

Hubungan Penggunaan Kombinasi Antihipertensi Dengan Luaran Neonatal pada Pasien Preeklamsia

Adila Awaludin, Mochamad Herdi Nurzaman, Annisa dan Nita Herdianti

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan, Tasikmalaya, 46115, Indonesia

Korespondensi: Adila Awaludin

Email: adila.awaludin@unper.ac.id

Submitted : 20-11-2023, Revised : 17-12-2023, Accepted : 21-12-2023

ABSTRAK: Hipertensi selama kehamilan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi maternal. Preeklamsia merupakan komplikasi yang umumnya paling sering terjadi selama masa kehamilan. Komplikasi pada masa kehamilan berdampak pada pemburukan luaran neonatal. Manajemen terapi yang tepat pada pasien preeklamsia dihubungkan dengan luaran neonatal yang lebih baik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menggambarkan penggunaan antihipertensi pada pasien preeklamsia pada fasilitas kesehatan sekunder di Tasikmalaya dan menilai hubungan antara pemberian kombinasi antihipertensi dengan luaran neonatal yang dihasilkan. Penelitian ini merupakan studi multisenter menggunakan desain potong lintang secara retrospektif dari Juli 2018-Juni 2023. Selama periode penelitian didapat 88 pasien bersalin dengan diagnosa preeklamsia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metildopa, nifedipin, dan amlodipin merupakan antihipertensi yang digunakan pada populasi studi dimana kombinasi antihipertensi yang digunakan diantaranya adalah kombinasi amlodipin dengan metildopa atau nifedipin dengan metildopa. Pada populasi studi, metildopa merupakan antihipertensi yang paling sering digunakan. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan kombinasi antihipertensi dengan luaran neonatal. Namun, pasien dengan terapi kombinasi antihipertensi memiliki prevalensi lebih tinggi untuk luaran neonatal yang tidak diinginkan.

Kata kunci: antihipertensi; hipertensi; kehamilan; luaran neonatal; preeklamsia

ABSTRACT: Hypertension during pregnancy increases the risk of maternal complications. Preeclampsia is the most common complication that appears during pregnancy. Complications during pregnancy had a poor impact on neonatal outcomes. Appropriate therapy management in preeclampsia patients is suggested to improve neonatal outcomes. This study aimed to describe the use of antihypertensives in preeclampsia in Tasikmalaya and assess the association between the combination of antihypertensives with neonatal outcomes. This was a multi-center study with a cross-sectional design retrospectively from July 2018 to June 2023. In the study period, 88 maternal deliveries with preeclampsia met the inclusion and exclusion criteria. Methyldopa, nifedipine, and amlodipine were used in the study population whereas amlodipine with metildopa or nifedipine with metildopa were the option of antihypertensive combination. In the study population, metildopa was the most frequently used antihypertensive. The analysis results showed there was no association between using a combination of antihypertensives and neonatal outcomes. However, patients treated with combination antihypertensive had a higher prevalence of unfavorable neonatal outcomes.

Keywords: antihypertensive; hypertension; pregnancy; neonatal outcomes; preeclampsia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Terdapat berbagai risiko komplikasi yang mungkin terjadi selama masa kehamilan, namun preeklamsia merupakan komplikasi yang umumnya paling sering terjadi selama kehamilan [1]. Preeklamsia merupakan salah satu komplikasi kehamilan akibat adanya disfungsi plasenta melalui mekanisme inflamasi sistemik yang terjadi pada 2-15% ibu hamil [2,3]. Preeklamsia ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah (sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg) yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu dan disertai gangguan pemberat lainnya [4]. Gangguan pemberat lain yang muncul diantaranya adalah proteinuria, trombositopenia, gangguan ginjal, gangguan fungsi hati, edema paru, atau sakit kepala yang berat [4]. Besarnya peningkatan darah selama kehamilan berhubungan dengan risiko komplikasi pada maternal [3]. Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Tasikmalaya pada tahun 2021 komplikasi selama masa kehamilan terjadi pada 20% maternal [5]. Komplikasi yang terjadi selama masa kehamilan berdampak pada pemburukan luaran neonatal [6].

