

**EFEKTIVITAS FUROSEMIDE DAN NIFEDIPINE PADA
PREEKLAMPSIA BERAT POST PARTUM**



Brando Elioth Tayo

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**EFEKTIVITAS FUROSEMIDE DAN NIFEDIPINE PADA
PREEKLAMPSIA BERAT POST PARTUM**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

Brando Elioth Tayo

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS**EFEKTIVITAS FUROSEMIDE DAN NIFEDIPINE PADA
PREEKLAMPSIA BERAT POST PARTUM**

Disusun dan diajukan oleh:

Brando Elioth Tayo

Nomor Pokok: C055171001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 16 Desember 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

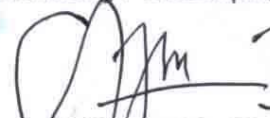
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG, Subsp. KFM
NIP. 196903172000032001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Sitti Nur Asni, Sp. OG
NIP. 196906232000032001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nugrana Utami, Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 197496242008041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Brando Elioth Tayo

NIM : C055171001

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

EFEKTIVITAS FUROSEMIDE DAN NIFEDIPINE PADA PREEKLAMPSIA BERAT POST PARTUM

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 16 Desember 2022

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular adhesive stamp. The stamp is yellow and red, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH' on the left, 'METERAI TEMPEL' in the center, and the serial number '7EB 19AKX517387265' at the bottom.

Brando Elioth Tayo

PRAKATA

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa atas karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dan mendukung saya sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan banyak terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Kepala Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta Ketua Program Studi Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membimbing saya dalam menempuh pendidikan Dokter Spesialis I.

Tentunya saya juga mengucapkan banyak terima kasih kepada guru-guru saya Dr. dr. Isharyah Sunarno Sp.OG, Subsp. KFM, Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG, dr. Ellen Wewengkang, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. Nuraini Abidin, Sp.OG, Subsp. Obginsos serta kepada staf pengajar dan guru-guru saya lainnya yang dengan baik dan sabar dalam membimbing dan mengajar saya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.

Saya juga mengucapkan banyak terima kasih kepada sahabat-sahabat serta rekan-rekan dokter yang sementara menempuh Spesialis I Obstetri dan Ginekologi lainnya yang telah mendukung saya hingga tesis ini dapat selesai.

Penghargaan dan rasa terima kasih yang besar kepada kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi yang selalu membimbing,

mendukung dan memberikan perhatian juga kasih sayang sehingga saya dapat menempuh pendidikan Spesialis I.

Semoga Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang selalu menyertai dan melimpahkan berkat juga karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Desember 2022

Brando Elioth Tayo

ABSTRAK

BRANDO ELIOTH TAYO. *Efektivitas Furosemide dan Nifedipine pada Preeklampsia Berat Postpartum* (dibimbing oleh Isharyah Sunarno dan Siti Nur Asni).

Sekitar delapan juta perempuan per tahun mengalami komplikasi kehamilan dan lebih dari setengah juta di antaranya meninggal dunia. Salah satu penyebab utama kematian ibu adalah hipertensi dalam 128.273 per tahun atau sekitar 5,3%. Furosemide merupakan golongan *loop diuretik* yang dalam beberapa penelitian dikatakan dapat menurunkan tekanan darah pada pasien dengan preeklampsia post partum berat. Selain itu, nifedipine merupakan golongan kalsium yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang juga dapat channel blocker menurunkan tekanan darah. Namun, efektivitas antihipertensi yang ideal pada kondisi postpartum masih belum sepenuhnya ditemukan. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas kombinasi furosemide dan nifedipine dengan pemberian monoterapi nifedipine sebagai terapi preeklampsia postpartum berat. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain uji klinis acak dengan pembandingan. Populasi penelitian berupa pasien dengan diagnosis PEB postpartum di rumah sakit jejaring Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penyampelan dilakukan secara konsekutif. Data penelitian ini dianalisis dengan analisis univariat dan analisis bivariat menggunakan uji chi-Square, Mann Whitney, dan Wilcoxon. Hasil penelitian ini dilakukan pada tujuh puluh perempuan dengan diagnosis PEB postpartum yang dibagi menjadi dua kelompok secara rata. Karakteristik data antarkelompok ditemukan homogen. Hasil signifikan ditemukan pada kelompok kombinasi nifedipine dan furosemide dalam menurunkan rata-rata tekanan darah diastolik (P-0,035), perbaikan kadar natrium (P 0,000), dan klorida (P-0,000), sedangkan pada tekanan darah sistolik (P-0,846), proteinuria (P-0,204), dan perbaikan kadar kalium (P-0,977). Hasil statistik ditemukan tidak signifikan. Disimpulkan bahwa kombinasi nifedipine dan furosemide lebih baik untuk menurunkan tekanan darah, khususnya tekanan diastol dan memperbaiki kadar elektrolit natrium dan klorida dibandingkan dengan hanya pemberian nifedipine pada pasien dengan PEB postpartum.

Kata kunci: furosemide, nifedipine, preeklampsia berat postpartum



ABSTRACT

BRANDO ELIOTH TAYO. *The Effectiveness of Furosemide and Nifedipine in Severe Post- Partum Preeclampsia* (supervised by Isharyah Sonarno, and Siti Nur Asni)

Approximately eight million women per year experience complications in pregnancy and more than half a million of them are death. One of the main causes of maternal death is hypertension in pregnancy (25%). The incidence of preeclampsia in Indonesia is 128,273 per year or around 5.3%. Furosemide is a loop diuretic drug which in several studies is able to reduce blood pressure in patients with severe post- partum preeclampsia. In addition, nifedipine is a calcium channel blocker group that causes vasodilation of blood vessels which can also lower blood pressure. However, the ideal antihypertensive effectiveness in post-partum conditions has not been fully discovered. Therefore, this study aims to compare the effectiveness of the combination of furosemide and nifedipine with nifedipine monotherapy as the treatment of severe postpartum preeclampsia. This study was an experimental study with a randomized clinical trial design with a comparison. The study population consisted of patients with a diagnosis of severe post-partum preeclampsia at the Network Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Hasanuddin, Makassar. The sampling was determined by using consecutive sampling technique. The data were analyzed by using univariate analysis and bivariate analysis with chi square test, Mann Whitney, and Wilcoxon. This study was conducted to 70 patients with severe post-partum preeclampsia who were divided into two groups. The characteristics of the data between the two groups were found to be homogeneous. The results show that the significant results are found in the group of nifedipine and furosemide combination in reducing the average diastolic blood pressure ($P=0.035$), improving sodium levels ($P=0.000$) and chloride ($P=0.000$). Meanwhile, for systolic blood pressure ($P=0.846$), proteinuria ($P=0.204$), and potassium ($P=0.977$) the statistical results are not significant. In conclusion, the combination of nifedipine and furosemide is better to lower blood pressure, especially diastolic pressure and improve electrolyte levels of sodium and chloride compared to nifedipine monotherapy in patients with severe post-partum preeclampsia.

