)	Presentase (%)
Usia (Tahun)	18-25	17	22,37
	26-35	30	39,47
	36-45	29	38,16
Usia kehamilan	Trimester ke-2	5	6,58
	Trimester ke-3	68	89,47
	Post term	3	3,95
Riwayat hipertensi	Ada	24	31,58
	Tidak ada	52	68,42

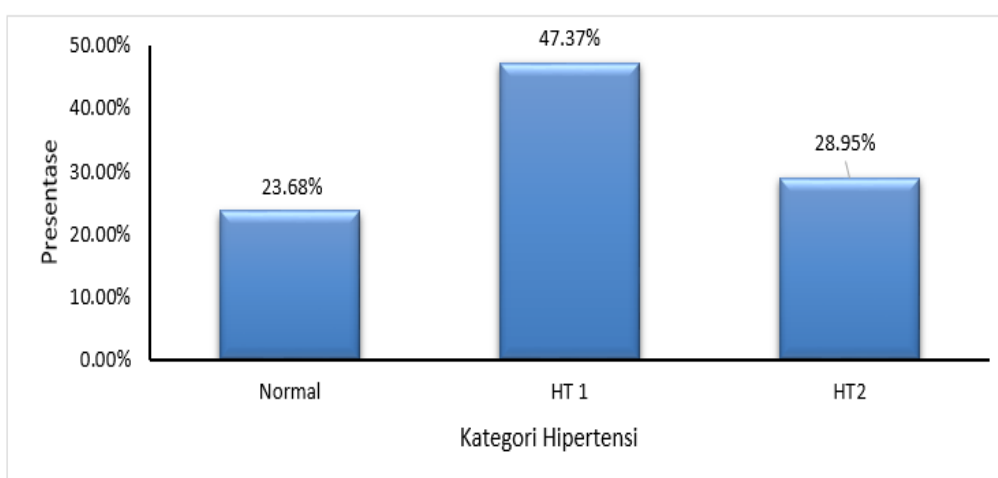
Keterangan: Trimester kedua=13–27 minggu; Trimester ketiga=28–40 minggu; Post term=41–43 minggu



Gambar 1. Profil tekanan darah pasien diawal masuk rumah sakit (n=76). HT1 = Hipertensi stage 1; HT2 = Hipertensi stage 2

Tekanan darah menjadi parameter utama dalam menegakkan diagnosis hipertensi dalam kehamilan. Pasien yang memiliki riwayat hipertensi sebanyak 24 pasien (31,58%) dan yang tidak mempunyai riwayat hipertensi sebanyak 52 pasien (68,42%). [Gambar 1](#) dan [Gambar 2](#) menjelaskan profil tekanan darah pasien saat masuk dan keluar rumah sakit. Mayoritas pasien preeklampsia berat pada saat masuk rumah sakit mengalami hipertensi tahap 2 sebanyak 57 pasien (75%) disusul oleh hipertensi tahap 1 sebanyak 19 pasien (25%). Sebanyak 36 pasien (47,37%) tergolong hipertensi tahap 1 pada saat keluar rumah sakit, diikuti hipertensi tahap 2 sebanyak pasien 22 (28,95%) dan pasien yang keluar rumah sakit dengan tekanan darah normal sebanyak 18 pasien (23,68%).

Hipertensi yang terjadi akibat vasospasme pada preeklampsia akan mempengaruhi fungsi organ lainnya. Vasospasme yang terjadi di pembuluh darah dapat mengakibatkan munculnya kerusakan intristik jaringan ginjal. Kerusakan sel glomerulus ini menyebabkan peningkatan permeabilitas *membrane basalis* sehingga terjadinya kebocoran dan mengakibatkan proteinuria [17]. Riwayat hipertensi dalam kehamilan dapat meningkatkan risiko kejadian preeklampsia berat, terlebih pada kondisi hipertensi yang tidak terkontrol selama masa kehamilan. Riwayat hipertensi merupakan faktor risiko yang multikausal sehingga pada ibu hamil yang tidak memiliki riwayat hipertensi sebelumnya bukan tidak mungkin untuk mengalami preeklampsia [18]. Pada penelitian yang



