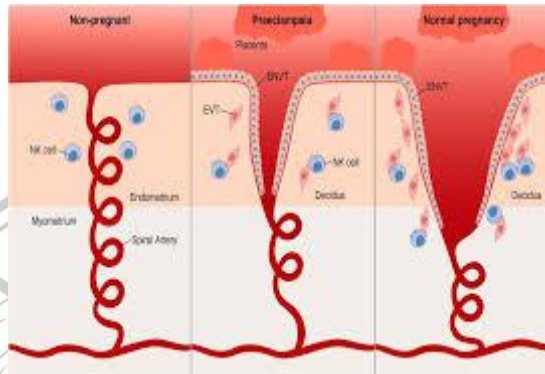


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Preeklamsia



Gambar 2.1 perbedaan kehamilan normal, preeklamsia dan Tidak Hamil

Preeklamsia adalah penyakit terkhusus pada kehamilan yang mempengaruhi 3-5% dari seluruh kehamilan. Tanda preeklamsia yang timbul biasanya hipertensi yang muncul pada kehamilan diusia kandungan setelah 20 minggu. Beberapa ciri khususnya seperti hipertensi, difusi endotel yang mengakibatkan organ target meluas. Hal ini termasuk darah, ginjal, hati, otak dan plasenta. Preeklamsia adalah salah satu faktor yang ikut serta secara signifikan terhadap morbiditas ibu (termasuk efek serius seperti gagal ginjal, stroke, repletur hati dan eklamsia) serta mortalitas di seluruh dunia. Dengan persalinan sebagai satu-satunya pengobatan saat ini, preeklamsia juga berkontribusi signifikan terhadap prematuritas, morbiditas neonatal, dan mortalitas perinatal (MacDonald *et al.*,2022).

2.2. Epidemiologi

Angka kematian ibu sangat tinggi. Sekitar 287.000 wanita meninggal selama dan setelah kehamilan dan persalinan pada tahun 2020. Hampir 95% dari semua kematian ibu terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah pada tahun 2020, dan sebagian besar sebenarnya dapat dicegah. Afrika Sub-Sahara dan Asia Selatan menyumbang sekitar 87%

(253.000) dari perkiraan kematian ibu global pada tahun 2020. Afrika Sub-Sahara sendiri menyumbang sekitar 70% kematian ibu (202.000), sementara Asia Selatan menyumbang sekitar 16% (47.000). Salah satu penyebab angka kematiannya karena tekanan darah tinggi selama kehamilan (preeklamsia dan eklamsia)(WHO,2024).

Secara global preeklamsia juga masih merupakan suatu masalah, 10% ibu hamil diseluruh dunia mengalami preeklamsia, dan menjadi penyebab 76.000 kematian ibu dan 500.000 kematian bayi setiap tahunnya (Kemenkes,2021).

2.3. Etiologi

Mekanisme utama penyakit yang terlibat dalam etiologi preeklamsia adalah iskemia uteroplasmata. Peran iskemia uteroplasmata telah ditetapkan dengan baik berdasarkan bukti klinis dan eksperimental yang solid. Peran kausal mikroorganisme telah diakui melalui kesadaran bahwa penyakit periodontal dan disbiosis usus ibu terkait dengan aterosklerosis, sehingga mungkin pada sebagian kecil pasien dengan preeklamsia. Faktor etiologi tertentu, seperti rusaknya toleransi imun ibu-janin (diduga menjadi penyebab kelebihan preeklamsia pada masa primipara dan donasi sel telur), dapat terjadi, sebagian, melalui iskemia uteroplasmata, sedangkan faktor lain seperti penuaan plasenta dapat terjadi sebagian besar melalui stres sinsitiotrofoblas (Jung, E. *et al.*,2022).

2.4. Faktor Resiko

Preeklamsia dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan seseorang mengalaminya. Salah satu faktor utama adalah usia ibu, di mana wanita yang berusia di bawah 20 tahun atau di atas 35 tahun cenderung memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan dengan wanita usia subur utama yang berada dalam rentang 20–35 tahun. Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya juga menjadi faktor yang berperan penting, karena wanita yang pernah mengalami kondisi ini memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalaminya kembali pada kehamilan berikutnya (Rahmatullah *et al.*,2024).

Selain itu, terdapat beberapa faktor tambahan yang turut meningkatkan risiko preeklamsia. Wanita dengan tekanan darah tinggi sebelum kehamilan lebih rentan terhadap preeklamsia karena hipertensi kronis dapat menyebabkan berbagai komplikasi kehamilan. Faktor genetik juga berperan dalam risiko preeklamsia, di mana wanita dengan riwayat keluarga, seperti ibu, saudara perempuan, atau nenek yang pernah mengalami preeklamsia, memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalaminya. Selain itu, obesitas menjadi faktor lain yang dapat meningkatkan risiko preeklamsia karena dapat mempengaruhi tekanan darah dan metabolisme tubuh selama kehamilan (Rahmatullah et al.,2024).