Keywords: furosemide, nifedipine, severe post- partum preeclampsia



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	Error! Bookmark not defined.
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iii
Prakata	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	xi
Daftar Bagan	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I	1
Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Aspek Pengembangan Teori/Ilmu	3
1.4.2 Aspek Aplikasi	3
BAB II	4
Tinjauan Pustaka	4
2.1 Preeklamsia Berat	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiopatogenesis	6
2.2 Tekanan Sistol Dan Diastol	6
2.3 Furosemide	9
2.3.1 Farmakologi	9
2.3.2 Mekanisme Aksi Furosemide Pada Preeklamsia Berat	13
2.4 Nifedipine	17
2.4.1 Farmakologi	17

2.4.2 Mekanisme Aksi Nifedipine Pada Preeklamsia Berat	19
2.5 Kerangka Teori	21
2.6 Kerangka Konsep	22
2.7 Hipotesis	22
2.8 Definisi Operasional	23
BAB III	24
Metode Penelitian	24
3.1 Rancangan Penelitian	24
3.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian	24
3.3 Populasi Penelitian	24
3.4 Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel	24
3.4.1 Besar Sampel	25
3.4.2 Teknik Sampling	25
3.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	26
3.6 Alat Dan Bahan	27
3.7 Cara Kerja	28
3.8 Alur Penelitian	29
3.9 Keamanan Dan Pemantauan Prosedur	29
3.10 Pengolahan Dan Analisis Data	31
3.10.2 Analisis Bivariat	31
3.11 Aspek Etis	32
BAB IV	33
Hasil Dan Pembahasan	33
4.1 Hasil Penelitian	33
4.1.1 Gambaran Umum	33
4.1.2 Hasil Tekanan Darah Post Partum Dengan Peb	34
4.1.3 Hasil Protein Urin Post Partum Dengan Peb	35
4.1.4 Hasil Kadar Elektrolit Post Partum Dengan Peb	36
4.2 Pembahasan	38
4.2.1 Karakteristik	38
4.2.2 Pengaruh Penggunaan Nifedipine + Furosemide Dan Nifedipine Terhadap Perubahan Tekanan Darah	40

4.2.3 Pengaruh Penggunaan Nifedipine + Furosemide Dan Nifedipine Terhadap Perubahan Protein Urin	42
4.2.4 Pengaruh Penggunaan Nifedipine + Furosemide Dan Nifedipine Terhadap Perubahan Elektrolit	43
4.3 Keterbatasan Penelitian	46
BAB V	47
Kesimpulan Dan Saran	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran	47
Daftar Pustaka	48
Lampiran-Lampiran	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria diagnosis PEB	4
Tabel 2. Definisi Operasional	23
Tabel 3. Perbandingan karakteristik pada dua kelompok perlakuan	33
Tabel 4. Perbandingan rata-rata tekanan darah pada dua kelompok perlakuan	34
Tabel 5. Perbandingan rata-rata protein urin pada dua kelompok perlakuan	35
Tabel 6. Perbandingan rata-rata kadar elektrolit pada dua kelompok	37

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	21
Bagan 2. Kerangka Konsep	22
Bagan 3. Alur Penelitian	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Sistol dan Diastol	7
Gambar 2: Struktur kimia obat furosemide	9
Gambar 3: Struktur kimia obat Nifedipine	17
Gambar 4: Sediaan obat nifedipine 10 mg	27
Gambar 5: Sediaan obat Furosemide mg	27
Gambar 6: Surat Persetujuan Etik	52
Gambar 7: obat Furosemide	53
Gambar 8. obat Nifedipine	53

DAFTAR SINGKATAN

AE	<i>Adverse event</i>
ARs	<i>Adverse reactions</i>
ASI	Air susu ibu
AV	<i>Atrioventricular</i>
BM	Berat molekul
Ca	<i>Calcium</i>
CI	Confidence Interval
Cl	<i>Cloride</i>
DHP	<i>Dihidropiridin</i>
dkk	Dan kawan kawan
dL	<i>Deciliter</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
GFR	<i>Glomerulo Filtration Rate</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelets count</i>
HPHT	Hari pertama haid terakhir
IM	<i>Intramuscular</i>
IV	<i>Intravenous</i>
JNC	<i>Joint National Committee</i>
K	<i>Kalium</i>
m ²	<i>Meter quadrat</i>
mEq/L	<i>milliequivalents per liter</i>
mg	<i>Milligram</i>
mL	<i>Milliliter</i>
mmHg	<i>Millimeter Mercury</i>
Na	<i>Natrium</i>
NKCC2	<i>Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co transporter</i>
°C	<i>Celsius degree</i>
PCOS	<i>Polycistic Ovarii Syndrome</i>
PEB	Preeklamsia berat
PEBP4	<i>phosphatidylethanolamine binding protein 4</i>
PIGF	<i>placental growth factor</i>
POGI	Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
RR	<i>Risk Ratio</i>
RS	Rumah Sakit

SA	<i>Sinoatrial</i>
SAEs	Serious adverse events
SD	Standar Deviasi
sEng	<i>soluble endoglin</i>
sFlt-1	<i>soluble Fms-like tirosin kinase 1 soluble endoglin</i>
SUSARs	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar delapan juta perempuan/tahun mengalami komplikasi kehamilan dan lebih dari setengah juta diantaranya meninggal dunia, dimana 99% terjadi di negara berkembang. Angka kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan di negara maju yaitu 1 dari 5000 perempuan, dimana angka ini jauh lebih rendah dibandingkan di negara berkembang, yaitu 1 dari 11 perempuan meninggal akibat komplikasi kehamilan dan persalinan (POGI, 2015)

Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). WHO memperkirakan kasus Preeklamsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi Preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden Preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden Preeklamsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik (POGI, 2015).

Beberapa pendekatan telah dikemukakan untuk mengakselerasi pemulihan post partum, namun efektivitas dari pendekatan – pendekatan ini serta agen antihipertensi yang ideal pada masa post partum masih belum sepenuhnya sepenuhnya jelas. Salah satu agen yang digunakan adalah furosemide (Ascarelli dkk, 2005).

Persistensi hipertensi pada masa post partum akibat mobilisasi cairan, kelebihan cairan tubuh dan sekresi sodium yang tidak adekuat akibat penurunan filtrasi glomerular menjadikan terapi furosemide sebagai agen yang masuk akal. Furosemide merupakan loop diuretik yang bekerja pada

dengan kelebihan cairan, dan menurunkan tekanan darah sehingga kebutuhan obat antihipertensi diharapkan menurun (Cursino dkk, 2015; Tamas dkk, 2017; Dabaghi dkk, 2019).

