
PENGGUNAAN ANTI-HIPERTENSI SEBAGAI TERAPI UNTUK HIPERTENSI SELAMA KEHAMILAN : TELAAH PUSTAKA SISTEMATIK

Adila Awaludin¹, Cherry Rahayu², Neily Zakiyah^{1,3}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung 40132, Indonesia

²Departemen Farmasi, Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin, Bandung 20161, Indonesia

³Center of Excellence in Higher Education for Pharmaceutical Care Innovation, Universitas Padjadjaran, Bandung 40132, Indonesia

Email: adila.awaludin6@gmail.com

Received: 6-Dec-2021; Revised: 20 - Dec - 2021; Accepted: 28 - Dec - 2021; Available online: 31 - Dec - 2021

ABSTRACT

The risk of complications and poor maternal and fetal outcomes caused by hypertension during pregnancy can be prevented by controlling blood pressure through anti-hypertensive therapy. The aim of this study was to provide an overview of the use of anti-hypertensive drugs based on efficacy and safety in cases of hypertension during pregnancy. The study design was systematic literature review conducted following PRISMA guidelines. Article search method using electronic databases MEDLINE (PubMed) and Cochrane Library and was performed up until August 2021. Search strategies used keywords following the topic of study. Articles were selected by title and abstract followed by full text according to the inclusion and exclusion criteria. There were 8 articles that met the inclusion criteria include 1325 participants. Anti-hypertensive drugs that can be used include IV urapidil, IV dihydralazine, IV nicardipine, oral methylodopa, oral isradipine, oral nifedipine, and oral labetalol. Urapidil was better in controlling high blood pressure than dihydralazine, although the results of the blood pressure reduction effect were not as strong as nicardipine. However, urapidil had better safety than dihydralazine and nicardipine. In addition, methylodopa had no significant difference in efficacy for lowering blood pressure compared to labetalol and isradipine. Based on the results of the literature review it can be concluded that there were several choices of anti-hypertensive drugs that can be used as hypertension therapy during pregnancy. The results showed an effective reduction in blood pressure from the use of anti-hypertension in patients with hypertension during pregnancy. The use of IV dihydralazine was at risk of increased heart rate while the risk of maternal hypotension was higher in the use of IV nicardipine.

Keywords: Anti-hypertensive, efficacy, hypertension during pregnancy, safety

ABSTRAK

Risiko komplikasi dan perburukkan luaran maternal dan fetal yang terjadi akibat hipertensi selama kehamilan dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah melalui terapi anti-hipertensi. Tujuan dari studi ini adalah untuk memberikan gambaran penggunaan obat anti-hipertensi berdasarkan efikasi dan keamanannya pada kasus hipertensi selama kehamilan. Desain studi adalah telaah pustaka sistematis yang dilakukan mengikuti pedoman PRISMA. Metode pencarian artikel menggunakan basis data elektronik MEDLINE (PubMed) dan Cochrane Library yang dilakukan hingga Agustus 2021. Strategi pencarian menggunakan kata kunci sesuai dengan topik studi. Artikel diseleksi berdasarkan judul dan abstrak diikuti dengan teks lengkap sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 8 artikel yang masuk kriteria inklusi terdiri dari 1325 partisipan. Obat anti-hipertensi yang dapat digunakan diantaranya IV urapidil, IV dihidralazin, IV nikardipin, oral metildopa, oral isradipin, oral nifedipin, dan oral labetalol. Urapidil lebih baik dalam mengontrol tekanan darah tinggi dibanding dihidralazin, meskipun efek penurunan tekanan darah yang dihasilkan tidak sekuat nikardipin. Meski demikian, urapidil memiliki keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan dihidralazin dan nikardipin. Adapun metildopa tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam efikasi untuk menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan

labetalol dan isradipin. Berdasarkan hasil telaah pustaka dapat disimpulkan bahwa terdapat beberapa pilihan obat anti-hipertensi yang dapat digunakan sebagai terapi hipertensi selama kehamilan. Hasil studi menunjukkan adanya penurunan tekanan darah yang efektif dari penggunaan anti-hipertensi tersebut pada pasien dengan hipertensi selama kehamilan. Penggunaan IV dihidralazin berisiko meningkatkan denyut jantung sedangkan risiko hipotensi maternal lebih tinggi pada penggunaan IV nikardipin.

Kata kunci: Anti-hipertensi, efikasi, hipertensi selama kehamilan, keamanan

PENDAHULUAN

Gangguan hipertensi cukup umum terjadi pada masa kehamilan dimana 5 sampai 10% wanita hamil mengalami gangguan ini dan bertanggung jawab atas 14% kematian maternal di dunia (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Say et al., 2014). Wanita hamil dengan hipertensi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk kelahiran prematur, abrupsi plasenta, pertumbuhan janin yang terhambat, dan komplikasi lainnya (Brown et al., 2018). Risiko komplikasi berhubungan dengan besarnya peningkatan tekanan darah (TD) yang terjadi (Brown et al., 2018). Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik (TDS) ≥ 140 -159 mmHg atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 -109 mmHg yang terjadi sebelum 20 minggu usia kehamilan atau *de novo* (Brown et al., 2018; NICE, 2019).

Hipertensi selama kehamilan dapat berkembang secara tidak terduga dan cepat menjadi hipertensi berat (Molvi et al., 2012). Sebanyak 61% wanita dengan hipertensi gestasional mengalami perkembangan penyakit menjadi hipertensi berat dan berisiko mengalami gangguan *cerebrovascular* (Adebayo et al., 2020; Yemane et al., 2021). Kematian maternal lebih banyak terjadi pada diagnosis hipertensi berat (Panda et al., 2021). Risiko komplikasi dan perkembangan penyakit menjadi hipertensi berat dapat dicegah melalui pemberian obat anti-hipertensi pada pasien hipertensi selama kehamilan (Abalos et al., 2018; Molvi et al., 2012; Salama et al., 2019). Berdasarkan rekomendasi *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) anti-hipertensi dimulai ketika TD $\geq 140/90$ mmHg (NICE, 2019).

Wanita dengan hipertensi selama kehamilan memiliki risiko terjadinya preeklamsia (Agrawal & Wenger, 2020). Preeklamsia merupakan komplikasi serius yang menjadi ancaman bagi ibu dan bayi pada setiap tingkatan hipertensi (Brown et al., 2018; Wang et al., 2021). Preeklamsia didefinisikan sebagai onset baru dari peningkatan TD yang persisten (TDS ≥ 140 mmHg atau TDD ≥ 90 mmHg) dan terjadi setelah 20 minggu usia kehamilan disertai satu dari komplikasi berikut; proteinuria, trombositopenia, gangguan ginjal, gangguan hati, atau edema paru (ACOG, 2020). Preeklamsia dapat meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas pada maternal dan fetal (Wilkerson & Ogunbodede, 2019). Terdapat 9-26% kematian maternal di seluruh dunia disebabkan oleh preeklamsia (Steegers et al., 2010). Kehamilan ganda dan obesitas merupakan faktor risiko utama terjadinya preeklamsia pada wanita hamil (Yang et al., 2021).