Gambar 2. Profil tekanan darah pasien diakhir rawat rumah sakit (n=76). HT1 = Hipertensi stage 1; HT2 = Hipertensi stage 2

Tabel 2. Profil proteinuria pasien preeklampsia berat

Proteinuria	Nilai Proteinuria		Jumlah pasien (n=76)	Presentase (%)
	Baseline	Pemberian AHT		
Proteinuria Tetap	+4	+4	4	5.26
	+3	+3	7	9.21
	+2	+2	16	21.05
	+1	+1	2	2.63
Proteinuria Turun	+4	+2	15	19.74
	+3	+2	19	25
	+2	+1	13	17.11

dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado tahun 2017 didapatkan hasil dimana sebanyak 76 orang (95%) dari kejadian preeklampsia berat tidak memiliki riwayat hipertensi, dan yang memiliki riwayat hipertensi sebanyak 4 orang (5%) [19].

Penurunan tekanan darah menjadi parameter dalam pengobatan preeklampsia. Pasien preeklampsia berat pada umumnya memiliki tekanan darah sebesar $\geq 160/110$ mmHg pada saat masuk rumah sakit. Menurut pedoman *Queensland Clinical Guidelines* (QCG), target tekanan darah yang diinginkan pada saat keluar rumah sakit yaitu 130–150/80–90 mmHg. Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Preeklampsia, target penurunan tekanan darah adalah $<160/<110$ mmHg [2]. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa mayoritas pasien preeklampsia berat yang keluar rumah sakit berada pada fase hipertensi tahap 1, tahap 2 dan tekanan darah normal secara berurutan. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tyashapsari et al. bahwa pasien preeklampsia

yang keluar rumah sakit umumnya berada pada hipertensi tahap 1 [20].

Tabel 2 menunjukkan gambaran nilai proteinuria sebelum dan sesudah penggunaan antihipertensi. Penurunan nilai proteinuria terjadi pada 61,85% pasien yang menerima antihipertensi. Sedangkan pada 38,15% pasien tidak terjadi penurunan nilai proteinuria. Preeklampsia dipicu oleh gangguan pada plasenta atau endotel di sistem sirkulasi darah ibu. Gangguan metabolik (dislipidemia, insulin, infamasi), gangguan organ seperti sistem saraf pusat, ginjal dan hati pada ibu hamil dapat mempercepat terjadinya disfungsi endotel perifer. Kondisi ini menyebabkan onset preeklampsia. Faktor usia pada ibu hamil membuat tubuh mengalami perubahan fisiologis seperti peningkatan kadar lemak dan penurunan fungsi otot. Peningkatan pembentukan lemak juga terjadi akibat kenaikan berat badan ibu yang berlebihan selama kehamilan. Stress oksidatif akibat lemak tinggi dapat menyebabkan terjadinya gangguan endotel yang

Tabel 3. Pola penggunaan antihipertensi pasien preeklampsia berat

Antihipertensi	Jumlah Pasien (n=76)	Presentase (%)
Monoterapi		76,07
- Metildopa	19	
- Nifedipin	14	
Kombinasi 2 obat		
- Metildopa + Nifedipin	30	39,47
- Metildopa + Amlodipin	4	5,26
Kombinasi 3 obat		
- Metildopa + Nifedipin + Furosemid	4	5,26
- Metildopa + Nifedipin + Amlodipin	4	5,26
- Metildopa + Nifedipin + Kaptopril	3	3,95