2.5. Klasifikasi

| Klasifikasi Tipe preeklamsia | |
|---------------------------------------|---|
| Preeklamsia Tipe I/Preeklamsia Ringan | <ul style="list-style-type: none"> • Tekanan darah >140/90 mmHg • Proteinurin >300 mg/ tes urin dipstick 1+ <p>Jika tidak terdapat proteinurin maka hipertensi diikuti dengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin serum >1,1 mg/dL • Adanya nyeri didaerah regio kanan atas abdomen • Edema • Nyeri kepala, oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV) |
| Preeklamsia Tipe II/Preeklamsia Berat | <ul style="list-style-type: none"> • Tekanan darah >160/110 mmHg • Trombosit <100.000/microliter • Kreatinin serum >1.1 mg/dL |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Nyeri kepala, oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV) |
|--|--|

Tabel 2.5 Klasifikasi Preeklamsia

2.5.1. Preeklamsia Tipe I (Preeklamsia ringan)

Preeklamsia ringan adalah kondisi yang ditandai dengan hipertensi, yaitu tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, dan adanya proteinuria, yang didefinisikan sebagai pengeluaran protein dalam urin ≥ 300 mg dalam 24 jam. Pada tahap ini, pasien umumnya tidak menunjukkan gejala sistemik yang signifikan, dan kondisi ini sering kali dapat dikelola dengan pemantauan ketat serta intervensi non-farmakologis, seperti perubahan gaya hidup dan pengawasan tekanan darah. Meskipun preeklamsia ringan dianggap kurang berisiko dibandingkan dengan bentuk yang lebih parah, penting untuk tetap melakukan evaluasi berkala untuk mencegah perkembangan menjadi preeklamsia berat atau komplikasi lainnya (Sari et al., 2021; Rahmawati *et al.*, 2022).

Preeklamsia tipe I (preeklamsia ringan) dapat muncul lebih awal dengan gangguan fungsi atau aliran darah plasenta, invasi trofoblas yang terbatas, serta konversi arteri spiralis yang tidak optimal. Kondisi ini juga melibatkan stres berat pada sinsitiotrofoblas, peningkatan kadar tirosin kinase-1 mirip fms yang larut, serta penurunan kadar faktor pertumbuhan plasenta. Selain itu, preeklamsia tipe I (preeklamsia ringan) dikaitkan dengan tingginya resistensi vaskular perifer dan rendahnya curah jantung. Jenis ini lebih sering terjadi bersamaan dengan hambatan pertumbuhan janin, sementara rendahnya kadar faktor pertumbuhan plasenta berpengaruh signifikan terhadap proses remodeling dan fungsi jantung ibu (Yagel *et al.*, 2023).

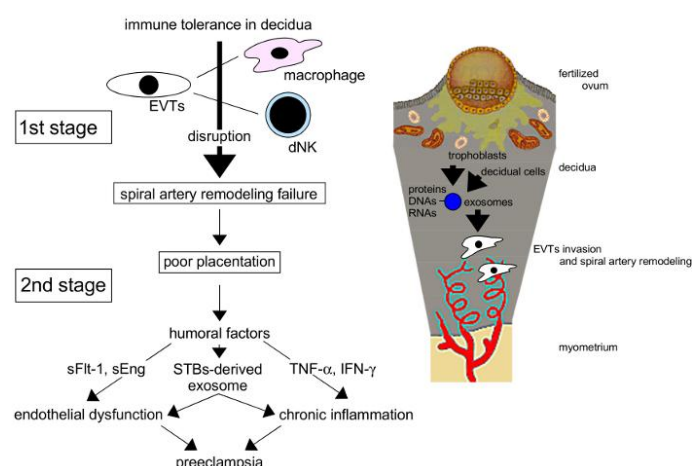
2.5.2. Preeklamsia Tipe II (preeklamsia berat)

preeklamsia berat ditandai dengan tekanan darah yang lebih tinggi, yaitu $\geq 160/110$ mmHg, dan sering disertai dengan gejala serius seperti gangguan fungsi organ, edema paru, atau gangguan neurologis. Kondisi ini

memerlukan penanganan yang lebih agresif dan segera, termasuk kemungkinan rawat inap dan penggunaan obat antihipertensi untuk mengontrol tekanan darah. Preeklampsia berat dapat menyebabkan komplikasi serius bagi ibu dan janin, seperti solusio plasenta, stroke, atau bahkan kematian, sehingga pengelolaan yang tepat dan cepat sangat penting untuk meningkatkan hasil kesehatan (Andika et al., 2020; Utami et al., 2023).

Preeklampsia tipe II umumnya terjadi pada tahap akhir kehamilan dan berkaitan dengan ketidakmampuan sistem kardiovaskular ibu yang terus berkembang dalam menyesuaikan diri dengan tuntutan kehamilan. Kondisi ini disertai dengan disfungsi plasenta yang signifikan serta suplai darah yang tidak mencukupi. Rasio tirosin kinase-1 mirip fms yang larut dan faktor pertumbuhan plasenta bisa tetap normal atau hanya mengalami sedikit gangguan, sementara resistensi vaskular perifer cenderung rendah dan curah jantung meningkat. Namun, adaptasi ini tetap tidak mampu memenuhi kebutuhan kehamilan. Disfungsi plasenta yang berkembang, ditambah dengan ketidakseimbangan dalam pemenuhan kebutuhan tubuh, lebih sering ditemukan pada kasus makrosomia janin, kehamilan ganda, atau kehamilan yang berlangsung lebih lama dari biasanya (Yagel *et al.*, 2023).