Preeklamsia meningkatkan morbiditas dan mortalitas neonatal. Bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan preeklamsia berisiko mengalami kelahiran prematur [7]. Studi menunjukkan bahwa kelahiran prematur berhubungan dengan berat badan lahir rendah dan risiko kematian neonatal akibat kondisi hipertensi dan preeklamsia pada maternal [8,9]. Adapun bayi dengan BBLR (Berat Badan Lahir Rendah) cenderung mengalami insiden sepsis yang tinggi akibat terjadinya *bronchopulmonarydysplasia* [10]. Berbagai gejala yang timbul pada preeklamsia hanya dapat dihentikan melalui proses persalinan [3]. Meskipun demikian, luaran neonatal dapat diperbaiki melalui pengelolaan terapi yang tepat [11,12]. Pengelolaan terapi yang dapat diberikan pada pasien preeklamsia salah satunya adalah manajemen ekspektatif. Manajemen ekspektatif dilakukan untuk pasien dengan usia kehamilan <37 tanpa faktor pemberat [13]. Manajemen ekspektatif

bertujuan untuk memperbaiki kondisi maternal sehingga diharapkan dapat memperpanjang usia kehamilan agar luaran neonatal yang dihasilkan dapat lebih baik [4].

Sebuah studi menunjukkan bahwa manajemen ekspektatif pada pasien preeklamsia dapat menurunkan morbiditas neonatal [14]. Pemberian obat antihipertensi merupakan salah satu rangkaian manajemen ekspektatif untuk pasien preeklamsia dengan hipertensi berat (sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg) [4]. Sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi pada maternal dapat memperbaiki luaran neonatal [15]. Studi kajian pustaka yang sebelumnya telah dilakukan menunjukkan adanya perbedaan efektivitas beberapa obat antihipertensi dibandingkan antihipertensi lainnya [16]. Obat antihipertensi yang dapat digunakan pada pasien preeklamsia diantaranya adalah IV (intravena)urapidil, IV dihidralazin, IV urapidil, IV nikardipin, oral metildopa, oral isradipin, oral nifedipin, dan oral labetalol [16].

Studi meta-analisis menunjukkan penggunaan oral nifedipin pada pasien preeklamsia memberikan keberhasilan terapi yang lebih tinggi dibanding antihipertensi lainnya [17]. Studi lainnya menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi antihipertensi tidak memberikan luaran neonatal yang lebih baik dibanding penggunaan antihipertensi tunggal [18,19]. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia pada fasilitas kesehatan sekunder di Tasikmalaya dan menganalisis hubungannya dengan luaran neonatal yang dihasilkan. Penelitian dapat berkontribusi dalam menggambarkan hasil luaran neonatal dari penggunaan terapi antihipertensi pada pasien preeklamsia di Tasikmalaya.

2. Metode

2.1. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Penelitian

dilakukan secara multisenter di Rumah Sakit (RS) Prasetya Bunda dan Rumah Sakit Jasa Kartini dimana kedua RS tersebut merupakan fasilitas kesehatan sekunder yang ada di Kota Tasikmalaya. Data penelitian diperoleh secara retrospektif melalui rekam medis pasien di Instalasi Rekam Medis dari Juli 2018-Juni 2023.

Data rekam medis yang diambil meliputi demografi pasien, data kehamilan pasien, terapi antihipertensi yang diberikan, dan luaran neonatal. Indeks Masa Tubuh (IMT) dinilai berdasarkan kondisi pasien ketika pertama kali datang ke rumah sakit dengan diagnosis preeklamsia. Seluruh resep dengan kategori antihipertensi tunggal maupun dikombinasi dilibatkan dalam penelitian.

2.2. Sampel penelitian

Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosa preeklamsia pada fasilitas kesehatan sekunder di Tasikmalaya. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan hipertensi berat yang menerima terapi antihipertensi selama masa kehamilan dan melakukan persalinan di RS Prasetya Bunda atau RS Jasa Kartini Tasikmalaya. Pasien dengan kehamilan ganda, memiliki penyakit penyerta, atau data yang tidak lengkap/hilang dieksklusi dari penelitian.