Tabel 4. Hubungan pola penggunaan antihipertensi dengan tekanan darah sistolik

Pola Penggunaan Antihipertensi	Rata-rata penurunan Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	<i>p (value)</i>
Metildopa	12.21	0,000
Nifedipin	22.21	
Metildopa + Nifedipin	25.14	
Metildopa + Amlodipin	16.5	
Metildopa + Nifedipin + Kaptopril	75.67	
Metildopa + Nifedipin + Furosemid	85.25	
Metildopa + Nifedipin + Amlodipin	51.25	

mengakibatkan terjadinya hipertensi. Persisten vasospasme dapat mengakibatkan akumulasi proteinuria dan terjadinya gagal ginjal [21]. Berdasarkan riset oleh Togarikar perbaikan proteinurea pada pasien preeklamsia berat dapat dicapai melalui terapi metildopa dan nifedipin. Sebanyak 90% pasien yang mengalami perbaikan proteinurea setelah menggunakan metildopa dan 88% pasien menggunakan nifedipin juga mengalami perbaikan proteinuria [22].

Penggunaan obat antihipertensi pada subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 3. Sebanyak 43,43% pasien mendapatkan antihipertensi tunggal, sebanyak 44,74% pasien mendapat kombinasi 2 obat antihipertensi dan 14,47% pasien mendapat kombinasi 3 obat antihipertensi. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan kombinasi 2 obat antihipertensi merupakan pengobatan preeklampsia berat yang paling banyak digunakan. Obat antihipertensi nifedipin dan metildopa dapat diberikan tunggal atau dalam kombinasi untuk mengobati preeklamsia berat. Metildopa termasuk dalam kelas 2 agonis sentral yang bekerja dengan mengurangi lonjakan norepinefrin pada reseptor otot polos dan menyebabkan vasodilatasi. Obat ini merupakan obat antihipertensi yang paling aman karena tidak menimbulkan efek samping pada ibu hamil

atau janin. Nifedipine termasuk dalam kelompok calcium channel blockers (CCBs), yang mencegah saluran kalsium dari pembukaan dan mencegah kalsium dari menyerang sel-sel otot dan pembuluh darah di jantung dan menyebabkan vasodilatasi. Furosemide termasuk dalam kelas diuretik loop. Furosemide diberikan bila pasien dengan preeklamsia mengalami edema. Karena obat ini dapat meningkatkan ekskresi urin dari tubuh, natrium, klorida, dan air juga dikeluarkan dari urin. Ini mengurangi jumlah plasma dan cairan sel. Kondisi ini menyebabkan penurunan tekanan darah akibat curah jantung yang menurun [2].

Penggunaan metildopa dan nifedipin merupakan kombinasi yang paling banyak digunakan. Berdasarkan JSH 2014, untuk terapi kombinasi, yang diinginkan ialah kombinasi dua obat dengan aksi antihipertensi yang berbeda, seperti metildopa dan labetalol yang diklasifikasikan sebagai obat simpatolitik, dan hidralazin dan nifedipin sebagai vasodilator. Sebelum minggu ke-20 kehamilan, kombinasi dari metildopa dan hidralazin atau labetalol dan hidralazin merupakan kombinasi yang direkomendasikan. Lalu setelah minggu ke-20 kehamilan, terapi kombinasi metildopa atau labetalol dan hidralazin atau nifedipin harus diberikan [23].

Tabel 5. Hubungan pola penggunaan antihipertensi dengan tekanan darah diastolik

Pola Penggunaan Antihipertensi	Rata-rata penurunan Tekanan Darah Diastol (mmHg)	<i>p (value)</i>
Metildopa	6.58	0,000
Nifedipin	14.93	
Metildopa + Nifedipin	14.89	
Metildopa + Amlodipin	17.25	
Metildopa + Nifedipin + Kaptopril	26.33	
Metildopa + Nifedipin + Furosemid	24	
Metildopa + Nifedipin + Amlodipin	29,5	

