



**EFEKTIVITAS KOMBINASI NIFEDIPIN 10 mg
DAN METILDOPA 500 mg TERHADAP LUARAN
MATERNAL DALAM PENGELOLAAN PREEKLAMPSIA
BERAT DI RSUP DR. KARIADI**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

ROHMAH BUDI PRATIWI

G2A009127

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2013

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**EFEKTIVITAS KOMBINASI NIFEDIPIN 10 mg
DAN METILDOPA 500 mg TERHADAP LUARAN MATERNAL
DALAM PENGELOLAAN PREEKLAMPSIA BERAT
DI RSUP DR. KARIADI**

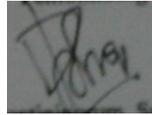
Disusun oleh

**ROHMAH BUDI PRATIWI
G2A009127**

Telah disetujui

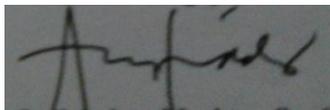
Semarang, 19 Agustus 2013

Pembimbing



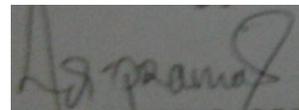
**dr. Julian Dewantiningrum, Sp.OG, M.Si.Med
197907162008122002**

Ketua Penguji



**dr. Arufiadi Anityo Mochtar, Sp. OG
196901152008121001**

Penguji



**dr. M. Besari Adi P., Sp.OG(K), M.Si.Med
196904152008121002**

EFEKTIVITAS KOMBINASI NIFEDIPIN 10 mg DAN METILDOPA 500 mg TERHADAP LUARAN MATERNAL DALAM PENGELOLAAN PREEKLAMPSIA BERAT DI RSUP DR. KARIADI

Rohmah Budi Pratiwi¹, Julian Dewantiningrum²

ABSTRAK

Latar Belakang : Preeklampsia berat merupakan salah satu penyebab dari kematian ibu dan masih menjadi masalah dalam pelayanan obstetri di Indonesia. Peningkatan tekanan darah yang terjadi berperan dalam menimbulkan komplikasi maternal. Antihipertensi dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah selama kehamilan berlangsung.

Tujuan : Untuk mengetahui efektivitas kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg dilihat dari luaran maternal yang terjadi dalam pengelolaan preeklampsia berat di RSUP Dr Kariadi.

Metode : Penelitian observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan data dari catatan medik pasien preeklampsia berat di RSUP Dr Kariadi tahun 2011 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sejumlah 71 ibu hamil dijadikan subjek penelitian.

Hasil : Penurunan tekanan darah sistolik dijumpai dari $176,06 \pm 18,39$ mmHg menjadi $152,82 \pm 16,91$ mmHg ($p < 0,0001$) dan tekanan darah diastolik dari $112,96 \pm 15,62$ mmHg menjadi $95,56 \pm 12,37$ mmHg ($p < 0,0001$) setelah pemakaian antihipertensi. Komplikasi maternal yang masih terjadi antara lain eklampsia (9,9%), sindroma HELLP (21,1 %), gangguan ginjal akut (12,7%), dan infark miokard (16,9%). Tidak dijumpai terjadinya solusio plasenta, stroke, maupun kematian maternal.

Kesimpulan : Penggunaan kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg efektif dalam menurunkan tekanan darah dalam pengelolaan kasus preeklampsia berat dengan komplikasi maternal yang minimal. Pada satu kali pemberian kombinasi kedua obat tersebut secara peroral didapatkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 24 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 17 mmHg.

Kata kunci: Preeklampsia berat, nifedipin 10 mg, metildopa 500 mg

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf Pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

EFFICACY OF NIFEDIPINE 10 mg IN COMBINATION WITH METHYLDOPA 500 mg ON THE MATERNAL OUTCOME IN SEVERE PREECLAMPSIA MANAGEMENT AT RSUP DR KARIADI

ABSTRACT

Background : *Severe preeclampsia is one of the main cause of maternal death and it still becomes a problem in obstetrical services in Indonesia. Gradual increase in blood pressure can leads to maternal complication. Antihypertensive can be used for lowering blood pressure during the pregnancy.*

Aim : *To investigate the effectiveness of nifedipine in combination with methyldopa to treat pregnant women with severe preeclampsia and to evaluate the maternal complications at RSUP Dr Kariadi.*

