

Narrative Review: Efektivitas Kombinasi Nifedipin dan Magnesium Sulfat dalam Tatalaksana Preeklamsia

Narrative Review: Efficacy of Combined Nifedipine and Magnesium Sulfate in The Treatment of Pre-Eclampsia

Wahda Aqiedaty¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Mustofa³

¹ Program Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nanang Munif Yasin | Email: nanangy@yahoo.com

Submitted: 02-12-2024

Revised: 23-01-2025

Accepted: 23-01-2025

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan kondisi kehamilan yang ditandai dengan adanya hipertensi yang muncul bersamaan dengan gangguan fungsi organ ibu dan/atau pertumbuhan janin yang terhambat. Penyakit ini masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada ibu dan bayi. Seiring dengan berkembangnya pemahaman mengenai mekanisme penyakit ini, peluang untuk mengembangkan terapi baru yang tidak hanya menggunakan antihipertensi tetapi juga melindungi pembuluh darah ibu mulai terbuka. Tujuan penelitian ini ialah untuk melihat efektivitas kombinasi terapi nifedipin dan magnesium sulfat pada pasien preeklamsia. Penelitian berupa narrative review yang dilakukan dengan menentukan kata kunci, kriteria inklusi dan eksklusi, penyaringan data dan analisis hasil. Pencarian literature dilakukan melalui tiga database elektronik yaitu *Pubmed*, *Cochrane*, dan *Google Scholar*. Berdasarkan review yang dilakukan, kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat sebagai tatalaksana preeklamsia memberikan hasil yang secara signifikan lebih efektif dalam mengontrol atau menurunkan tekanan darah, memperbaiki biomarker fungsi endotel dan mengurangi disfungsi vaskular dengan memperbaiki koagulasi darah, mengoptimalkan perfusi darah serta mengurangi stres oksidatif. Kombinasi terapi ini juga menurunkan resiko komplikasi kehamilan seperti pendarahan postpartum, abrupsio plasenta dan gangguan pernafasan pada neonatus.

Kata kunci: magnesium sulfate; nifedipine; kombinasi; preeklamsia

ABSTRACT

Pre-eclampsia is a condition of pregnancy characterised by hypertension associated with impaired maternal organ function and/or stunted fetal growth. It remains one of the leading causes maternal and infant morbidity and mortality. As the understanding of mechanisms of this disease grows, the opportunity is opening up to develop new therapies that not only use antihypertensive drugs but also protect the mother's blood vessel. The aim of this trial was to test the effectiveness of combined nifedipine and magnesium sulfate therapy in pre-eclampsia patient. The study took the form of a narrative review, which was carried out by identifying keyword, setting inclusion and exclusion criteria, filtering the data and analysis the result. The literature search was conducted using three electronic databases: *Pubmed*, *Cochrane*, and *Google Scholar*. Based on the review conducted, the combination of nifedipine and magnesium sulfate as a treatment for pre-eclampsia provides results that are significantly more effective in controlling or reducing blood pressure, improving biomarkers of endothelial function and reducing vascular disfunction by improving blood coagulation, optimising blood perfusion and reducing stress oxidative. This combination therapy also reduces the risk of pregnancy complication such as postpartum haemorrhage, placental abruption and neonatal respiratory disease.

Keyword: magnesium sulfate, nifedipine; combine; pre-eclampsia

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi medis yang paling umum terjadi selama masa kehamilan dan merupakan faktor utama yang berkontribusi hingga 10% pada angka morbiditas dan mortalitas pada ibu maupun bayi di seluruh dunia. Selama masa kehamilan, hipertensi umumnya didiagnosis Ketika tekanan darah mencapai ≥ 140 mmHg dan/atau ≥ 90 mmHg pada dua kali pemeriksaan terpisah dengan jarak minimal enam jam. Preeklamsia merupakan hipertensi yang muncul pada usia kehamilan 20 minggu dan disertai dengan gangguan fungsi organ lain (World Health Organization, 2021). Menurut *ASEAN Statistical Yearbook 2022*, rasio kematian ibu di Indonesia masuk kedalam peringkat tiga besar di ASEAN. Tingginya angka kematian ibu masih menjadi tantangan utama dalam bidang Kesehatan di Indonesia dan merupakan indikator penting dari kualitas pelayanan Kesehatan selama masa kehamilan dan pasca-persalinan. Hipertensi yang terjadi selama masa kehamilan menjadi penyebab kematian ibu kedua kedua sebesar berkisar 25%. WHO mencatat kasus preeklamsia di negara berkembang tujuh kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju dengan prevalensi 1,8% hingga 18%. Di Indonesia, Insiden preeklamsia mencapai 128.273 kasus dengan prevalensi sekitar 5,3% (Menteri Kesehatan RI, 2017).