Hingga saat ini belum ada penelitian yang dilakukan di Makassar mengenai terapi furosemide untuk mencegah komplikasi preeklamsia berat (PEB) pada masa post partum. Berdasarkan latar belakang tersebut diatas penulis tertarik untuk membandingkan antara efektivitas furosemide dan nifedipine dan efektifitas nifedipine sebagai terapi standar pada PEB post partum.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efektivitas furosemide dan nifedipine dibandingkan dengan efektivitas nifedipine pada PEB post partum.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai efektivitas furosemide dan nifedipine dibandingkan dengan nifedipine pada postpartum dengan PEB.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui efek furosemide dan nifedipine dibandingkan nifedipine terhadap tekanan darah post partum dengan PEB.
- b. Mengetahui efek furosemide dan nifedipine dibandingkan nifedipine terhadap protein urin post partum dengan PEB.
- c. Mengetahui efek furosemide dan nifedipine dibandingkan nifedipine terhadap kadar elektrolit post partum dengan PEB
- d. Mengetahui efektivitas furosemide dan nifedipine dibandingkan dengan nifedipine pada PEB postpartum terhadap tekanan darah, protein urin dan kadar elektrolit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek pengembangan teori/ilmu

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai peran furosemide dalam penatalaksanaan Preeklamsia post partum.
- b. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

1.4.2 Aspek aplikasi

Menjadi dasar terapi pada preeklamsia berat post partum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklamsia Berat

2.1.1 Definisi

Preeklamsia berat merupakan sindrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel, yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria. Preeklamsia berat terjadi pada umur kehamilan diatas 20 minggu, paling banyak terlihat pada umur kehamilan 37 minggu, tetapi dapat juga timbul kapan pada pertengahan kehamilan. Preeklamsia berat dapat berkembang menjadi eklamsia (George, 2007).

Tabel 1. Kriteria diagnosis PEB

Tekanan darah	Proteinuria	Keterlibatan multisistem
Sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg dikonfirmasi dalam interval pendek (dalam menit) untuk memungkinkan terapi antihipertensi secara tepat waktu	Protein/rasio kreatinin $\geq 0,3$ mg/dL Dipstik $>1+$ (hanya jika tidak tersedia metode lainnya)	Insufisiensi ginjal (konsentrasi kadar serum kreatinin lebih dari 1,1 mg/dL atau meningkat dua kali lipat) tanpa adanya penyakit ginjal Disfungsi hati: peningkatan konsentrasi transaminase hati dalam darah sebesar lebih dari dua kali lipat dari konsentrasi normal. Edema paru Gangguan visual atau cerebral

Dikutip dari: Esteve-Valverde dkk, 2018

2.1.2 Epidemiologi

Menurut onset klinisnya, Preeklamsia diklasifikasikan sebagai preeklamsia onset dini dan preeklamsia onset lanjut; Preeklamsia onset dini terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu dan biasanya menyebabkan disfungsi plasenta, sedangkan Preeklamsia onset akhir terjadi setelah usia kehamilan 34 minggu, memiliki presentasi klinis ringan dan hasil luaran maternal dan neonatal yang lebih baik.

Preeklamsia adalah penyebab utama kematian ibu dan janin dan penyebab utama kelahiran prematur di seluruh dunia (Lindheimer dkk, 2006). Preeklamsia terjadi pada 2% hingga 8% kehamilan di seluruh dunia (Zeisler dkk, 2016).

Dua pertiga dari kasus Preeklamsia terjadi pada wanita yang sehat dan nulipara. Sebuah studi kohort terkontrol menunjukkan bahwa risiko Preeklamsia meningkat pada wanita dengan antibodi antifosfolipid (rasio risiko (RR), 9,72; 95% Interval kepercayaan [CI], 4.34–21.75) dan mereka wanita dengan riwayat Preeklamsia di kehamilan sebelumnya (RR, 7.19; 95% CI, 5.85–8.83). Faktor risiko Preeklamsia yang dapat dimodifikasi adalah riwayat diabetes (RR, 3,56; 95% CI, 2,54-4,99), hipertensi kronis (17% -25% vs 3% -5% pada populasi umum), dan peningkatan indeks massa tubuh sebelum kehamilan (RR, 2.47; 95% CI, 1,66-3,67). Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti kehamilan kembar (RR, 2,93; 95% CI, 2,93-4,21), nulliparitas (RR, 2.91; 95% CI, 1.28-6.61), riwayat keluarga dengan hipertensi (2.90; 95% CI, 1.70–4.93), dan usia ibu 40 tahun atau lebih (RR, 1.96; 95% CI, 1,34-2,87, untuk wanita multipara) juga diketahui meningkatkan risiko mengalami Preeklamsia. Perbedaan tingkat Preeklamsia akibat ras mungkin lebih terkait dengan kondisi medis yang dimiliki seperti hipertensi. Faktor risiko lain termasuk pertumbuhan janin terhambat yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, riwayat pertumbuhan janin terhambat, riwayat kematian

janin, kehamilan mola, dan kontribusi ayah (walaupun faktor terakhir masih kontroversial) (Esteve-Valverde dkk, 2018).

2.1.3 Etiopatogenesis

Patogenesis Preeklamsia belum sepenuhnya diketahui, tetapi selama beberapa dekade terakhir telah banyak kemajuan. Preeklamsia diduga disebabkan oleh malperfusi plasenta akibat remodeling abnormal arteri spiralis maternal yang mengarah ke disfungsi plasenta dan cedera endotel yang akhirnya bermanifestasi sebagai hipertensi maternal (Llurba dkk, 2013).

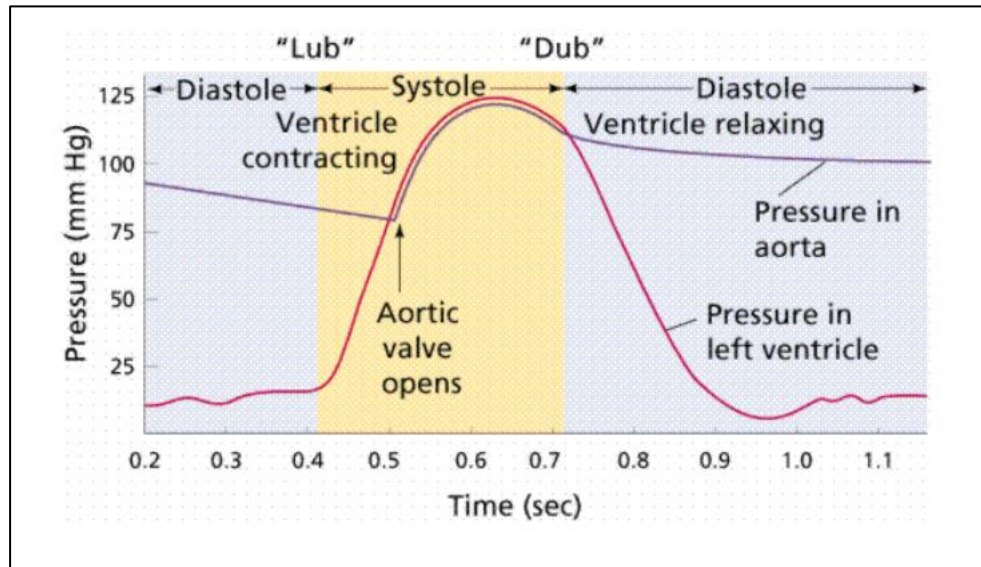
Preeklamsia adalah kelainan 3 tahap; tahap pertama terjadi dalam desidua di mana terjadi defisiensi ekspresi faktor proangiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF) dan *hypoxia-inducible factors* yang kemudian memicu remodeling arteri spiralis dan invasi trofoblas abnormal. Tahap kedua adalah jalur yang dianggap paling merugikan, yaitu gangguan perfusi plasenta yang mengarah ke hipoksia dan kerusakan oksidatif. Tahap ketiga adalah ketika plasenta patologis menginduksi apoptosis, peradangan, dan pelepasan faktor antiangiogenik seperti soluble Fms-like tirosin kinase 1 (sFlt-1) dan soluble endoglin (sEng) yang memicu disfungsi endotel sistemik, dengan vasokonstriksi dan iskemia organ akhir, yang akhirnya menimbulkan tanda dan gejala Preeklamsia (Llurba dkk, 2015).