2.6. Patofisiologi



Gambar 2.6 Patofisiologi Preeklamsia

Meskipun belum sepenuhnya dipahami, patofisiologi preeklamsia kemungkinan merupakan kombinasi multifaktorial dari faktor genetik dan lingkungan, serta plasentasi abnormal. Komponen genetik dan lingkungan pada penyakit ini terbukti dari studi epidemiologi yang menunjukkan adanya komponen keturunan pada preeklamsia, dan kontribusi nyata dari faktor risiko seperti status sosial ekonomi rendah, obesitas ibu, dan variasi geografis terhadap risiko preeklamsia (Ma'ayeh, M. *et al.*, 2020).

Pada kehamilan yang normal, proses plasentasi yang baik sangat penting. Trofoblas ekstravili (EVT) yang berasal dari kolom sitotrofoblas (CBT) sel telur yang telah dibuahi menginvasi lapisan desidua uterus dan otot rahim (miometrium) ibu. Proses ini menyebabkan remodeling arteri spiral, yang berfungsi untuk menyediakan aliran darah yang cukup dari ibu ke ruang intervili plasenta, mendukung pertumbuhan janin. Remodeling ini mengakibatkan hilangnya otot polos pada pembuluh darah, sehingga arteri spiral menjadi lebih lebar dan aliran darah yang melimpah dapat dipertahankan untuk embrio. Namun, pada preeklamsia, perfusi plasenta berkurang pada awal kehamilan karena invasi trofoblas ekstravili (EVT) yang tidak berjalan dengan baik. Hal ini menyebabkan remodeling arteri spiral yang kurang efektif. trofoblas ekstravili (EVT) tidak dapat menginvasi desidua dan miometrium dengan baik, sehingga arteri spiral tetap sempit dan neovaskularisasi plasenta terganggu. Akibatnya, plasentasi menjadi dangkal, yang mengakibatkan penurunan perfusi plasenta (plasenta yang buruk). Pada pertengahan hingga akhir kehamilan, penurunan perfusi dan gangguan neovaskularisasi ini, yang dianggap sebagai akibat dari kegagalan remodeling pembuluh darah ibu, tidak cukup untuk mendukung kehamilan yang normal (Matsubara *et al.*, 2021).

Dua biomarker yang paling banyak diteliti dan berperan penting dalam perkembangan preeklamsia adalah tirosin kinase-1 mirip FMS yang larut (sFlt-1) dan faktor pertumbuhan plasenta (PlGF). sFlt-1 berfungsi sebagai faktor anti-angiogenik yang menghambat pembentukan pembuluh darah baru. Pada pasien dengan preeklamsia, kadar sFlt-1 cenderung lebih tinggi, sementara kadar PlGF lebih rendah. Selain itu, rasio antara sFlt-1 dan PlGF

juga meningkat pada pasien yang mengalami preeklamsia (Bisson, *et al.*, 2023).

2.7. Manifestasi

2.7.1. Proteinuria

Proteinuria adalah kondisi ketika kadar protein dalam urine lebih tinggi dari normal. Sebagian besar pasien dengan hipertensi gestasional akan didiagnosis mengalami preeklamsia berdasarkan adanya proteinuria. Batas klasik yang dikutip untuk mendefinisikan proteinuria selama kehamilan adalah nilai >300 mg/24 jam atau rasio protein-kreatinin urin minimal 0,3. Dengan menggunakan batas ini, tingkat proteinuria terisolasi selama kehamilan dapat mencapai 8%, sedangkan preeklamsia terjadi pada 3% hingga 8% kehamilan (Bartal *et al.*, 2022).

Proteinuria pada pasien preeklamsia disebabkan oleh kerusakan endotel vaskular yang mempengaruhi fungsi ginjal, sehingga mengakibatkan kebocoran protein ke dalam urin. Proses ini dipicu oleh disfungsi plasenta yang menyebabkan pelepasan faktor-faktor pro-inflamasi dan vasokonstriktor, yang pada gilirannya meningkatkan tekanan darah dan merusak pembuluh darah ginjal. Selain itu, perubahan hemodinamik dan peningkatan permeabilitas glomerulus juga berkontribusi terhadap terjadinya proteinuria, di mana protein yang seharusnya tertahan dalam sirkulasi darah dapat bocor ke dalam urin (Santoso *et al.*, 2020).

2.7.2. Edema

Edema adalah salah satu manifestasi klinis yang sering ditemukan pada preeklamsia, ditandai dengan penumpukan cairan di jaringan tubuh yang menyebabkan pembengkakan, terutama pada tungkai, pergelangan kaki, tangan, dan wajah. Meskipun edema umum terjadi pada kehamilan normal, edema yang muncul tiba-tiba atau berlebihan dapat mengindikasikan preeklamsia. Meskipun edema adalah gejala umum pada preeklamsia, diagnosis preeklamsia biasanya didasarkan pada hipertensi dan proteinuria. Namun, edema yang signifikan atau tiba-tiba dapat menjadi tanda peringatan

dan memerlukan evaluasi lebih lanjut untuk preeklamsia (Espinoza *et al.*, 2020).

