

BAB I

PENDAHULUAN UMUM

1.1 Latar Belakang

Gangguan hipertensi dalam kehamilan, merupakan istilah umum yang digunakan pada kondisi preeklamsia maupun eklamsia. Menurut Youssef & Crispi (2020) hipertensi dalam kehamilan dan preeklamsia jangka panjang memiliki resiko empat kali lipat lebih tinggi untuk terkena hipertensi kronis dan resiko untuk terkena penyakit stroke iskemik dan jantung dua kali lipat dibandingkan dengan hipertensi dalam keadaan tidak hamil.

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa sekitar 76.000 kematian ibu dan 500.000 kematian janin di seluruh dunia disebabkan oleh preeklamsia, dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (Yushida & Zahara, 2020). Provinsi Sulawesi Selatan menjadi salah satu provinsi dengan Angka Kematian Ibu (AKI) tertinggi di Indonesia setelah DKI Jakarta, Banten, Jawa Timur, dan Sumatera Utara. Berdasarkan rekapitulasi data Kabupaten/Kota menunjukkan jumlah kasus kematian ibu di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2021, dengan total angka kematian ibu di Sulawesi Selatan mencapai 195 kasus, dan mengalami peningkatan sebanyak 62 kasus dari tahun sebelumnya (tahun 2020 = 133 kasus), sedangkan untuk data angka kematian bayi mencapai 844 kasus (sulselprov.go.id, 2022).

Wanita yang berisiko lebih tinggi mengalami preeklamsia adalah primigravida, wanita dengan kehamilan ganda, obesitas, diabetes mellitus, penyakit ginjal atau penyakit autoimun (yaitu, lupus eritematosus sistemik, sindrom antifosfolipid) (Youssef & Crispi, 2020). Beberapa penyakit komplikasi lain yang berhubungan dari preeklamsia sesuai dengan sistem organ yang berhubungan. Sistem saraf pusat memberikan efek samping sakit kepala dengan resiko penyakit penyerta Eklamsia; *Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome* (PRES); kebutaan; serangan iskemik transien 24 jam (TIA); stroke; *reversible neurological deficit* (RIND) – defisit neurologis reversibel 24-48 jam. Sistem organ kardiorespirasi memberikan efek samping sakit dada; dispnea;



dengan resiko penyakit penyerta berupa hipertensi berat yang tidak terkontrol (sistolik >180 mmHg), saturasi O₂ <90%, sedangkan kebutuhan O₂ >50% selama kehamilan; miokard iskemik atau infark. Ginjal memberikan efek peningkatan kreatinin dan asam urat dengan resiko penyakit penyerta hipertensi berat (sistolik >180 mmHg, diastolik >110 mmHg, atau peningkatan kreatinin >150 µm, tanpa riwayat penyakit ginjal sebelumnya). Organ

hati memberikan efek samping yaitu mual; muntah epigastralgia; peningkatan nilai SGOT; SGPT; *lactate dehydrogenase* LDH; bilirubin; albumin plasma rendah, dengan resiko penyakit penyerta berupa gangguan hati; hematoma atau rupture pada hati (Ramos et al, 2017).

Magnesium sulfat dikombinasikan dengan nifedipin dapat secara efektif merelaksasi otot polos, menurunkan tekanan darah dan meningkatkan nutrisi pada janin. Selain itu pada pemberian terapi kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin, penurunan tekanan darah dan protein urea memiliki efek signifikan dibandingkan dengan pemberian nifedipin secara tunggal. Magnesium sulfat dikombinasikan dengan nifedipin pada pengobatan hipertensi dalam kehamilan juga efektif mengontrol edema, tekanan darah, protein urea dan melindungi ginjal (Xiang et al, 2020). Namun, Novianty et al (2019) menyatakan untuk tidak menggunakan terapi ini secara bersamaan karena potensi interaksi obat yang dapat menimbulkan hipotensi berat dan menghambat sistem saraf pada pasien dengan preeklamsia. Kombinasi kedua obat ini dapat menyebabkan gangguan jantung, pernafasan, status neurologi, hingga kematian janin. Karena alasan ini, maka diperlukan suatu penelitian yang mengkaji efek intoksikasi yang ditimbulkan pada penggunaan kombinasi obat nifedipin dan magnesium sulfat. Menurut bukti dari *Magpie Trial Collaborative Group*, dilaporkan bahwa wanita dengan preeklamsia berat yang mendapatkan terapi magnesium sulfat mempunyai resiko 58% untuk berkembang menjadi eklamsia. Disamping itu, Weissgerber & Mudd (2015) melaporkan perbedaan signifikan efek kombinasi magnesium sulfat pada penggunaan magnesium sulfat dengan dosis tinggi dan dosis rendah. Pada pemberian magnesium sulfat dengan dosis rendah menyebabkan depresi reflex tendon, sedangkan pada pemberian dengan dosis tinggi memperlihatkan adanya resiko depresi pernapasan. Pemberian magnesium sulfat pada dosis tinggi juga dapat menyebabkan insufisiensi ginjal. Studi lain melaporkan adanya risiko kematian janin dengan penggunaan dosis magnesium sulfat yang tinggi ini. Beberapa peneliti mengkhawatirkan adanya efek samping serius pada ibu dan janin pada penggunaan magnesium sulfat. Disamping itu, pada wanita hamil dengan riwayat hipertensi, penggunaan nifedipin dan magnesium sulfat pada usia kehamilan 31 minggu, pemberiannya harus lebih dipertimbangkan untuk melindungi saraf janin dan mencegah prematur dalam 24 jam setelah pemberian terapi (Bachnas, 2021).



ke (QoL) atau kualitas hidup seringkali diartikan sebagai konsep ilai kesejahteraan baik dari populasi maupun individual yang aspek pada waktu tertentu. Contohnya meliputi aspek kesehatan itual, hubungan sosial, status pendidikan, lingkungan kerja, rasa

aman, kepemilikan sosial, fisik dan lainnya (WHOQOL Group, 1994). Beberapa manfaat pengukuran HR-QoL pada ibu hamil adalah penilaian dan pemahaman yang lebih luas tentang kesehatan ibu yang menjadi penanda morbiditas dan mortalitas. Parameter HR-QoL memungkinkan untuk membedakan antara terapi pengobatan dan dampaknya (Stern et al, 2014). Perubahan kualitas hidup wanita memiliki efek substansial pada fungsi ibu selama kehamilan dan setelah melahirkan. Hal ini mendukung pengambilan keputusan klinis, dapat mengarah pada kepatuhan pasien yang lebih baik dan kepuasan pengobatan dan memiliki efek substansial pada hasil ibu dan janin (Bijlenga et al, 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian tentang perspektif intoksikasi dan analisis kualitas hidup nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat pada pasien preeklamsia berat di beberapa rumah sakit di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah :

1. Bagaimana perspektif intoksikasi dari penggunaan nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat pada pasien preeklamsia berat?
2. Bagaimana kualitas hidup pasien preeklamsia berat sebelum dan setelah pemberian nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat di beberapa rumah sakit di Makassar ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk:

1. Untuk menganalisis perspektif intoksikasi penggunaan nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat pada pasien preeklamsia berat
2. Untuk menganalisis perbandingan kualitas hidup pasien preeklamsia berat sebelum dan setelah pemberian nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat di beberapa rumah sakit di Makassar

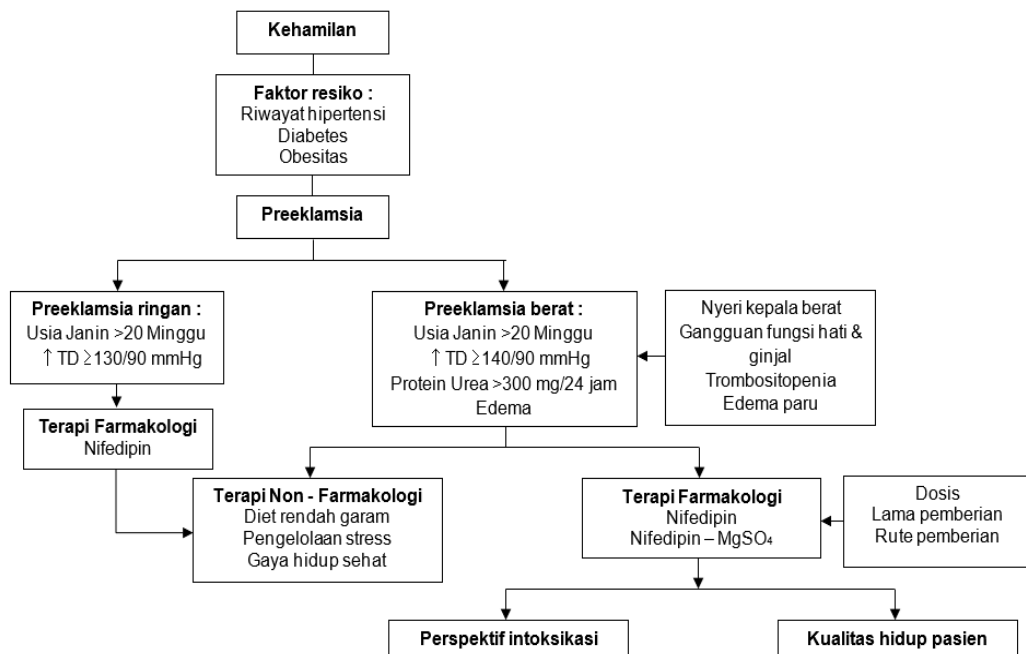
1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya tentang perspektif intoksikasi pada pasien preeklamsia berat untuk mengurangi angka kematian ibu dan janin