Wanita dengan diagnosis preeklamsia cenderung mengalami persalinan prematur dan meningkatkan risiko persalinan sesar yang dapat mengakibatkan berat badan bayi rendah saat lahir (Obi et al., 2019). Hipertensi selama kehamilan dan preeklamsia meningkatkan risiko terjadinya kematian prematur (Wang et al., 2021). Secara global kelahiran prematur adalah penyebab dari 15% kasus kematian bayi (Liu et al., 2015). Berdasarkan data WHO (World Health Organization) hampir 99% kematian prematur disebabkan oleh komplikasi pada kehamilan (WHO & MCEE, 2018).

Labetalol, metildopa, dan nifedipin merupakan anti-hipertensi yang umumnya direkomendasikan sebagai terapi pada pasien hamil disertai hipertensi (Brown et al., 2018; NICE, 2019). Bukti ilmiah mengenai terapi anti-hipertensi pada wanita hamil terbatas dan belum terkonfirmasi secara jelas anti-hipertensi yang paling efektif (Abalos et al., 2018; Regitz-Zagrosek et al., 2018). Telaah pustaka ini bertujuan untuk memberikan gambaran penggunaan obat anti-hipertensi berdasarkan efikasi dan keamanannya pada kasus hipertensi selama kehamilan.

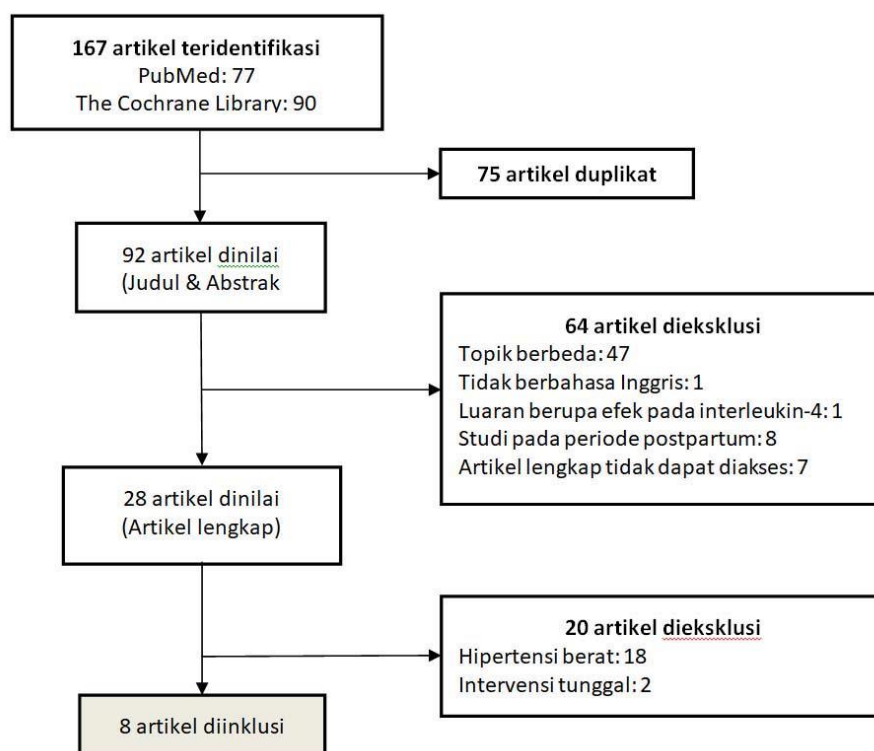
METODE PENELITIAN

Telaah pustaka dilakukan mengikuti pedoman dari Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021). Pencarian literatur dilakukan melalui basis data yaitu MEDLINE (PubMed) dan Cochrane Library yang dilakukan hingga Agustus 2021. Telaah pustaka sistematis ini berfokus pada hipertensi dengan kriteria tekanan darah sistolik (TDS) 140-159 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (TDD) 90-109 mmHg (Brown et al., 2018; NICE, 2019). Strategi

pencarian dilakukan menggunakan kata kunci berikut: ("*Hypertension, Pregnancy-Induced*"[Mesh] OR "*gestational hypertension*" [tw] OR "*Pre-Eclampsia*"[Mesh]) AND "*Anti-hypertensive Agents*"[Mesh]. Pencarian dibatasi hanya untuk artikel dengan desain studi eksperimental.

Kriteria inklusi yaitu studi RCT (*Randomized Controlled Trial*) obat anti-hipertensi pada wanita hamil dan setidaknya menggunakan dua kelompok intervensi terlepas dari dosis, rute pemberian, atau durasi terapi dengan kategori hipertensi seperti yang disebutkan sebelumnya. Studi tersebut setidaknya melaporkan satu luaran utama dari efektivitas anti-hipertensi atau luaran maternal dan fetal. Adapun kriteria eksklusi yaitu penelitian yang melibatkan hewan dan sel, penelitian yang dilakukan pada periode pasca persalinan, studi pada hipertensi berat dengan kriteria TDS ≥ 160 mmHg dan/atau TDD ≥ 110 mmHg dieksklusi, artikel yang ditulis dalam bahasa selain bahasa Inggris, atau teks lengkap yang tidak dapat diakses. Studi observasional (*cross-sectional, retrospective/ prospective cohort, case-control design* dan RCT tanpa intervensi), *case series, case reports* dan studi yang tidak relevan dikeluarkan dari telaah pustaka sistematis ini.

Seleksi artikel mengikuti diagram PRISMA dimana artikel diseleksi berdasarkan judul dan abstrak diikuti teks lengkap yang dilakukan oleh dua *reviewer*. Berdasarkan hasil pencarian didapatkan 167 artikel yang berhasil diidentifikasi. Setelah mengeluarkan 75 artikel duplikat dan melalui proses seleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 8 artikel yang kemudian ditelaah (**Gambar 1**). Pengumpulan data dan *critical appraisal* dilakukan oleh dua *reviewer* secara independen dimana *critical appraisal* dilakukan menggunakan lembar kerja *Center for Evidence-Based Medicine (CEBM)* (**Tabel 2**) (Oxford University, 2019). Data diekstraksi menggunakan tabel yang sudah dibuat terdiri dari penulis, tahun publikasi, negara, metode dan desain studi, definisi hipertensi atau preeklamsia, jumlah partisipan, intervensi, luaran studi, dan hasil (**Tabel 1**).



Gambar 1. Diagram Alir - Hasil Pencarian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil akhir seleksi artikel didapatkan 8 artikel yang masuk kriteria inklusi, terdiri dari 1325 partisipan dan 6 perbandingan obat anti-hipertensi pada pasien hamil disertai hipertensi. Perbandingan obat tersebut diantaranya; IV urapidil dengan IV dihidralazin, IV urapidil dengan IV nikardipin, oral metildopa dengan oral isradipin, oral metildopa dengan oral nifedipin, oral metildopa dengan oral labetalol, dan perbandingan antara oral furosemid, oral amlodipin, dan oral aspirin. Terdapat dua artikel yang dieksklusi karena menggunakan intervensi tunggal (Elhassan et al., 2002; D. H. Wide-Swensson et al., 1995). Karakteristik dari masing-masing artikel terlampir pada **Tabel 1**. Berikut telaah pustaka

mengenai efektivitas dan keamanan obat anti-hipertensi pada pasien hamil disertai hipertensi yang disajikan dalam beberapa perbandingan obat.