Edema pada pasien preeklamsia terjadi karena beberapa faktor yang saling berhubungan. Salah satu penyebab utama adalah peningkatan permeabilitas vaskular, yang berarti bahwa dinding pembuluh darah menjadi lebih "bocor" dan memungkinkan cairan untuk keluar dari pembuluh darah ke jaringan di sekitarnya. Hal ini disebabkan oleh kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah yang terjadi akibat faktor-faktor inflamasi yang dilepaskan oleh plasenta yang tidak sehat. Selain itu, preeklamsia juga menyebabkan peningkatan tekanan darah, yang dapat mendorong lebih banyak cairan keluar dari pembuluh darah. Di samping itu, tubuh cenderung menahan natrium dan udara sebagai respon terhadap perubahan hormonal, yang menyebabkan peningkatan volume cairan dalam tubuh dan berkontribusi pada pembentukan edema (Rahmadi *et al.*, 2024).

2.7.3. Hipertensi

Hipertensi pada kehamilan merujuk pada kondisi yang ditandai dengan tekanan darah preeklamsia ringan pada sistolik sebesar 140 mmHg atau lebih, tekanan darah diastolik sebesar 90 mmHg atau lebih, atau peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 30 mmHg atau lebih, serta pada preeklamsia berat tekanan sistolik sebesar 160 mmHg atau lebih dan tekanan darah diastolic sebesar 110 mmHg. Kondisi ini harus terdeteksi setidaknya dalam dua kesempatan dengan selang waktu minimal enam jam dalam satu semester (Astuti *et al.*, 2024).

Hipertensi pada pasien preeklamsia terjadi akibat kombinasi beberapa faktor yang mempengaruhi sistem kardiovaskular dan fungsi ginjal. Salah satu penyebab utama adalah disfungsi endotel, di mana lapisan pembuluh darah menjadi rusak akibat faktor-faktor inflamasi yang dilepaskan oleh plasenta yang tidak sehat. Kerusakan ini menyebabkan pembuluh darah menyempit, sehingga meningkatkan resistensi aliran darah dan, pada gilirannya, meningkatkan tekanan darah. Selain itu, preeklamsia juga melibatkan aktivasi sistem renin-angiotensin, yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah. Pada kondisi ini, peningkatan produksi hormon seperti

angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi, yaitu penyempitan pembuluh darah, yang lebih lanjut meningkatkan tekanan darah (Ariningtyas *et al.*, 2022).

2.8. Penatalaksanaan dan Diagnosis

Berdasarkan Pedoman Nasional Kedokteran tentang diagnosis dan tata laksana preeklamsia (POGI), Jika seseorang hanya mengalami hipertensi disertai gangguan organ tertentu, maka tanpa kondisi tersebut tidak dapat dikategorikan sebagai preeklamsia. Diagnosis preeklamsia umumnya ditegakkan berdasarkan adanya protein dalam urin (proteinuria). Namun, jika proteinuria tidak terdeteksi, diagnosis tetap dapat ditegakkan dengan mempertimbangkan adanya gejala atau gangguan organ lain yang terkait dengan preeklamsia, seperti disfungsi hati, gangguan ginjal, edema paru, gangguan saraf, atau trombositopenia.

Pengobatan lini pertama untuk preeklamsia mencakup penggunaan obat antihipertensi yang aman bagi ibu hamil dan janin, seperti metildopa, nifedipin, dan labetalol. Antihipertensi digunakan sebagai obat lini pertama pada pasien preeklamsia karena hipertensi merupakan salah satu gejala utama yang menyebabkan berbagai komplikasi serius, baik bagi ibu maupun janin. Preeklamsia ditandai dengan peningkatan tekanan darah yang signifikan setelah usia kehamilan 20 minggu, disertai dengan proteinuria atau gangguan organ target lainnya. Jika tidak terkontrol, hipertensi dapat menyebabkan stroke, gagal ginjal, sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, jumlah trombosit rendah), pecahnya jantung, dan eklampsia pada ibu, serta gangguan pertumbuhan janin akibat insufisiensi plasenta. Penggunaan antihipertensi bertujuan untuk menurunkan tekanan darah ke tingkat aman (<160/110 mmHg) guna mencegah komplikasi ini, sekaligus mempertahankan perfusi jaringan ibu dan janin agar tetap optimal. Selain itu, pengendalian tekanan darah juga membantu memperpanjang masa kehamilan hingga waktu persalinan yang lebih aman bagi janin, terutama pada kasus preeklamsia berat yang memerlukan pemantauan intensif. Oleh karena itu, antihipertensi menjadi langkah utama dalam penatalaksanaan preeklamsia untuk melindungi kesehatan ibu dan janin (Cífková, 2023).

Pengobatan preeklamsia tidak hanya diberikan antihipertensi saja tetapi ada beberapa obat yang digunakan seperti pada kejang yang biasanya diberikan magnesium sulfat. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) menyarankan pemberian magnesium sulfat pada wanita yang mengalami hipertensi baru disertai sakit kepala atau gangguan penglihatan, serta pada pasien preeklamsia dengan hipertensi berat selama periode postpartum. Namun, ACOG juga mengakui bahwa rekomendasi ini didasarkan pada bukti dengan kualitas yang masih rendah (Hauspurg *et al.*, 2022).

Tatalaksana lain yaitu dengan diberikan kortikosteroid. Kortikosteroid diberikan pada preeklamsia untuk melindungi bayi prematur dengan cara mempercepat pematangan paru, mengurangi komplikasi neonatal, dan meningkatkan kelangsungan hidup bayi (POGI, 2016).