Berdasarkan [Tabel 3](#), beberapa pasien menerima kombinasi obat antihipertensi dengan kaptopril, yang termasuk dalam kelompok D indikator keamanan kaptopril, menyebabkan efek teratogenik pada kehamilan trimester kedua dan ketiga berupa gagal ginjal janin atau kematian janin. Oleh karena itu, jika pasien dalam kehamilan trimester kedua dan ketiga, penggunaan obat golongan ACEI akan segera dihentikan. Pasien menerima kombinasi obat antihipertensi dan amlodipine atau nifedipine. Kedua obat antihipertensi memiliki satu kesamaan. Dengan kata lain, termasuk dalam kelompok C indeks keamanan untuk ibu hamil. Namun, masih belum ada tanda-tanda manfaat penggunaannya untuk ibu hamil. Direkomendasikan untuk memberikan nifedipine sebagai pilihan kedua atau alternatif jika pilihan pertama gagal [\[24\]](#).

[Tabel 4](#) dan [Tabel 5](#) menunjukkan tekanan sistolik dan diastolik memiliki nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat pengaruh penggunaan antihipertensi terhadap nilai tekanan darah. Semakin banyak kombinasi penggunaan antihipertensi maka semakin tinggi selisih tekanan darah saat masuk rumah sakit dan keluar rumah sakit. Pada penelitian Nurizawati (2018) ditemukan juga bahwa pada pemberian monoterapi nifedipin dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 29,82 mmHg dan 7 mmHg, lalu pada monoterapi metildopa dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 20 mmHg dan 11,67 mmHg. Pemberian kombinasi nifedipin dengan metildopa dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 37,5 mmHg dan sebesar 8,55 mmHg dan pada pemberian kombinasi nifedipin, metildopa dan furosemide penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 60 mmHg dan 10 mmHg [\[19\]](#). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi cenderung menurunkan lebih banyak tekanan darah dibandingkan dengan pengobatan hipertensi menggunakan monoterapi.

Beberapa pasien memerlukan kombinasi dua atau tiga obat untuk mengelola tekanan darah secara memadai, karena mencapai kontrol tekanan darah dengan monoterapi yang bekerja melalui satu mekanisme tertentu mungkin tidak bisa. Pemilihan obat dalam terapi kombinasi harus berdasarkan pada pemilihan agen dari kelas yang berbeda. Pilihan terapi kombinasi tergantung pada faktor risiko, adanya komorbiditas seperti diabetes, disfungsi ginjal dan efek samping dan disesuaikan dengan masing-masing pasien. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Sanjay (2010) menekankan bahwa terapi kombinasi lebih efektif dibandingkan dengan monoterapi dan akan diperlukan pada sebagian besar pasien untuk mencapai target tekanan darah, menggunakan terapi kombinasi dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan dibandingkan monoterapi [\[25\]](#).

Mekanisme yang menyebabkan peningkatan tekanan darah pada pasien beragam dan monoterapi mempengaruhi satu atau paling banyak dua mekanisme ini, sedangkan penggunaan kombinasi obat mempengaruhi beberapa mekanisme hipertensi yang berbeda. Dengan menggunakan dua atau lebih obat dengan mekanisme kerja yang berbeda dalam kombinasi, dimungkinkan untuk memberikan efek antihipertensi yang 2 sampai 5 kali lipat dari monoterapi. Meningkatkan dosis monoterapi mengurangi kejadian koroner sebesar 29% dan kejadian serebrovaskular sebesar 40%, dan kombinasi dua obat antihipertensi dengan mekanisme kerja yang berbeda mengurangi kejadian koroner sebesar 40% dan kejadian serebrovaskular sebesar 54%. Oleh karena itu, penggunaan terapi kombinasi memberikan perlindungan organ target yang lebih baik daripada meningkatkan dosis monoterapi. Singkatnya, terapi kombinasi tampaknya menjadi pilihan yang lebih baik daripada meningkatkan dosis obat [\[26\]](#).

