

Hipertensi pada Kehamilan

Haidar Alatas¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Nefrologi-Hipertensi, RSUD Banyumas

Email: haidar_papdi@yahoo.com

Abstract

Hypertension complicates 6% to 10% of pregnancies and increases the risk of maternal, fetal and perinatal morbidity and mortality. Preeclampsia / eclampsia and severe hypertension in pregnancy are at greater risk. Four major hypertensive disorders in pregnancy have been described by the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): chronic hypertension; preeclampsia-eclampsia; chronic hypertension with superimposed preeclampsia; and gestational hypertension. The current review suggests that antihypertensive drug therapy does not reduce or increase the risk of maternal death, proteinuria, side effects, cesarean section, neonatal and birth death, preterm birth, or small for gestational age infants. The quality of evidence was low. Recommendations for treatment of hypertension in pregnancy are labetalol, nifedipine and methyldopa as first line drugs therapy. Although the obstetrician manages most cases of hypertension during pregnancy, the internist, cardiologist, or nephrologist may be consulted if hypertension precedes conception, if end organ damage is present, or when accelerated hypertension occurs. Women who have had preeclampsia are also at increased risk for hypertension in future pregnancies.

Keyword : pregnancy, hypertension, preeclampsia, antihypertensive drugs

Abstrak

Hipertensi pada kehamilan sering terjadi (6-10 %) dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada ibu, janin dan perinatal. Pre-eklampsia/eklampsia dan hipertensi berat pada kehamilan risikonya lebih besar. Hipertensi pada kehamilan dapat digolongkan menjadi pre-eklampsia/ eklampsia, hipertensi kronis pada kehamilan, hipertensi kronis disertai pre-eklampsia, dan hipertensi gestasional. Pengobatan hipertensi pada kehamilan dengan menggunakan obat antihipertensi ternyata tidak mengurangi atau meningkatkan risiko kematian ibu, proteinuria, efek samping, operasi caesar, kematian neonatal, kelahiran prematur, atau bayi lahir kecil. Penelitian mengenai obat antihipertensi pada kehamilan masih sedikit. Obat yang direkomendasikan adalah labetalol, nifedipine dan methyldopa sebagai first line terapi. Penatalaksanaan hipertensi pada kehamilan memerlukan pendekatan multidisiplin dari dokter obsetri, internis, nefrologis dan anestesi. Hipertensi pada kehamilan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi pada kehamilan berikutnya.

Keyword : pregnancy, hypertension, preeclampsia, antihypertensive drugs

Pendahuluan

Hipertensi pada kehamilan merupakan penyakit tidak menular penyebab kematian maternal. Penyakit tidak menular (PTM) merupakan penyakit kronis yang tidak ditularkan dari orang ke orang. PTM diantaranya adalah hipertensi, diabetes, penyakit jantung, stroke, kanker, dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). PTM merupakan penyebab kematian hampir 70% di dunia. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 dan 2013, tampak kecenderungan peningkatan prevalensi PTM seperti hipertensi, diabetes, stroke, dan penyakit sendi/rematik/encok. Fenomena ini diprediksi akan terus berlanjut¹ (Kemenkes RI, 2018).

Hipertensi masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia dengan jumlah penderita lebih satu milyar orang. Data World Health Organization (WHO) tahun 2013 menunjukkan bahwa sekitar satu milyar orang penduduk dunia menderita hipertensi dan angka tersebut akan semakin meningkat pada tahun-tahun berikutnya. Prevalensi hipertensi meningkat di negara-negara Afrika sebesar 46% dan lebih rendah di negara maju sebesar 35%². Di Amerika Serikat prevalensi hipertensi 31%, laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan (39% dan 23%). Insidensi hipertensi meningkat 10% pada umur 30 tahun dan meningkat 30% pada umur 60 tahun³.

Hipertensi merupakan faktor risiko utama peningkatan angka kesakitan dan kematian karena penyakit kardiovaskular, serebrovaskular dan gagal ginjal tahap akhir^{4,5}. Menurut data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2012 sepertiga penduduk dewasa di Amerika Serikat adalah penderita hipertensi, hampir separuhnya tidak terkontrol. Dengan kontrol tekanan darah akan menurunkan insiden penyakit jantung koroner sebesar 20-25%, stroke 30-35% dan payah jantung 50%⁴.