Penelitian ini fokus pada penggunaan antihipertensi karena pengendalian tekanan darah merupakan salah satu aspek utama dalam manajemen preeklamsia. Preeklamsia ditandai dengan hipertensi yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius bagi ibu dan janin, termasuk eklampsia, gangguan organ, dan kelahiran prematur. Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), penggunaan antihipertensi pada pasien preeklamsia sebaiknya ditunda selama tekanan darahnya belum mencapai 160/110 mmHg. Selain itu, pada kasus preeklamsia dengan gejala berat, dianjurkan untuk segera melakukan persalinan jika tekanan darah tidak terkontrol dengan nilai $\geq 160/110$ mmHg, meskipun usia kehamilan masih di bawah 34 minggu. Namun, tindakan ini dapat ditunda jika tersedia fasilitas medis tingkat tinggi dengan unit perawatan intensif untuk ibu dan bayi. Saat ini, penurunan ambang batas untuk memulai pengobatan antihipertensi mulai dipertimbangkan karena dapat membantu mencapai kontrol tekanan darah lebih cepat, serta mencegah persalinan yang terburu-buru yang dapat berujung pada kelahiran prematur dan komplikasi lainnya. Target tekanan darah dalam kasus hipertensi pada kehamilan bervariasi. ACOG menerapkan target yang lebih longgar, yaitu di bawah 160/110 mmHg. Perbedaan ini

muncul karena adanya perbedaan pandangan mengenai penerapan target tekanan darah yang lebih longgar dibandingkan dengan target yang lebih ketat, seperti perbedaan dalam tekanan darah diastolik 100 mmHg dibandingkan dengan 85 mmHg (Iryaningrum *et al.*,2023).

Pilihan obat antihipertensi untuk ibu hamil relatif lebih terbatas dibandingkan dengan populasi umum. Secara umum, obat yang dapat digunakan oleh ibu hamil dan menyusui meliputi agonis alfa sentral, penghambat kanal kalsium (calcium channel blocker/CCB), penghambat beta (beta-blocker/BB). Namun tidak seluruhnya obat golongan calcium channel blocker dan beta blocker yang dapat digunakan untuk kasus preeklamsia. Sementara itu, obat dari golongan angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor) dan angiotensin receptor blocker (ARB) dikontraindikasikan selama kehamilan karena telah terbukti memiliki efek teratogenik, terutama jika diberikan setelah trimester pertama kehamilan (Iryaningrum *et al.*,2023).

2.8.1. Agonis alfa sentral

Penggunaan agonis alfa sentral tidak semua dapat digunakan untuk ibu hamil, seperti klonidin, dapat menurunkan tekanan darah, tetapi memiliki risiko sedasi berlebihan, mulut kering, dan rebound hipertensi setelah penghentian mendadak. Kemudian ada juga guanfacin, yang digunakan untuk hipertensi dan ADHD, berpotensi menyebabkan hipotensi postural. Guanabenz memiliki mekanisme kerja mirip klonidin, tetapi risiko hipotensi berlebihan dan efek sedatifnya dapat mengganggu aktivitas ibu hamil. Tizanidin, yang lebih sering digunakan sebagai pelemas otot, memiliki efek antihipertensi yang signifikan, tetapi tidak dianjurkan selama kehamilan karena potensi efek toksik pada janin. Oleh karena itu, metildopa tetap menjadi pilihan utama dalam kelompok agonis alfa sentral untuk menangani hipertensi pada kehamilan karena keamanannya yang lebih teruji.

Metildopa sebelumnya dianggap sebagai obat utama dalam pengobatan, karena memiliki profil keamanan yang sangat baik. Selain itu, metildopa merupakan satu-satunya obat yang telah melalui penelitian jangka panjang terhadap anak-anak yang ibunya mengonsumsi obat ini selama masa kehamilan (Cifková, R.,2023).

Metildopa merupakan obat simpatolitik yang bekerja pada sistem saraf pusat dan digunakan untuk mengobati hipertensi. Sejak pertama kali diperkenalkan pada tahun 1960, metildopa dengan cepat menjadi salah satu obat utama dalam terapi hipertensi. Namun, seiring berjalannya waktu, penggunaannya semakin berkurang karena telah tersedia alternatif lain yang lebih dapat ditoleransi oleh pasien. Meskipun demikian, metildopa masih banyak digunakan di negara-negara berkembang karena harganya yang lebih terjangkau. Selain itu, obat ini juga dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan karena tidak menimbulkan efek teratogenic (Weir *et al.*, 2023).

Pemilihan metildopa sebagai terapi antihipertensi untuk pasien preeklamsia sangat penting mengingat kondisi ini dapat menimbulkan risiko serius bagi kesehatan ibu dan janin. Preeklamsia, yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu, memerlukan penanganan yang hati-hati untuk mencegah komplikasi yang lebih lanjut, seperti solusio plasenta dan gangguan pertumbuhan janin. Metildopa dipilih karena memiliki profil keamanan yang baik, terutama dalam populasi hamil, di mana banyak obat antihipertensi lainnya, seperti ACE inhibitor dan diuretik, tidak direkomendasikan. Penelitian menunjukkan bahwa metildopa efektif dalam menurunkan tekanan darah tanpa menimbulkan efek samping yang signifikan pada janin, sehingga menjadikannya pilihan yang lebih aman (Kahn *et al.*, 2022).