Methods : *This was observational study with cross sectional design by collecting data from medical records of severe preeclampsia patients at RSUP Dr Kariadi in 2011. All subjects fulfilled both inclusion and exclusion criteria. Seventy one pregnant women were enrolled in the study.*

Results : *After the use of antihypertensives, the systolic BP reduced from $176,06 \pm 18,39$ mmHg to $152,82 \pm 16,91$ mmHg ($p < 0,0001$). Diastolic BP before and after treatment were $112,96 \pm 15,62$ mmHg and $95,56 \pm 12,37$ mmHg ($p < 0,0001$). By examining the maternal complications, it was observed that 9,9% pregnant women developed eclampsia, HELLP syndrome (21,1%), acute kidney injury (12,7%), and myocardial infarction (16,9%). None of pregnant women experienced placental abruption, stroke, or death.*

Conclusions : *Nifedipine in combination with methyldopa is effective for lowering blood pressure in severe preeclampsia management with minimal maternal complication.*

Key Words: *Severe preeclampsia, nifedipine, methyldopa*

PENDAHULUAN

Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria. Kejadian ini diketahui berperan sebagai salah satu penyulit kehamilan.¹ Adanya preeklampsia meningkatkan morbiditas dan mortalitas baik bagi ibu hamil maupun janin yang dikandungnya. Data statistik menunjukkan bahwa angka kematian ibu (AKI) di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di Asia Tenggara yakni mencapai 228 per 100.000 kelahiran hidup.²

Di Jawa Tengah sendiri angka kematian ibu pada tahun 2011 mencapai 116 per 100.000 kelahiran hidup dan justru mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya yakni 104 per 100.000 kelahiran hidup di tahun 2010.³ *Millenium development goal* (MDG) menargetkan penurunan AKI menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015 nanti. Meskipun tidak semua kematian ibu tersebut disebabkan oleh preeklampsia, namun preeklampsia diketahui bertanggung jawab atas 25% dari kejadian tersebut. Angka kejadian preeklampsia di Indonesia mencapai 128.273 per tahun atau sekitar 5,3%. Hal tersebut sesuai dengan insidensi preeklampsia yang terjadi di negara berkembang lainnya yaitu sekitar 1,8% - 18%.⁴

Terdapat banyak faktor risiko yang dapat mempermudah ibu hamil untuk jatuh dalam kondisi preeklampsia. Faktor-faktor risiko tersebut antara lain primigravida, primipaternitas, umur yang ekstrim, hiperplasentosis, riwayat pernah mengalami preeklampsia, riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia, penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum hamil, dan obesitas.¹

Preeklampsia merupakan masalah kesehatan yang serius. Berbagai jurnal telah melaporkan terjadinya beberapa komplikasi baik bagi ibu maupun bayi akibat preeklampsia. Studi yang dilakukan oleh *Oregon Health and Science University* menyebutkan bahwa preeklampsia menyebabkan kerusakan pembuluh darah di otak bayi sehingga meningkatkan risiko stroke di masa depannya nanti.⁵ Studi lain menjelaskan bahwa pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklampsia

mempunyai ukuran jantung lebih kecil dan terjadi peningkatan denyut jantung. Kejadian ini bahkan sudah muncul ketika anak baru mencapai usia 5 hingga 8 tahun.⁶ Prematuritas, *intrauterine fetal growth restriction (IUGR)*, oligohidramnion, displasia bronkopulmoner, dan peningkatan kematian perinatal adalah komplikasi lain yang dapat terjadi pada neonatus.⁷ Pada tubuh ibu dapat terjadi kerusakan hepar maupun *disseminated intravascular coagulation (DIC)* yang memiliki prognosis buruk. Preeklampsia menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular bagi ibu di masa selanjutnya.⁸

Berbagai antihipertensi dapat digunakan untuk menstabilkan tekanan darah selama kehamilan berlangsung guna mencegah ibu hamil jatuh dalam kondisi yang lebih parah (eklampsia).⁹ Metildopa, hidralazin, *calcium channel blockers*, dan *adrenergic receptor blockers* adalah antihipertensi yang dapat digunakan.¹⁰ Terlepas dari berbagai variasi pengobatan yang dapat dilakukan, maka tetap diperlukan terapi pilihan yang efektif untuk menangani masalah kesehatan ini.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg dalam mengelola preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi. Efektivitas kombinasi kedua obat tersebut dilihat dari luaran maternal yang terjadi.