2.3. Analisis data

Analisis deskriptif dilakukan untuk menggambarkan karakteristik pasien dan profil penggunaan antihipertensi dalam bentuk kategorikal. Distribusi frekuensi disajikan dalam bentuk grafik histogram untuk menggambarkan prevalensi tertinggi. Analisis bivariat menggunakan Uji *Chi-square* untuk mengetahui hubungan penggunaan antihipertensi dengan luaran neonatal. Pengujian statistik menggunakan SPSS 23.0 dimana nilai p -value < 0.05 dinilai signifikan secara statistik.

2.4. Etik penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK)

Universitas Bhakti Tunas Husada Tasikmalaya dengan nomor 250/E.01/KEPK-BTH/IX/2023.

3. Hasil dan pembahasan

Pada penelitian ini terdapat 224 pasien dengan diagnosa preeklamsia. Sebanyak 136 pasien dikeluarkan dari penelitian karena tidak memenuhi kriteria inklusi atau termasuk kriteria eksklusi. Jumlah akhir pasien yang disertakan dalam penelitian ini adalah 88 pasien. Karakteristik populasi studi digambarkan pada Tabel 1 untuk melihat sebaran karakteristik maternal yang diikuti sertakan dalam penelitian ini.

Berdasarkan data karakteristik maternal diketahui mayoritas usia berada pada rentang 20-35 tahun (68,2%). Usia 20-35 tahun diketahui merupakan usia ideal untuk menjalani kehamilan [20]. Pada sebuah studi menunjukkan bahwa maternal dengan usia lebih dari 35 tahun secara signifikan berhubungan dengan kejadian preeklamsia [21]. Adapun untuk status pekerjaan, ibu yang tidak bekerja cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi (76,1%). Meskipun demikian, sebuah studi menunjukkan bahwa status pekerjaan tidak berhubungan dengan kejadian preeklamsia [22].

Pasien mayoritas melakukan pembayaran pelayanan kesehatan menggunakan JKN (Jaminan Kesehatan Nasional) (73,9%), diikuti oleh pembayaran secara mandiri (22,7%), dan menggunakan asuransi lain (3,4%). Pada penelitian ini hanya 27,3% maternal yang termasuk ke dalam kategori primigravida. Adapun berdasarkan kategori paritas, multipara merupakan kategori paritas dengan jumlah yang paling banyak yaitu 72,7%. Karakteristik maternal menunjukkan hanya terdapat 26,1% pasien dengan riwayat hipertensi. Meskipun perbedaan prevalensi pada kategori gravida, paritas dan riwayat hipertensi cukup nyata pada penelitian ini namun suatu studi menunjukkan bahwa variabel tersebut tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian preeklamsia [23].

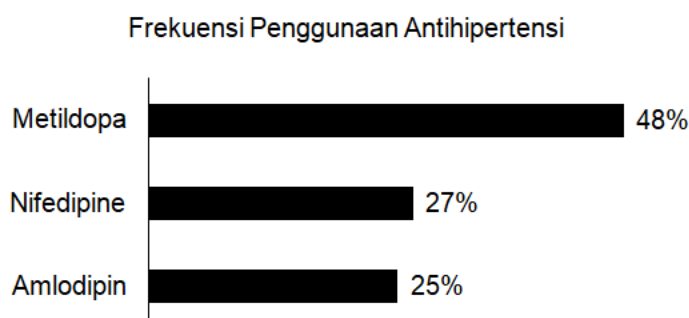
Pasien dengan IMT (Indeks Masa Tubuh) yang normal hanya ditemukan pada 51,1% pasien

Tabel 1. Karakteristik maternal (n=88)

Karakteristik	n	%
Usia-tahun		
<20	1	1,1
20-35	60	68,2
>35	27	30,7
Status pekerjaan		
Tidak bekerja	67	76,1
Bekerja	21	23,9
Cara bayar		
Mandiri	20	22,7
JKN	65	73,9
Asuransi lain	3	3,4
Kategori gravida		
Primigravida	24	27,3
Multigravida	64	72,7
Kategori paritas		
Nullipara	27	30,7
Primipara	27	30,7
Multipara	34	72,7
Riwayat abortus		
Tidak	65	73,9
Ya	23	26,1
Kategori IMT-kg/m ²		
Normal	45	51,1
Underweight	2	2,3
Overweight	11	12,5
Obesitas	30	34,1