2.2 Tekanan Sistol dan Diastol

Tekanan darah sistolik adalah tekanan yang dihasilkan otot jantung saat mendorong darah dari ventrikel kiri ke aorta (tekanan pada saat otot ventrikel jantung berkontraksi). Tekanan darah diastolik adalah tekanan pada dinding arteri dan pembuluh darah akibat mengendurnya otot ventrikel jantung (tekanan pada saat otot atrium jantung berkontraksi dan darah

menuju ventrikel). Tekanan darah biasanya digambarkan sebagai rasio tekanan sistolik terhadap tekanan diastolik.

Gambar 1: Sistol dan Diastol



Curah jantung diartikan sebagai sejumlah volume darah yang dipompa tiap ventrikel per menit. Faktor penentu curah jantung adalah kecepatan jantung berdenyut per menit dan volume darah yang dipompa jantung per denyut/ isi sekuncup (curah jantung = frekuensi jantung \times isi sekuncup). Kedua variabel ini dapat dipengaruhi oleh keadaan psikologis dan obat-obatan.

Isi sekuncup jantung sendiri dipengaruhi oleh preload, afterload, dan kontraktilitas miokardium. Preload adalah derajat peregangan serabut miokardium segera sebelum kontraksi. Peregangan serabut miokardium bergantung pada volume darah yang meregangkan ventrikel pada akhir diastolik. Aliran balik darah vena ke jantung menentukan volume akhir diastolik ventrikel. Peningkatan aliran balik vena meningkatkan volume akhir-diastolik ventrikel, yang kemudian memperkuat peregangan serabut miokardium. Mekanisme Frank-Starling menyatakan bahwa dalam batas fisiologis, apabila semakin besar peregangan serabut miokardium pada

akhir-diastolik, maka semakin besar kekuatan kontraksi pada saat diastolik.

Afterload dapat didefinisikan sebagai tegangan serabut miokardium yang harus terbentuk untuk kontraksi dan pemompaan darah. Faktor-faktor yang mempengaruhi afterload dapat dijelaskan dalam versi sederhana persamaan Laplace yang menunjukkan bila tekanan intraventrikel meningkat, maka akan terjadi peningkatan tegangan dinding ventrikel. Persamaan ini juga menunjukkan hubungan timbal balik antara tegangan dinding dengan ketebalan dinding ventrikel, tegangan dinding ventrikel menurun bila ketebalan dinding ventrikel meningkat.

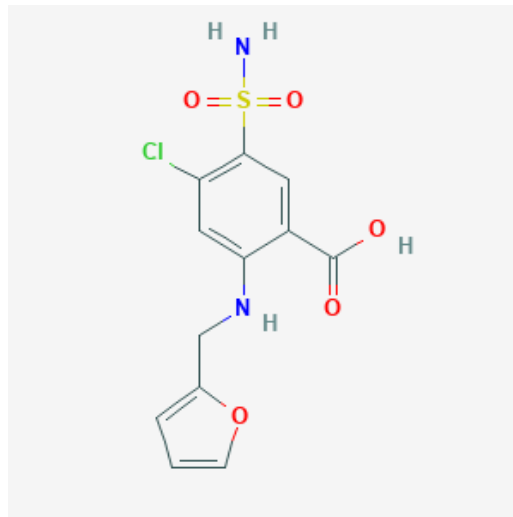
Kontraktilitas adalah penentu ketiga pada volume sekuncup. Kontraktilitas merupakan perubahan kekuatan kontraksi yang terbentuk tanpa tergantung pada perubahan panjang serabut miokardium. Peningkatan kontraktilitas merupakan hasil intensifikasi hubungan jembatan penghubung pada sarkomer. Kekuatan interaksi ini berkaitan dengan konsentrasi ion Ca^{++} bebas intrasel. Kontraksi miokardium secara langsung sebanding dengan jumlah kalsium intrasel.

2.3 Furosemide

2.3.1 Farmakologi

- a. Struktur dan nama kimia

Gambar 2: Struktur kimia obat furosemide



Dikutip dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Nama kimia : 4-Chloro-Nfurfuryl- 5-sulphamoylanthranilic acid

Rumus molekul : C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

Berat Molekul (BM) : 330.7

Furosemide dikenal dengan berbagai nama di seluruh dunia yaitu: frusemide, furosemide, furosemidea, furosémide, furosemidei, furosemideum, furoszemid, furozemidas (Sweetman et al., 2009).

- b. Karakteristik

Sediaannya berupa serbuk kristalin, putih kekuningan, tidak berbau. Praktis tidak larut dalam air dan diklormetan; sedikit larut dalam alkohol; sangat mudah larut dalam aseton, dalam dimetilformamid, dan dalam larutan alkali hidroksida, sangat sedikit larut dalam kloroform, sedikit larut dalam eter, larut dalam metil alkohol. Disimpan pada suhu 25⁰ C, boleh disimpan antara 15⁰ C sampai 30⁰ C, dan lindungi dari cahaya (Sweetman et al., 2009).

c. Farmakokinetika

Furosemide cukup cepat diserap dari saluran pencernaan; bioavailabilitas telah dilaporkan sekitar 60% sampai 70%, tetapi penyerapan adalah variabel yang tidak menentu. Waktu paruh furosemide pada keadaan normal sekitar 2 jam meskipun berkepanjangan pada neonatus dan pada dengan gangguan ginjal dan hati (Sweetman et al., 2009). Sekitar 50% dari dosis furosemide yang diekskresikan tidak berubah, sisanya akan dikonjugasi asam glukuronat di ginjal. Oleh karena itu, pada dengan gagal ginjal atau gangguan fungsi ginjal serta gangguan elektrolit, waktu paruh plasma furosemide menjadi panjang karena ekskresi urin dan konjugasi di ginjal berkurang (KDOQI, 2004). Konsentrasi plasma berada pada range 1-400 mg/mL dan 91-99 % terikat protein plasma pada individu yang sehat. Rata-rata fraksi tak terikat 2,3-4,1% pada konsentrasi terapeutik (Sanofi, 2011). Kadar maksimal dalam darah dicapai 0,5-2 jam, setelah secara oral (Siswandono, 1995).