METODE

Penelitian ini bertempat di Instalasi Rekam Medik dan Bagian SMF Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dilaksanakan pada bulan Maret 2013 sampai Juni 2013. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu data diambil secara keseluruhan dari ibu hamil dengan diagnosa preeklampsia berat yang mendapat pengobatan kombinasi nifedipin dan metildopa di RSUP Dr Kariadi selama kurun waktu 1 Januari 2011 hingga 31 Desember

2011 dan memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Sejumlah 71 kasus kehamilan dijadikan subjek dalam penelitian ini.

Data dianalisis secara univariat dalam bentuk distribusi frekuensi yang ditampilkan dalam bentuk tabel. Proses analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS *for Windows ver. 20.00*. Uji hipotesis dilakukan dengan metode uji-t berpasangan untuk melihat penurunan tekanan darah yang terjadi.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Rerata usia ibu hamil dalam penelitian ini adalah 28.13 ± 4.106 dengan usia termuda 20 tahun dan usia tertua 35 tahun. Sebagian besar pasien merupakan primigravida (59,2 %) dengan rerata gravida dari responden sebesar 1.58 ± 0.822 dan nuliparitas (63,4 %) dengan rerata paritas dari responden sebesar 0.55 ± 0.875 . Sejumlah 67,6 % responden berada pada umur kehamilan aterm saat dirawat di RSUP Dr Kariadi. Rerata sebaran umur kehamilan pada responden adalah 36.59 ± 3.88 dengan umur kehamilan termuda 24 minggu dan umur kehamilan tertua 43 minggu. Sebagian besar ibu hamil memiliki BMI normal yakni sejumlah 66 responden (93%), sedangkan 5 ibu hamil sisanya (7%) termasuk dalam kriteria obesitas. Mereka sebagian besar datang tanpa penyakit penyerta atau penyulit. Hanya sebanyak 5 ibu hamil dijumpai memiliki penyakit penyerta berupa hipertensi dalam 4 kasus kehamilan dan diabetes mellitus dalam 2 kasus kehamilan.

Luaran Maternal

Luaran maternal yang diteliti berupa penurunan tekanan darah dan komplikasi maternal yang terjadi. Penggunaan antihipertensi kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg mampu menurunkan tekanan darah sistolik dari $176,06 \pm 18,39$ mmHg menjadi $152,82 \pm 16,91$ dan tekanan darah diastolik dari $112,96 \pm 15,62$

menjadi $95,56 \pm 12,37$ mmHg ($p < 0,0001$). Penurunan tekanan darah tersebut diukur setelah 4 hingga 6 jam dari pemakaian obat untuk pertama kali.

Tabel 1. Penurunan Tekanan Darah Ibu Hamil

Tekanan Darah Sistolik/Diastolik	Sebelum Pengobatan (mmHg)	Setelah Pengobatan (mmHg)	p
Tekanan Darah Sistolik	$176,06 \pm 18,39$	$152,82 \pm 16,91$	$< 0,0001$
Tekanan Darah Diastolik	$112,96 \pm 15,62$	$95,56 \pm 12,37$	$< 0,0001$

Komplikasi maternal yang masih dijumpai antara lain eklampsia terjadi pada 7 ibu hamil (9,9%), sindroma HELLP terjadi pada 15 ibu hamil (21,1 %), dan sebanyak 9 ibu hamil (12,7%) mengalami gangguan ginjal akut yang diketahui dari peningkatan kadar kreatinin hingga 1,5 mg/dl atau lebih. Gangguan kardiovaskular berupa terjadinya infark miokard didapatkan pada 12 ibu hamil (16,9%). Tidak dijumpai terjadinya solusio plasenta, stroke, maupun kematian maternal pada seluruh ibu hamil yang mendapatkan pengobatan kombinasi nifedipin dan metildopa.