Hipertensi pada kehamilan sering terjadi dan merupakan penyebab utama kematian ibu melahirkan, serta memiliki efek serius lainnya saat melahirkan.

Hipertensi pada kehamilan terjadi pada 5% dari semua kehamilan⁶. Di Amerika Serikat angka kejadian kehamilan dengan hipertensi mencapai 6-10 %, dimana terdapat 4 juta wanita hamil dan diperkirakan 240.000 disertai hipertensi setiap tahun. Hipertensi merupakan faktor risiko stroke dan insidennya meningkat pada kehamilan dimana 15% kematian ibu hamil di Amerika disebabkan oleh pendarahan intraserebral⁷.

Kondisi ini memerlukan strategi manajemen khusus agar hasilnya lebih bagus. Hipertensi pada kehamilan mempengaruhi ibu dan janin, dan dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas ibu dan janin jika tidak dikelola dengan baik⁶.

Hipertensi yang diinduksi kehamilan dianggap sebagai komplikasi obstetrik. Ada efek maternal merugikan yang signifikan, beberapa menghasilkan morbiditas atau kematian maternal yang serius. Namun, harus diingat bahwa kondisi ibu dengan abrupsi plasenta, gagal ginjal akut, pendarahan intraserebral dan edema paru akan memiliki efek buruk pada janin. Demi untuk keselamatan ibu perlu rencana untuk melahirkan janin lebih awal. Kelahiran dini ini akan menyelamatkan ibu namun meningkatkan risiko pada bayi. Kesulitan dokter kandungan adalah memutuskan apakah melanjutkan kehamilan atau segera melahirkan⁸.

Hipertensi yang diinduksi kehamilan memiliki risiko lebih besar mengalami persalinan premature, IUGR (*intrauterine growth retardation*), kesakitan dan kematian, gagal ginjal akut, gagal hati akut, pendarahan saat dan setelah persalinan, HELLP (*hemolysis elevated liver enzymes and low platelet count*), DIC (*disseminated intravascular coagulation*), pendarahan otak dan kejang^{9,10}.

Karena penyebab pre-eklampsia belum jelas dan manajemen pada hipertensi dengan kehamilan masih belum optimal maka diharapkan setiap kasus hipertensi pada kehamilan dimasukkan dalam penelitian, uji klinis dan studi yang lain¹¹. Oleh karena itulah dokter obsetri dalam penatalaksanaan hipertensi

pada kehamilan perlu melibatkan internis, kardiologis dan nefrologis terutama apabila dijumpai kelainan target organ atau didapatkan hipertensi akselerasi⁷.

Komplikasi Hipertensi Pada Kehamilan

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko penting pada penyakit kardiovaskular, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer, stroke dan penyakit ginjal. Untuk menghindari komplikasi tersebut diupayakan pengendalian tekanan darah dalam batas normal baik secara farmakologis maupun non farmakologis¹². Lima penyebab kematian ibu terbesar di Indonesia diantaranya adalah karena hipertensi dalam kehamilan¹.

Hipertensi pada kehamilan dapat digolongkan menjadi pre-eklampsia, eklampsia, hipertensi kronis pada kehamilan, hipertensi kronis disertai pre-eklampsia, dan hipertensi gestational¹³.

Penyakit kardio-serebrovaskular adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas, dengan angka kematian 17 juta di seluruh dunia setiap tahunnya atau 31% dari seluruh mortalitas. Di eropa, angka ini bahkan mencapai 42%. Penyakit kardiovaskular kerap diasosiasikan dengan gaya hidup (merokok, kurangnya aktivitas fisik, perilaku makan yang tidak sehat, dan stress) dan beberapa faktor risiko lain seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas, usia lanjut, riwayat penyakit kardiovaskular pada keluarga, dan disfungsi endothelium. Koeksistensi dari beberapa faktor risiko akan meningkatkan risiko kardiovaskular.