Furosemide terutama diekskresikan dalam urin, sebagian besar tidak berubah. Sekitar 50% dari dosis oral dan 80% dari infus atau dosis IM diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam; 69-97% dari jumlah ini diekskresikan dalam 4 jam pertama. Furosemide melintasi barrier plasenta dan didistribusikan ke dalam ASI. Klirens furosemide tidak meningkat pada hemodialisis, dengan kata lain furosemide tidak terdialisis (Sweetman et al., 2009). Dapat terjadi perbedaan onset kerja atau timbulnya efek setelah penggunaan obat. Hal ini biasanya bergantung pada bentuk sediaan.

Diuresis oral 30-60 menit, IM 30 Menit, IV ~ 5 menit. Durasi atau lamanya efek diuresis berkerja ditubuh adalah 6-8 jam pada sediaan oral, sedangkan sediaan IV dalam 2 jam. Resorpsinya dari usus hanya lebih kurang 50% (Tjay dan Kirana, 2002).

d. Farmakodinamika

Mekanisme kerja furosemide tidak sepenuhnya dipahami (Ponto, 1990). Furosemide bekerja terutama dengan menghambat reabsorpsi aktif ion klorida di ascending limb lengkung Henle. Ekskresi dari beberapa elektrolit akan meningkat yaitu natrium, klorida, kalium, hidrogen, kalsium, magnesium, amonium, bikarbonat, dan mungkin fosfat. Ekskresi klorida melebihi dari natrium dan ada pertukaran elektrolit natrium dengan kalium yang mengarah pada ekskresi besar kalium. Mekanisme tersebut menghasilkan osmolalitas rendah pada medula sehingga menghambat reabsorpsi air oleh ginjal.

Ada kemungkinan bahwa furosemide juga dapat bertindak di lokasi yang lebih proksimal. Selain beraksi sebagai diuretik, furosemide telah terbukti meningkatkan kapasitansi vena perifer dan mengurangi aliran darah lengan. Hal ini juga mengurangi resistensi pembuluh darah ginjal dengan peningkatan resultan aliran darah ginjal pada tingkat yang sebanding dengan resistensi awal.

Furosemide telah terbukti meningkatkan aktivitas plasma-renin, konsentrasi plasma-noradrenalin, dan konsentrasi plasma-argininvasopressin. Perubahan dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron dapat berperan dalam perkembangan toleransi akut. Furosemide meningkatkan konsentrasi prostaglandin ginjal tetapi tidak diketahui apakah hal ini disebabkan peningkatan sintesis atau penghambatan degradasi atau keduanya. Prostaglandin muncul untuk menengahi aksi diuretik/natriuretik.

Efek utama tampak perubahan dalam hemodinamik ginjal selanjutnya dapat dilihat dengan peningkatan dalam elektrolit dan ekskresi cairan. Respon diuretik furosemide berhubungan dengan konsentrasinya dalam urin, bukan dalam plasma. Furosemide dikirim ke tubulus ginjal oleh pompa asam organik non-spesifik dalam tubulus proksimal (Ponto, 1990). Dalam beberapa kasus

asupan natrium mungkin cukup untuk mengatasi efek diuretik, dan membatasi asupan sodium bisa mengembalikan kemampuan reaksinya (Brater, 1985).

e. Efek samping

Kebanyakan efek samping furosemide terjadi pada penggunaan dengan dosis tinggi dan efek yang serius jarang terjadi. Efek samping yang umum adalah ketidakseimbangan cairan dan elektrolit termasuk hiponatremia, hipokalemia, dan hipokloremik alkalosis, terutama setelah penggunaan dosis besar atau berkepanjangan. Tanda-tanda

ketidakseimbangan elektrolit termasuk sakit kepala, hipotensi, kejang otot, mulut kering, haus, kelemahan, lesu, mengantuk, gelisah, oliguria, aritmia jantung, dan gangguan pencernaan. Hipovolemia dan dehidrasi dapat terjadi, terutama pada orang tua. Karena durasi kerjanya yang pendek, resiko hipokalemia mungkin lebih sedikit pada loop diuretik seperti furosemide dibandingkan dengan diuretik thiazide.

Berbeda dengan tiazid, furosemide meningkatkan ekskresi kalsium dan nefrokalsinosis telah dilaporkan pada bayi prematur. Furosemide dapat menyebabkan hiperurisemia dan mengendapkan gout pada beberapa.

Obat ini dapat menimbulkan hiperglikemia dan glikosuria, tapi mungkin pada tingkat lebih rendah daripada diuretik thiazide. Pankreatitis dan ikterus kolestasis lebih sering terjadi pada penggunaan thiazides. Efek samping lainnya termasuk penglihatan kabur, pandangan kuning, pusing, sakit kepala, dan hipotensi ortostatik. Efek lain yang merugikan jarang terjadi. Ruam kulit dan reaksi fotosensitifitas bisa terjadi cukup berat; reaksi hipersensitivitas termasuk nefritis dan vaskulitis interstitial; reaksi Demam juga telah dilaporkan. Depresi sumsum tulang dapat terjadi. Juga telah ada laporan mengenai terjadinya agranulositosis,

trombositopenia, dan leukopenia. Tinnitus dan ketulian dapat terjadi, khususnya selama terapi furosemide parenteral dosis tinggi (Sweetman et al., 2009).

2.3.2 Mekanisme aksi furosemide pada preeklamsia berat

Berdasarkan *Joint National Committee* (JNC) 7, JNC 8 dan *The European Society of Hypertension* dan *2013 European Society of Cardiology guidelines* (ESH/ESC), loop diuretik tidak dapat digunakan sebagai terapi lini pertama dalam manajemen hipertensi, hal ini disebabkan oleh kurangnya data yang tersedia mengenai efikasi penggunaan loop diuretik pada hipertensi (Malha dkk, 2016).

Panduan ESH/ESC 2007 telah membuat panduan diuretik yang dapat digunakan pada hipertensi dengan penyakit ginjal stadium akhir, proteinuria dan gagal jantung. Namun, rekomendasi pada tahun 2013 merekomendasikan penggunaan loop diuretik hanya untuk menggantikan diuretik tipe thiazide jika ada gangguan ginjal ($Cr >1,5$ mg/dL atau $eGFR <30$ ml/menit/1,73 m²) (Malha dkk, 2016).

Loop diuretik menghambat $Na^+-K^+-2Cl^-$ co transporter (NKCC2) pada sisi apikal sel epitelial loop Henle dengan berikatan dengan situs Cl^- . Blokade NKCC2 menurunkan reabsorpsi sodium, potassium dan klorida hingga menyebabkan natriuresis. Blokade ini juga menghilangkan gradien interstisial yang kemudian menurunkan kemampuan nefron distal mengkonsentrasikan atau mendilusi urin melalui osmosis yang akhirnya menghasilkan diuresis relatif (kehilangan air) dibandingkan dengan diuretik thiazide (Malha dkk, 2016).