Tabel 2. Komplikasi Maternal Pada Subjek Penelitian

Komplikasi Maternal	Jumlah (n=71)	Presentase (%)
Solusio plasenta	0	0
Eklampsia	7	9,9
Sindroma HELLP	15	21,1
Infark miokard	8	11,3
Stroke	0	0
Gangguan ginjal akut	9	12,7
Kematian maternal	0	0

PEMBAHASAN

Pemberian antihipertensi kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg dapat menurunkan tekanan darah menjadi 150/95 mmHg. Penurunan tekanan darah diukur setelah 4 hingga 6 jam dari pemberian obat untuk pertama kali. Dijumpai penurunan tekanan darah sistolik sebesar 24 mmHg dan tekanan darah diastolik

sebesar 17 mmHg. Target tekanan darah yang ingin dicapai adalah tekanan darah sistolik < 140 – 150 mmHg dan tekanan darah diastolik < 90 – 100 mmHg atau MAP < 105 – 125 mmHg.¹¹. Target tekanan darah akan dapat tercapai setelah pemberian beberapa kali kombinasi nifedipin dan metildopa secara bertahap. Hal ini sesuai dengan penelitian N. Venkateswaramurthy dimana dijumpai penurunan tekanan darah sekitar 20 mmHg baik sistolik maupun diastolik dalam sekali pemakaian kombinasi nifedipin dan metildopa.⁹

Studi yang dilakukan oleh N. Venkateswaramurthy didapatkan hasil solusio plasenta hanya terjadi pada satu responden dari keseluruhan 52 kasus dalam penelitiannya.⁹ Namun, pada penelitian yang dilakukan di RSUP Dr Kariadi didapatkan hasil yang lebih baik yakni tidak dijumpai terjadinya solusio plasenta pada seluruh subjek. Nifedipin 10 mg dapat bermanfaat untuk mencegah vasokonstriksi akut yang akan mendahului lepasnya plasenta dari tempatnya.¹²

Eklampsia dan sindroma HELLP diketahui sebagai komplikasi maternal yang cukup banyak terjadi pada penelitian ini. Angka kejadiannya jauh lebih besar bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jayasutha. Pada penelitian Jayasutha hanya dijumpai satu kasus sindroma HELLP dan tidak dijumpai terjadinya eklampsia dari seluruh 50 responden yang menjadi subjek dalam penelitiannya.¹³ Hal ini mungkin dipengaruhi oleh penurunan tekanan darah yang tajam dari responden dalam penelitian tersebut. Tekanan darah mencapai 125/85 mmHg setelah pemberian kombinasi nifedipin dan metildopa. Magnesium sulfat adalah terapi pilihan untuk mencegah terjadinya eklampsia, namun obat ini belum berperan dalam menurunkan tekanan darah sehingga antihipertensi tetap perlu diberikan pada pasien.

Stroke dapat dialami ibu hamil dengan preeklampsia berat bila peningkatan tekanan darah yang terjadi terus dibiarkan. Studi yang dilakukan oleh James N. Martin menyatakan bahwa tekanan darah sistolik yang mencapai 155-160 mmHg dan tekanan darah diastolik di bawah 105 mmHg diketahui mendahului kejadian stroke pasien dengan preeklampsia berat dan eklampsia dalam penelitiannya.¹⁴ Oleh karena itu pemberian antihipertensi diperlukan untuk mengurangi risiko

terjadinya stroke. Kombinasi nifedipin dan metildopa yang diberikan pada subjek penelitian mampu menurunkan tekanan darah sistolik hingga mencapai 150 mmHg dan tidak dijumpai terjadinya stroke pada seluruh subjek penelitian.

Gangguan ginjal akut terjadi pada sebagian subjek penelitian. Gangguan endotel pembuluh darah membuat ginjal menanggung beban berat akibat organ ini sangat kaya pembuluh darah. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung terus-menerus menyebabkan kerusakan kapiler-kapiler glomerulus ginjal.¹⁵ Ismail membuktikan bahwa nifedipin dapat menurunkan tekanan darah dan meningkatkan fungsi ginjal tanpa mempengaruhi sirkulasi uteroplasenter. Studi yang dilakukan oleh N. Venkateswaramurthy didapatkan hasil penurunan *clearance creatinin* secara bermakna dari 0.986 mg/dl menjadi 0.79 mg/dl setelah pemberian kombinasi nifedipin dan metildopa.⁹

Sebagian subjek penelitian terdiagnosa mengalami iskemik anterior selama perawatan. Infark miokard yang terjadi dapat disebabkan oleh proses trombosis yang meningkat akibat disfungsi endotel. Selain itu, disfungsi endotel juga dapat menyebabkan terjadinya spasme pada pembuluh darah koronaria. Pada penelitian sebelumnya infark miokard paling banyak disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah koronario secara mendadak.¹⁶ Pemberian kombinasi nifedipin dan metildopa diharapkan dapat bermanfaat untuk mengurangi peningkatan tekanan darah sehingga mengurangi beban kerja jantung, serta mencegah spasme pembuluh darah.