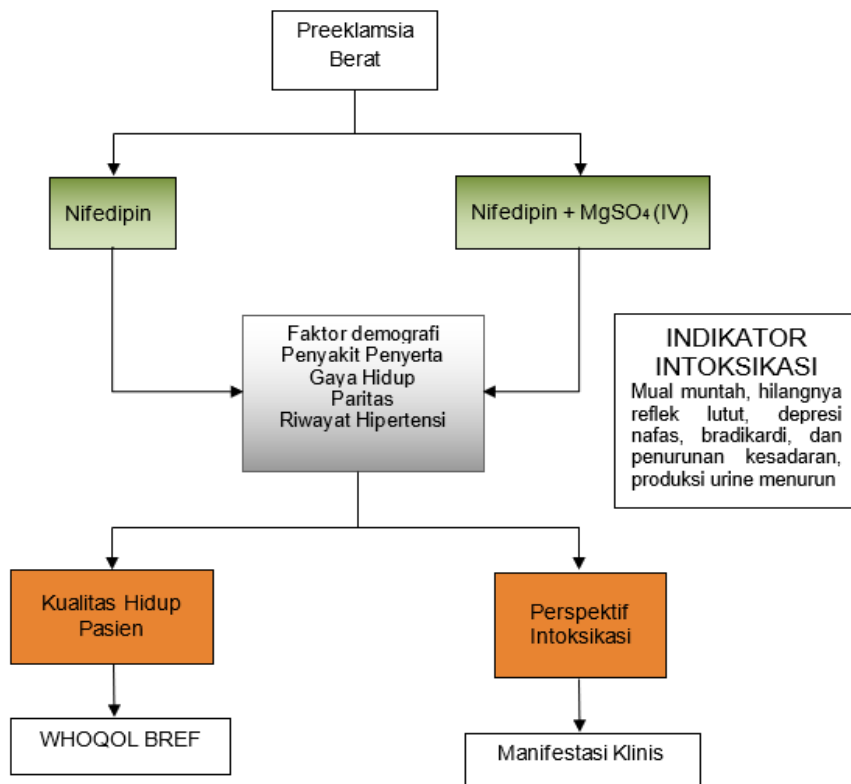


2. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat memberikan informasi tentang bahaya Preeklamsia Berat dan pemilihan terapi yang tepat dan aman dari aspek kualitas hidup.
3. Bagi peneliti, dapat menambah pengetahuan dan wawasan dalam mengaplikasikan tentang perspektif intoksikasi dan kualitas hidup pada pasien preeklamsia berat.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel Independen

 : Variabel Dependen

 : Variabel Perancu

 : Luaran / Outcome



1.7 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah

1. Terdapat perspektif intoksikasi penggunaan terapi nifedipin dan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat pada pasien preeklamsia berat di beberapa rumah sakit Makassar.
2. Terdapat perbedaan kualitas hidup pasien preeklamsia berat sebelum dan setelah pemberian terapi di beberapa rumah sakit Makassar.



DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, M. I. A., Yoseph, D., Aditiawarman, Bachnas, M. A., Dachlan, E. G., Dekker, G. A., & Ernawati. (2020). *Magnesium intoxication in women with preeclampsia with severe features treated with magnesium sulfate*. *Hypertension in Pregnancy*, 39(3), 221–227. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1754851>.
- Bijlenga, D., Boers, K. E., Birnie, E., Mol, B. W. J., Vijgen, S. C. M., Van Der Post, J. A. M., De Groot, C. J., Rijnders, R. J. P., Pernet, P. J., Roumen, F. J., Stigter, R. H., Delemarre, F. M. C., Bremer, H. A., Porath, M., Scherjon, S. A., & Bonsel, G. J. (2011). *Maternal health-related quality of life after induction of labor or expectant monitoring in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation beyond 36 weeks*. *Quality of Life Research*, 20(9), 1427–1436. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9891-x>.
- Novianty, N., Tanzil, S., & Theodorus, T. (2019). *Rasionalitas Penggunaan Antagonis Kalsium Pada Wanita Hamil*. *Biomedical Journal of Indonesia: Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 5(2), 72–78. <https://doi.org/10.32539/bji.v5i1.7984>.
- Oechsle K. *Palliative Care in Patients with Hematological Malignancies*. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):25-30.
- Ramos, J. G. L., Sass, N., & Costa, S. M. H. (2017). *Preeclampsia: definitions of hypertensive states during pregnancy pathophysiological foundations*. *UpToDate*, 39, 496–512. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793357/>.
- Stern, C., Trapp, E. M., Mautner, E., Deutsch, M., Lang, U., & Cervar-Zivkovic, M. (2014). *The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life*. *Quality of Life Research*, 23(3), 1019–1026. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0525-3>.
- Tobiasz-adamczyk, B. (2014). “*Gender Equality and Quality of Life - State of Art Report*” *Quality of life and well-being Barbara Woźniak , Beata Tobiasz-Adamczyk*. 1.
- Weissgerber, T. L., & Mudd, L. M. (2015). *Preeclampsia and Diabetes*. *Current Diabetes Reports*, 15(3), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0579-4>.
- Wójcik, M., Aniśko, B., & Siatkowski, I. (2024). *Quality of life in women with normal pregnancy*. *Scientific Reports*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63355-7>.
- World Health Organization's Quality of Life group: *Measuring Quality of Life; 1992. Development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL)*.



., Zhang, Y., Zhang, Y. X., & Zhang, R. (2020). *Regulation of fate combined with nifedipine and labetalol on disease-related serum and placenta in the treatment of preeclampsia*. *European Medical and Pharmacological Sciences*, 24(9), 5062–5070. [0.26355/eurrev_202005_21199](https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21199).

& Zheng, X. (2020). *Magnesium Sulfate in combination with treatment of Pregnancy-Induced Hypertension*. 36(2), 21–25.

- Youssef, L., & Crispi, F. (2020). *Maternal and fetal cardiovascular adaptations in preeclampsia and/or fetal growth restriction*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(3), 286–287. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.003>.
- Yushida, Y., & Zahara, E. (2020). *The risk factors toward preeclampsia events of pregnant women in meureubo and johan pahlawan community health center west aceh*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(E), 670–673. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2020.5531>.



BAB II

STUDI LITERATUR EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN NIFEDIPIN DAN KOMBINASI NIFEDIPIN – MAGNESIUM SULFAT PADA PASIEN PREEKLAMPSIA BERAT

ABSTRAK

Preeklamsia (PE) adalah komplikasi spesifik kehamilan yang ditandai dengan vasospasme dan kerusakan endotel, yang dapat menyebabkan kematian maternal dan fetal. PE terjadi sebelum 34 minggu kehamilan. Salah satu pendekatan terapeutik melibatkan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat, namun studi tentang efektivitas dan keamanannya masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat untuk menurunkan tekanan darah dan mencegah komplikasi pada pasien dengan PE. Penelitian ini mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), dengan protokol penelitian terdaftar di PROSPERO (CRD42024453927). Tinjauan sistematis dilakukan, menganalisis studi klinis eksperimental dan observasional tentang kombinasi ini pada wanita hamil dengan preeklamsia. Pencarian literatur yang komprehensif di PubMed dan Embase pada 14 Agustus 2023 mengidentifikasi 874 artikel, di mana 18 (13 observasional, 5 eksperimental) memenuhi kriteria kelayakan untuk analisis data. Temuan menunjukkan bahwa kombinasi ini secara efektif mengontrol tekanan darah dan mengurangi insiden kejang, edema, dan proteinuria. Namun, efek samping potensial termasuk hipotensi akut dan blokade neuromuskular, yang dapat menyebabkan paralisis otot. Meskipun nifedipin dan magnesium sulfat dapat menjadi opsi terapeutik yang bermanfaat untuk preeklamsia, penggunaan yang hati-hati dan pemantauan yang ketat sangat penting. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi keamanan dan efektivitas jangka panjangnya.