Peningkatan tekanan darah yang tidak terlalu tinggi (high normal / prehipertensi) telah terbukti meningkatkan insiden penyakit kardiovaskular. Insiden penyakit kardiovaskular selama 10 tahun pada mereka yang tekanan darahnya prehipertensi adalah 8% pada laki-laki dan 4% pada perempuan. Sehingga disimpulkan bahwa semakin tinggi tekanan darah,

semakin tinggi pula angka kejadian kelainan kardiovaskular¹².

JNC 7 juga melaporkan bahwa peningkatan tekanan darah sistolik 20 mmHg atau diastolik 10 mmHg akan meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular dua kali lipat¹². Sebaliknya penurunan tekanan diastolik 2 mmHg dapat menurunkan penyakit jantung koroner, stroke dan transient ischemic attack (TIA) sebesar 6%. Tetapi apabila tekanan darah diastolik diturunkan hingga < 70 mmHg dapat meningkatkan angka mortalitas¹⁴.

Konsekuensi hipertensi pada kehamilan¹⁵:

a) Jangka pendek

Ibu : eklampsia, hemoragik, isemik stroke, kerusakan hati (HELL sindrom, gagal hati, disfungsi ginjal, persalinan cesar, persalinan dini, dan abruptio plasenta.

Janin : kelahiran preterm, induksi kelahiran, gangguan pertumbuhan janin, sindrom pernapasan, kematian janin.

b) Jangka panjang

Wanita yang mengalami hipertensi saat hamil memiliki risiko kembali mengalami hipertensi pada kehamilan berikutnya, juga dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular, penyakit ginjal dan timbulnya kanker.

Hipertensi pada kehamilan dapat berkembang menjadi pre-eklampsia, eklampsia dan sindrom HELLP. Kemudian dapat bermanifestasi dengan kejadian serebral iskemik atau hemoragik pada pra, peri, dan postpartum menjadi penyakit stroke. Gejala pre-eklampsia/eklampsia adalah sakit kepala, gangguan penglihatan (kabur atau kebutaan) dan kejang. Hal ini dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian bagi ibu dan janin bila tidak segera dilakukan penanganan¹⁴.

Klasifikasi hipertensi pada kehamilan

Hipertensi pada kehamilan apabila tekanan darahnya $\geq 140/90$ mmHg. Dibagi menjadi ringan-sedang ($140 - 159 / 90 - 109$ mmHg) dan berat ($\geq 160/110$ mmHg)⁷.

Pada semua wanita hamil, pengukuran tekanan darah harus dilakukan dalam posisi duduk, karena posisi telentang dapat mengakibatkan tekanan darah lebih rendah daripada yang dicatat dalam posisi duduk. Diagnosis hipertensi pada kehamilan membutuhkan pengukuran tekanan darah dua kali terjadi hipertensi setidaknya dalam 6 jam. Pada

kehamilan, curah jantung meningkat sebesar 40%, dengan sebagian besar peningkatan karena peningkatan stroke volume. Denyut jantung meningkat 10x/menit selama trimester ketiga. Pada trimester kedua, resistensi vaskular sistemik menurun, dan penurunan ini dikaitkan dengan penurunan tekanan darah¹⁶.

Hipertensi pada kehamilan dapat digolongkan menjadi: 1) pre-eklampsia/ eklampsia, 2) hipertensi kronis pada kehamilan, 3) hipertensi kronis disertai pre-eklampsia, dan 4) hipertensi gestational^{13,7}.

Tabel 1. Perbedaan Hipertensi kronis, hipertensi gestasional dan pre-eklampsia/eklampsia pada kehamilan⁶

Temuan	Hipertensi kronis	Hipertensi gestasional	Pre-eklampsia atau eklampsia
Waktu onset	<20 minggu	Pertengahan kehamilan	≥ 20 minggu
Proteinuria	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Hemokonsentrasi	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Trombositopenia	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Disfungsi hati	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Kreatinin serum >1.2 mg/dL	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Peningkatan asam urat serum	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Gejala klinik	Tidak ada	Tidak ada	Ada

1. Pre-eklampsia dan Eklampsia

Pre-eklampsia adalah sindrom pada kehamilan (>20 minggu), hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg) dan proteinuria ($>0,3$ g/hari). Terjadi pada 2-5% kehamilan dan angka kematian ibu 12-15%⁷.