Tabel 2. Kategori terapi antihipertensi

Penggunaan antihipertensi	Kategori penggunaan obat selama kehamilan	n	%
<i>Terapi tunggal (n=45)</i>			
<i>Nifedipin</i>	C	10	11,4
<i>Metildopa</i>	B	20	22,7
<i>Amlodipin</i>	C	15	17
<i>Terapi kombinasi (n=43)</i>			
<i>Amlodipin + Metildopa</i>		18	20,5
<i>Nifedipin + Metildopa</i>		25	28,4

**Gambar 1.** Frekuensi penggunaan obat antihipertensi pada populasi studi

sedangkan 48,9% pasien lainnya termasuk ke dalam kategori yang tidak normal (*underweight*, *overweight*, atau obesitas). Sebuah studi menunjukkan pasien dengan berat badan berlebih dan obesitas memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian preeklamsia berat [21]. Beberapa gangguan metabolik dikaitkan sebagai penyebab hubungan antara obesitas dengan preeklamsia karena adanya gangguan sintesis nitrit oksida, peningkatan kadar leptin, atau status pro-inflamasi [24]. Adanya peningkatan IMT dihubungkan dengan tingginya jaringan adiposa viseral sehingga memicu munculnya gangguan kardiovaskular dan metabolik [25].

Berdasarkan tinjauan literatur yang sebelumnya telah dilakukan, terdapat beberapa antihipertensi yang biasa digunakan selama kehamilan diantaranya IV urapidil, IV dihidralazin, IV nifedipin, oral metildopa, oral isradipin, oral nifedipin, dan oral labetalol [16]. Adapun pada populasi studi di penelitian ini antihipertensi yang digunakan diantaranya adalah nifedipin, metildopa dan amlodipin sesuai pada Gambar 1 dan Tabel 2. Pada terapi tunggal antihipertensi metildopa merupakan obat yang paling banyak digunakan (22,7%). Metildopa bekerja di sistem saraf pusat melalui mekanisme agonis reseptor alfa dimana obat ini merupakan obat antihipertensi paling aman untuk ibu hamil [13]. Berdasarkan studi meta-analisis diketahui penggunaan metildopa selama kehamilan relatif lebih efektif dalam mengontrol tekanan darah dan tingkat efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan nifedipin [17].

Selain dalam bentuk terapi tunggal, pada populasi studi dalam penelitian ini, penggunaan antihipertensi secara kombinasi diberikan kepada pasien. Terdapat dua jenis terapi kombinasi yang digunakan yaitu kombinasi antara amlodipin dengan metildopa dan nifedipin dengan metildopa dimana kombinasi kedua obat ini paling banyak digunakan (28,4%). Sebuah hasil studi menunjukkan terapi kombinasi nifedipin dan metildopa menghasilkan penurunan tekanan darah diastolik yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal dengan

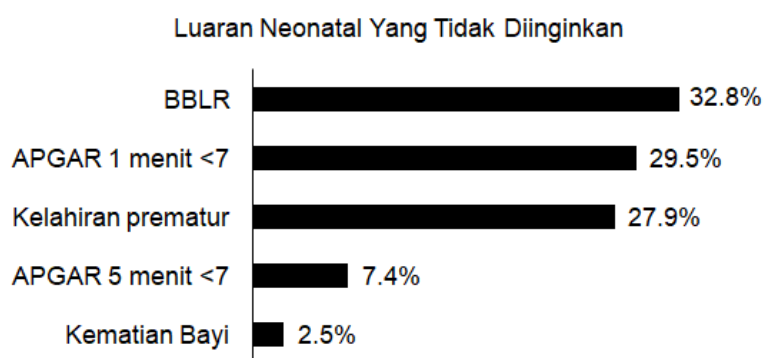
metildopa dosis tinggi [26]. Meskipun demikian, pasien dengan terapi kombinasi antihipertensi biasanya merupakan pasien dengan gangguan hipertensi berat yang tidak terkontrol, sehingga cenderung menghasilkan luaran persalinan yang merugikan. Pasien dengan terapi kombinasi antihipertensi cenderung memiliki prevalensi komplikasi neonatal yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan terapi tunggal antihipertensi [19].