IV Urapidil dengan IV Dihidralazin

Studi yang membandingkan IV urapidil dengan IV dihidralazin dilakukan di Jerman pada populasi wanita hamil dengan hipertensi (TDD \geq 100mmHg) dan preeklamsia (hipertensi disertai proteinuria $>$ 300mg/24 jam). IV urapidil diberikan secara bolus dengan dosis awal 12,5-25mg dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 1-8mg/jam. Adapun IV dihidralazin diberikan secara bolus dengan dosis 5mg dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 1-7,5mg/jam. Setelah 6 jam terapi, terjadi penurunan TD yang efektif pada kedua kelompok intervensi tanpa kejadian hipotensi. Adapun rata-rata penurunan TDD yang dihasilkan sebesar 20 mmHg pada kedua kelompok intervensi. Meskipun demikian, pada 1 jam setelah terapi terdapat satu partisipan pada kelompok dihidralazin dengan hipertensi yang menetap pada TD 220/140 mmHg (Wacker et al., 2006).

Berdasarkan hasil analisis, TD pada kelompok urapidil lebih terkontrol dibandingkan dengan TD pada kelompok dihidralazin. Selain itu penggunaan IV dihidralazin menginduksi terjadinya takikardia dimana terdapat 7 partisipan pada kelompok dihidralazin mengalami peningkatan denyut jantung $>$ 125 *beats per minute* (bpm). Peningkatan denyut jantung yang terjadi pada kelompok dihidralazin berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok urapidil ($p < 0,01$) (Wacker et al., 2006). Peningkatan denyut jantung terjadi akibat aktivitas refleks baroreseptor sebagai bentuk kompensasi dari penurunan tekanan darah yang disebabkan efek vasodilatasi dari dihidralazin dimana baroreseptor berperan dalam keseimbangan hemodinamik tubuh (Struyker-boudier et al., 1983).

Kelompok yang menerima terapi IV dihidralazin lebih rentan mengalami efek samping dibandingkan dengan kelompok IV urapidil. Terdapat 6 dari 22 partisipan (27%) pada kelompok dihidralazin yang mengalami efek samping obat berupa sakit kepala, pusing, dan mual muntah. Berbeda pada kelompok urapidil yang hanya terdapat 1 dari 20 partisipan (2%) dengan kejadian efek samping berupa sakit kepala. Berdasarkan hasil penelitian, IV urapidil lebih direkomendasikan dalam penanganan pasien PIH (*Pregnancy Induced Hypertension*) dibandingkan dengan IV dihidralazin. Urapidil lebih direkomendasikan karena meskipun keduanya memiliki efektivitas penurunan TD yang sama, namun urapidil memiliki kontrolabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan dihidralazin. Kontrolabilitas yang lebih baik terlihat dari hasil analisis pada 1 jam pertama terapi IV urapidil yang menghasilkan sebaran rentang TD yang lebih sempit dan relatif lebih terkontrol atau berada pada rentang TD yang lebih rendah dibandingkan pada kelompok IV dihidralazin. Selain itu, IV urapidil memiliki keamanan yang lebih baik karena efek samping yang lebih jarang terjadi pada kelompok urapidil dibanding kelompok dihidralazin (Wacker et al., 2006).

IV Urapidil dengan IV Nikardipin

Studi yang dilakukan merupakan *randomized feasibility study* yang dilakukan di Perancis. Studi dilakukan pada wanita dengan kehamilan tunggal disertai preeklamsia (TDS $>$ 140 mmHg dan/atau TDD $>$ 90 mmHg dan proteinuria). Studi terdiri dari dua kelompok intervensi yaitu partisipan yang diberikan terapi IV urapidil dan partisipan dengan terapi IV nikardipin. Dosis awal untuk pemberian IV urapidil sebesar 6,25mg secara bolus yang diulang setiap 5 menit hingga TDD $<$ 105mmHg kemudian dilanjutkan dengan 4m/jam secara kontinu. Adapun dosis awal untuk pemberian IV nikardipin yaitu 1 μ g/kg/menit dengan infus kontinu hingga TD turun 15% kemudian dosis diturunkan secara bertahap sebesar 0,25 μ g/kg/menit setiap 15 menit (Diemunsch et al., 2015).

Berdasarkan hasil studi, pada 2 jam pertama waktu terapi tidak terdapat perbedaan TD di kedua kelompok intervensi. Adapun setelah 2 jam terapi TDD pada kelompok urapidil memiliki TDD yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok nikardipin ($p < 0,001$). Meskipun demikian, efek samping obat lebih rentan terjadi pada penggunaan IV nikardipin dibandingkan dengan IV urapidil ($p < 0,01$). Dari 14 partisipan pada kelompok urapidil hanya 2 partisipan (14%) yang mengalami efek samping obat berupa sakit kepala, mual dan muntah. Adapun pada kelompok nikardipin terdapat 10 dari 16 partisipan (62%) mengalami efek samping obat terdiri dari 8 partisipan dengan keluhan sakit kepala, 1 partisipan dengan keluhan muntah, dan 1 partisipan mengalami kelemahan otot. Studi yang dilakukan tidak dibuat untuk mengobservasi insiden efek samping obat sehingga tidak dapat disimpulkan apakah keluhan sakit kepala bersumber dari pemberian IV nikardipin

atau dari pemberian nikardipin dan riwayat preeklamsia yang sedang diderita pasien (Diemunsch et al., 2015)

Efek merugikan berupa hipotensi maternal secara signifikan lebih banyak terjadi pada partisipan yang diberikan terapi IV nikardipin dibandingkan dengan partisipan yang diberi terapi IV urapidil ($p < 0,01$). Nikardipin bekerja lebih selektif pada otot polos dibandingkan otot jantung dimana efek penurunan tekanan darah yang dihasilkan berasal dari penghambatan masuknya ion kalsium melalui *voltage-gated calcium channels* tipe-L di otot polos pembuluh darah dan jantung sehingga menghasilkan penurunan resistensi vaskular secara sistemik dan signifikan (Bijvank & Duvekot, 2010). Adapun urapidil merupakan vasodilator dengan potensi sedang yang bekerja sebagai antagonis reseptor *postsynaptic alpha-1-adrenergic* yang berperan dalam vasokonstriksi pembuluh darah (Santiveri & Ledesma, 1998).