Pre-eklampsia juga dapat disertai gejala sakit kepala, perubahan visual, nyeri epigastrium, dan dyspnoea. Beberapa faktor telah diidentifikasi terkait dengan peningkatan risiko pre-eklampsia seperti usia, paritas, pre-eklampsia sebelumnya, riwayat keluarga,

kehamilan ganda, kondisi medis yang sudah ada sebelumnya (diabetes mellitus tipe I), obesitas dan resistensi insulin, hipertensi kronis, penyakit ginjal, penyakit autoimun, sindrom anti-fosfolipid, penyakit rematik), merokok, peningkatan indeks massa tubuh (BMI), peningkatan tekanan darah, dan proteinuria. Selain itu, beberapa faktor yang terkait termasuk keterpaparan sperma yang terbatas, primipaternitas, kehamilan setelah inseminasi donor / sumbangan oosit / embrio telah ditemukan memainkan peran penting pada kejadian pre-eklampsia/eklampsia⁶.

Faktor risiko pre-eklampsia/eklampsia adalah hipertensi kronis, obesitas, dan anemia parah¹⁷. Faktor risiko utama pre-eklampsia adalah sindrom antifosfolipid, relative risk, pre-eklampsia sebelumnya, diabetes tipe I, kehamilan ganda, belum pernah melahirkan (nulliparity), sejarah keluarga, obesitas,

usia >40 tahun, hipertensi¹⁸. Sindrom antibodi antifosfolipid, pre-eklampsia sebelumnya, hipertensi kronik, diabetes tipe I, teknologi pembantu reproduksi dan BMI (body mass index) sangat berkaitan erat dengan terjadinya pre-eklampsia¹⁹.

Tabel 2. Faktor risiko yang berkaitan dengan pre-eklampsia²⁰

Risk Factor	Unadjusted Relative Risk [95% CI]
Nulliparity	2.9 [1.3-6.6]
Multiple pregnancy	2.9 [1.3-6.6]
Previous history of preeclampsia	7.2 [5.9-8.8]
Family history of preeclampsia	2.9 [1.7-4.9]
Overweight BMI 25-29.9*	1.7 [1.2-2.4]
Obese BMI >30*	2.7 [1.7-4.4]
Age ≥ 40	2.0 [1.3-2.9]
Systolic BP>130mmHg before 20 weeks	2.4 [1.8-3.2]
Diastolic BP >80mmHg before 20 weeks	1.4 [1.0-1.9]
Antiphospholipid syndrome	9.7 [4.3-21.8]
Pre-existing diabetes	3.6 [2.5-5]
Other risk factors	Underlying renal disease Chronic autoimmune disease Interpregnancy interval >10 years

Tabel 3. Faktor risiko timbulnya pre-eklampsia²¹

Faktor risiko tinggi	Faktor risiko menengah
Hipertensi pada kehamilan sebelumnya	Kehamilan pertama
Penyakit ginjal kronik	Usia ≥ 40 tahun
Penyakit autoimmune (sindrom antifosfolipid)	Interval kehamilan ≥ 10 tahun
Diabetes mellitus tipe I / II	Sejarah keluarga
Hipertensi kronis	Kehamilan berganda

Patofisiologi pre-eklampsia²²

- + Implantasi plasenta abnormal (cacat pada trofoblas dan spiral arteriol)
- + Faktor angiogenik (faktor rendahnya pertumbuhan plasental)
- + Predisposisi genetik (ibu, ayah, trombofilias)

+ Fenomena imunologi

- + Kerusakan endotelial vaskular dan stres oksidatif

Gambaran pre-eklampsia berat²²

- + Peningkatan tekanan darah (sistolik ≥ 160 mmHg, diastolik ≥ 110 mmHg)