Antihipertensi dapat menurunkan kadar proteinuria pasien didiagnosis preeklamsia. Dapat dilihat pada [Tabel 6](#) bahwa pada hasil uji korelasi spearman didapatkan $p=0,002$

Tabel 6. Hubungan antara pola penggunaan antihipertensi dengan proteinuria

Pola Penggunaan Antihipertensi	Rata-rata penurunan Proteinuria	<i>p (value)</i>
Metildopa	0,68	0,002
Nifedipin	1	
Metildopa + Nifedipin	1,22	
Metildopa + Amlodipin	1	
Metildopa + Nifedipin + Kaptopril	1,67	
Metildopa + Nifedipin + Furosemid	2	
Metildopa + Nifedipin + Amlodipin	2	

($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan adanya hubungan antara pola penggunaan antihipertensi dengan proteinuria dimana semakin banyak kombinasi pada pola penggunaan antihipertensi maka semakin tinggi selisih pada proteinuria saat masuk rumah sakit dan keluar rumah sakit. Pasien preeklamsia berat yang menggunakan monoterapi metildopa dan nifedipin mengalami perbaikan proteinuria. Sedangkan pasien yang menggunakan kombinasi dua dan tiga antihipertensi mengalami perbaikan proteinuria secara berturut-turut sebanyak 90% dan 88% [22]. Nurmainah (2021) menyatakan bahwa penggunaan antihipertensi tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap nilai proteinuria pasien preeklamsia berat [2]. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ozkara (2018) juga didapatkan hasil bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan terhadap proteinuria [11].

Pada populasi umum, prevalensi proteinuria rendah, proteinuria muncul lebih sering dengan bertambahnya usia dan pada individu dengan hipertensi atau diabetes. Hipertensi telah diketahui sebagai salah satu penyebab penyakit gagal ginjal kronis/*Chronic Kidney Disease* (CKD) dan tingkat hipertensi secara langsung mempengaruhi peningkatan proteinuria [27]. Berdasarkan studi yang dilakukan Pantelis, dikatakan bahwa penurunan proteinuria sejalan dengan adanya penurunan tekanan darah. Data terbaru menunjukkan bahwa kombinasi spesifik agen antihipertensi dapat lebih efektif dalam pengurangan proteinuria dibandingkan dengan terapi tunggal. Ekskresi proteinuria menurun secara signifikan lebih banyak dengan terapi kombinasi (75,6%) dibandingkan dengan terapi tunggal (44,3%). Penting untuk dicatat bahwa hasil ini terkait dengan perbedaan tekanan darah, karena menurunkan tekanan darah sama dengan menurunkan proteinuria. Secara khusus, pasien yang menerima terapi kombinasi menunjukkan profil penurunan tekanan darah terbesar dari semua kelompok. Hal ini diduga karena kombinasi kedua obat tersebut dapat mengurangi dosis masing-masing [27].

Filtrasi glomerulus dan reabsorpsi protein tubulus memiliki peranan penting dalam progresifitas proteinuria. Penurunan filtrasi glomerulus mengakibatkan terjadinya proteinuria terjadi pada preeklamsia. Kenaikan tekanan darah juga akan mengakibatkan penurunan aliran darah ginjal. Hal ini mengakibatkan peningkatan permeabilitas terhadap sebagian besar protein dengan berat molekul tinggi. Sehingga pada kondisi ini, hemoglobin, albumin dan globulin, akan ditemukan dalam urin [19].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan dari penggunaan antihipertensi terhadap nilai TDS dan TDD serta kadar proteinuria pada pasien yang didiagnosis preeklamsia berat.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Kepala beserta staf Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini.