Dilaporkan juga bahwa tidak terdapat efek samping serius pada fetal maupun neonatal pada kedua kelompok intervensi. Pada studi yang lebih besar urapidil dan nikardipin mungkin akan memberikan hasil efikasi yang sama dimana saat ini pun nikardipin dan urapidil merupakan anti-hipertensi yang direkomendasikan sebagai terapi hipertensi dalam kehamilan oleh beberapa pedoman klinis (Diemunsch et al., 2015; Matsuura et al., 2015; Regitz-Zagrosek et al., 2018). Fokus utama saat ini yang perlu diperhatikan adalah profil keamanan dari kedua obat tersebut. (Diemunsch et al., 2015)

Oral Metildopa dengan Oral Isradipin

Terdapat dua studi yang melakukan studi mengenai perbandingan oral metildopa dengan oral isradipin. Kedua studi ini dilakukan pada pasien preeklamsia namun dengan dosis obat yang berbeda. Pada studi dengan terapi oral metildopa 250-500mg/8 jam dan oral isradipin 5-10mg/24jam TD yang dihasilkan mengalami penurunan yang signifikan pada hari ke-7 dan ke-14 waktu terapi pada kelompok yang menerima terapi oral metildopa maupun oral isradipin ($p < 0,001$). Adapun diantara kedua kelompok intervensi tersebut penurunan TD yang dihasilkan tidak berbeda secara signifikan (Yin et al., 1998). Pada studi lainnya dengan terapi oral metildopa 250-500mg/8 jam dan oral isradipin 2,5mg/12 jam menunjukkan adanya penurunan tekanan darah arteri (TDA) yang signifikan setelah menerima terapi anti-hipertensi dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada penurunan TDA diantara kedua kelompok intervensi (Montan et al., 1996).

Berdasarkan hasil studi terdapat penurunan denyut jantung pada kelompok metildopa meskipun penurunan denyut jantung yang dihasilkan tidak signifikan. Metildopa bekerja melalui stimulasi reseptor alfa-2 didalam sel sistem saraf simpatik yang mengakibatkan penurunan aktivitas sistem saraf tersebut sehingga terjadi penurunan denyut jantung dan TD (Kim et al., 2017; D. Wide-Swensson et al., 1993). Adapun isradipin merupakan antagonis kalsium yang sangat selektif bekerja pada otot polos pembuluh darah dibandingkan dengan otot jantung (D. Wide-Swensson et al., 1993). Pada kedua kelompok intervensi dilaporkan tidak terdapat efek samping serius, adapun satu partisipan pada kelompok isradipin yang mengalami efek samping berupa ruam kulit namun terapi tetap dilanjutkan (Montan et al., 1996).

Oral Metildopa dengan Oral Nifedipin

Studi mengenai efektivitas metildopa dan nifedipin dilakukan di Mesir pada wanita dengan diagnosis hipertensi kronik *mild to moderate* dimana TDS berada pada rentang 140-159 mmHg atau TDD 90-109 mmHg. Intervensi yang diberikan adalah pemberian oral metildopa 1-2gr/hari dalam dosis terbagi atau oral nifedipin 20-40mg/hari dalam dosis terbagi. Kelompok kontrol dalam studi diberikan plasebo berupa vitamin C 500mg (Salama et al., 2019).

Berdasarkan hasil analisis, partisipan yang tidak menerima terapi obat anti-hipertensi (kelompok kontrol) lebih rentan mengalami perkembangan penyakit menjadi hipertensi berat, preeklamsia, gangguan ginjal, abrups plasenta dan perawatan di rumah sakit yang berulang dibandingkan dengan kelompok yang menerima terapi anti-hipertensi ($p < 0,001$). Risiko morbiditas yang tinggi berhubungan dengan tingkat hipertensi yang dialami selama kehamilan (Salama et al., 2019). Manfaat dari penggunaan anti-hipertensi sendiri sudah tergambarkan dalam penggunaannya pada populasi pasien normal (tidak hamil) (Abalos et al., 2018). Nifedipine merupakan antagonis kalsium yang bekerja melalui penghambatan masuknya ion kalsium melalui *voltage-gated calcium channels* tipe-L di jantung dan otot polos pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya vasodilatasi (Salama et al., 2019).

Partisipan yang tidak menerima terapi anti-hipertensi memiliki luaran neonatal yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok yang menerima terapi anti-hipertensi dimana secara signifikan lebih rentan mengalami kelahiran prematur, nilai APGAR (*Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration*) yang rendah, dan perawatan di NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) ($p < 0,001$) (Salama et al., 2019).

Oral Metildopa dengan Oral Labetalol

Terdapat dua studi yang membahas mengenai perbandingan oral metildopa dengan oral labetalol. Studi pada tahun 2012 di India dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui manfaat dari pemberian anti-hipertensi dan kejadian merugikan yang dihasilkan dari penggunaan oral labetalol dan oral metildopa pada pasien hamil dengan hipertensi *mild to moderate* (TDS 140-159 mmHg atau TDD 90-109 mmHg). Intervensi yang diberikan adalah oral labetalol dengan dosis 100mg sebanyak 2 kali sehari atau oral metildopa 250mg sebanyak dua kali sehari. Peningkatan dosis dilakukan setiap minggunya jika target TD belum tercapai atau dosis diturunkan jika TD pasien stabil pada kondisi normotensi. Adapun kelompok kontrol yang merupakan partisipan yang tidak menerima terapi obat anti-hipertensi (Molvi et al., 2012).

Studi tersebut melaporkan bahwa terdapat penurunan TDS sebanyak 30 mmHg dan TDD 15-16 mmHg pada kelompok yang menerima terapi anti-hipertensi. Adapun pada kelompok kontrol (tanpa anti-hipertensi) tetap ada penurunan TD namun nilai TD yang dihasilkan masih dalam rentang hipertensi. Selain itu, pemberian terapi anti-hipertensi dilaporkan berhubungan dengan lebih rendahnya kejadian merugikan yang terjadi pada maternal dibandingkan dengan tanpa pemberian terapi anti-hipertensi ($p=0,004$). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa hipertensi berat dan perawatan di NICU secara signifikan lebih jarang terjadi pada penggunaan oral labetalol sebagai anti-hipertensi dibandingkan dengan penggunaan oral metildopa (hipertensi berat $p=0,043$, perawatan NICU $p=0,049$). Berdasarkan mekanisme kerjanya labetalol merupakan alfa-1 dan *non-selectif beta blocker* dengan rasio efektivitas pada sediaan IV adalah 1:7 dimana penghambatan pada reseptor beta dan alfa-1 mengakibatkan penurunan kontraksi jantung dan vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi penurunan TD (S. Conner, 1983). Adapun kejadian merugikan yang terjadi secara signifikan berhubungan dengan usia maternal yang lebih tua, TD yang lebih tinggi, dan memiliki riwayat kelahiran prematur sebelumnya (Molvi et al., 2012).

Hasil yang berbeda dari studi yang dilakukan pada tahun 2016 di Kanada dimana hasil studi tersebut melaporkan bahwa kelompok partisipan yang diterapi dengan oral metildopa secara signifikan memiliki risiko keguguran dan perawatan di NICU yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang menerima terapi oral labetalol. Selain itu didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian komplikasi maternal di kedua kelompok intervensi (Magee et al., 2015).