+ Peningkatan kreatinin ($> 1.1 \text{ mg/dL}$ [$97 \text{ } \mu\text{mol/L}$] atau $\geq 2\text{x}$ normal)

+ Disfungsi hati (transaminase $\geq 2\text{x}$ normal atas) atau nyeri pada tubuh bagian atas

+ Sakit kepala atau penglihatan kabur

+ Trombosit $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$)

+ Edema paru

Tabel 4. Penanganan Pre-eklampsia pada kehamilan²³

Degree of hypertension	Mild hypertension (140/90 to 149/99 mmHg)	Moderate hypertension (150/100 to 159/109 mmHg)	Severe hypertension (160/110 mmHg or higher)
Admit to hospital	Yes	Yes	Yes
Treat	No	With oral labetalol [†] as first-line treatment to keep: • diastolic blood pressure between 80–100 mmHg • systolic blood pressure less than 150 mmHg	With oral labetalol [†] as first-line treatment to keep: • diastolic blood pressure between 80–100 mmHg • systolic blood pressure less than 150 mmHg
Measure blood pressure	At least four times a day	At least four times a day	More than four times a day, depending on clinical circumstances
Test for proteinuria	Do not repeat quantification of proteinuria	Do not repeat quantification of proteinuria	Do not repeat quantification of proteinuria
Blood tests	Monitor using the following tests twice a week: kidney function, electrolytes, full blood count, transaminases, bilirubin	Monitor using the following tests three times a week: kidney function, electrolytes, full blood count, transaminases, bilirubin	Monitor using the following tests three times a week: kidney function, electrolytes, full blood count, transaminases, bilirubin

Eklampsia adalah terjadinya kejang pada wanita dengan pre-eklampsia yang tidak dapat dikaitkan dengan penyebab lainnya⁶. Eklampsia keadaan darurat yang dapat mengancam jiwa, terjadi pada sebelum, saat, dan setelah persalinan (antepartum, intrapartum, postpartum). Eklampsia didahului dengan sakit kepala dan perubahan penglihatan, kemudian kejang selama 60-90 detik²².

Prinsip manajemen kejang eklampsia²²

- i) Menjaga kesadaran
- ii) Menghindari polifarmasi
- iii) Melindungi jalur nafas dan meminimalkan risiko aspirasi
- iv) Mencegah cedera pada ibu hamil

v) Pemberian magnesium sulfat untuk mengontrol kejang

vi) Mengikuti proses kelahiran normal

Sindrom HELLP (Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count)

HELPP terjadi pada $< 1\%$ dari seluruh kehamilan, tetapi terjadi pada 20% komplikasi kehamilan dengan pre-eklampsia berat. HELPP dapat terjadi pada sebelum, saat dan setelah kehamilan. Diagnosis cukup sulit karena gejalanya mirip dengan penyakit lain. Evaluasi membutuhkan tes darah komplit dan tes transaminase hati. Wanita dengan

HELLP sebaiknya diberi magnesium sulfat saat masuk rumah sakit hingga 24-48 jam setelah persalinan²².

Waktu persalinan untuk pre-eklampsia²³

Direncanakan persalinan secara konservatif

Dilakukan pengamatan intensif

Dilakukan persalinan sebelum minggu ke-34 jika: terjadi hipertensi berat hingga sesak nafas, ibu atau janin terancam

Merekomendasikan persalinan setelah minggu ke-34 jika tekanan darah terkontrol

Merekomendasikan persalinan dengan waktu 24-48 jam setelah minggu ke-37 pada pre-eklampsia sedang/ringan

2. Hipertensi kronis pada kehamilan

Hipertensi kronis pada kehamilan apabila tekanan darahnya $\geq 140/90$ mmHg, terjadi sebelum kehamilan atau ditemukan sebelum 20 minggu kehamilan. Seringkali merupakan hipertensi esensial / primer, dan didapatkan pada 3,6-9% kehamilan⁷. Hipertensi kronis pada kehamilan adalah hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg) yang telah ada sebelum kehamilan.