KATA KUNCI: Nifedipin; Magnesium Sulfat; Preeklamsia (PE)

2.1 Latar Belakang

Di seluruh dunia, setiap tahunnya >70.000 orang meninggal dan >500.000 bayi baru lahir dengan kondisi prematur disebabkan oleh preeklamsia (Rana *et al*, 2019). Preeklamsia merupakan komplikasi morbid yang mempengaruhi 5% sampai 8% ibu hamil dan ditemukan pada 3,9% dari semua kehamilan, menjadikannya salah satu dari tiga penyakit komplikasi kehamilan yang berpotensi fatal, setelah pendarahan dan infeksi (Kb. S. *et al*, 2020). Sebagian kecil dari kelahiran prematur dan kombinasi penyakit



Optimized using
trial version
www.balesio.com

nasuk preeklamsia terlibat pada >50% kasus yang diindikasikan (et al, 2023). Preeklamsia adalah sindrom spesifik kehamilan yang n vasospasme dan kerusakan endotel (Kb. S. *et al*, 2020).

anita hamil ditandai dengan peningkatan tekanan darah disertai

dengan peningkatan proteinuria setelah usia kehamilan >20 minggu dan dapat kembali normal dalam waktu 12 minggu pasca melahirkan (Zuwanda & Janitra, 2013). Diagnosis kehamilan hipertensi terjadi pada wanita yang tekanan darah sistolik mencapai 140 mmHg ke atas atau ketika tekanan darah diastolik mencapai 90 mmHg ke atas, untuk pertama kalinya setelah usia kehamilan >20 minggu (Rana et al, 2019). Gangguan hipertensi pada kehamilan mempengaruhi satu dari setiap sepuluh wanita hamil, dan merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu dan bayi (Kb. S. et al, 2020). Untuk mencegah morbiditas, tindakan pengobatan yang efektif harus diambil segera setelah diagnosis preeklamsia. Magnesium sulfat ($MgSO_4$) merupakan obat pilihan untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan yang bekerja dengan menghambat sistem saraf pusat dan menghalangi konduksi pada sendi neuromuskular perifer (Yu & Zhou, 2022). $MgSO_4$ dapat menenangkan, meredakan kejang dan mengendurkan otot rangka; sehingga dapat mengurangi tekanan intrakranial dan mengendurkan perifer (Duley et al, 2010). Magnesium sulfat juga mempunyai efek mempercepat metabolisme protein dan anti inflamasi sehingga efektif meringankan gejala proteinuria dan edema pada pasien (Vink & Nechifor, 2011). Namun, terapi magnesium sulfat yang umum digunakan secara monoterapi belum dapat memberikan perubahan signifikan pada keadaan pasien dan ketika pengobatannya dihentikan maka dapat menyebabkan tekanan darah cenderung meningkat kembali (Xiang et al, 2020). Oleh karena itu dalam beberapa tahun terakhir telah ditemukan bahwa magnesium sulfat yang dikombinasikan dengan nifedipin dapat memberikan hasil yang baik (Pasaribu et al, 2016). Nifedipin merupakan antagonis kalsium yang dapat mengendurkan otot polos pembuluh darah, melebarkan pembuluh



igi perifer resistensi pembuluh darah (Wang et al, 2019). Nifedipin (laxer) secara efektif dapat menghambat masuknya ion kalsium saluran kalsium tipe L (Webster et al, 2017). Penurunan kalsium ngi resistensi pembuluh darah arteri perifer dan dilatasi arteri

koroner, menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik dan peningkatan pengiriman oksigen miokard tanpa mempengaruhi konsentrasi kalsium plasma ion (Shi et al, 2016). Nifedipin cocok untuk penggunaan jangka panjang dan dapat mengatasi kekurangan magnesium sulfat (Yu & Zhou, 2022). Nifedipin dikombinasikan dengan magnesium sulfat efektif mengontrol edema, tekanan darah, proteinuria dan melindungi ginjal pada *pregnancy-induced hypertension syndrome* (PIHS) (Xiang et al, 2020). Namun, kombinasi ini bukan tanpa efek samping. Kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat dapat menyebabkan pasien depresi pernafasan, hilangnya reflek lutut, mual, muntah, nyeri kepala, hipotensi akut, fungsi ginjal menurun, urin sedikit, detak jantung lambat, dan hipoksia (Harsono et al, 2018). Menurut *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (2000) menyarankan penggunaan nifedipin - magnesium sulfat secara bersamaan karena keduanya memberikan efektivitas yang baik. Tetapi Synder & Cardwell (1989) menemukan adanya kasus toksisitas pada penggunaan dua agen secara bersamaan yaitu blokade neuromuscular otot rangka yang ditandai dengan kelemahan otot, kejang pada alat gerak, serta hipotensi pada pasien (Snyder & Cardwell, 1989). Laporan kedua dari Ami et al (1994) melaporkan kasus toksisitas yang serupa yaitu blokade neuromuskular, yang ditandai dengan paralisis otot, hipertensi, proteinuria, peningkatan kadar serum magnesium, keringat berlebihan, kulit memerah, kesulitan mengangakat kepala, dan kekakuan pada otot (Ami et al, 1994). Meskipun beberapa penelitian telah mengeksplorasi efek nifedipin - magnesium sulfat dalam pengobatan, tidak ada tinjauan sistematis yang secara khusus mengumpulkan bukti ilmiah mengenai kombinasi



Metode

ilaporkan berdasarkan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Review and Meta-analyses*). Protokol penelitian telah terdaftar di nomor registrasi: CRD42024453927. Tinjauan sistematis ini

mencakup studi klinik eksperimental dan observasional mengenai efektivitas dan keamanan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia.

Selain itu, artikel dimasukkan jika melaporkan: (1) Pasien preeklamsia yang dicirikan dengan kondisi klinis sebagai berikut : Usia kehamilan ≥ 20 Minggu, tekanan darah ≥ 140 mmHg / 90 mmHg, dan terdapat proteinuria, kejang (2) Penggunaan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat dan (3) Melaporkan parameter efektivitas atau toksitas. Parameter efektivitas kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat meliputi penurunan tekanan darah kembali ke normal, tidak terdapat protein dalam urin, tidak ada edema, dan tidak terjadi kejang. Seluruh efek samping yang dilaporkan terkait dengan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat akan dikumpulkan dan dilaporkan. Artikel menggunakan desain studi *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico* akan dikecualikan. Begitupun dengan artikel yang merupakan *non-original research* seperti review, opini, *letter*, *correspondence*, dan abstrak prosiding juga akan dieksklusi. Pencarian artikel dilakukan secara sistematis menggunakan dua kata kunci yaitu nifedipin dan magnesium sulfat pada tanggal 13 Agustus 2023 di dua database yang berbeda: Pubmed dan Embase. Kombinasi kata kunci memanfaatkan *Boolean Operators* "OR" dan "AND". Hasil penelusuran artikel kemudian dipindahkan ke perangkat lunak Rayyan® qcri (<https://www.rayyan.ai/>) (Ouzzani et al, 2016). *Searching strategy* yang lengkap dapat dilihat pada lampiran I. Proses pemilihan artikel dimulai dengan mendeteksi dan menghapus artikel yang merupakan duplikasi di kedua database. Selanjutnya, skrining artikel dilakukan dengan dua tahap. Tahap pertama dilakukan dengan menyeleksi artikel yang sesuai berdasarkan judul dan abstrak. Tahap kedua dilakukan dengan menyeleksi artikel berdasarkan isi teks secara keseluruhan. Kedua tahapan skrining dilakukan secara independen oleh dua reviewer (NA dan MM). Jika terjadi perbedaan pendapat, diskusi akan dilakukan, dan jika perlu reviewer ketiga dilibatkan (MAB). Tingkat kesepakatan antar penilai dihitung dengan menggunakan persentase kesepakatan dan reliabilitas statistik Cohen's kappa (κ) (Cohen, 1960).