Menurut *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* tahun 2023, wanita dengan riwayat hipertensi pada kehamilan sebelumnya atau dengan riwayat penyakit penyerta lain seperti gagal ginjal, hipertensi kronis, diabetes mellitus, serta penyakit autoimun akan beresiko tinggi mengalami preeklamsia. Selain itu, usia wanita hamil diatas 40 tahun, riwayat preeklamsia dari keluarga, obesitas dengan massa index tubuh lebih dari 35 kg/m^2 , nullipara maupun multipara dengan jarak kehamilan lebih dari 10 tahun dari kehamilan sebelumnya serta kehamilan gemelli menjadi faktor resiko preeklamsia (NICE, 2023). Dalam suatu tinjauan sistematis dan meta analisis ditemukan bahwa pasien dengan riwayat preeklamsia memiliki peningkatan resiko kejadian gagal jantung 4 kali lipat dan peningkatan resiko penyakit jantung koroner, stroke serta kematian akibat penyakit jantung koroner 2 kali lipat yang disebabkan oleh adanya perubahan struktural dan fungsional pada jantung yang terjadi selamam preeklamsia (Wu et al., 2017).

Komplikasi pada ibu hamil seperti eklamsia dan sindroma HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzyme and Low Platelet*) dapat terjadi akibat preeklamsia yang tidak ditangani dengan benar. Tidak hanya pada ibu, hal tersebut juga dapat berdampak pada janin berupa kelahiran prematur, bobot bayi lahir rendah, pertumbuhan janin terhambat ataupun kematian pada janin (Brown et al., 2018). Penanganan preeklamsia yang tepat dan segera perlu dilakukan untuk mencegah perkembangan lebih lanjut yang memiliki resiko lebih tinggi terhadap keselamatan ibu dan janin. Nifedipine oral merupakan salah satu pengobatan utama dalam tatalaksana preeklamsia berat. Nifedipine memiliki onset yang sama atau lebih baik untuk menargetkan tekanan darah daripada labetalol IV tanpa adanya resiko ionotropik negatif. Dalam penanganan preeklamsia berat, tenaga medis tidak hanya fokus pada pengendalian tekanan darah yang merupakan prioritas utama dalam penanganan preeklamsia berat, namun penanganan akut juga membutuhkan evaluasi dan pencegahan kejang yang dapat berkembang menjadi eklamsia. Magnesium sulfat menjadi pilihan terapi yang paling efektif dan tepat untuk pencegahan serta pengobatan eklamsia (Cox et al., 2019).

Saat ini, dalam pengobatan klinis, penggunaan nifedipine dan magnesium sulfat menjadi strategi utama dalam tatalaksana preeklamsia. Nifedipin, *calcium channel blocker*, bekerja dengan menghalangi masuknya kalsium ke dalam sel otot polos miokardium dan pembuluh darah. Magnesium sulfat, yang memiliki indikasi utama sebagai profilaksis kejang dapat melebarkan pembuluh darah. Pengobatan kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat dapat menurunkan tekanan darah yang tinggi pasien preeklamsia, dengan adanya penurunan tingkat kejadian komplikasi dan peningkatan efikasi (Wang et al., 2019). Tujuan penelusuran ini untuk mengetahui efektivitas dari pemberian terapi nifedipin dan magnesium sulfat pada pasien preeklamsia berat.