Oral Furosemid, Oral Amlodipin, dengan Oral Aspirin

Perbandingan oral furosemid, oral amlodipine, dan oral aspirin dilaporkan oleh suatu *pilot study*. Kriteria partisipan pada studi tersebut adalah wanita dengan diagnosis hipertensi kronik *mild-to moderate* (TDS: 140-159 mmHg atau TDD: 90-109 mmHg terjadi sebelum kehamilan atau sebelum usia kehamilan 20 minggu) selama kehamilan. Partisipan secara acak menerima tiga jenis intervensi obat yaitu oral furosemid 20mg/hari, oral amlodipin 5mg/hari, atau oral aspirin 75mg/hari. (Gracia et al., 2014)

Berdasarkan studi yang dilakukan dilaporkan bahwa terapi oral furosemid atau oral amlodipin selama kehamilan memberikan hasil yang sama dengan pemberian oral aspirin. Kedua terapi anti-hipertensi tersebut tidak menurunkan angka komplikasi maternal maupun neonatal. Komplikasi maternal pada ketiga kelompok intervensi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,62$). Adapun pada ketiga kelompok intervensi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan untuk kejadian komplikasi fetal ($p=0,27$) (Gracia et al., 2014). Penggunaan furosemid pada pasien hipertensi kronik selama kehamilan masih belum jelas karena berisiko menginduksi agregat preeklamsia melalui penurunan volume plasma (Carr et al., 2007; Gracia et al., 2014). Penggunaan furosemid atau diuretik hanya akan membantu pada pengelolaan pasien *late-onset preeklamsia*, dimana pada kasus tersebut terjadinya retensi cairan menjadi faktor perkembangan penyakit (Tamás et al., 2017). Adapun untuk penggunaan amlodipin dalam studi *cohort* menunjukkan tidak adanya risiko teratogenik (Magee et al., 1996).

Seluruh artikel inklusi menggunakan metode pengacakan dalam pemberian intervensi kepada partisipan. Karakteristik dasar dari setiap partisipan pada hampir seluruh artikel inklusi tidak berbeda signifikan kecuali pada studi satu studi yang membandingkan antara labetalol dengan metildopa (Magee et al., 2015). Intervensi yang diberikan pada setiap kelompok dari setiap artikel inklusi merupakan intervensi yang sebanding. Prinsip intention to treat hampir digunakan pada setiap studi yang diinklusi, adapun satu artikel yang tidak menggunakan prinsip intention to treat dimana dalam studi tersebut terdapat tiga pasien yang menolak untuk melanjutkan perawatan di rumah sakit dan tidak dapat dihubungi kembali (Gracia et al., 2014). Selain itu terdapat satu artikel yang tidak menjelaskan baik mengenai ada tidaknya partisipan yang keluar selama masa studi maupun mengenai penggunaan prinsip intention to treat (Diemunsch et al., 2015). Dari keseluruhan artikel yang diinklusi hanya terdapat tiga artikel yang menggunakan metode *double-masked* (Molvi et al., 2012; Montan et al., 1996; Salama et al., 2019). Cara pemberian yang berbeda sehingga identitas intervensi tidak dapat disembunyikan menjadi alasan pada beberapa studi tidak memungkinkan untuk menggunakan *double-masked*.

Telaah pustaka ini terdiri dari beberapa studi RCT terbaru dimana RCT merupakan jenis penelitian yang sangat baik untuk dijadikan sebagai referensi. Selain itu telaah pustaka ini terdiri dari berbagai perbandingan obat anti-hipertensi sehingga efektivitas dan keamanannya dapat dideskripsikan secara lebih luas. Kualitas artikel dinilai melalui proses *critical appraisal* yang dilakukan berdasarkan CEBM, adapun metode seleksi dan pelaporan dilakukan mengikuti pedoman PRISMA untuk memastikan telaah pustaka sudah ditulis dengan baik. Kualitas dan luaran studi yang beragam menjadi keterbatasan dalam telaah pustaka ini sehingga dibuat kriteria inklusi dan eksklusi untuk menstandarisasi artikel yang di inklusi.

Tabel 1. Karakteristik Artikel Inklusi

Penulis, Tahun Publikasi, Negara	Metode dan Desain Studi	Definisi Hipertensi atau Preeklamsia	Jumlah Partisipan	Intervensi		Luaran Studi		Hasil
						Primer	Sekunder	
Wacker, JR et al. 2006. Jerman	Metode: <i>-Randomized Trial</i> <i>-Multicenter</i> Desain: -Wanita dengan PIH dan preeklamsia ≥ 18 tahun -Anti-hipertensi yang sedang digunakan dihentikan sebelum intervensi diberikan	PIH dan Preeklamsia TDD ≥ 100 mmHg dan proteinuria >300 mg/24jam	42	IV Urapidil Dosis awal: bolus 12,5-25mg Dosis lanjutan: 1-8mg/jam	IV Dihidralazin Dosis awal: bolus 5mg Dosis lanjutan: 1-7,5mg/jam	Penurunan TD	Efek samping obat	1. Urapidil dan dihidralazin memiliki efektivitas yang sama dalam menurunkan tekanan darah, namun urapidil memiliki kontrolabilitas yang lebih baik 2. Tidak terdapat hipotensi maternal di kedua kelompok intervensi, namun penggunaan dihidralazin lebih rentan terjadi efek samping
Diemunsch, Pierre, et al. 2015. Prancis	Metode: <i>-Randomized Feasibility Study</i> <i>-Multicentre</i> <i>-Single Blind</i> Desain: -Wanita usia >18 tahun -Kehamilan tunggal -Target TDA rerata: 105-125mmHg kurang dari 2 jam	Preeklamsia Toksemia TDS >140 mmHg dan/atau TDD >90 mmHg dan proteinuria	30	Urapidil Dosis awal: Bolus 6,25mg, Dosis pemeliharaan: 4mg/jam	Nikardipin Dosis awal: 1 μ g/kg/ Dosis pemeliharaan: secara bertahap diturunkan 0,25 μ g/kg/menit setiap 15 menit	Efektivitas penurunan TD	Hipotensi Maternal	1. TDD secara signifikan lebih tinggi pada kelompok urapidil dibandingkan dengan kelompok nikardipin pada 2 jam setelah terapi ($p<0,01$) 2. Secara signifikan hipotensi maternal lebih sering terjadi pada kelompok nikardipin dibandingkan dengan kelompok urapidil ($p<0,01$)
Yin, HK et al. 1998. Singapura	Metode: <i>-Randomized Controlled Study</i> Desain:	Preeklamsia TDD ≥ 90 mmHg, beban diastolik $\geq 20\%$ dalam 24 jam, disertai	49	Oral Metildopa 250-500mg/8jam	Oral Isradipin 5-10mg/24jam	Kontrol (tanpa pengobatan)	1. Penurunan TD 2. Perbedaan efektivitas	1. TD menurun secara signifikan pada hari ke-7 dan ke-14 waktu terapi pada kedua kelompok intervensi ($p<0,001$)