Pengumpulan Data

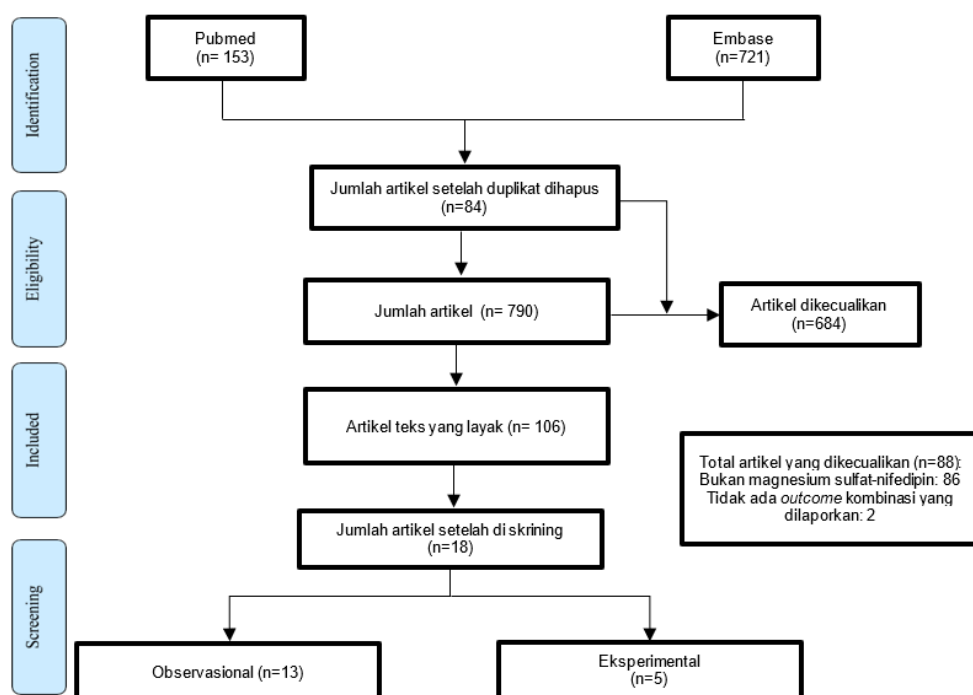
Data yang dikumpulkan dari tiap artikel berupa nama penulis, tahun, studi desain, jumlah, umur kehamilan, dosis magnesium sulfat, dosis nifedipin, klinik, toksisitas, dan outcome lain. Pengumpulan data dilakukan dalam tabel yang telah disiapkan sebelumnya. Pengumpulan data dari artikel dilakukan oleh dua reviewer berbeda (NA dan MM). Analisis Data



dan Penyajian Data. Data yang dikumpulkan akan dianalisis secara deskriptif naratif dan dikelompokkan berdasarkan desain studinya.

2.3 Hasil Pengumpulan Artikel *Literatur Review*

Pencarian literatur secara sistematis di Pubmed dan Embase, menghasilkan 874 artikel. Setelah penghapusan duplikat ($n=84$), 790 artikel yang dilanjutkan dalam pemilihan judul dan abstrak yang sesuai. Pemilihan judul dan abstrak yang sesuai menghasilkan sebanyak 106 artikel. Untuk pemilihan sesuai artikel *full text* menghasilkan sebanyak 18 artikel yang terdiri dari 13 studi observasional dan 5 studi experimental.



Gambar 1. PRISMA flow chart



Tabel 1 Karakteristik Sampel & Hasil Klinis

Referensi	Desain Studi	Jumlah (n)	Usia	Usia Janin saat PE	Dosis nifedipin	Dosis magnesium sulfat	Obat lain	Efektivitas klinis	Toksikitas	Hasil lainnya	
Waisman et al. (1988)	Laporan kasus	2	30 tahun	28 Minggu	10 mg	20 mg perhari secara intravena	Methylopa oral 2 mg	Penurunan TD dalam 40 menit	Hipotensi akut	Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)	
			27 tahun	28 Minggu	10 mg	20 mg perhari secara intravena	Methylopa oral 2 mg	Penurunan TD	Hipotensi akut	BBLR	
Koontz et al. (2004)	Laporan kasus	2	26 tahun	33 Minggu	20 mg	132 g secara intravena /55 H	Kalsium glukonat secara intravena 40 ml of 10%	-	Hipokalsemia, simtomatik	-	
S W Snyder et al. (1989)	Laporan kasus	1	22 tahun	32 Minggu	20 mg/8 Jam	500 mg secara intravena	-	-	Blockade neuromuscular otot rangk yg ditandai dengan kelemahan otot. Kejang pada alat gerak. hipotensi	Ektremitas, kesulitan menelan, pemefasan paradoks (gangguan pemefasan alveoli), penipisan serviks, sakit kepala akut.	
Ami et al (1991)	Laporan kasus	1	28 tahun	28 Minggu	20 mg/3x1	2 g secara intravena/jam	Betametasone 24 mg, kalsium glukonat secara intravena 1 g	Mengembalikan TD menjadi normal	Blockade neuromuscular, yang ditandai dengan paralisis otot, hipertensi, Proteinuria ↑ kadar serum magnesium, kengkil bebatihan, kulit memerah, kesulitan mengangkat kepala, dan kelakuan pada otot.	-	
Morwaki et al. (2019)	Laporan kasus	1	≤37 tahun	34 Minggu	20 mg	1g/jam	Propofol 100 mg, rocuronium 40mg, revoflurane 1.0-1.5%, remifentanyl 0.1-0.2 Mg / kg / menit, fentanyl 200 mg, Sugammadex 200mg, Atropin 0.5 mg dan neostigmin 1.0 mg	-	Blockade neuromuscular, yang ditandai dengan paralisis otot	-	
Harsono et al. (2018)	Laporan kasus	2	20 tahun	40 Minggu	10 mg	5 g 40% secara intramuscular	Thiopental sodium, propofol 3-5 mg/kg, secara intravena	-	Kejang berulang	Tidak ada toksikitas magnesium	
Pasaribu et al. (2016)	Seri kasus	36	27.1 (6.1)	34.2 (2.5) Minggu	3X10 mg/ 24 Jam	52.42 ± 7.0 g (rentang 36-62 g) selama 48 jam	-	Kombinasi magnesium sulfat - nifedipin secara signifikan mengurangi tekanan darah dalam 24 jam postpartum	Tidak ada kejadian hipotensi yang tiba tiba, tidak ada sangkutan status neurologi, tidak ada kematian janin	-	
Chhabra et al. (2011)	Seri kasus	Lytic cocktail	≥23 tahun	≤34 Minggu				Semua wanita yang menerima magnesium sulfat - nifedipin memberikan respon yang baik, ditandai dengan penurunan signifikan pada kejang dan insiden untuk masuk di ICU dan kebutuhan terapi pendukung pemefasan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan lytic cocktail atau magnesium sulfat +sedative.			
El Aal et al. (2012)	Cross sectional	1998	16-45 tahun	35-41 minggu	10-20 mg	4-6 g secara intravena + 1-2 g/jam	5% infus dextrose	Magnesium sulfat secara efektif mengontrol kejang pada 58.11% wanita, nifedipin secara signifikan menurunkan tekanan darah	Kematian ibu hamil (3.95%), kematian bayi (7.9%).	-	
Xiao et al. (2014)	Kasus kontrol	Pasien tanpa edema paru (122)	≤25 - ≥34 tahun	≤28 - ≥32 minggu	20 mg/8 jam	4 g (dosis awal) 2 g/jam (dosis pemeliharaan untuk preklamsia) 1 g/jam (dosis pemeliharaan untuk neuroproteksi)	Betametasone, antibiotik	-	Kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya edema paru	-	
		Pasien dgn edema paru (26)	≤25 - ≥34 tahun	≤28 - ≥32 Minggu	20 mg/8 Jam	4 g (dosis awal) 2 g/jam (dosis pemeliharaan untuk preklamsia) 1 g/jam (dosis pemeliharaan untuk neuroproteksi)	-	-	-	-	
Zhao et al. (2020)	Prospective cohort study	Kontrol group (54) (Magnesium sulfat)	29.38±1.64 tahun	31.13±3.16 Minggu	-	25% g secara intravena (60 ml)	5% Glukosa secara intravena 500 ml	Efek penyembuhan dan jumlah kelahiran normal pada kelompok kasus signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Jumlah operasi sesar jauh lebih rendah pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol.	Insiden efek samping pada kelompok kasus signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hanya ada 1 kasus eklampsia pada kelompok kasus, dibandingkan dengan 4 kasus eklampsia di kelompok kontrol. Beberapa efek samping yang muncul pada pasien adalah pendarahan pasca melahirkan, edema, dan penyakit kardiovaskular, semua efek samping ini juga ditemukan pada	Level factor inflamasi seperti, SOCS-3, IL-10 pada kelompok kasus secara signifikan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Level kortisol IL-18 pada kelompok kasus jauh lebih signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol	
		Study group (64) (Magnesium sulfat - nifedipin)	28.91±2.02	31.32±2.85 Minggu	9 mg	25% g secara intravena (60 ml)	-				