Efek penurunan tekanan darah dari loop diuretik tidak hanya berhubungan dengan sifat diuretiknya, saat ini yang lebih dikenal adalah efek pleiotropik. Loop diuretik jga memiliki efek off-target dan berikatan dengan NKCV2 pada kedua makula densa, sehingga menghambat feedback tubulo-glomerular dan dalam sel otot polos

menyebabkan dilatasi vena. Sifat vasodilator telah dilaporkan dalam studi manusia menggunakan furosemide dan torsemide, namun efek jangka panjangnya belum dipelajari. Efek off-target loop diuretik mungkin melibatkan jalur protaglandin yang dimediasi cyclooxygenase-2 yang mungkin mempengaruhi ekspresi renin, perfusi ginjal dan filtrasi glomerular (Malha dkk, 2016).

Mekanisme aksi antihipertensi diuretik belum sepenuhnya dipahami. Semua jenis diuretik menurunkan tekanan darah dengan meningkatkan ekskresi sodium urin dan menurunkan volume plasma, cairan ekstrasel dan cardiac output. Dalam 6 – 8 minggu, volume plasma, volume cairan ekstraseluler dan cardiac output dilaporkan kembali normal. Setelah itu, penurunan tekanan darah berhubungan dengan penurunan resistensi perifer, dan memperbaiki defek hemodinamik dalam hipertensi. Efek vasodilator diuretik kemungkinan berhubungan dengan hilangnya sodium dan air dari dinding pembuluh darah. Selain itu, beberapa aksi vasodilator dimediasi melalui pelepasan prostasiklin dan faktor relaksasi yang didapatkan dari endotel. Mekanisme yang berperan dalam penurunan resistensi perifer juga terlibat dalam aktivasi channel potasium (Shah dkk, 2004).

Penurunan volume darah (kardiak output rendah) dan vasokonstriksi merupakan gejala klasik Preeklamsia. Indikator disfungsi end organ (misalnya proteinuria) dan restriksi pertumbuhan janin dengan oligohidramnion merupakan gejala utama kondisi hipoperfusi ini. Tingginya kardiak output dengan resistensi vaskular rendah pada Preeklamsia pertama kali dilaporkan pada tahun 1990 oleh Easterling dkk yang menyarankan penggunaan obat beta-bloker untuk mengatasi kondisi hiper-dinamik ini (Tamas dkk, 2017).

Salah satu patofisiologi Preeklamsia adalah vasospasme difus dengan kerusakan sel endotelial. Dengan demikian, transudasi protein plasma disepanjang permukaan membran yang rusak dapat

menyebabkan hipoalbuminemia, penurunan tekanan koloid onkotik intravaskular, migrasi cairan ke interstisium, deplesi volume intravaskular, dan edema sistemik. Setelah persalinan, cairan yang terkumpul di ruang ekstrasvaskular bermobilisasi, memproduksi sejumlah besar auto-infusi cairan dari ruang ekstrasvaskular ke intravaskular. Tekanan osmotik koloid menurun seiring dengan peningkatan tekanan vena sentral dan tekanan kapiler meningkat, kondisi ini akan meningkatkan risiko edema pulmonal, terutama pada dengan PEB. Peninggunaan magnesium sulfat secara berlebihan akan semakin meningkatkan risiko ini dan memicu pembentukan edema pulmonal (Ascarelli, 2005).

Pada masa post partum, edema pulmonal dan penyakit jantung kongestif dapat muncul setelah persalinan sebagai akibat dari proses mobilisasi cairan ini, sehingga manajemen yang tepat adalah terapi yang mempertahankan tekanan vena sentral dan tekanan kapiler pulmonal dan upaya untuk meningkatkan tekanan osmotik koloid untuk mencegah perkembangan edema pulmonal dan penyakit jantung kongestif. Pembatasan cairan pada periode post partum diikuti dengan diuretik dilaporkan bermanfaat dalam situasi ini. Risiko terapi furosemide dosis rendah minimal (Ascarelli, 2005).

Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk meminimalkan risiko morbiditas sistem saraf pusat pada pada masa post partum karena edema serebral dan eklampsia post partum secara teoritis berhubungan over perfusi serebral bukan karena penurunan aliran darah serebral, sehingga mungkin akan ada manfaat dari offloading cairan periferal dan penurunan tonus vena periferal (Ascarelli, 2005).

Ascarelli dkk (2005) melaporkan bahwa terapi furosemide yang diberikan dalam 24 jam post partum kepada dengan PEB, dibandingkan dengan kontrol, menormalkan tekanan darah yang meningkat dan menurunkan kebutuhan terapi antihipertensi. Tidak ada manfaat langsung furosemide pada dengan Preeklampsia ringan.

Lama perawatan di rumah sakit dilaporkan menurun setelah furosemide. Meskipun frekuensi komplikasi post partum tidak berbeda signifikan antara kelompok intervensi dan kontrol hanya 2 yang membutuhkan perawatan di unit perawatan intensif.

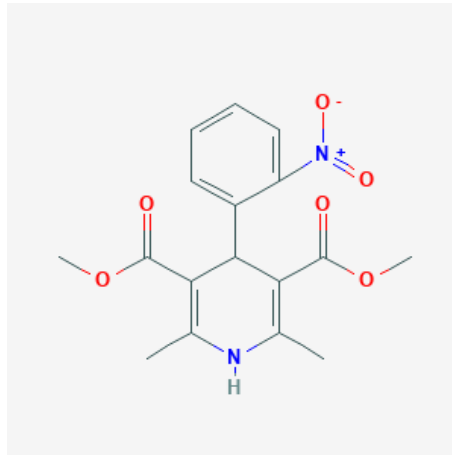
Kajian sistematis Chocrane telah mengevaluasi pencegahan dan penanganan hipertensi post partum dari 9 uji klinis acak, dua penelitian meneliti penggunaan furosemide post partum dengan dosis 20 – 40 mg per oral per hari, dibandingkan dengan plasebo atau tanpa penanganan. Pada kelompok yang menerima furosemide, dilaporkan adanya perubahan tekanan darah pada hari ke 1, 3 dan 7 setelah persalinan. Dalam penelitian lainnya yang melibatkan 264 wanita post partum dengan PEB, furosemide dilaporkan menurunkan tekanan darah sistolik pada hari ke 2 post partum, dan lebih sedikit membutuhkan obat antihipertensi selama perawatan atau setelah pulang dari rumah sakit (Cursino dkk, 2015). Veena et al meneliti 108 wanita dengan PEB post partum, dialokasikan secara acak kedalam kelompok A (menerima furosemide 20 mg oral/hari + nifedipine) atau kelompok B (nifedipine) saja. Tidak ditemukan perbedaan rerata tekanan darah sistolik, diastolik, dan rerata tekanan darah arterial antar kelompok penelitian. Kebutuhan obat antihipertensi tambahan secara signifikan lebih tinggi pada wanita di kelompok B. Lama perawatan di rumah sakit dan kebutuhan obat antihipertensi saat pulang dari rumah sakit sebanding antar kelompok (Veena dkk, 2017).