	-Kontrol: normotensi dan kehamilan yang terkontrol baik -Pemantauan TD selama 24 jam diulangi setelah hari ke-7 dan ke-14 intervensi diberikan	proteinuria $\geq 300\text{mg}/24\text{jam}$				penurunan TD		2. Penurunan TD pada kedua kelompok intervensi tidak berbeda signifikan	
Montan, S et al. 1996. Singapura	Metode: - <i>Randomized Controlled Trial</i> Desain: -Hanya kehamilan tunggal -Usia kehamilan ≥ 28 minggu -Pasien dengan TDD $\geq 110\text{mmHg}$ dieksklusi -Anti-hipertensi diberikan setidaknya 7 hari -Tidak ada perubahan dosis selama periode studi	Preeklamsia Normotensi di trimester pertama, TDD $\geq 90\text{mmHg}$ dalam dua kali pengukuran dengan jeda waktu ≥ 4 jam disertai proteinuria $\geq 300\text{mg}/24\text{jam}$ pada trimester ketiga	21	Metildopa oral 250mg 3x/hari	Isradipin oral 2,5mg 2x/hari	Penurunan TDA rerata	Efek samping obat	1. TDA rerata menurun secara signifikan pada masing-masing kelompok intervensi, adapun penurunan TDA rerata antara kedua anti-hipertensi tidak berbeda signifikan. 2. Tidak terdapat efek samping serius pada kedua kelompok intervensi	
Salama, Mohamed et al. 2019. Mesir	Metode: - <i>Randomized Clinical Trial</i> - <i>Multicenter</i> Desain: -Usia kehamilan 6-10 minggu -Anti-hipertensi lain diberikan pada pasien dengan perburukkan TD menjadi hipertensi berat setelah intervensi diberikan pada dosis maksimal	Hipertensi <i>mild-moderate</i> TDS 140-159 mmHg, TDD 90-109 mmHg	490	Metildopa Oral 1-2gr/hari dalam dosis terbagi (tablet 250mg)	Nifedipin Oral 20-40mg dalam dosis terbagi (tablet 20mg)	Plasebo (tablet Vitamin C 500mg)	Morbiditas maternal	Morbiditas fetal	1. Kelompok kontrol secara signifikan lebih rentan mengalami hipertensi berat dan preeklamsia ($p < 0,001$) 2. Kelompok kontrol secara signifikan lebih rentan mengalami kelahiran prematur, nilai APGAR yang rendah, dan memasuki NICU

Molvi, Shaba N et al. 2012. India	<p>Metode: -Prospective Randomized Study</p> <p>Desain: -Dosis obat ditingkatkan setiap minggu jika target TD belum tercapai -Dosis perlahan diturunkan jika pasien stabil normotensi -Target TD: <140/90, >110/70 mmHg</p>	<p>PIH <i>mild-moderate</i> TDS 140-159 mmHg dan/atau TDD 90-109mmHg dalam dua kali pengukuran dengan jeda waktu \geq6jam dan tanpa adanya proteinuria (\geq300mg/24jam)</p>	149	<p>Labetalol 100mg 2x/hari, peningkatan dosis 100mg/hari dosis maksimal 2400mg/hari</p>	<p>Metildopa 250mg 2x/hari, peningkatan dosis 250mg/hari dosis maksimal 2000mg/hari</p>	<p>Kontrol (tanpa pengobatan)</p>	<p>Kejadian merugikan pada maternal dan perinatal</p>	<p>Variabel yang mempengaruhi kejadian merugikan pada maternal dan perinatal</p>	<p>1. Hipertensi berat dan perawatan di ruang NICU secara signifikan lebih jarang terjadi pada kelompok labetalol dibandingkan dengan kelompok metildopa (secara berurutan p=0,043 dan p=0,049). Namun, efek merugikan yang terjadi pada perinatal tidak berbeda signifikan pada ketiga kelompok intervensi 2. Usia maternal, TD, hemoglobin, dan kelahiran prematur secara signifikan berhubungan dengan angka kejadian merugikan</p>
Magee, L. A., et al. 2015. Kanada	<p>Metode: -Randomized Controlled Trial -International multicenter</p> <p>Desain: -Wanita dengan usia kehamilan 14-33 minggu -Populasi dikelompokkan dalam dua target TD yang berbeda (Tight dan Less tight control) -Target TD: 1. <i>Less tight</i>: TDD 100 mmHg 2. <i>Tight</i>: TDD 85 mmHg</p>	<p><i>Pre-existing</i> atau Hipertensi gestasional dengan TDD 90-105 mmHg dan non proteinuria</p>	481	Metildopa	Labetalol		<p>Tingkat keguguran dan perawatan di NICU >48jam</p>	<p>Komplikasi maternal yang serius</p>	<p>1. Kelompok metildopa secara signifikan memiliki risiko keguguran dan perawatan >48jam di NICU yang lebih rendah dibanding kelompok Labetalol (p<0,05) 2. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian komplikasi maternal pada kedua kelompok intervensi</p>
Vigil-De Gracia, Paulino., et al. 2014. Panama	<p>Metode: -Randomized Clinical Trial -Open label</p> <p>Desain:</p>	<p>Hipertensi kronik <i>mild-moderate</i> dengan TDS: 140-159 mmHg atau TDD: 90-109</p>	63	Furosemid oral 20mg/hari	Amlodipin oral 5mg/hari	Aspirin oral 75mg/hari	<p>1. Komplikasi maternal 2. Komplikasi fetal</p>		<p>1. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian komplikasi maternal di ketiga kelompok intervensi (p=0,62) 2. Tidak terdapat perbedaan</p>

<p>-Pilot study -Usia kehamilan ≤ 20 minggu -TD $\geq 160/110$mmHg dieksklusi -Intervensi diberikan hingga usia kehamilan 37 minggu</p>	<p>mmHg terjadi sebelum kehamilan atau sebelum usia kehamilan 20 minggu</p>	<p>yang signifikan pada kejadian komplikasi fetal di ketiga kelompok intervensi (p=0,27)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Abreviasi: mmHg- *Millimeters of Mercury (Hydrargyrum)*; IV-Intravena; TD-Tekanan Darah; TDS-Tekanan Darah Sistolik; TDD-Tekanan Darah Diastolik; TDA-Tekanan Darah Arteri; PIH-*Pregnancy Induced Hypertension*; APGAR-*Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration*; NICU-*Neonatal Intensive Care Unit*

Tabel 2. Hasil *critical appraisal* menggunakan lembar kerja *Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)* untuk *Randomized Clinical Trial*

Penulis, Tahun Publikasi, Negara	1a. <i>Randomized assignment of subjects?</i>	1b. <i>Similar groups at baseline?</i>	2a. <i>Equal treatment of groups?</i>	2b. <i>Intention to treat analysis?</i>	3. <i>Double-masked (blinded) study design?</i>	Hasil	
						<i>Large effect Size?</i>	<i>Precision of estimate?</i>
Wacker, JR et al. 2006. Jerman	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Urapidil dan dihidralazin memiliki efektivitas yang sama dalam menurunkan tekanan darah	Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam efektivitas penurunan tekanan darah
Diemunsch, Pierre, et al. 2015. Prancis	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	Cohen's d = $(86 - 95) / 9,372566 = 0,960249$ (<i>large effect</i>)	TDD secara signifikan lebih tinggi pada kelompok urapidil dibandingkan dengan kelompok nikardipin pada 2 jam setelah terapi (p<0,01)
Yin, HK et al. 1998. Singapura	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Cohen's d = $(13,7 - 129,9) / 2,853945 = 0,280314$ (<i>medium effect</i>)	TD menurun secara signifikan pada hari ke-7 dan ke-14 waktu terapi pada kedua kelompok intervensi (p<0,001)