Pada studi lain terkait penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia diketahui bahwa nifedipin merupakan antihipertensi paling banyak digunakan, sedangkan pada penelitian ini metildopa menjadi antihipertensi dengan frekuensi penggunaan terbanyak (48%)[27–29]. Metildopa merupakan antihipertensi yang paling aman bagi ibu hamil di banding obat antihipertensi lainnya dan merupakan lini pertama yang direkomendasikan sehingga cenderung lebih sering digunakan selama kehamilan [30]. Selain itu, dalam Formularium Nasional metildopa merupakan satu satunya antihipertensi dengan sub kelas terapi sebagai antihipertensi selama kehamilan [31].

Selain metildopa, antihipertensi golongan *calcium channel blocker* seperti amlodipin dan nifedipin menjadi obat lain yang digunakan pada populasi studi dengan frekuensi penggunaan yang hampir sama, dimana nifedipin sedikit lebih sering digunakan. Nifedipin merupakan salah satu lini pertama antihipertensi yang direkomendasikan, dimana nifedipine juga berperan sebagai agentokolitik selama kehamilan sehingga penggunaannya lebih luas dibanding amlodipin [32,33]. Dalam suatu studi menunjukkan bahwa amlodipin cenderung lebih jarang digunakan selama masa kehamilan [27–29]. Hasil studi tentang penggunaan amlodipin menunjukkan bahwa amlodipin tidak memberikan perbedaan luaran persalinan dibandingkan dengan penggunaan antihipertensi lainnya ataupun tanpa antihipertensi [34]. Hasil dari studi meta-analisis menunjukkan bahwa amlodipin memiliki efektivitas yang lebih baik dalam mengontrol tekanan darah selama

Tabel 3. Hubungan penggunaan antihipertensi dengan luaran neonatal

Luaran neonatal	Terapi tunggal (n=45)	Terapi kombinasi (n=43)	p-value
APGAR 1 menit			
≥7	27	25	0,86
<7	18	18	
APGAR 5 menit			
≥7	40	39	1
<7	5	4	
Usia Kelahiran			
Aterm	32	22	0,055
Prematur	13	21	
Berat Badan Bayi			
≥2500	29	19	0,056
<2500	16	24	
Kondisi Bayi			
Hidup	44	41	0,53
Meninggal	1	2	

**Gambar 2.** Total frekuensi luaran neonatal yang tidak diinginkan

masa kehamilan dibandingkan dengan nifedipin. Penggunaan amlodipin terbukti memiliki risiko efek samping yang lebih rendah meskipun luaran persalinan yang dihasilkan tidak berbeda signifikan bila dibandingkan dengan penggunaan nifedipin [35].

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara penggunaan kombinasi antihipertensi pada seluruh variabel luaran neonatal yang diujikan. Adapun pada penelitian lain kelompok pasien dengan kombinasi antihipertensi cenderung memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk terjadi pemburukan luaran neonatal dimana hal ini secara signifikan memiliki hubungan dengan kejadian berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur [19]. Ber-

dasarkan hasil analisis pada penelitian ini kelompok pasien dengan terapi kombinasi antihipertensi memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk terjadinya berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur dibandingkan dengan kelompok dengan terapi antihipertensi tunggal, namun perbedaan yang dihasilkan tidak signifikan. Terapi tunggal diberikan kepada pasien dengan tekanan darah yang terkontrol, sehingga relatif menghasilkan luaran neonatal yang lebih baik [21]. Studi lain mengenai penggunaan terapi antihipertensi selama kehamilan menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang dihasilkan oleh terapi kombinasi antihipertensi tidak memberikan perbedaan dengan ketika diberikan secara tunggal [36]. Pada pemberian terapi antihipertensi secara tunggal

ataupun kombinasi keduanya dapat menurunkan tekanan darah yang signifikan [36].