METODE

Penulisan literatur review melalui beberapa database penelusuran literatur yaitu Pubmed, Google Scholar dan Cohchrane. Penelusuran literatur ini menggunakan kata kunci spesifik yaitu "Effectivity" AND "magnesium sulfate" AND "nifedipine" AND "combined" AND "pregnancy induced hypertension" OR "preeclampsia" NOT "aspirin". Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah literatur yang terbit dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014-2024), penelitian berupa *randomized control*

trial (RCT) ataupun kohort dan literatur yang digunakan dalam penulisan literatur review ini memenuhi kriteria yang telah ditetapkan yaitu 1) literatur melibatkan subjek ibu hamil dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau diastolik ≥ 90 mmHg, hasil laboratorium proteinuria positif, dan subjek diberikan terapi nifedipine dan / atau magnesium sulfat; 2) literatur melaporkan adanya efektivitas dari pemberian terapi; 3) literatur dengan publikasi asli berbahasa inggris. Kriteria eksklusi dari penelitian ini yaitu literature yang sama dari database yang berbeda dan literatur dalam bentuk *narrative review*, *systematic review*, dan *meta-analysis*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

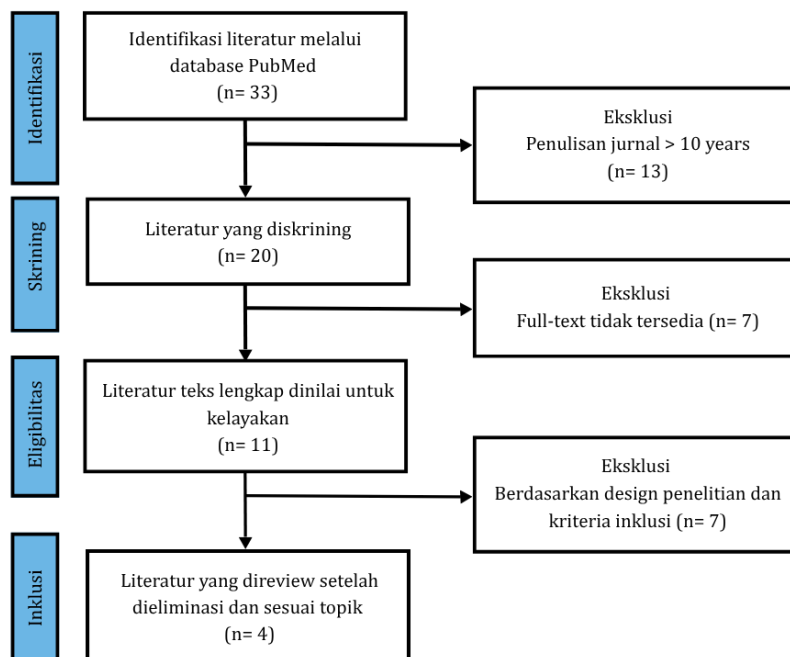
Berdasarkan penelusuran literatur yang dilakukan, literatur yang diperoleh kemudian dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak pada literatur serta kriteria inklusi dan eksklusi dari literatur yang akan digunakan. Dari proses tersebut, terdapat empat penelitian yang sesuai dengan kriteria. Peneliti menggunakan diagram alir PRISMA sebagai pedoman untuk proses pemilihan literatur (gambar 1). Metode dan hasil utama dari setiap penelitian tertera dalam tabel I.

DISKUSI

Manajemen utama yang diberikan pada pasien preeklamsia ialah antihipertensi. Penanganan hipertensi sangatlah penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas ibu serta janin khususnya dalam kondisi hipertensi berat. Namun, target tekanan darah perlu dipertimbangkan bersama dengan resiko gangguan akut yang dapat terjadi pada janin dalam situasi darurat seperti penurunan mendadak dari hipertensi ekstrem dan pembatasan pertumbuhan janin yang dapat terjadi akibat pengendalian tekanan darah ibu yang terlalu ketat. Nifedipine menjadi pilihan antihipertensi utama yang umum digunakan selama masa kehamilan dalam penanganan preeklamsia berat. Tidak hanya berfokus pada tekanan darah, penanganan akut untuk mencegah terjadinya kejang (eklamsia). Magnesium sulfat merupakan pilihan satu-satunya dalam pencegahan serta penanganan eklamsia pada pasien preeklamsia berat (Cox et al., 2019). Vasospasme pada preeklamsia diduga disebabkan oleh disfungsi endotel. Magnesium sulfat merupakan vasodilator kuat dapat meningkatkan prostasiklin vasodilator endotel sehingga menyebabkan relaksasi berbagai pembuluh darah termasuk arteri besar, pembuluh darah kecil dan pembuluh darah uteroplasenta (Lu & Nightingale, 2000).