Dalam konteks penatalaksanaan metildopa, penting untuk mempertimbangkan tidak hanya efektivitasnya dalam menurunkan tekanan darah, tetapi juga potensi efek samping dan interaksi obat yang mungkin terjadi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi dosis optimal dan durasi terapi metildopa pada pasien preeklamsia, serta untuk memahami dampaknya terhadap hasil kehamilan jangka panjang. Dengan mengumpulkan data yang lebih komprehensif, diharapkan dapat dihasilkan rekomendasi yang lebih baik untuk penggunaan metildopa dalam praktik klinis, sehingga dapat meningkatkan keselamatan dan kesehatan ibu serta janin selama masa kehamilan (Whelton, P. K., *et al.*, 2021).

2.8.2. Penghambatan Kanal Kalsium (Calcium Channel Blocker-CCB)

Dalam penatalaksanaan preeklamsia, pemilihan penghambat saluran kalsium (Calcium Channel Blockers/CCB) harus dilakukan dengan hati-hati. Nifedipine merupakan Calcium Channel Blockers (CCB), sering digunakan dan dianggap aman untuk mengelola hipertensi pada kehamilan, termasuk preeklamsia. Namun, data mengenai keamanan dan efektivitas Calcium Channel Blockers (CCB) lainnya, seperti verapamil, diltiazem, dan amlodipine, selama kehamilan masih terbatas. Oleh karena itu, penggunaan Calcium Channel Blockers (CCB) selain nifedipine dalam penatalaksanaan preeklamsia harus dipertimbangkan dengan cermat, dan konsultasi dengan spesialis disarankan sebelum memulai terapi tersebut (Widayani *et.,al.* 2022).

Nifedipin adalah obat yang bekerja sebagai penghambat kanal kalsium dan telah lama digunakan untuk mengatasi hipertensi pada wanita hamil. Mekanisme kerjanya dengan penghambatan kanal kalsium yang berdampak pada penurunan denyut jantung sehingga berkontribusi dalam menurunkan tekanan darah. Biasanya untuk mengontrol hipertensi tingkat sedang hingga berat nifedipine dikombinasi dengan metildopa dan terbukti sangat efektif, terutama pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia (Khansha *et.,al.*,2023).

Namun, kelemahan penggunaan nifedipine adalah potensinya untuk bersinergi dengan magnesium sulfat, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hipotensi. (Cífková, R.,2023).

2.8.3. Penghambatan Beta blocker (BB)

Dalam kasus penurunan tekanan darah pada preeklamsia dengan penghambatan beta-blocker, terdapat beberapa obat yang kurang cocok atau tidak direkomendasikan. Atenolol dapat dengan mudah melewati plasenta dan dikaitkan dengan risiko terhambatnya pertumbuhan janin (IUGR - Intrauterine Growth Restriction), sehingga penggunaannya dalam kehamilan perlu dihindari. Propranolol juga tidak direkomendasikan karena memiliki efek vasokonstriktor yang lebih kuat dibandingkan beta-blocker lainnya, yang dapat mengurangi aliran darah ke plasenta dan janin. Selain itu, propranolol dapat menyebabkan penurunan denyut jantung janin (bradikardia) serta

hipoglikemia neonatal setelah lahir, sehingga menimbulkan risiko bagi bayi yang baru lahir (Messerli *et al.*, 2023).

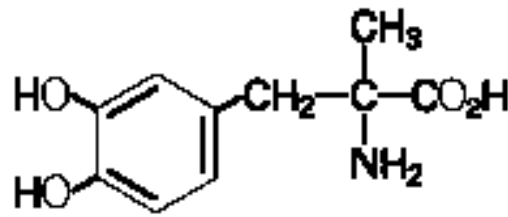
Sama seperti atenolol, metoprolol juga dapat melewati plasenta, meskipun dengan efek yang lebih ringan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metoprolol selama kehamilan dapat mengurangi pertumbuhan janin, meskipun data mengenai keamanannya masih terbatas. Carvedilol juga termasuk dalam beta-blocker yang tidak direkomendasikan karena data mengenai penggunaannya dalam kehamilan masih sangat terbatas. Selain itu, mekanisme kerja carvedilol yang mempengaruhi reseptor alfa dan beta dapat beresiko menurunkan perfusi uteroplasma, yang berpotensi membahayakan aliran darah ke janin. Oleh karena itu, dalam penatalaksanaan preeklamsia, pemilihan beta-blocker harus dilakukan dengan sangat hati-hati, dan labetalol lebih disarankan karena memiliki efek kombinasi alfa dan beta-blocking yang lebih aman bagi ibu dan janin (Messerli *et al.*, 2023).

Labetalol bekerja dengan cara menghambat reseptor beta-adrenergik (β_1 dan β_2) serta reseptor alfa-adrenergik. Labetalol memiliki efektivitas yang setara dengan metildopa dan dapat diberikan secara intravena pada kasus hipertensi berat (Weir *et al.*, 2023).

Meskipun sering digunakan untuk mengelola hipertensi pada pasien preeklamsia, labetalol memiliki beberapa kekurangan. Efek samping seperti penurunan tekanan darah yang berlebihan, yang berpotensi membahayakan ibu dan janin, bradikardia berupa penurunan denyut jantung yang signifikan dapat terjadi, yang mungkin memerlukan penyesuaian dosis atau penghentian obat.