Montan, S et al. 1996. Singapura	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Cohen's d = $(105 - 104)/6,181424 = 0,161775$ (<i>small effect</i>)	Penurunan TDA rerata antara kedua anti-hipertensi tidak berbeda signifikan.
Salama, Mohamed et al. 2019. Mesir	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Pemberian anti-hipertensi mengurangi risiko terjadinya hipertensi berat	Kelompok kontrol secara signifikan lebih rentan mengalami hipertensi berat dan preeklamsia ($p < 0,001$)
Molvi, Shaba N et al. 2012. India	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Cohen's d = $(121 - 120)/6,670832 = 0,149906$ (<i>small effect</i>)	Penurunan TD yang dihasilkan dari kedua intervensi relatif tidak berbeda
Magee, L. A., et al. 2015. Kanada	Yes	No	Yes	Yes	No	Tidak terdapat perbedaan pada kejadian komplikasi maternal pada kedua kelompok intervensi	Kejadian komplikasi tidak berbeda signifikan diantara kedua kelompok intervensi
Vigil-De Gracia, Paulino., et al. 2014. Panama	Yes	Yes	Yes	No	No	Tidak terdapat perbedaan pada kejadian komplikasi maternal di ketiga kelompok intervensi	Komplikasi maternal yang terjadi tidak berbeda secara signifikan

Abreviasi: TD-Tekanan Darah; TDA-Tekanan Darah Arteri; TDD- Tekanan Darah Diastolik

PRISMA 2020 Main Checklist

<i>Topic</i>	<i>No.</i>	<i>Item</i>	<i>Location where item is reported</i>
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1, line 5-7
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 2, line 45-47
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 3, line 4-13
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 3, line 52
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 3, line 2-4
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 3, line 14-18
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 3, line 18-20
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 3, line 20-22
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 3, line 20-22
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 3, line 18-20
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	NA

Topic	No.	Item	Location where item is reported
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item 5)).	NA
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	NA
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	NA
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	NA
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	NA
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	NA
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 3, line 25
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 3, line 32-33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 8-11
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 12-13
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 8-11
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 12-13
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	NA
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 4-7
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 8, line 4-18
	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA

<i>Topic</i>	<i>No.</i>	<i>Item</i>	<i>Location where item is reported</i>
<i>Certainty of evidence</i>	22	<i>Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.</i>	NA
<i>DISCUSSION</i>			
<i>Discussion</i>	23a	<i>Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.</i>	Page 4-7
	23b	<i>Discuss any limitations of the evidence included in the review.</i>	Page 7, line 4-17
	23c	<i>Discuss any limitations of the review processes used.</i>	Page 7, line 18-25
	23d	<i>Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.</i>	NA
<i>OTHER INFORMATION</i>			
<i>Registration and protocol</i>	24a	<i>Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.</i>	NA
	24b	<i>Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.</i>	NA
	24c	<i>Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.</i>	NA
<i>Support</i>	25	<i>Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.</i>	NA
<i>Competing interests</i>	26	<i>Declare any competing interests of review authors.</i>	NA
<i>Availability of data, code and other materials</i>	27	<i>Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.</i>	Page 18-20

Abreviasi: NA- Not Available

PRISMA Abstract Checklist

<i>Topic</i>	<i>No.</i>	<i>Item</i>	<i>Reported?</i>
<i>TITLE</i>			
<i>Title</i>	1	<i>Identify the report as a systematic review.</i>	Yes
<i>BACKGROUND</i>			
<i>Objectives</i>	2	<i>Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.</i>	Yes
<i>METHODS</i>			
<i>Eligibility criteria</i>	3	<i>Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.</i>	No
<i>Information sources</i>	4	<i>Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.</i>	Yes
<i>Risk of bias</i>	5	<i>Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.</i>	No
<i>Synthesis of results</i>	6	<i>Specify the methods used to present and synthesize results.</i>	No
<i>RESULTS</i>			
<i>Included studies</i>	7	<i>Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.</i>	Yes

Topic	No.	Item	Reported?
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	No
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	No
Registration	12	Provide the register name and registration number.	No

Abreviasi: NA- Not Available

KESIMPULAN

Pemberian obat anti-hipertensi pada pasien hamil dengan hipertensi menghasilkan luaran maternal dan fetal yang lebih baik. Obat anti-hipertensi yang dapat digunakan diantaranya adalah IV urapidil, IV dihidralazin, IV urapidil, IV nikardipin, oral metildopa, oral isradipin, oral nifedipin, dan oral labetalol. Penggunaan oral furosemid dan oral amlodipin tidak memiliki efek dalam menurunkan komplikasi maternal ataupun fetal pada pasien hamil dengan hipertensi kronik. Penggunaan IV urapidil relatif memiliki kontrolabilitas yang lebih baik dibanding IV dihidralazin, namun penurunan TD yang dihasilkan tidak sekuat IV nikardipin. Meskipun demikian, IV urapidil memiliki keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan IV dihidralazin dan IV nikardipin. Penggunaan IV dihidralazin berisiko meningkatkan denyut jantung sedangkan risiko hipotensi maternal lebih tinggi pada penggunaan IV nikardipin. Metildopa memiliki efektivitas penurunan TD yang tidak berbeda signifikan dengan labetalol dan isradipin. Efek merugikan yang dihasilkan dari penggunaan metildopa dan labetalol belum dapat disimpulkan secara pasti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abalos, E., Duley, L., Steyn, D. W., & Gialdini, C. (2018). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(10), 13–14. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>
2. Adebayo, J. A., Nwafor, J. I., Lawani, L. O., Esike, C. O., Olaleye, A. A., & Adiele, N. A. (2020). Efficacy of Nifedipine versus Hydralazine in the Management of Severe Hypertension in Pregnancy: A Randomised Controlled Trial. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 27(4), 317. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_275_20
3. Agrawal, A., & Wenger, N. K. (2020). Hypertension during pregnancy. *Cardiac Problems in Pregnancy*, 339–348. <https://doi.org/10.1002/9781119409861.ch24>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Gestational Hypertension and Preeclampsia. In *ACOG Practice Bulletin No. 222* (Vol. 135, Issue 6, pp. e237–e260).
5. Bijvank, S. W. A. N., & Duvekot, J. J. (2010). Nicardipine for the treatment of severe hypertension in pregnancy: A review of the literature. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 65(5), 341–347. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e2c795>
6. 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>
7. Carr, D. B., Gavrilu, D., Brareng, D., & Easterling, T. R. (2007). *Maternal Hemodynamic Changes Associated with Furosemide Treatment. 1*, 173–178. <https://doi.org/10.1080/10641950701204489>
8. Diemunsch, P., Garcia, V., Lyons, G., Pottecher, J., & Emmanuel, S. (2015). Urapidil versus