Wang et al (2019) melakukan penelitian untuk mengetahui efikasi terapi nifedipine dan magnesium sulfat pasien dengan hipertensi karena kehamilan terhadap tekanan darah, kadar *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *nitric oxide* (NO), *homocystein* (Hcy) dan *von Willebrand factor* (vWF). Kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat memberikan efek sinergis dengan penurunan tekanan darah yang signifikan serta perbaikan kadar biomarker serum seperti penurunan kadar PAPP-A, VEGF, Hcy, vWF dan peningkatan kadar NO. Pada penelitian ini menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara dua kelompok dimana kelompok pasien yang menerima kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin memiliki tingkat keberhasilan 92,5% jauh lebih tinggi dari kelompok pasien yang menerima magnesium sulfat yaitu 70,8% ($p < 0,05$). Penurunan tekanan darah sistolik rata-rata menurun dari $158,2 \pm 7,7$ mmHg menjadi $130,4 \pm 6,9$ mmHg pada kelompok kombinasi dan pada kelompok magnesium sulfat terjadi penurunan dari $158 \pm 8,0$ mmHg menjadi $144,3 \pm 6,5$ mmHg. Perbaikan kadar biomarker serum lebih besar pada kelompok kombinasi magnesium sulfat dan nifedipine dibandingkan kelompok magnesium sulfat saja ($p < 0,05$). Tingkat kejadian komplikasi kehamilan seperti pendarahan postpartum, inersia uteri, abrups plasenta, fetal distres dan asfiksia neonatus pada kelompok pasien yang mendapatkan magnesium sulfat lebih tinggi dari kelompok kombinasi magnesium sulfat dan nifedipin.

PAPP-A adalah glikoprotein yang diproduksi di plasenta dan disekresikan ke aliran darah ibu sebagai penanda yang digunakan untuk menunjukkan fungsi perfusi dan resistensi pembuluh darah. Penyebab potensial terjadinya preeklamsia seperti invasi trofoblas abnormal pada pembuluh darah rahim dan intoleransi imunologis antara jaringan fetoplasenta dan jaringan ibu diyakini dapat menurunkan kadar PAPP-A. Saat usia kehamilan 11-14 minggu, kadar PAPP-A menurun dan dapat memicu terjadinya preeklamsia, namun konsentrasi serum PAPP-A ibu akan meningkat segera setelah munculnya preeklamsia dan sedikit meningkat pada minggu ke 22+0 24+6 kehamilan.



Gambar 1. Proses pencarian dan pemilihan literatur (Diagram Alur PRISMA)