Referensi

- [1]. Sitorus MF, Amalia L. Hubungan antara Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Preeklamsia terhadap Insidensi Asfiksia Neonatal dan Berat Badan Lahir Rendah di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Indones J Clin Pharm*. 2020;9(4):280. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.4.280>
- [2]. Nurmainah N, Hadad FM, Andrie M. Profil Proteinuria dan Tekanan Darah pada Pasien Preeklamsia Berat yang menggunakan Antihipertensi. *Indones J Clin Pharm*. 2021;10(2):79. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.2.79>
- [3]. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):1–14. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
- [4]. World Health Organization. Maternal and reproductive health [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/maternal-and-reproductive-health>
- [5]. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
- [6]. Permatasari O. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklamsia Berat di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2018. Universitas Andalas; 2018.
- [7]. Arpaci H, Koban Y, Tok A, Beyoğlu A. Ocular perfusion pressure and intraocular pressure in pregnant women with severe preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2018;89(9):513–7. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0087>
- [8]. Gustri Y, Rico Januar Sitorus FU. Determinan Kejadian Preeklamsia pada Ibu Hamil. *J Midwifery Jur Kebidanan Politeknik Kesehatan Gorontalo*. 2021;7(1):31. <https://doi.org/10.52365/jm.v7i1.318>
- [9]. Andriani C, Lipoeto NI, Indra Utama B. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Preeklamsia di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2016;5(1). <https://doi.org/10.25077/jka.v5i1.464>
- [10]. POGI. Diagnosis dan Tata Laksana Pre-Eklamsia. 2016.
- [11]. Özkara A, Kaya AE, Başbuğ A, Ökten SB, Doğan O, Çağlar M, et al. Proteinuria in preeclampsia: Is it important? *Ginekol Pol*. 2018;89(5):256–61. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0044>
- [12]. Setyawan JFD, Wiryanthini IAD, Tianing NW. Gambaran Kadar Protein Urine pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Eklamsia di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017. *J Med Udayana*. 2019;8(12):1–5.
- [13]. Situmorang T., Darmantalm Y, Januarista A, Sukri. Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Rsu Anutapura Palu. *J Kesehat Tadulako*. 2016;2(1):1–75.
- [14]. Prawirohardjo S. Buku Ilmu Kebidanan Edisi 4. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2016.
- [15]. Femilia TP. Karakteristik dan Outcome Pasien Preeklamsia Berat di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020. Universitas Andalas; 2021.

- [16]. Dewie A, Pont A V, Purwanti A. Hubungan Umur Kehamilan Dan Obesitas Ibu Hamil Dengan Kejadian Preeklampsia Di Wilayah Kerja Puskesmas Kampung Baru Kota Luwuk. *Promot J Kesehat Masy*. 2020;10:21–7. <https://doi.org/10.56338/pjkm.v10i1.616>
- [17]. Wahyuningrum E, Nurhoeriyah -. HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT HIPERTENSI DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA PADA IBU BERSALIN DI RSUD PROF. Dr. MARGONO SOEKARDJO PURWOKERTO. *Viva Med J Kesehatan, Kebidanan dan Keperawatan*. 2017;8(2 SE-Articles). <https://doi.org/10.35960/vm.v9i2.289>
- [18]. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. 2008;75:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2007.04.009>
- [19]. Nurizawati, Nurmainah, Purwanti NU. Profil Penggunaan Antihipertensi Pada Pasien Pre-eklampsia di Rumah Sakit Umum Yarsi Pontianak Tahun 2018. *J Mhs Farm Fak Kedokt UNTAN*. 2019;4(1).
- [20]. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):53–7. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3176-x>
- [21]. Auger N, Fraser WD, Healy-Profits J, Arbour L. Association between preeclampsia and congenital heart defects. *JAMA- J Am Med Assoc*. 2015;314(15):1588–98. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12505>
- [22]. Togarikar SM. Efficacy of methyldopa versus nifedipine in mild and severe pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2017;6(10):4544–8. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174439>
- [23]. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 2014;37(4):253–390. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.20>
- [24]. Amore CD, Trotta F, Cas R Da, Zocchetti C, Cocci A. Antihypertensive drug use during pregnancy : a population based study. *Ann Ist Super Sanita*. 2015;51(3):236–43. <https://doi.org/10.4415/ANN>
- [25]. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension : An update. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(44). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-44>
- [26]. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018;Jun 6(7):1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.212531>
- [27]. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive Therapy in the Presence of Proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(1):12–26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.10.014>



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)