Referensi	Desain Studi	Jumlah (n)	Usia	Usia Janin saat PE	Dosis nifedipin	Dosis magnesium sulfat	Obat lain	Efektivitas klinis	Toksikitas	Hasil lainnya
		Kontrol (Nifedipin - lytic cocktail) (n=45)	23.1 ± 3.1	24-37 Minggu	20.5 mg/24 jam	-	Lytic cocktail	cocktail	-	2 Kasus kematian ibu, 1 kasus kerusakan otak akibat Hipoksia, Depresi Nafes, Oliguria
How et al. (2008)	Randomized control clinical trial	Kombinasi Magnesium sulfat - nifedipin (n=24)	21.6 ± 3.5	33.1 ± 0.8 Minggu	10-20 mg/ 4-6 jam	0 g secara intravena + 2-5 g/jam	Betamethasone 12 mg/24h secara intramuskular Antibiotik profilaksis	Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam lama rawat inap janin di rs, jumlah kelahiran premature dan kebutuhan oksigen	Hyperbilirubinemia (20%)	-
		Kontrol (Tanpa Magnesium sulfat - nifedipin) (n=50)	22.0 ± 5.0	33.1 ± 0.8 Minggu	-	-	-	-	Hyperbilirubinemia (10%)	-
Xiang et al. (2020)	Randomized control clinical trial	Observasi Magnesium sulfat - nifedipin (59)	29.8 ± 3.1	29.5 ± 4.8 Minggu	10 mg-40 mg/ hari	20 ml 25% secara intravena	5% Glukosa	Kombinasi magnesium sulfat - nifedipin, memiliki efek yang signifikan dalam mengontrol edema, tekanan darah, proteinuria, dan melindungi ginjal dibandingkan dengan pemberian tunggal magnesium sulfat.	-	Konsentrasi serum leukemia inhibitory factor (LIF) dan small molecular active polypeptide (Apeirin) pada kelompok treatment secara signifikan lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.
		Kontrol Magnesium sulfat (56)	29.2 ± 4.1	29.3 ± 4.5 Minggu	-	-	-	-	-	-

2.4 Hasil Penelitian

Studi Observasi

Case Report

Enam laporan kasus menggunakan populasi penelitian yaitu wanita dengan preeklamsia berusia 20-37 tahun dengan usia kehamilan 26-40 minggu. Rentang dosis nifedipin yang digunakan adalah 10-20 mg tiap 8 jam perhari. Sementara rentang dosis magnesium sulfat yang dilaporkan adalah 20-500 mg perhari secara intravena (Ami et al, 1994; Harsono et al, 2018; Koontz et al., 2004; Moriwaki & Kayashima, 2019; Snyder & Cardwell, 1989; Waisman et al, 1988). Sementara itu, pasien juga menggunakan obat selain kombinasi kedua obat tersebut; metildopa, calcium gluconate, betametason, propofol, rocuronium, sevoflurane, remifentanyl, fentanyl, sugam madex, atropin, neostigmin, dan thiopental sodium.

Case series report

Pasaribu et al (2016) melaporkan pasien berusia ≥23 tahun dengan diagnosis preeklamsia pada usia kehamilan 34.2 minggu yang diberikan nifedipin 10 mg 3 kali dalam 24 jam dan dosis magnesium sulfat 52.42 ± 7.0 g (range 36–62 g) selama 48 jam (Pasaribu et al, 2016). Sementara Chhabra et al (2011) melaporkan pasien berusia ≥23



hamilan ≤ 34 minggu diberikan terapi lytic cocktail, nifedipin – magnesium sulfat - sedative, dosis terapi tidak disebutkan pada (Chhabra et al, 2011).

Case report

Chhabra et al (2011) melaporkan dengan jumlah populasi 1998 wanita dengan rentang

umur 16-45 tahun. Rentang usia kehamilan 35 - 41 minggu saat preeklamsia dan diberikan terapi nifedipin 10 - 20 mg dan magnesium sulfat 4 - 6 gr secara intravena dan 1 - 2 gr dosis pemeliharaan perjam serta infus dextrose 5% (El Aal et al, 2012).

Case-Control Study

Wanita dengan preeklamsia berusia ≤ 25 - ≥ 34 tahun dengan usia kehamilan ≤ 28 - ≥ 32 minggu diberikan terapi nifedipin 20 mg (tiap 8 jam) dan magnesium sulfat dengan dosis 1-4 g secara intravena. Kelompok kontrol sebanyak 122 pasien tanpa edema paru dan 28 pasien dengan edema paru sebagai kelompok kasus. Keduanya diberikan dosis yang sama tetapi pada kelompok kontrol ditambahkan terapi lainnya yaitu betamethason dan antibiotik (Xiao et al, 2014).

Cohort study

Sebanyak 49 pasien dengan preeklamsia dengan rata-rata usia kehamilan 25.3 [25.0; 29.3] diberikan nifedipin dan magnesium sulfat secara kombinasi (Richter et al, 2016). Retrospective Cohort Study dilakukan oleh Magee et al (2005) dengan jumlah populasi 377 pasien dengan diagnosis preeklamsia berusia rata-rata 30.8 ± 5.2 sampai 31.5 ± 6.2 tahun dan dengan usia kehamilan rata-rata 34.2 ± 3.7 sampai 37.5 ± 3.5 minggu. Pasien diberikan nifedipin dengan dosis 5-30 mg dan magnesium sulfat 4 g IV+2 g/jam disertai obat lain yaitu metildopa, labetalol, hydralazin dan opiat (Magee et al, 2005). Zhao et al (2020) melaporkan 94 pasien di grup kontrol dengan usia rata-rata 29.38 ± 1.64 tahun dan usia kandungan 31.13 ± 3.16 minggu yang diberikan terapi magnesium sulfat 25% IV (60 ml) dan 5% glukosa IV (500 ml) sebagai tambahan obat lainnya, dan di study grup sebanyak 94 pasien berusia rata-rata 28.91 ± 2.02 tahun dan usia kandungan 31.32 ± 2.85 minggu diberikan terapi magnesium sulfat - nifedipin dengan dosis 9 mg secara oral dan 25% IV (60 ml) (Zhao et al, 2020).

Studi Eksperimental

Pra post study

Studi Pra-post dilaporkan oleh Scardo et al. (1996) dengan populasi pasien berjumlah 10 orang berusia ≥ 18 tahun dan usia kehamilan rata-rata $33,2 \pm 3,0$ minggu. Pasien diberi terapi nifedipin 10-20 mg dan magnesium sulfat 5 gr IV + 3 g/jam sebagai dosis pemeliharaan (Scardo et al, 1996).



Randomized Trial

dilakukan oleh Wu. Y et al (2020) berjumlah 100 pasien. Sebanyak 51 orang dengan usia rata-rata 24.5 ± 2.7 tahun dan 28.1 ± 2.1 minggu, diberikan terapi kombinasi magnesium sulfat - nifedipin 10-20 mg dan magnesium sulfat 25 g IV/hari,

sedangkan kelompok kontrol sebanyak 49 pasien dengan usia rata-rata 23.7 ± 2.5 tahun dan usia kehamilan rata-rata 24.6 ± 2.4 minggu diberikan terapi labetalol dengan dosis 100 mg 3x1 secara oral (Wu. Y et al, 2020).