(Atis et al., 2012). Terdapat perbedaan bermakna terhadap kadar PAPP-A antara trimester kedua dan ketiga preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal dimana kadar PAPP-A lebih tinggi pada trimester kedua dan ketiga preeklamsia. Peningkatan kadar PAPP-A pada trimester kedua dan ketiga dikaitkan dengan peningkatan resiko preeklamsia (Simangunsong et al., 2024). Vasodilatasi Magnesium sulfat dan nifedipine secara tidak langsung dapat menurunkan kadar PAPP-A akibat adanya penurunan tekanan darah yang terlalu tajam yang dapat mengurangi perfusi ke plasenta sehingga mengganggu aktivitas trofoblas yang bertanggung jawab untuk memproduksi PAPP-A. Kadar Hcy yang tinggi dapat menjadi faktor resiko terjadinya disfungsi endotel dan gangguan pembuluh darah lainnya seperti halnya preeklamsia. Sel endotel yang rusak atau teraktivasi akan mengeluarkan zat yang dapat meningkatkan koagulasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap vasopresor. Disfungsi endotel akibat hiperhomosisteinemia terjadi melalui mekanisme toksik dan stress oksidatif langsung. Adanya perubahan vaskular yang disebabkan oleh Hcy serupa dengan yang terkait pada preeklamsia sehingga Hcy dapat menjadi salah satu penanda prediksi terjadinya preeklamsia (Maru et al., 2016). vWF juga merupakan penanda adanya cedera sel endotel vaskular yang dapat ditemukan di berbagai sel dan area plasenta (Parra-Cordero et al., 2011). VEGF dalam serum terlibat dalam pertumbuhan sel endotel vascular dan memelihara fungsi sel yang cedera yang berperan penting dalam perkembangan hipertensi selama kehamilan. Peningkatan VEGF menunjukkan adanya cedera dalam pembuluh darah dan sebagai indikator tambahan dalam diagnosis hipertensi selama kehamilan. Kombinasi terapi magnesium sulfat dan nifedipine memperbaiki kerusakan endotel dan meningkatkan efikasi (Wang et al., 2019). NO merupakan vasodilator kuat yang dihasilkan oleh sel endotel. Pada masa kehamilan, NO membantu mengatur system kardiovaskular akan tetapi pada ibu hamil yang mengalami hipertensi, produksi NO akan menurun (Veerbeek et al., 2015). Sehingga pemberian magnesium sulfat dan nifedipine dapat membantu meningkatkan kadar NO dalam serum dengan memperbaiki dilatasi pembuluh darah dan mengurangi tekanan darah.

Darah pasien dengan hipertensi yang diinduksi oleh kehamilan cenderung berada dalam kondisi hiperkoagulasi yang ditandai dengan rendahnya kadar prothrombin time (PT), thrombin time (TT) dan activated partial thromboplastin time (APTT) serta meningkatnya kadar fibrinogen (Fib) dibandingkan dengan kehamilan normal. Hal ini dapat mengganggu perfusi darah ke organ vital maupun plasenta. Adanya gangguan perfusi dapat meningkatkan produksi ROS menyebabkan stress oksidatif yang dapat merusak membran sel melalui peroksidasi lipid. Lipid Peroxide (LPO) dan

Tabel I. Ringkasan Literatur yang disertakan

Penulis	Metode	Peserta	Intervensi	Hasil
(Wang et al., 2019)	<i>Randomized control trial</i>	Pasien gestasional dengan tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg dan/atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg dan ditemukan respon positif pada deteksi protein urin	Kelompok yang mendapatkan magnesium sulfat (kontrol) dan kelompok yang mendapatkan kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat (perlakuan)	Pengobatan dengan kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat dapat menurunkan tekanan darah pasien serta kadar PAPP-A, VEGF, NO, Hcy dan vWF, meningkatkan kadar NO dalam serum sehingga terjadi penurunan tingkat kejadian komplikasi dan peningkatan efikasi.
(Xiang et al., 2020)	<i>Randomized control trial</i>	Pasien hamil dengan hipertensi setelah usia kehamilan 20 minggu dan memiliki manifestasi klinik seperti edema dan proteinurin.	Kelompok yang mendapatkan magnesium sulfat (kontrol) dan kelompok yang mendapatkan kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat (perlakuan)	Kombinasi terapi magnesium sulfat dan nifedipine memiliki efektivitas yang lebih signifikan dalam mengontrol tekanan darah, edema, protein urin dan proteksi ginjal.
(Yu & Zhou, 2022a)	<i>Randomized control trial</i>	Pasien dengan diagnosis hipertensi akibat kehamilan dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik ≥ 90 mmHg disertai proteinuria 0,3 g/24 jam atau protein urin positif.	Kelompok yang mendapatkan magnesium sulfat (kontrol) dan kelompok yang mendapatkan kombinasi nifedipine tablet dan magnesium sulfat (perlakuan).	Tablet nifedipine yang dikombinasikan dengan magnesium sulfat dapat menurunkan tekanan darah yang lebih signifikan serta meningkatkan fungsi pembekuan darah, mengurangi stres oksidatif, menyesuaikan kadar serum ET-1 dan NO dan meningkatkan efikasi klinis.
(Zhang et al., 2023)	<i>Cohort Retrospective</i>	Pasien dengan manifestasi klinik hipertensi, proteinuria dan edema setelah 20 minggu kehamilan, pasien dengan usai ≤ 40 tahun	Kelompok yang mendapatkan magnesium sulfat (kontrol) dan kelompok yang mendapatkan kombinasi terapi nifedipin dan magnesium sulfate (perlakuan)	Kombinasi terapi nifedipine dan magnesium sulfat memberikan efikasi klinis yang kuat dengan menurunkan tekanan darah dan luaran klinis pasca melahirkan yang merugikan serta dengan meningkatkan metabolisme glukosa dan lipid