2.9. Tinjauan Pustaka Metildopa

2.9.1. Struktur kimia



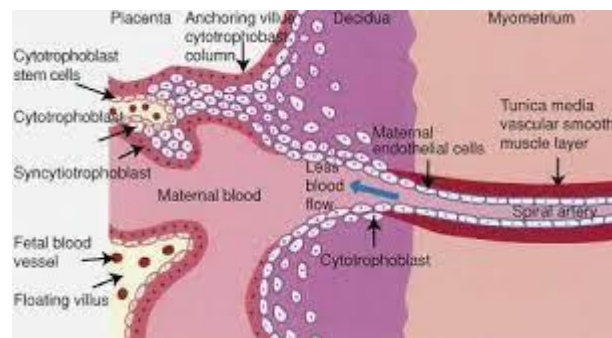
Gambar 2.9.1 Struktur Kimia Metildopa

Struktur kimia metildopa terdiri dari inti katekol dengan gugus amina dan karboksil yang terikat pada rantai samping. Metildopa memiliki nama kimia (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic acid. Struktur metildopa dengan inti benzena yang memiliki dua gugus hidroksi (-OH) pada posisi orto (3,4-dihidroksi), serta gugus amina (-NH₂) dan gugus karboksil (-COOH) yang terikat pada rantai samping (Halakoei *et al.*, 2020).

2.9.2. Mekanisme Aksi

Mekanisme aksi metildopa terjadi secara sentral di otak, di mana zat aktifnya, alfa-metilnorepinefrin, berinteraksi dengan reseptor alfa-2 adrenergik presinaptik. Pengaktifan reseptor ini menghambat pelepasan neurotransmitter katekolamin seperti norepinefrin, yang bertanggung jawab atas peningkatan tekanan darah. Selain itu, metildopa juga memiliki efek sedatif ringan karena modulasi tonus simpatis sentral. Efek farmakologis ini membuat metildopa sangat berguna untuk pengobatan hipertensi, terutama pada wanita hamil karena memiliki profil keamanan yang baik dibandingkan obat antihipertensi lainnya. Namun, efek samping seperti depresi, hepatotoksitas, dan hemolisis autoimun dapat terjadi pada beberapa pasien (Avza, A. 2022).

2.9.3. Mekanisme Kerja



Gambar 2.9.3 Mekanisme Kerja Metildopa

Metildopa adalah obat antihipertensi yang bekerja dengan cara mengurangi tekanan darah melalui mekanisme sentral. Sebagai agonis alfa-2 adrenergik, metildopa berikatan dengan reseptor alfa-2 di sistem saraf pusat, khususnya di batang otak. Aktivasi reseptor ini mengurangi pelepasan norepinefrin, yang pada gilirannya menurunkan aktivitas simpatis. Penurunan aktivitas simpatis ini menyebabkan vasodilatasi, yaitu pelebaran pembuluh darah, serta penurunan resistensi vaskular total, yang berkontribusi pada penurunan tekanan darah. Selain itu, metildopa juga meningkatkan ekskresi natrium dan air melalui ginjal, yang lebih lanjut membantu menurunkan tekanan darah (Kahn *et al.*, 2022).

Setelah pemberian oral, metildopa diabsorpsi dengan baik dan onset kerja maksimalnya terjadi dalam 4-6 jam. Meskipun metildopa dianggap aman untuk digunakan pada wanita hamil, penting untuk memantau efek samping yang mungkin terjadi, seperti sedasi, gangguan fungsi hati, dan anemia hemolitik. Penelitian menunjukkan bahwa metildopa tidak mempengaruhi aliran darah ke ginjal dan laju filtrasi glomerulus, sehingga aman untuk pasien dengan kondisi ginjal yang stabil. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme kerja metildopa sangat penting untuk meningkatkan efektivitas terapi antihipertensi, terutama pada populasi yang rentan seperti ibu hamil (Whelton *et al.*, 2021).

2.9.4. Farmakokinetik

Metildopa memiliki karakteristik farmakokinetik yang mencakup penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi dalam tubuh. Sekitar 50%

dari dosis yang diberikan akan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu sekitar 3 hingga 6 jam, dengan efek penurunan tekanan darah maksimal terjadi dalam 4 hingga 6 jam setelah pemberian oral. Jika diberikan secara intravena, efek hipotensi dapat berlangsung selama 10 hingga 16 jam. Dalam hal distribusi, metildopa bersifat larut dalam lemak dan mampu melewati penghalang darah-otak dengan ikatan lemah pada protein plasma. Metabolit utamanya memiliki ikatan dengan protein plasma lebih kuat dibandingkan dengan obat induknya. Konjugat yang terbentuk setelah pemberian oral cenderung labil terhadap asam dan hanya dalam jumlah kecil yang bertahan setelah pemberian intravena. Volume distribusi nyata berkisar antara 0,19 hingga 0,32 L/kg, sedangkan volume distribusi total berkisar antara 0,41 hingga 0,72 L/kg. Metabolisme metildopa terjadi di hati, di mana ia diubah menjadi alfa-metilnorepinefrin, yang merupakan metabolit aktifnya. Selain itu, obat ini juga dimetabolisme secara luas di hati menjadi konjugat sulfatnya. Dalam proses eliminasi, sekitar 70% dari obat diekskresikan melalui urin dalam bentuk obat induk dan metabolitnya, sementara obat yang tidak diserap akan dikeluarkan melalui tinja tanpa mengalami perubahan. Pada pasien dengan gagal ginjal, ekskresi metildopa menjadi lebih lambat, yang dapat menyebabkan akumulasi obat serta metabolitnya dalam tubuh (Khalili, 2023).