2.4 Nifedipine

2.4.1 Farmakologi

- a. Struktur dan nama kimia

Gambar 3: Struktur kimia obat Nifedipine



Dikutip dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

Nifedipin termasuk obat golongan antagonis kalsium. Nifedipin adalah derivat dihydropyridin dengan nama kimia 1,4 dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-Nitrophenyl) - pyridin -3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester. (Schleubner, 2013; Gaspar, 2013)

- b. Farmakodinamik

Nifedipine merupakan penghambat sawar kalsium dihidropiridin (DHP). Nifedipine mencegah ion kalsium masuk ke sawar kalsium pada jantung dan otot polos, sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah koroner dan perifer. Obat ini juga memiliki efek inotropik negatif, sehingga menurunkan kontraktilitas dan afterload jantung. Efek ini membuat konsumsi dan kebutuhan oksigen miokardium menurun, sehingga dapat berfungsi sebagai antiangina stabil kronik. Inhibisi ion kalsium nifedipine berlangsung secara selektif, sehingga tidak mempengaruhi kadar ion kalsium dalam serum.

Sebagai tokolitik, nifedipine bekerja dengan menghambat sawar kalsium tipe L pada miometrium, sehingga menyebabkan penurunan ion kalsium dan relaksasi miometrium. Nifedipine juga dapat mempengaruhi reseptor beta-adrenergik dan mempromosikan relaksasi uterus.

c. Farmakokinetik

Nifedipine mengalami absorpsi secara cepat pada traktus gastrointestinal. Nifedipine membutuhkan waktu 30-60 menit untuk mencapai konsentrasi puncak. Onset kerja nifedipine sekitar 20 menit. Absorpsi dipengaruhi makanan. Absorpsi juga meningkat bila dikonsumsi tidak utuh (dikunyah atau digerus). Konsentrasi obat meningkat secara gradual dan mencapai plateau dalam 6 jam setelah dosis pertama diberikan.

Nifedipine didistribusikan ke dalam air susu dalam jumlah sedikit. Protein binding 92%-98%.

Nifedipine mengalami metabolisme secara ekstensif di dalam liver melalui sistem sitokrom P450. Metabolisme nifedipine terutama melalui isoenzim CYP3A4, tetapi juga dapat dimetabolisme oleh isoenzim CYP1A2 dan CYP2A6.

Ekskresi nifedipine paling utama melalui urin dalam bentuk metabolit inaktif larut air (80%-95%) dan melalui feses. Waktu paruh nifedipine adalah 2 jam.

Formulasi nifedipine dibedakan menjadi lepas cepat (immediate-release) dan lepas lambat (extended-release).

Bentuk sediaan nifedipine yang tersedia di Indonesia adalah:

- 1) Tablet (lepas lambat): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 5 mg, 10 mg (tablet salut selaput)
- 2) Kapsul (lepas cepat): 10 mg, 20 mg/50 mg atenolol

2.4.2 Mekanisme aksi nifedipine pada preeklamsia berat

Pada otot jantung dan otot polos vaskular, kalsium terutama berperan dalam peristiwa kontraksi. Meningkatnya kadar kalsium dalam sitosol akan meningkatkan kontraksi. Masuknya kalsium dari ruang ekstrasel ke dalam ruang intrasel dipacu oleh perbedaan kadar kalsium dari kedua ruang tersebut sewaktu diastole dan karena ruang intrasel yang bermuatan negatif. Obat golongan Calcium Channel Blocker bekerja menghambat masuknya kalsium ke dalam sel melalui channel-L karena subtype ini adalah yang paling dominan pada otot jantung dan otot polos. Calcium Channel Blocker mempunyai reseptor pada membran sel di daerah yang berbeda dimana mereka bekerja menghambat masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga terjadi relaksasi otot polos vaskular, menurunnya kontraksi otot jantung serta menurunnya kecepatan nodus sinoatrial (SA) serta konduksi atrioventricular (AV). Selain itu Calcium Channel Blocker juga bekerja meningkatkan suplai oksigen otot jantung dengan meningkatkan dilatasi koroner dan menurunkan tekanan darah dan denyut jantung yang mengakibatkan perfusi membaik.

Kemampuan nifedipine untuk vasodilatasi pembuluh darah sistemik dan paru dengan reversibilitas penuh setelah obat dihentikan disertai dengan tingkat tachyphylaxis yang lebih rendah membuat nifedipin menjadi agen yang banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi akut dan kronis dan angina pectoris. Nifedipine menyebabkan penurunan resistensi pembuluh darah arteri tetapi hanya memiliki efek minimal pada sistem vena. Nifedipine menghasilkan penurunan 20% tekanan darah arteri sistolik, diastolik dan tekanan darah rata-rata. Peningkatan hasil luaran pada jantung dihasilkan dari refleks takikardia sekunder akibat stimulasi sistem saraf simpatis dan peningkatan stroke volume. Aliran darah hati dan ginjal juga meningkat. Relaksasi vaskular ini, yang ditemukan pada hipertensi, tidak terjadi secara signifikan