Malondialdehyde (MDA) menjadi indikator penting kerusakan lipid yang menunjukkan tingkat keparahan stress oksidatif. Superoxide Dismutase (SOD), sebagai enzim antioksidan yang berperan untuk menetralisir ROS. Pada preeklamsia, aktivitas SOD sering menurun. Ketidakseimbangan

antara ROS dan SOD memperparah oksidatif dan berkontribusi pada disfungsi endotel serta komplikasi vaskular. Disfungsi endotel memicu pelepasan mediator proinflamasi dan vasokonstriktor seperti Endotelin-1 (ET-1) serta menghambat pelepasan NO. Terapi nifedipine dan magnesium sulfat pada kondisi tersebut dinilai efektif dalam mengurangi hiperkoagulabilitas, memperbaiki koagulasi dan menurunkan resiko komplikasi vaskular untuk mencegah thrombosis dan gangguan perfusi organ. Kombinasi terapi nifedipine dan magnesium sulfat menunjukkan hasil peningkatan kadar PT, TT, APTT, SOD, ET-1 dan penurunan kadar Fib dan NO yang lebih besar dari pasien yang mendapat terapi magnesium sulfat saja ($P < 0,05$). (Yu & Zhou, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Xiang et al (2020), nifedipine yang dikombinasikan dengan magnesium sulfat memiliki efektivitas yang secara signifikan jauh lebih baik dibandingkan dengan penggunaan magnesium sulfat saja yaitu 94,6% dan 83,1% secara berurutan dengan perbedaan signifikan secara statistik $p < 0,05$. Selain itu, pada kelompok kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat tekanan darah sistolik dan diastolik menurun lebih besar secara signifikan dengan penurunan tekanan sistolik 110,54 $\pm$ 10,42 menjadi 88,23 $\pm$ 6,54 dan tekanan diastolik dari 171,25 $\pm$ 15,55 mmHg menjadi 125,42 $\pm$ 10,57 mmHg pada kelompok kombinasi nifedipine dan magnesium sulfat sementara pada kelompok magnesium sulfat saja mengalami penurunan tekanan sistolik dari 111,55 $\pm$ 10,24 menjadi 99,87 $\pm$ 6,87 dan tekanan diastolik dari 170,26 $\pm$ 15,36 menjadi 139,58 $\pm$ 10,22. Kombinasi terapi ini juga lebih efektif dalam menurunkan viskositas plasma, kadar protein urin, serta memperbaiki kadar biomarker serum seperti kadar LIF (*Leukaemia Inhibitory Factor*) dan apelin serum. Karena adanya kerusakan endotel pada pasien preeklamsia, mengakibatkan peningkatan viskositas plasma secara signifikan. Hal ini berkaitan dengan penurunan deformabilitas serta peningkatan agregasi trombosit yang akan mengurangi kemampuan sel darah merah untuk mengalir melalui kapiler kecil. Hal tersebut dapat mengurangi aliran darah ke plasenta dan oksigenasi sehingga dapat menyebabkan retardasi perkembangan janin dan mempengaruhi sekresi sitokin seperti LIF yang terlibat dalam berbagai proses biologis termasuk regulasi sistem imun dan inflamasi (Thorburn et al., 1982). LIF secara normal mendukung implantasi dan perkembangan plasenta. Penurunan kadar LIF di area plasenta berkontribusi pada gangguan interaksi antara trofoblas dan endotel ibu yang dapat menyebabkan disfungsi endotel yang memperburuk hipertensi dan merusak sirkulasi uteroplasenta (Abdolalian et al., 2021). Indikator klinis lain dari kerusakan ataupun disfungsi endotel ialah terdapat protein dalam urin. Gangguan fungsi endotel glomerulus di ginjal meningkatkan permeabilitas glomerulus yang dapat menyebabkan protein bocor ke dalam urin. Protein urin meningkatkan beban vaskular yang memicu hipertensi dan meningkatkan resiko komplikasi kehamilan (Fishel Bartal et al., 2022).