Pada penelitian ini BBLR, skor APGAR pada menit ke-1 yang rendah, dan kelahiran prematur merupakan luaran neonatal yang paling banyak terjadi pada populasi studi sesuai tabel 3 dan Gambar 2. Pada hasil studi lain menunjukkan bahwa preeklamsia secara signifikan memiliki prevalensi yang lebih tinggi untuk terjadinya kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah dibanding gangguan hipertensi selama kehamilan lainnya [37]. Berdasarkan grafik yang terbentuk pemburukan luaran neonatal mayoritas mungkin disebabkan karena kelahiran prematur yang tinggi, sehingga menghasilkan berat lahir yang rendah dan mengakibatkan nilai APGAR pada menit ke-1 kurang dari 7. Adapun untuk kasus kematian bayi hanya terjadi pada 2,5% kasus preeklamsia.

Gambaran penggunaan antihipertensi dan luaran neonatal yang dihasilkan menjadi batasan penelitian ini. Berdasarkan hal tersebut penelitian ini masih dapat dikembangkan untuk melihat hubungan penggunaan antihipertensi dengan luaran maternal dan efektivitas terapi antihipertensi terhadap penurunan tekanan darah yang dihasilkan. Selain itu, desain studi *case-control* dapat dilakukan sehingga kesimpulan yang dihasilkan dapat lebih objektif. Meskipun pada penelitian masih terdapat keterbatasan namun data yang disajikan dalam penelitian ini merupakan data selama 5 tahun dan dilakukan pada dua fasilitas kesehatan yang berbeda sehingga diharapkan kesimpulan yang dihasilkan mampu mendeskripsikan fenomena secara lebih nyata.

4. Kesimpulan

Terdapat dua jenis terapi antihipertensi yang diberikan, yaitu terapi tunggal dan terapi kombinasi dua antihipertensi. Obat antihipertensi yang digunakan dalam terapi tunggal adalah nifedipin, metildopa atau amlodipin. Terapi kombinasi yang diberikan berupa kombinasi nifedipin de-

ngan metildopa atau amlodipin dengan metildopa. Metildopa merupakan antihipertensi dengan frekuensi penggunaan terbanyak (48%), diikuti nifedipin (27%), dan amlodipin (25%). Hasil analisis menunjukkan terapi kombinasi antihipertensi tidak menunjukkan hubungan dengan luaran neonatal yang dihasilkan.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Perjuangan Tasikmalaya yang telah mendukung penelitian ini melalui dana hibah penelitian sehingga penelitian ini dapat terselesaikan (Nomor: 15/KP/LP2M/UP/08/2023).

Daftar pustaka

1. Sultana M, Akhter QS, Ahmad R, Akter T. Evaluation of RBC count and haemoglobin concentration in newborn of mother with and without preeclampsia. *Sch J App Med Sci.* 2022;10(12):2124–30.
2. Obstetri P, Indonesia G, Kedokteran H, Maternal F. Pedoman nasional pelayanan kedokteran diagnosis dan tata laksana pre-eklamsia; 2016.
3. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4).
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for obstetrician–gynecologists: Gestational hypertension and preeclampsia. *ACOG Practice Bulletin.* 2020;135(6).
5. DinKes Kota Tasikmalaya. Jumlah dan persentase penanganan komplikasi kebidanan dan komplikasi neonatal tahun 2021. Tasikmalaya: Dinas Kesehatan; 2022 [<https://data.tasikmalayakota.go.id/dinas-kesehatan/jumlah-dan-persentase-penanganan-komplikasi-kebidanan-dan-komplikasi-neonatal-tahun-2021/>][Diakses tanggal 18 Juni 2023]
6. Mcnestry C, Killeen SL, Crowley RK, Mcauliffe

- FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(5):523–31.
7. Das S, Maharjan R, Bajracharya R, Shrestha R, Karki S, Das R, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational hypertension and pre-eclampsia at Paropakar Maternity and Women's Hospital, Nepal: A retrospective study. *PLoS One.* 2023;18(6):e0286287.
 8. Wahyuli R, Norhapifah H, Meihartati T. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian berat badan lahir rendah di RSUDDr. Abdul Rivai Kabupaten Berau. *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* 2023;11(1):23-39.
 9. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Wang L, Rosner B, Stuart JJ, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of premature mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(10):1302–12.
 10. Zhonghua EKZZ. A multicenter study collaborative group for evaluation of outcomes in very low birth weight infants. *Chinese J Pediatr.* 2023;3(61).
 11. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1181–90.
 12. Salama M, Rezk M, Gaber W, Hamza H, Marawan H, Gamal A, et al. Methyldopa versus Nifedipine or no medication for treatment of chronic hypertension during pregnancy: A multicenter randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:54-58.
 13. POGI. PNPk Diagnosis dan Tatalaksana Pre-eclampsia. 2016;1–48.
 14. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5(10):1–39.
 15. Husna N, Melinda C, Sugita RD, Anggraeni R. Studi faktor resiko, pola pengobatan, dan luaran klinis pasien preeklampsia di RSUD Sleman Yogyakarta. *J Sains Farm Klin.* 2023;9(sup):196.
 16. Awaludin A, Rahayu C, Zakiyah N. Penggunaan anti-hipertensi sebagai terapi untuk hipertensi selama kehamilan: Telaah pustaka sistematis. *Journal of Pharmacopolium.* 2021;4.
 17. Awaludin A, Rahayu C, Daud NAA, Zakiyah N. Anti-hypertensive medications for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare.* 2022;10.
 18. Allen SE, Tita A, Anderson S, Biggio JR, Harper DLM. Is use of multiple antihypertensive agents to achieve blood pressure control associated with adverse pregnancy outcomes?. *J Perinatol.* 2017;37(4):340–4.
 19. Al Ismaili AK, Al-Duqhaishi T, Al Rajaibi H, Al Waili K, Al Rasadi K, Nadar SK, et al. Antihypertensive drugs and perinatal outcomes in hypertensive women attending a specialized tertiary hospital. *Oman Med J.* 2022;37(2).
 20. Kemenkes RI. Merencanakan kehamilan sehat. Jakarta:Kementrian Kesehatan Republik Indonesia;2021:1–37.
 21. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Pre-eclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):1–14.
 22. Khayati YN, Veftisia V. Hubungan stress dan pekerjaan dengan preeklampsia di wilayah Kabupaten Semarang. *Indones J Midwifery.* 2018;1(1).
 23. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Trisha A Das, et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep.* 2021;1–9.
 24. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):5–12.
 25. Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G, Höglund J, Wadelius C, Ek WE, et al. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med.* 2019;25(9):1390–5.
 26. Malik BA, Momina SB, Ashraf T. Comparison between methyldopa and combination of methyldopa and nifedipine in terms of mean change in blood pressure in pregnancy induced hypertension. *Pakistan J Med Heal Sci.* 2021;15(7):1703–5.
 27. Maisarah RH. Evaluasi penggunaan obat anti-hipertensi pada pasien ibu hamil dengan pre-

- eklamsia di Rsud Abdul Wahab Sjahrani Samarinda periode Januari-Desember 2020. *J Ilm Kesehatan*. 2020;(1):19–28.
28. Julaeha E, Amal S, Arfania M. Profil peresepan obat antihipertensi dan interaksi obat pada pasien pre-eklamsia di RS X Karawang. *J Buana Farma*. 2021;1(4):29–35.
29. Dewi NMRK. Pola pengobatan antihipertensi pada pasien preeklamsia di Rumah Sakit Harapan Bunda. *J Sos Sains*. 2021;1(7):637–44.
30. Drambarean B, Mastalerz J, Wendt L, Toth-Manikowski S. Pharmacotherapy considerations in pregnant patients on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2023;27(3):212–23.
31. Kemenkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/1970/2022 tentang Perubahan Atas Keputusan Menteri Kesehatan Nomor Hk.01.07/Menkes/6485/2021 tentang Formularium Nasional Vol. 2021: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
32. PERKI. Panduan tatalaksana penyakit kardiovaskular pada kehamilan I. Jakarta: PERKI; 2021.
33. Kiyak H, Korkmaz N, Caypinar SS, Acar Z, Aydin AA, Ustun B, et al. The relationship between Nifedipine and postpartum blood loss in patients with preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2023;50(11).
34. Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M, et al. Safety of Amlodipine in early pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15).
35. Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(6):1891–900.
36. Velusamy S. Comparison of treatment outcome of antihypertensive drugs in the management of pregnancy induced hypertension. 2017;9(3):49–51.
37. Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, Yang Z, Teng Y, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and risks of adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study of 2368 patients. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):65–73.