Randomized Controlled Trial

Bhalla A.K. et al (1994) melaporkan bahwa pasien sebanyak 90 dengan diagnosis preeklamsia berusia 23.1 ± 3.1 tahun, usia kehamilan 24-37 minggu diberikan nifedipin dengan dosis 23,7-29,5 mg dalam 24 jam serta magnesium sulfat 4 gr intravena 20% + 8gr intramuskular disertai obat lain yaitu infus oxytocin 5% dan lytic cocktail (Bhalla A.K. et al, 1994). Dua kelompok kasus dilaporkan oleh How et al (2006) kelompok pertama yaitu kelompok treatment dengan jumlah 24 pasien yang diberikan terapi kombinasi nifedipin - magnesium sulfat dengan rata-rata usia 21.6 ± 3.5 tahun dengan usia kehamilan 33.1 ± 0.8 minggu dengan dosis nifedipin 10-20 mg/ 4-6 jam dan 6 gr IV+2,5 gr/jam dosis magnesium sulfat. Kelompok kontrol dengan jumlah pasien 30 dengan rata-rata usia 22.0 ± 5.0 tahun dengan usia kehamilan 33.1 ± 0.8 minggu hanya diberikan betametason 12 mg/ 24 jam secara intramuskular dan antibiotik profilaksis (How et al, 2006). Xiang et al (2020) melaporkan 118 kasus preeklamsia yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu observasi sebanyak 59 pasien yang diberikan nifedipin - magnesium sulfat dengan rata-rata usia 29.8 ± 3.1 tahun dengan usia kehamilan rata-rata 29.5 ± 4.6 minggu dengan dosis nifedipin 10-40 mg/hari, magnesium sulfat 20 ml 25% IV. Untuk kelompok kontrol sebanyak 59 pasien dengan usia rata-rata 29.2 ± 4.1 tahun dengan usia kehamilan rata-rata 29.3 ± 4.5 minggu magnesium sulfat diberikan dosis yang sama seperti kelompok observasi (Xiang et al, 2020).

Efektifitas dan Toksisitas

Studi Observasional

Case Report

Waisman et al (1988) melaporkan dua kasus wanita dengan preeklamsia yang diobati dengan nifedipin 10 mg, setelah setengah jam tekanan darah pasien mengalami penurunan dan magnesium sulfat 20 mg per hari, yang efektif menurunkan tekanan darah mereka (hipotensi) dalam waktu 40 menit (Waisman et al, 1988). Sementara Ami



laporkan efektivitas penggunaan kombinasi obat nifedipin 20 mg (3 mg/kg) dan magnesium sulfat 2 gr/jam secara IV dengan pengawasan ketat (Ar

Ami et al (2018) melaporkan adanya kasus toksisitas terapi kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat, diantaranya yaitu hipotensi akut, hipokalsemia simtomatik,

blockade neuromuskular otot rangka yang ditandai dengan kelemahan otot, paralisis otot, peningkatan kadar serum magnesium, kulit memerah, kejang pada alat gerak, kesulitan mengangkat kepala, serta kejang berulang (Ami et al, 1994; Harsono et al, 2018; Koontz et al., 2004; Moriwaki & Kayashima, 2019; Snyder & Cardwell, 1989; Waisman et al, 1988).

Case Series Report

Penelitian Pasaribu et al (2016) melaporkan bahwa kombinasi magnesium sulfat dan Nifedipin 10 mg sebanyak 3 kali dalam 24 jam secara signifikan mengurangi tekanan darah dalam 24 jam postpartum (Pasaribu et al, 2016). Chhabra et al (2011) juga melaporkan bahwa semua wanita yang menerima nifedipin – magnesium sulfat memberikan respon yang baik ditandai dengan penurunan signifikan pada kejang dan insiden untuk masuk di ICU serta kebutuhan terapi pendukung pernafasan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan lytic cocktail atau magnesium sulfat - sedative (Chhabra et al, 2011).

Pasaribu et al (2016) melaporkan tidak ada kejadian hipotensi yang tiba tiba, tidak ada gangguan status neurologi, dan tidak ada kematian janin (Pasaribu et al, 2016).

Cross Sectional

Penelitian El Aal et al (2012) melaporkan bahwa magnesium sulfat secara efektif mengontrol kejang pada 98,11% wanita, dan nifedipin secara signifikan menurunkan tekanan darah. Terdapat kasus toksisitas pada penggunaan kombinasi obat magnesium sulfat dan nifedipin dengan adanya kematian ibu sebanyak 79 orang (3,95%). Morbiditas ibu terjadi pada 439 (22%) wanita 27% wanita melahirkan melalui vagina (sebagian besar dari wanita tersebut melahirkan diterima pasca melahirkan). Kematian perinatal terjadi pada 7,9% kasus (El Aal et al, 2012).

Case-Control Study

Xiao et al (2014) melaporkan adanya kasus intoksikasi kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin secara signifikan meningkatkan resiko terjadinya edema paru (Xiao et al, 2014).

Cohort study

Penelitian Zhao et al (2020) menyatakan bahwa kombinasi nifedipin - magnesium sulfat memberikan efek penyembuhan dan jumlah kelahiran normal pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Jumlah operasi sesar jauh lebih banyak kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol (Zhao et al, 2020). Zhao et al dalam penelitiannya secara signifikan menurunkan nilai cerebral oxymetry (cFTOE) (Richter et al, 2016). Penelitian Magee et al (2005) juga menunjukkan interaksi yang signifikan secara klinik antara nifedipin dan



magnesium sulfat dalam menghasilkan kelemahan neuromuscular atau efek samping terkait magnesium termasuk hipotensi maternal (Magee et al, 2005).

Zhao et al (2020) melaporkan kasus toksisitas adanya insiden efek samping pada kelompok kasus signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hanya ada 1 kasus eklamsia pada kelompok kasus, dibandingkan dengan 4 kasus eklamsia di kelompok kontrol. Beberapa efek samping yang muncul pada pasien adalah pendarahan pasca melahirkan, edema, dan penyakit kardiovaskular, semua efek samping ini juga ditemukan pada kelompok kontrol dengan jumlah insiden yang lebih tinggi (Zhao et al, 2020). Richter et al (2016) menemukan adanya tanda toksisitas berupa penurunan cFTOE ($0.11, p=0,028$) pada pasien yang mengkonsumsi kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat (Richter et al, 2016). Magee et al (2005) melaporkan persentase pasien yang memiliki kelemahan neuromuscular pada kelompok kasus (53,1%) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol 1 (53,1%) dan kelompok kontrol 2 (44,8%). Kelompok kasus lebih sedikit mengalami blockade neuromuscular dibandingkan dengan kelompok kontrol 1. Kelompok kasus lebih sedikit mengalami hipotensi maternal dibandingkan kelompok kontrol 2 (Magee et al, 2005).

Studi Eksperimental

Pra post study

Penelitian Scardo et al (1996) menyatakan bahwa kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin terjadi penurunan yang stabil terhadap tekanan arteri rata rata, resistensi vascular sistemik dan peningkatan indeks cardiac. Kasus toksisitas yaitu sebanyak satu pasien mengalami mual, setelah mengkonsumsi kombinasi nifedipin - magnesium sulfat, serta tidak ada kasus hipotensi tiba tiba (Scardo et al, 1996).

Non-Randomized Clinical Trial

Penelitian Wu. Y et al (2020) melaporkan bahwa secara signifikan menurunkan tekanan darah dibandingkan kombinasi nifedipin – magnesium sulfat. Kasus toksisitas juga dilaporkan yaitu insiden komplikasi kehamilan pada kelompok labetalol 26,53%, sedangkan kelompok kombinasi nifedipin - magnesium sulfat sebesar 47,6%. Insiden kejadian yang tidak diinginkan pada janin secara signifikan lebih tinggi pada janin yang lebih dari ibu yang menerima kombinasi nifedipin - magnesium sulfat dibandingkan dengan labetalol (Wu. Y et al, 2020).



ed Trial

u.K. et al (1994) melaporkan bahwa kombinasi nifedipin - magnesium sulfat secara signifikan mengurangi serangan berulang, pneumonia secara signifikan secara tiba tiba dibandingkan dengan kelompok yang

menggunakan nifedipin dan lytic cocktail. Kasus toksisitas tidak ditemukan pasien yang meninggal / mengalami depresi nafas (kelompok treatment), sebanyak 1 kasus hypermagnesemia (2 mmol/L) oliguria, 2 kasus kematian ibu dikelompok kontrol (nifedipin - lytic cocktail), 1 kasus kerusakan otak akibat hipoksia, depresi nafas, oliguria hyperbilirubinemia (10%) (Bhalla A.K. et al, 1994).

Randomized Controlled Trial

How et al (2006) dalam penelitiannya tidak ada perbedaan yang signifikan dalam lama rawat inap janin di RS, jumlah kelahiran premature dan kebutuhan oksigen. Kasus toksisitas dilaporkan adanya kasus hyperbilirubinemia 10% dan 29% (How et al, 2006). Penelitian Xiang et al (2020) melaporkan bahwa kombinasi nifedipin - magnesium sulfat memiliki efek yang signifikan dalam mengontrol edema, tekanan darah, protein urea, dan melindungi ginjal dibandingkan dengan pemberian tunggal magnesium sulfat (Xiang et al, 2020).