Dapat juga didiagnosis sebelum minggu ke-20 kehamilan. Ataupun yang terdiagnosis untuk pertama kalinya selama kehamilan dan berlanjut ke periode post-partum⁶.

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi kronis terjadi sebelum minggu ke-20 kehamilan, dapat bertahan lama sampai lebih dari 12 minggu pasca persalinan²².

Hipertensi, obesitas dan usia merupakan faktor risiko hipertensi kronis. Hipertensi kronis pada kehamilan meningkatkan risiko pre-eklampsia, pertumbuhan janin, persalinan dini, dan kelahiran dengan cesar²⁴.

Wanita hipertensi yang hamil memiliki kecenderungan mengalami pre-eklampsia, eklampsia, sindroma HELLP, detachment plasenta, gagal hati, gagal ginjal dan sesak nafas karena cairan pada paru²⁵.

Hipertensi kronis pada kehamilan umumnya berasal dari hipertensi esensial terlihat dari riwayat keluarganya. Tetapi bisa juga berasal dari kelainan ginjal parenkim, hiperplasia fibromuskular atau hiperaldosteronisme hanya saja kasusnya jarang²⁶.

Tabel 5. Penyebab hipertensi kronis pada kehamilan²⁷

Primary (90%)	Secondary (10%)			
	Renal diseases	Collagen vascular diseases	Endocrine diseases	Vascular disease
	Renovascular disease Interstitial nephritis	Lupus Erythematosus	Diabetes Hyperthyroidism	Aortic coarctation
Essential hypertension	Nephropathy	Scleroderma	Cushing syndrome	
	Glomerulonephritis Renal transplant	Periarthritis Nodosa	Hyperaldosteronism Pheochromocytoma	Vasculitis
	Polycystic kidney disease			

Hipertensi kronis berat (SBP ≥ 180 mmHg dan atau DBP ≥ 110 mmHg) akan disertai dengan penyakit ginjal, kardiomiopati, koarktation aorta, retinopati, diabetes (B sampai F), kolagen vaskular, sindrom antibodi antifosfolipid, pre-eklampsia. Wanita hamil

dengan hipertensi kronis berat memiliki risiko tinggi terkena stroke, serbral hemorag, hipertensi encefalopati, pre-eklampsia, serangan jantung, gagal ginjal akut, abruptio plasenta, koagulopati intravaskular diseminata dan kematian²⁷.

Mayoritas wanita hipertensi kronis mengalami penurunan tekanan darah menjelang akhir trimester pertama sekitar 5-10 mmHg mirip seperti siklus pada wanita normal. Bahkan ada beberapa yang menjadi normal tekanan darahnya. Kemudian tekanan darah naik kembali pada trimester ketiga sehingga mirip dengan hipertensi gestasional. Tetapi hipertensi kronis dapat bertahan sampai lebih dari 12 minggu setelah persalinan²⁴.

Wanita hipertensi kronis setelah persalinan memiliki kemungkinan terkena komplikasi edema pulmonari, hipertensi ensefalopati dan gagal ginjal. Sehingga perlu dilakukan terapi anti hipertensi yang baik untuk mengontrol tekanan darah²⁷.

Penanganan hipertensi kronis pada kehamilan²³

1. Pemberitahuan bila mengonsumsi ACE inhibitor:

+ terdapat peningkatan risiko gangguan kongenital

+ berdiskusi memilih obat hipertensi alternatif

2. Pemberitahuan bila mengonsumsi chlorothiazide:

+ terdapat peningkatan risiko gangguan kongenital dan komplikasi neonatal

+ berdiskusi memilih obat hipertensi alternatif

3. Menjaga tekanan darah kurang dari 150/100 mmHg saat kehamilan

Waktu persalinan untuk hipertensi kronik²³

Tekanan darah < 160/110 mmHg dengan atau tanpa obat anti hipertensi tidak diperbolehkan melakukan persalinan sebelum 37 minggu kehamilan.

Tekanan darah < 160/110 mmHg dengan atau tanpa obat anti hipertensi setelah 37 minggu melakukan konsultasi mengenai hari persalinan.