2.9.5. Dosis

Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran tentang Diagnosis dan tata laksana preeklamsia, Metildopa adalah obat antihipertensi yang sering digunakan untuk mengelola tekanan darah pada pasien dengan preeklamsia, baik ringan maupun berat. Dosis awal yang direkomendasikan biasanya berkisar antara 250 mg hingga 500 mg, diberikan secara oral dua atau tiga kali sehari. Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan respons tekanan darah pasien, dengan dosis maksimum yang tidak melebihi 3 g per hari. Penyesuaian dosis harus dilakukan secara hati-hati dan di bawah pengawasan tenaga medis profesional untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi. Penting untuk dicatat bahwa meskipun dosis awal dan penyesuaian serupa untuk preeklamsia ringan dan berat, pengelolaan preeklamsia berat

memerlukan perhatian khusus dan seringkali perawatan di rumah sakit untuk pemantauan intensif (Cífková, 2023).

Metildopa dapat diberikan melalui rute intravena dalam situasi darurat, seperti krisis hipertensi, dengan dosis yang bervariasi antara 250 hingga 1.000 mg, tergantung pada kondisi klinis pasien. Pemberian intravena dilakukan melalui infus selama 30 hingga 60 menit, dengan frekuensi setiap 6 hingga 8 jam, dan dosis maksimal tidak boleh melebihi 4 gram per hari. Metildopa intravena memiliki onset kerja yang cepat, dengan efek maksimal yang dicapai dalam waktu 4 hingga 6 jam setelah pemberian, dan durasi kerja berkisar antara 10 hingga 16 jam. Rute ini menjadi pilihan penting dalam pengelolaan hipertensi, terutama pada pasien hamil, karena efektivitas dan keamanannya (Khan *et al.*, 2020).

2.9.6. Kontraindikasi

Metildopa merupakan obat antihipertensi yang memiliki beberapa kontraindikasi penting yang harus diperhatikan sebelum penggunaannya. Obat ini tidak boleh diberikan kepada pasien dengan penyakit hati aktif atau gangguan hati akibat terapi metildopa sebelumnya, karena dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas yang berbahaya. Selain itu, metildopa juga dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami anemia hemolitik dengan hasil tes Coombs langsung positif, karena dapat memperburuk kondisi tersebut. Pasien dengan riwayat penggunaan inhibitor monoamine oksidase (MAO) yang signifikan juga tidak dianjurkan mengonsumsi metildopa, karena interaksi antara obat ini dengan inhibitor MAO dapat menyebabkan efek samping yang serius. Selain itu, penderita feokromositoma, suatu tumor pada kelenjar adrenal yang dapat menyebabkan krisis hipertensi, sebaiknya tidak diberikan metildopa karena dapat memperburuk kondisi kardiovaskularnya. Terakhir, obat ini tidak boleh digunakan pada individu yang memiliki hipersensitivitas yang diketahui terhadap metildopa dalam bentuk apa pun, karena dapat menyebabkan reaksi alergi yang berbahaya (Maisarah, R. H., 2021).

2.9.7. Toksisitas

Toksisitas metildopa dapat terjadi meskipun obat ini umumnya dianggap aman, terutama dalam penggunaan jangka panjang. Efek samping yang sering dilaporkan meliputi sedasi, mulut kering, dan gangguan gastrointestinal. Namun, dalam beberapa kasus, metildopa dapat menyebabkan reaksi yang lebih serius seperti anemia hemolitik, hepatitis, dan gangguan fungsi hati. Toksisitas ini sering kali berhubungan dengan dosis yang lebih tinggi atau penggunaan jangka panjang, sehingga pemantauan yang ketat terhadap fungsi hati dan darah sangat penting selama terapi. Selain itu, pasien yang mengalami gejala seperti kelelahan yang tidak biasa, nyeri perut, atau perubahan warna urin harus segera melaporkan kepada tenaga medis. Oleh karena itu, meskipun metildopa efektif dalam mengontrol hipertensi, kesadaran akan potensi toksisitasnya sangat penting untuk memastikan keselamatan pasien (Kahn, S. E., *et al.*, 2022).

2.9.8. Efek Samping

Metildopa sebagai obat antihipertensi dapat menimbulkan beberapa efek samping yang perlu diperhatikan. Salah satu efeknya adalah retensi natrium dan air, yang dapat menyebabkan pembengkakan ringan pada beberapa pasien. Obat ini juga diketahui dapat menginduksi depresi, terutama pada penggunaan jangka panjang. Selain itu, hipotensi ortostatik dan pusing merupakan efek samping yang sering terjadi, terutama saat perubahan posisi tubuh secara tiba-tiba. Efek samping serius namun jarang termasuk hepatitis atau anemia hemolitik, yang biasanya muncul pada pasien dengan sensitivitas tertentu terhadap metildopa. Pada beberapa kasus, juga dapat ditemukan kenaikan sementara kadar enzim transaminase hati, yang menandakan adanya reaksi ringan terhadap fungsi hati dan perlu pemantauan lanjutan. Oleh karena itu, penting untuk mengevaluasi kondisi klinis dan laboratorium pasien secara berkala selama penggunaan metildopa (Maliza, F. N., & Pratiwi, M., 2024).