2.5 Pembahasan

Kami menyajikan tinjauan sistematis yang membahas efektivitas dan keamanan nifedipin dan magnesium sulfat. Terdapat 18 penelitian yang memberikan informasi terkait efektivitas dan keamanan penggunaan kombinasi kedua jenis obat. Dari 13 studi observasional dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi nifedipin - magnesium sulfat memberikan efektivitas berupa penurunan tekanan darah secara signifikan menjadi normal dan adanya respon positif yang terjadi pada pasien yaitu berkurangnya serangan kejang dan menurunnya nilai cFTOE. Namun penggunaan kedua agen tersebut juga memperlihatkan efek toksisitas pada pasien yaitu hipotensi akut, hipokalsemia simtomatik, blokade neuromuskular otot rangka yang ditandai dengan kelemahan otot, kejang pada alat gerak, paralisis otot, serta tanda-tanda toksisitas lain yang diperlihatkan adalah adanya insiden kasus eklamsia yaitu pendarahan pasca melahirkan, edema paru, dan penyakit kardiovaskular pada pasien. Tanda toksisitas lainnya yaitu keringat berlebihan, dan kulit memerah.

Sebanyak 5 kasus eksperimental memberikan efektivitas dari penggunaan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat yaitu terjadi penurunan yang stabil terhadap tekanan darah, resistensi vaskuler sistemik dan peningkatan indeks cardiak. Selain itu juga memiliki efek yang signifikan dalam mengontrol edema, protein urea, dan melindungi ginjal dibandingkan dengan pemberian tunggal magnesium sulfat. Selain efektivitas, kasus toksisitas juga dilaporkan yaitu 1 kasus hipotensi akut, insiden komplikasi kehamilan, insiden kejadian yang tidak diharapkan secara signifikan lebih tinggi pada janin yang lahir dari ibu yang



menerima kombinasi keduanya. Kasus lainnya ditemukan pasien dengan depresi nafas, hypermagnesemia, oliguria, kasus kematian ibu, kasus kerusakan otak akibat hipoksia dan hyperbilirubinemia (10% & 29%) (Scardo et al, 1996).

Nifedipin menghambat masuknya ion kalsium dengan memblokir saluran kalsium tipe L yang bergantung pada tegangan pada otot polos pembuluh darah dan sel miokard. Penurunan kalsium intraseluler mengurangi resistensi pembuluh darah arteri perifer dan dilatasi arteri koroner, menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik dan peningkatan pengiriman oksigen miokard (Nagpal, 2022).

Sibai et al (1995) membandingkan kemanjuran antara penggunaan tunggal dan gabungan kedua obat ini, dan menemukan bahwa tingkat efektivitas obat gabungan mencapai 94,44%, jauh lebih tinggi dari 75,0% penggunaan tunggal. Dalam penelitian ini, Sibai et al (1995) juga menemukan bahwa tingkat efektivitas dan efisiensi antihipertensi pada kelompok nifedipin – magnesium sulfat lebih unggul dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$) dengan menghasilkan efek sinergis. penurunan tekanan darah pasien secara signifikan. Sedangkan untuk perbandingan tingkat kejadian efek samping, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Pasien dalam kelompok observasi mempunyai komplikasi yang lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$), yang menunjukkan keamanan yang lebih baik dalam pengobatan kombinasi, tanpa adanya efek samping baru. Kombinasi pengobatan magnesium sulfat dan nifedipin dapat menurunkan kadar PAPP-A, VEGF, NO, Hcy dan vWF dalam serum serta tekanan darah pasien dengan hipertensi gestasional, dengan penurunan tingkat kejadian komplikasi dan peningkatan kemanjuran (Wang et al, 2019).

Magnesium sulfat yang dikombinasikan dengan nifedipin dalam pengobatan preeklamsia memiliki efek yang signifikan, yang secara efektif dapat mengontrol edema, tekanan darah, proteinuria dan melindungi ginjal. Kombinasi kedua obat tersebut layak untuk dilakukan promosi klinis (Xiang et al, 2020). Efek toksisitas dilaporkan dari 13 studi observasional penggunaan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat yaitu adanya hipotensi akut, hipokalsemia simptomatik, blokade neuromuscular otot rangka, kulit memerah, keringat berlebihan, meningkatkan resiko terjadinya edema paru. Respon hipotensi berlebihan (tekanan darah 80-93/49-60 mm Hg) dilaporkan pada wanita



menyebutkan bahwa pasien menerima nifedipin oral selain pengobatan magnesium sulfat. Pasien yang menerima magnesium sulfat dalam injeksi dekstrosa 5% berisiko mengalami komplikasi termasuk depresi pernapasan, gagal ginjal akut, hipotensi, edema paru. Perlu pemantauan terhadap tanda-tanda klinis toksisitas magnesium sulfat seperti wajah, berkurangnya kekuatan refleks tendon dalam, depresi

pernafasan) dan konsentrasi magnesium selama infus magnesium sulfat dalam injeksi dekstrosa 5%. Indikasi klinis dari rejimen dosis yang aman termasuk adanya refleks patella (*knee jerk*) dan tidak adanya depresi pernapasan (kira-kira 16 napas atau lebih per menit). Konsentrasi magnesium serum biasanya cukup untuk mengendalikan kejang berkisar antara 3 sampai 6 mg per 100 mL (2,5 sampai 5 mEq per liter). Kekuatan refleks tendon dalam mulai berkurang ketika konsentrasi magnesium serum melebihi 4 mEq per liter. Refleks mungkin tidak ada pada konsentrasi 10 mEq per liter, yang menyebabkan kelumpuhan pernapasan merupakan potensi bahaya. Garam kalsium yang dapat disuntikkan harus segera tersedia untuk melawan potensi bahaya toksisitas magnesium pada pasien preeklamsia dan eklamsia. Jika terdapat toksisitas magnesium yang signifikan, hentikan pemberian magnesium sulfat dalam infus injeksi dekstrosa 5% dan periksa kembali konsentrasi magnesium serum (Drugs.com., 2023). Penyebab umum hipokalsemia adalah hormon hipoparatiroidisme, vitamin D defisiensi, dan penyakit ginjal kronis. Terjadinya hipermagnesemia pada penggunaan kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat juga dapat menyebabkan hipokalsemia. Pengukuran rutin kalsium serum pasien yang menerima magnesium sulfat sangat disarankan, dan penggunaannya kedua agen tersebut harus berhati-hati (Veena & Raghavan, 2016). Nifedipin dan magnesium menyebabkan blokade neuromuskular, dengan cara kedua agen memblokir aliran ion-kalsium pada otot rangka dan otot polos. Relaksasi otot polos mungkin lebih mendalam dibandingkan yaitu otot rangka karena terbatasnya cadangan kalsium dalam retikulum endoplasma otot polos. Pada otot rangka, magnesium mempunyai *prejunctional* yang jelas dan efek *postjunctional*, dan pada tingkat tinggi dapat menimbulkan mengurangi blokade neuromuskular. Magnesium telah terbukti mempotensiasi penghambat neuromuskular depolarisasi dan nondepolarisasi (Snyder & Cardwell, 1989). Laporan Snyder & Cardwell (1989) menunjukkan bahwa nifedipin dapat mempotensiasi toksisitas magnesium secara serius, ketika kedua tokolitik ini digabungkan. Oleh karena itu Snyder & Cardwell (1989) menyarankan agar nifedipin dan magnesium tidak digunakan untuk tokolisis dan memilih agen yang lebih aman dan lebih logis.

Kesimpulannya, meskipun beberapa jurnal yang menyarankan bahwa kombinasi magnesium sulfat boleh digunakan, namun harus lebih memperhatikan penggunaannya terkait dengan efek toksisitas yang mungkin terjadi. Jadi terapi kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat pada pasien masih perlu dipertimbangkan.



2.6 Kesimpulan:

Ketika digunakan dengan tepat, kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat memberikan indikasi yang aman dan efektif untuk mengelola hipertensi dan mencegah kejang pada preeklamsia. Pendekatan multidisiplin dan pendidikan pasien yang komprehensif sangat penting untuk mengoptimalkan hasil pengobatan dan memastikan keselamatan pasien. Penelitian di masa depan harus mengeksplorasi terapi kombinasi alternatif dan mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi respon pasien untuk meningkatkan manajemen klinis dan memperbaiki standar perawatan untuk preeklamsia.