- nicardipine in preeclamptic toxemia: A randomised feasibility study. In *European journal of anaesthesiology* (Vol. 32, Issue 11, pp. 822–823). <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000303>
9. Elhassan, E. M., Mirghani, O. A., Habour, A. B., & Adam, I. (2002). Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East African Medical Journal*, 79(4), 172–175. <https://doi.org/10.4314/eamj.v79i4.8872>
 10. Gracia, P. V. De, Dominguez, L., & Solis, A. (2014). Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: A pilot clinical trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(13), 1291–1294. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.852180>
 11. Kim, D. D., Lang, D. J., Warburton, D. E. R., Woodward, M. L., White, R. F., Barr, A. M., Honer, W. G., & Procyshyn, R. M. (2017). Heart-rate response to alpha 2 -adrenergic receptor antagonism by antipsychotics. *Clinical Autonomic Research*, 27(6), 407–410. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0444-4>
 12. Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C., & Black, R. E. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *The Lancet*, 385(9966), 430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
 13. Magee, L. A., Group, S., Singer, J., Lee, T., Rey, E., & Ross, S. (2015). *Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial.* 1143–1151. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13569>
 14. Magee, L. A., Schick, B., Donnenfeld, A. E., Sage, S. R., Conover, B., Cook, L., McElhatton, P. R., Schmidt, M. A., & Koren, G. (1996). The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(3), 823–828. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70307-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70307-1)
 15. Matsuura, A., Yamamoto, T., Arakawa, T., & Suzuki, Y. (2015). Management of severe hypertension by nicardipine intravenous infusion in pregnancy induced hypertension after cesarean section. *Hypertension Research in Pregnancy*, 3(1), 28–31. <https://doi.org/10.14390/jsshp.3.28>
 16. Molvi, S. N., Mir, S., Rana, V. S., Jabeen, F., & Malik, A. R. (2012). Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyldopa. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(6), 1553–1562. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2205-2>
 17. Montan, S., Anandakumar, C., Arulkumaran, S., Ingemarsson, I., & Ratnam, S. (1996). Randomised controlled trial of methyldopa and isradipine in preeclampsia—effects on uteroplacental and fetal hemodynamics. *Journal of Perinatal Medicine*, 24(2), 177–184. <https://doi.org/10.1515/jpme.1996.24.2.177>
 18. NICE. (2019). Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*, 77(1), S1-s22. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01003.x>
 19. Obi, C. N., Obi, V. O., Nwafor, J. I., Onwe, B. I., Onuchukwu, V. U., Ugoji, D.-P. C., & Ibo, C. C. (2019). A comparative study of pregnancy outcome among women with preeclampsia and normotensive at the Alex Ekwueme Federal University Teaching Hospital Abakaliki, Nigeria. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 7(10), 3789. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20194311>
 20. Oxford University. (2019). Critical Appraisal of Therapy Study. In *Evidence based Medicine and Practice.* <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2018/11/RCT.pdf>
 21. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. In *BMJ* (Vol. 372). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 22. Panda, S., Das, R., Sharma, N., Das, A., Deb, P., & Singh, K. (2021). Maternal and Perinatal Outcomes in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Factors Influencing It: A Prospective Hospital-Based Study in Northeast India. *Cureus.* <https://doi.org/10.7759/cureus.13982>
 23. Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cifková, R., De Bonis, M., Iung, B., Johnson, M. R., Kintscher, U., Kranke, P., Lang, I. M., Morais, J.,

- Pieper, P. G., Presbitero, P., Price, S., Rosano, G. M. C., Seeland, U., Simoncini, T., Swan, L., ... Nelson-Piercy, C. (2018). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*, 39(34), 3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
24. S. Conner, C. (1983). LABETALOL: AN ALPHA- AND BETA-BLOCKER ABSTRACT: *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, 17, 7–8. https://doi.org/10.1007/978-3-658-08672-5_2
25. Salama, M., Rezk, M., Gaber, W., Hamza, H., Marawan, H., Gamal, A., & Abdallah, S. (2019). Methylodopa versus Nifedipine or no medication for treatment of chronic hypertension during pregnancy: a multicenter randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.009>
26. Santiveri, X., & Ledesma, M. (1998). [Urapidil in anesthesiology: pharmacology and indications]. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 45(5), 189–197. <https://europemc.org/article/med/9646668>
27. Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A. B., Daniels, J., Gülmezoglu, A. M., Temmerman, M., & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
28. Steegers, E. A. P., Von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631–644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
29. Struyker-boudier, H. A. J., Essen, H. V. A. N., & Smits, J. O. S. F. M. (1983). *STRUYKER-BOUDIER* *, *HELMAN VAN ESSEN* and *JOS F M. SMITS*. 95, 151–159.
30. Tamás, P., Hantosi, E., Farkas, B., Ifi, Z., Betlehem, J., & Bódis, J. (2017). *Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset pre-eclampsia in patients with high cardiac output* ☆. *October 2016*, 87–90. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12019>
31. Wacker, J. R., Wagner, B. K., Briese, V., Schauf, B., Heilmann, L., Bartz, C., & Hopp, H. (2006). Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 127(2), 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.09.013>
32. Wang, Y.-X., Arvizu, M., Rich-Edwards, J. W., Wang, L., Rosner, B., Stuart, J. J., Rexrode, K. M., & Chavarro, J. E. (2021). Hypertensive Disorders of Pregnancy and Subsequent Risk of Premature Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(10), 1302–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.018>
33. WHO, & MCEE. (2018). *MCEE-WHO methods and data sources for child causes of death 2000-2016*.
34. Wide-Svensson, D. H., Ingemarsson, I., Lunell, N. O., Forman, A., Skajaa, K., Lindberg, B., Lindeberg, S., Marsål, K., & Andersson, K. E. (1995). Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173(3 Pt 1), 872–878. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90357-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90357-7)
35. Wide-Svensson, D., Montan, S., Arulkumaran, S., Ingemarsson, I., & Ratnam, S. S. (1993). Effect of methylodopa and isradipine on fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169(6), 1581–1585. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90440-T](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90440-T)
36. Wilkerson, R. G., & Ogunbodede, A. C. (2019). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 37(2), 301–316. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.008>
37. Yang, Y., Le Ray, I., Zhu, J., Zhang, J., Hua, J., & Reilly, M. (2021). Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Network Open*, 4(5), 1–14. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
38. Yemane, A., Tekla, H., Ahmed, S., Temesgen, H., & Langen, E. (2021). *Gestational hypertension and progression towards preeclampsia in Northern Ethiopia: prospective cohort study*. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03712-w>
39. Yin, K. H., Koh, S. C. L., Malcus, P., Svenmontan, S., Biswas, A., Arulkumaran, S., & Ratnam, S. S. (1998). *Preeclampsia: Haemostatic Status and the Short-Term Effects of Methylodopa and Isradipine Therapy*. 24(3), 231–238.