Magnesium sulfat mampu menurunkan resistensi perifer total dan melawan vasospasme yang disebabkan oleh zat vasokonstriktor seperti ET-1 di berbagai pembuluh darah. Efek ini dapat menjelaskan mengapa Magnesium sulfat menunjukkan perbaikan tekanan darah tinggi, meredakan vasospasme pada pembuluh darah koroner, meningkatkan aliran darah dan memperbaiki fungsi endotel, dan juga dapat menghambat vasospasme serebral dan mencegah kejang pada pasien dengan preeklamsia berat (Korish, 2012). Antihipertensi seperti Nifedipin bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui kanal kalsium tipe L pada sel otot polos pembuluh darah. Proses ini menyebabkan relaksasi otot polos vaskular dan vasodilatasi, sehingga menurunkan resistensi perifer dan tekanan darah. Dibandingkan dengan verapamil dan diltiazem, nifedipin dan agen dihidropiridom lainnya lebih spesifik sebagai vasodilator dan memiliki efek yang lebih ringan pada fungsi jantung (Katzung, 2018). Nifedipine maupun magnesium sulfat juga menunjukkan efek positif terhadap metabolisme glukosa dan lipid yang dapat membantu mengurangi resiko komplikasi kardiovaskular jangka panjang yang sering terjadi setelah kehamilan dengan hipertensi. Agen antagonis kalsium dapat meningkatkan permeabilitas membran hepatosit dan glukosa, menghambat sekresi glukagon dan memperkuat penghambatan enzim dekomposisi glikogen dan enzim glukogenesis sehingga mampu meningkatkan metabolisme glukosa pasien. Nifedipine yang dikombinasikan dengan magnesium sulfat menunjukkan kadar glukosa darah puasa (GDP), total kolesterol (TC), trigliserida (TG), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) yang lebih rendah serta tingkat high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian magnesium sulfat (Zhang et al., 2023). Secara umum, magnesium merupakan kofaktor dalam banyak enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, termasuk mengatur jalur insulin.

Pada sebuah studi, magnesium sulfat menunjukkan bahwa infus magnesium sulfat pada pasien diabetes melitus yang menjalani operasi jantung mengakibatkan penurunan signifikan pada kadar glukosa dan kebutuhan insulin (Soliman & Nofal, 2019)