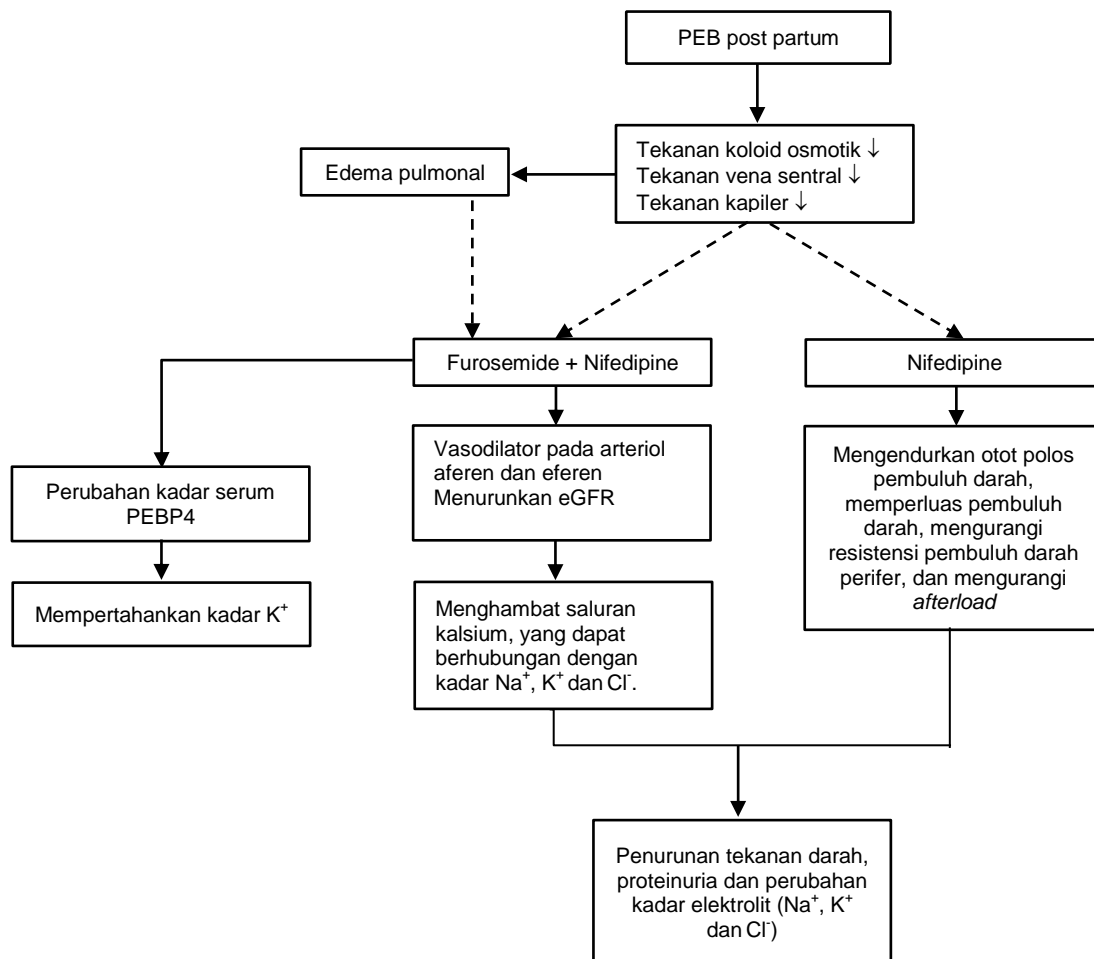
pada normotensi, sehingga memungkinkan penggunaan obat untuk indikasi lainnya.

Sibai dkk. membandingkan tirah baring dengan nifedipine oral pada 200 wanita dengan Preeklamsia antara usia kehamilan 26 dan 36 minggu. Mereka menunjukkan penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik dan diastolik dengan penggunaan nifedipine, serta mengurangi jumlah induksi persalinan karena hipertensi berat. Durasi rata-rata rawat inap di kedua kelompok serupa dan penggunaan nifedipine tidak terbukti dapat memperpanjang kehamilan. Nifedipine tidak mempengaruhi fungsi ginjal, ekskresi protein atau jumlah trombosit. Tidak ada perbedaan hasil luaran janin yang dicatat antara kedua kelompok.

Fenakel dkk. menunjukkan bahwa nifedipine lebih unggul daripada hydralazine untuk mengobati pre-eklampsia preterm. Dalam sebuah kelompok yang terdiri dari 54 wanita dengan Preeklamsia nifedipine terbukti mampu mengontrol tekanan darah secara signifikan. Mereka juga mencatat peningkatan output urin dan penurunan edema perifer pada 12 dari 24 wanita yang menggunakan obat ini. Tidak ditemukan perbedaan ekskresi protein urin.

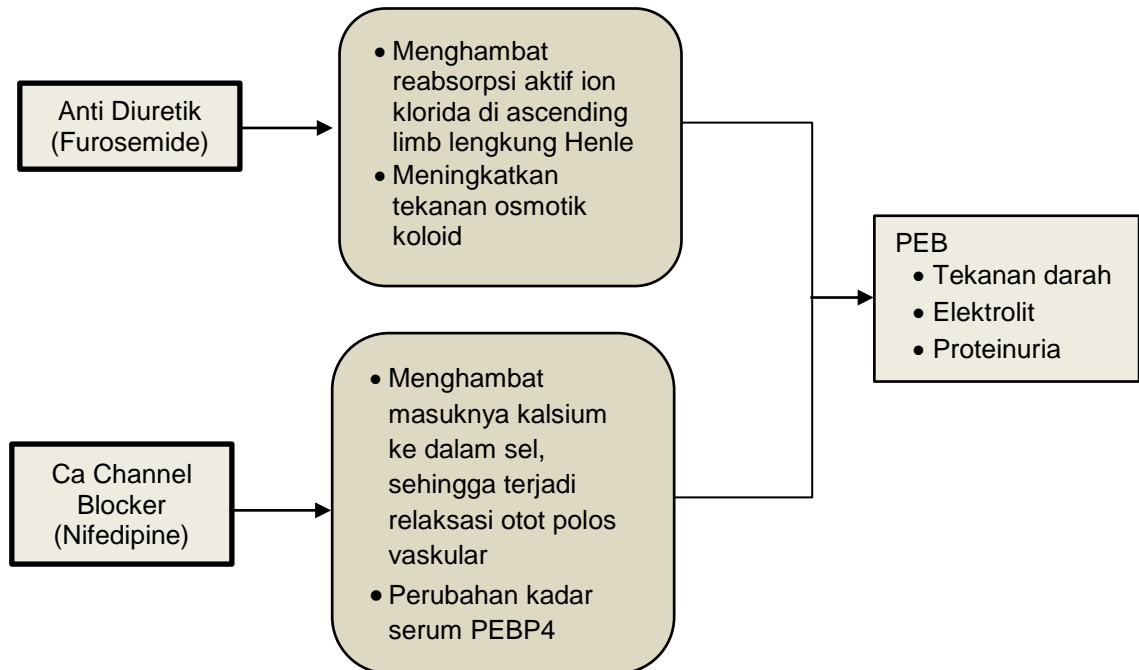
2.5 Kerangka Teori

Bagan 1. Kerangka Teori



2.6 KERANGKA KONSEP

Bagan 2. Kerangka Konsep



Keterangan

Variabel terikat	:	
Variabel bebas	:	
Variabel antara	:	
Hubungan antar konsep	:	

2.7 Hipotesis

Pada PEB, furosemide dan nifedipine lebih baik dalam hal penurunan tekanan darah, memperbaiki protein urin dan kadar elektrolit dibandingkan dengan nifedipine saja.

2.8 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Kategori
Preeklamsia berat	Sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg dikonfirmasi dalam interval pendek (dalam menit) untuk memungkinkan terapi antihipertensi secara tepat waktu.	
Tekanan darah	Hasil pengukuran tekanan darah dengan spigmomanometer raksa	Tekanan Sistol ≥ 160 mmHg Tekanan Diastol ≥ 110
Protein urin	Kadar protein urine diambil dari hasil pemeriksaan dengan cara carik celup menggunakan urin sewaktu	+1 +2 +3 +4
Elektrolit	Kadar elektrolit di lakukan pemeriksaan dengan mengambil sampel dan dibawa ke laboratorium untuk diperiksa	Kalium Natrium Clorida
Usia	Lama hidup subjek penelitian dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan	Semua usia
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan	Multipara Primipara
Usia kehamilan	Usia kehamilan dihitung dari HPHT hingga tanggal saat penelitian dilakukan	≥ 20 minggu