Persalinan dapat dilakukan setelah kortikosteroids selesai.

3. Hipertensi kronis yang disertai pre-eklampsia

Orang dengan hipertensi sebelum kehamilan (hipertensi kronis) memiliki risiko 4-5 kali terjadi pre-eklampsia pada kehamilannya. Angka kejadian hipertensi kronis pada kehamilan yang disertai pre-eklampsia sebesar 25%. Sedangkan bila tanpa hipertensi kronis angka kejadian pre-eklampsia hanya 5%^{13,7}. Hipertensi yang disertai pre-eklampsia biasanya muncul antara minggu 24-26 kehamilan berakibat kelahiran preterm dan bayi lebih kecil dari normal (IUGR)⁹.

Diagnosis hipertensi kronis yang disertai pre-eklampsia

Wanita hipertensi yang memiliki proteinuria kurang lebih 20 minggu kehamilan diikuti dengan; peningkatan dosis obat hipertensi, timbul gejala lain (peningkatan enzim hati secara tidak normal), penurunan trombosit > 100000/mL, nyeri bagian atas dan kepala, adanya edema, adanya gangguan ginjal (kreatinin $\geq$ 1.1 mg/dL), dan peningkatan ekskresi protein¹³. Hipertensi kronis disertai pre-eklampsia ada 2¹³: Hipertensi kronis disertai pre-eklampsia berat. Peningkatan tekanan darah, adanya proteinuria dengan adanya gangguan organ lain. Hipertensi kronis disertai pre-eklampsia ringan. Hanya ada peningkatan tekanan darah dan adanya proteinuria.

4. Hipertensi gestasional

Hipertensi gestasional adalah hipertensi yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan tanpa proteinuria. Angka kejadiannya sebesar 6%. Sebagian wanita (> 25%) berkembang menjadi pre-eklampsia diagnosis hipertensi gestasional biasanya diketahui setelah melahirkan^{21,7}.

Hipertensi gestasional berat adalah kondisi peningkatan tekanan darah > 160/110 mmHg. Tekanan darah baru menjadi normal pada post partum, biasanya

dalam sepuluh hari. Pasien mungkin mengalami sakit kepala, penglihatan kabur, dan sakit perut dan tes laboratorium abnormal, termasuk jumlah trombosit rendah dan tes fungsi hati abnormal⁶.

Hipertensi gestasional terjadi setelah 20 minggu kehamilan tanpa adanya proteinuria. Kelahiran

dapat berjalan normal walaupun tekanan darahnya tinggi. Penyebabnya belum jelas, tetapi merupakan indikasi terbentuknya hipertensi kronis di masa depan sehingga perlu diawasi dan dilakukan tindakan pencegahan¹³.

Tabel 6. Penanganan hipertensi gestasional pada kehamilan²³

Degree of hypertension	Mild hypertension (140/90 to 149/99 mmHg)	Moderate hypertension (150/100 to 159/109 mmHg)	Severe hypertension (160/110 mmHg or higher)
Admit to hospital	No	No	Yes (until blood pressure is 159/109 mmHg or lower)
Treat	No	With oral labetalol [†] as first-line treatment to keep: • diastolic blood pressure between 80–100 mmHg • systolic blood pressure less than 150 mmHg	With oral labetalol [†] as first-line treatment to keep: • diastolic blood pressure between 80–100 mmHg • systolic blood pressure less than 150 mmHg
Measure blood pressure	Not more than once a week	At least twice a week	At least four times a day
Test for proteinuria	At each visit using automated reagent-strip reading device or urinary protein:creatinine ratio	At each visit using automated reagent-strip reading device or urinary protein:creatinine ratio	Daily using automated reagent-strip reading device or urinary protein:creatinine ratio
Blood tests	Only those for routine antenatal care	Test kidney function, electrolytes, full blood count, transaminases, bilirubin Do not carry out further blood tests if no proteinuria at subsequent visits	Test at presentation and then monitor weekly: • kidney function, electrolytes, full blood count, transaminases, bilirubin

Waktu persalinan untuk hipertensi gestasional²³

Tekanan darah < 160/110 mmHg dengan atau tanpa obat anti hipertensi tidak diperbolehkan melakukan persalinan sebelum 37 minggu kehamilan.