Penyakit medik lain yang dapat memperburuk preeklampsia berat dijumpai pada subjek penelitian. Ibu hamil dengan diabetes mellitus diketahui tidak mengalami komplikasi maternal dan memiliki luaran perinatal yang baik, sedangkan ibu hamil yang memiliki hipertensi mengalami komplikasi maternal berupa sindroma HELLP, eklampsia, dan infark miokard.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Penggunaan antihipertensi kombinasi nifedipin 10 mg dan metildopa 500 mg efektif dalam menurunkan tekanan darah dalam pengelolaan kasus preeklampsia berat. Pada satu kali pemberian kombinasi kedua obat tersebut secara peroral didapatkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 24 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 17 mmHg. Komplikasi maternal yang masih dijumpai pada ibu hamil dengan preeklampsia berat yang telah mendapat kombinasi kedua obat tersebut meliputi eklampsia, sindroma HELLP, gangguan ginjal akut, dan infark miokard. Tidak dijumpai terjadinya solusio plasenta, stroke, maupun kematian maternal pada seluruh ibu hamil dalam penelitian ini

Saran

Pemberian antihipertensi kombinasi nifedipin dan metildopa dapat terus dilakukan dalam pengelolaan preeklampsia berat di RSUP Dr. Kariadi dan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas kombinasi nifedipin dan metildopa sebagai terapi pilihan dalam penanganan preeklampsia berat misalnya dengan menggunakan parameter efektivitas obat yang lain misalnya hasil laboratorium atau efek samping obat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada dr. Julian Dewantiningrum, Sp. OG, M.Si.Med. selaku dosen pembimbing, dr. M. Besari Adi Pramono, Sp. OG(K), M.Si.Med selaku dosen penguji dan dr. Arufiadi Anityo Mochtar, Sp. OG selaku ketua penguji laporan akhir KTI. Para staf bagian rekam medik RSUP Dr Kariadi, staf diklat, dan staf *ethical clearance* yang telah mengizinkan dan membantu pelaksanaan penelitian. Orang tua, keluarga, teman-teman, serta pihak lain yang telah memberikan motivasi agar dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini tepat pada waktunya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prawirohardjo S. Ilmu Kebidanan. 4 ed. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010.
2. Depkes. Ibu Selamat, Bayi Sehat, Suami Siaga. Jakarta2010; Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/790-ibu-selamat-bayi-sehat-suami-siaga.html>.
3. Dinkes. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2011. 2011. p. 1-120.
4. Depkes. Lima Strategi Operasional Turunkan Angka Kematian Ibu. Jakarta2011; Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1387-lima-strategi-operasional-turunkan-angka-kematian-ibu.htm>.
5. OHSU. Children Born to Mothers With Preeclampsia Are at Increased Risk for Stroke Later in Life. Portland2009; Available from: http://www.ohsu.edu/xd/about/news_events/news/2009/preeclampsiaincreas esrisk.cfm?WT_rank=1.
6. Fugelseth D, Ramstad HB, Kvehaugen AS, Nestaas E, Stoylen A, Staff AC. Myocardial function in offspring 5-8years after pregnancy complicated by preeclampsia. *Early human development*. 2011 Aug;87(8):531-5.
7. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123(24):2856–69.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 Nov 10;335(7627):974.
9. Venkateswaramurthy N, John C, Perumal P. Study On Anti-Hypertensives in Preeclampsia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2012;5(3):126-8.

10. Szczepaniak-Chichel L, Breborowicz GH, Tykarski A. Treatment of arterial hypertension in pregnancy. *Archives of Perinatal Medicine*. 2007;13(2):7-16.
11. James PR, Piercy CN. Management of Hypertension Before, During, and After Pregnancy *Heart Journal*. 2004;90:1499-504.
12. Oyelese Y, Ananth CV. Placental Abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 October;108(4):1005–16.
13. Jayasutha J, Ismail A, Senthamarai R. Evaluation on efficacy of Methyldopa monotherapy and combination therapy with Nifedipine in pregnancy-induced hypertension. *Der Pharmacia Lettre*. 2011;3(3):383-7.
14. Martin J, Thigpen B, Moore R. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;105(2):246-54.
15. Munkhaugen J, Vikse BE. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist. *oxfordjournals*. 2009;24:2964–7.
16. Roth A, Elkayam U. Acute Myocardial Infarction Associated With Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(3):171-80.