DAFTAR PUSTAKA

- Abd El Aal, D. E. M., & Shahin, A. Y. (2012). *Management of eclampsia at Assiut University Hospital, Egypt*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 116(3), 232–236. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.10.018>
- Altura, B. M., Altura, B. T., & Carella, A. (1987). *Mg²⁺-Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels*. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 65(4), 729–745. <https://doi.org/10.1139/y87-120>
- Bhalla, A. K., Dhall, G. I., & Dhall, K. (1994). *A Safer and More Effective Treatment Regimen for Eclampsia*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 34(2), 144–148. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1994.tb02677.x>
- Chhabra, S., Goyal, D., & Kakani, A. (2011). *Need for relooking into management of eclampsia*. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 1(3), 241–244. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(11\)60039-X](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(11)60039-X)
- Cleary, E. M., Racchi, N. W., Patton, K. G., Kudrimoti, M., Costantine, M. M., & Rood, K. M. (2023). *Trial of Intrapartum Extended-Release Nifedipine to Prevent Severe Hypertension among Pregnant Individuals with Preeclampsia with Severe Features*. Hypertension, 80(2), 335–342. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19751>
- Cohen, J. (1960). *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. Educational and Psychological Measurement, 20(1), 37–46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>
- Daniel, V. C., Minton, T. A., Brown, N. J., Nadeau, J. H., & Morrow, J. D. (1994). *Simplified assay for the quantification of 2,3-dinor-6-ketoprostaglandin F_{1α} by gas chromatography-mass spectrometry*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 653(2), 117–122. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)E0432-P](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)E0432-P)
- Drugs.com. (2023). *Magnesium Sulfate in Dextrose Injection Prescribing Information*. Www.Drugs.Com. https://www.drugs.com/pro/magnesium-sulfate-in-dextrose-injection.html#ID_2402254e-6e4c-4b23-acae-b957ba286ea1
- Duley, L., Gülmezoglu, A. M., & Chou, D. (2010). *Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 10.1002/14651858.cd002960.pub2
- J. L., & Lamy, C. (1998). *Severe Preeclampsia/Eclampsia: ncephalopathy of pregnancy? Cerebrovascular Diseases*, 8(1), 53–
[org/10.1159/000015818](https://doi.org/10.1159/000015818)



American Journal of Obstetrics and Gynecology, 154(4), 792–800.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90460-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90460-6)

Harsono, A. A. H., Achmadi, A., Akbar, M. I. A., & Joewono, H. T. (2018). Recurrent seizures in 2 patients with magnesium sulfate-treated eclampsia at a secondary hospital. *American Journal of Case Reports*, 19, 1129–1134.
<https://doi.org/10.12659/AJCR.911004>.

How, H. Y., Zafaranchi, L., Stella, C. L., Recht, K., Maxwell, R. A., Sibai, B. M., & Spinnato, J. A. (2006). *Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: A randomized controlled pilot study*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(4), 976–981.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.02.030>.

Kb, N., S, S. P., & Karunanithi, K. (2020). *A comparative study of IV labetalol with oral nifedipine in severe preeclampsia*. 4(1), 388–392.

Koontz, S. L., Friedman, S. A., & Schwartz, M. L. (2004). *Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(6), 1773–1776.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.050>.

M. BEN, AMI; Y. GILADI, R; E. SHALEV, S. L. (1994). *The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade Cardiogenic pulmonary oedema: presentation of pre- eclampsia exacerbated by prostaglandin abortifacients*. 262–263.

Magee, L. A., Miremadi, S., Li, J., Cheng, C., Ensom, M. H. H., Carleton, B., Côté, A. M., & Von Dadelszen, P. (2005). *Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(1), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.059>

Moriwaki, K., & Kayashima, K. (2019). *Prolonged neuromuscular blockade and insufficient reversal after sugammadex administration in cesarean section under general anesthesia: a case report*. *JA Clinical Reports*, 5(1), 8–11.
<https://doi.org/10.1186/s40981-019-0248-8>.

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

Nagpal, A. (2022). *Comprehensive Evidence Analysis for Interventional Procedures Used to Treat Chronic Pain, An Issue of Physical Medicine and Rehabilitation rth America, E-Book: Comprehensive Evidence Analysis for Procedures Used to Treat Chroni*. Elsevier Health Sciences.
[oogle.co.id/books?id=imdxEAAAQBAJ](https://www.google.co.id/books?id=imdxEAAAQBAJ).



Optimized using
 trial version
www.balesio.com

nan, H., Roeshadi, R. H., & Koh, S. C. L. (2016). *Soluble vascular molecule-1 and magnesium sulfate with nifedipine treatment in women with severe pre-eclampsia*. *Interventional Medicine and e*, 8(3), 97–102. <https://doi.org/10.1556/1646.8.2016.3.4>.

- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). *Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives*. *Circulation Research*, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>.
- Richter, A. E., Schat, T. E., Van Braeckel, K. N. J. A., Scherjon, S. A., Bos, A. F., & Kooi, E. M. W. (2016). *The Effect of Maternal Antihypertensive Drugs on the Cerebral, Renal and Splanchnic Tissue Oxygen Extraction of Preterm Neonates*. *Neonatology*, 110(3), 163–171. <https://doi.org/10.1159/000445283>.
- Scardo, J. A., Vermillion, S. T., Hogg, B. B., Newman, R. B., Kotzen, J. H., Thorp, J., Christmas, J. T., & Scott, J. (1996). *Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(2), 336–340. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70143-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70143-6).
- Shi, D. D., Yang, F. Z., Zhou, L., & Wang, N. (2016). *Oral nifedipine vs. intravenous labetalol for treatment of pregnancy-induced severe pre-eclampsia*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(6), 657–661. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12439>.
- Sibai, B. M., Gordon, T., Thom, E., Caritis, S. N., Klebanoff, M., McNellis, D., & Paul, R. H. (1995). *Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172(2 PART 1), 642–648. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90586-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90586-3).
- Snyder, S. W., & Cardwell, M. S. (1989). *Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(1), 35–36. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90226-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90226-3).
- Veena, P., & Raghavan, Ss. (2016). *Synergistic effect of nifedipine and magnesium sulfate causing symptomatic hypocalcemia in a preeclamptic patient*. *International Journal of Advanced Medical and Health Research*, 3(2), 105. <https://doi.org/10.4103/2349-4220.195942>.
- Vink, R., & Nechifor, M. (2011). *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press. <https://books.google.co.id/books?id=GW0oExaZ7hQC>.
- Waisman, G. D., Mayorga, L. M., Camera, M. I., Vignolo, C. A., & Martinotti, A. (1988). *Magnesium Plus nifedipine: Potentiation of hypotensive effect in preeclampsia?* *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 159(2), 308–309. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(88\)80072-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(88)80072-3).
- Wang, Y., Zhang, X., Han, Y., Yan, F., & Wu, R. (2019). *Efficacy of combined medication of nifedipine and magnesium sulfate on gestational hypertension and the effect on ET , NO, Hcy and vWF*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(8), 1012–1017. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.08.012>.
- Wang, J. E., Nelson-Piercy, C., Harding, K., Kennedy Cruickshank, J., Khalil, A., Wiesender, C., Seed, P. T., & Chappell, L. C. (2017). *Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial*. *Hypertension*, 70(5), 1012–1017. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09972>.



- Wu, Y., Wang, D. J., Zhang, Y., Zhang, Y. X., & Zhang, R. (2020). *Regulation of magnesium sulfate combined with nifedipine and labetalol on disease-related molecules in serum and placenta in the treatment of preeclampsia*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(9), 5062–5070. https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21199.
- Xiang, C., Zhou, X., & Zheng, X. (2020). *Magnesium Sulfate in combination with Nifedipine in the treatment of Pregnancy-Induced Hypertension*. 36(2), 21–25.
- Xiao, C. W., Gangal, M., & Abenhaim, H. A. (2014). *Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births*. *Journal of Perinatal Medicine*, 42(5), 585–589. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0340>.
- Yu, X., & Zhou, Q. (2022). *Effects of Nifedipine Tablets Combined With Magnesium Sulfate on Blood Coagulation Index, Oxidative Stress, NO and ET-1 Levels in Patients With Pregnancy Hypertension*. *Frontiers in Surgery*, 9(March), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.862676>.
- Zhao, F., Ai, F., Wu, J., & Dong, X. (2020). *Changes and clinical significance of serum inflammatory factors in the treatment of pregnancy hypertension syndrome with magnesium sulfate combined with nifedipine*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(2), 1796–1802. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8863>.
- Zuwanda, & Janitra, R. (2013). *Diagnosis dan Penatalaksanaan*. *Cdk*, 40(9), 661–673.