KESIMPULAN

Efektivitas nifedipine dan magnesium sulfat pada tatalaksana preeklamsia sedang-berat memberikan hasil yang efektif dalam menurunkan tekanan darah. Namun dengan kombinasi kedua obat tersebut memberikan hasil yang secara signifikan lebih efektif. Selain dalam hal kontrol tekanan darah, kedua obat tersebut dapat memperbaiki berbagai biomarker yang menunjukkan perbaikan fungsi endotel dan mengurangi disfungsi vaskular. Terapi ini juga menurunkan resiko komplikasi kehamilan seperti perdarahan postpartum, abrupsio plasenta dan gangguan pernafasan pada neonatus. Secara keseluruhan, nifedipine dan magnesium sulfat memperbaiki koagulasi darah, mengurangi stress oksidatif dan mengoptimalkan perfusi darah ke organ vital serta memberikan manfaat klinis yang lebih baik bagi ibu dan janin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdolalian, M., Ebrahimi, M., Aghamirzadeh, M., Eshraghi, N., Moghaddasi, M., & Eslamnik, P. (2021). The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: Molecular and cell signaling approach. *Journal of Molecular Histology*, 52(4), 635–642. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-09989-7>
- Atis, A., Aydin, Y., Basol, E., Kaleli, S., Turgay, F., & Goker, N. (2012). PAPP-A levels of late pregnancy in preeclampsia and HELLP syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1912-z>
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., Hall, D. R., Warren, C. E., Adoyi, G., & Ishaku, S. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*, 72(1), 24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
- Cox, A. G., Marshall, S. A., Palmer, K. R., & Wallace, E. M. (2019). Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(6), 701–712. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1570134>
- Fishel Bartal, M., Lindheimer, M. D., & Sibai, B. M. (2022). Proteinuria during pregnancy: Definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S819–S834. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.108>
- Katzung, B. G. (Ed.). (2018). *Basic & clinical pharmacology* (Fourteenth edition). McGraw-Hill Education.
- Korish, A. A. (2012). Magnesium sulfate therapy of preeclampsia: An old tool with new mechanism of action and prospect in management and prophylaxis. *Hypertension Research*, 35(10), 1005–1011. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.103>
- Lu, J. F., & Nightingale, C. H. (2000). Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: Pharmacokinetic principles. *Clinical Pharmacokinetics*, 38(4), 305–314. <https://doi.org/10.2165/00003088-200038040-00002>
- Maru, L., Verma, M., & Jinsiwale, N. (2016). Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension—A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 66(Suppl 1), 167. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>
- Menteri Kesehatan RI. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tatalaksana Preeklamsia*. Menteri Kesehatan RI.
- NICE. (2023). Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management. *Hypertension in Pregnancy*, NG133, 7.
- Parra-Cordero, M., Bosco, C., González, J., Gutiérrez, R., Barja, P., & Rodrigo, R. (2011). Immunohistochemical expression of von Willebrand factor in the preeclamptic placenta. *Journal of Molecular Histology*, 42(5), 459–465. <https://doi.org/10.1007/s10735-011-9351-5>
- Simangunsong, R. P., Kristanto, H., Iskandar, M., Thaufik, S., Pramono, B. A., & Mochtar, A. A. (2024). Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) as a Marker to Distinguish Normotensive

- with Early 2nd Trimester and Late 3rd Trimester Onset of Preeclampsia. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 20–25. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v11i1.979>
- Soliman, R., & Nofal, H. (2019). The Effect of Perioperative Magnesium Sulfate on Blood Sugar in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Cardiac Surgery: A Double-Blinded Randomized Study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(2), 151. <https://doi.org/10.4103/aca.ACA.32.18>
- Thorburn, J., Drummond, M. M., Whitham, K. A., Lowe, G. D. O., Forbes, C. D., Prentice, C. R. M., & Whitfield, C. R. (1982). Blood viscosity and haemostatic factors in late pregnancy, pre-eclampsia and fetal growth retardation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 89(2), 117–122. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1982.tb04676.x>
- Veerbeek, J. H. W., Hermes, W., Breimer, A. Y., van Rijn, B. B., Koenen, S. V., Mol, B. W., Franx, A., de Groot, C. J. M., & Koster, M. P. H. (2015). Cardiovascular Disease Risk Factors After Early-Onset Preeclampsia, Late-Onset Preeclampsia, and Pregnancy-Induced Hypertension. *Hypertension*, 65(3), 600–606. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04850>
- 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 PAPP-A, VEGF, NO, Hcy and vWF. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(8), 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.08.012>
- World Health Organization. (2021). *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. World Health Organization.
- Wu, P., Haththotuwa, R., Kwok, C. S., Babu, A., Kotronias, R. A., Rushton, C., Zaman, A., Fryer, A. A., Kadam, U., Chew-Graham, C. A., & Mamas, M. A. (2017). Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10(2), e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
- Xiang, C., Zhou, X., & Zheng, X. (2020). Magnesium Sulfate in combination with Nifedipine in the treatment of Pregnancy-Induced Hypertension. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(2), 21–25. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.706>
- Yu, X., & Zhou, Q. (2022a). 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. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.862676>
- Yu, X., & Zhou, Q. (2022b). 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. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.862676>
- Zhang, X., Cheng, X., Yang, T., & Zhao, Q. (2023). Efficacy of magnesium sulfate combined with nifedipine for pregnancy-induced hypertension syndrome and its relation to glucose and lipid metabolism. *American Journal of Translational Research*, 15(9), 5940–5948.