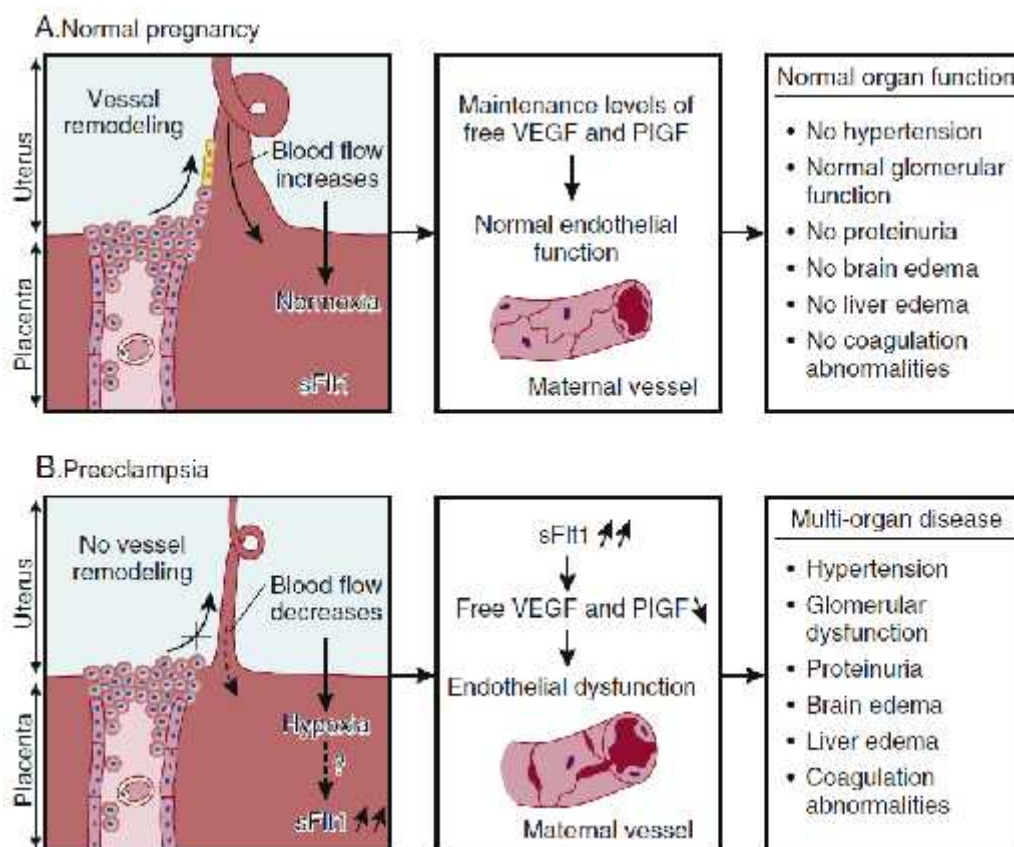
Tekanan darah < 160/110 mmHg dengan atau tanpa obat anti hipertensi setelah minggu ke-37 melakukan konsultasi mengenai hari persalinan.

Persalinan dapat dilakukan setelah kortikosteroids selesai.

Patologi hipertensi pada kehamilan

Pre-eklampsia/eklampsia dapat terjadi karena faktor genetik. Bila seseorang memiliki riwayat keluarga pre-eklampsia/eklampsia maka dia mempunyai risiko lebih besar mengalami pre-eklampsia/eklampsia saat kehamilan²⁸.

Pre-eklampsia disebabkan oleh adanya plasenta atau respons ibu terhadap plasenta. Plasenta yang buruk adalah faktor predisposisi kuat yang mempengaruhi ibu, terkait dengan sinyal inflamasi (tergantung pada gen janin) dan juga sifat respons ibu (tergantung pada gen ibu)⁶.



Gambar 1. Hipotesis Patologi Pre-eklampsia⁷

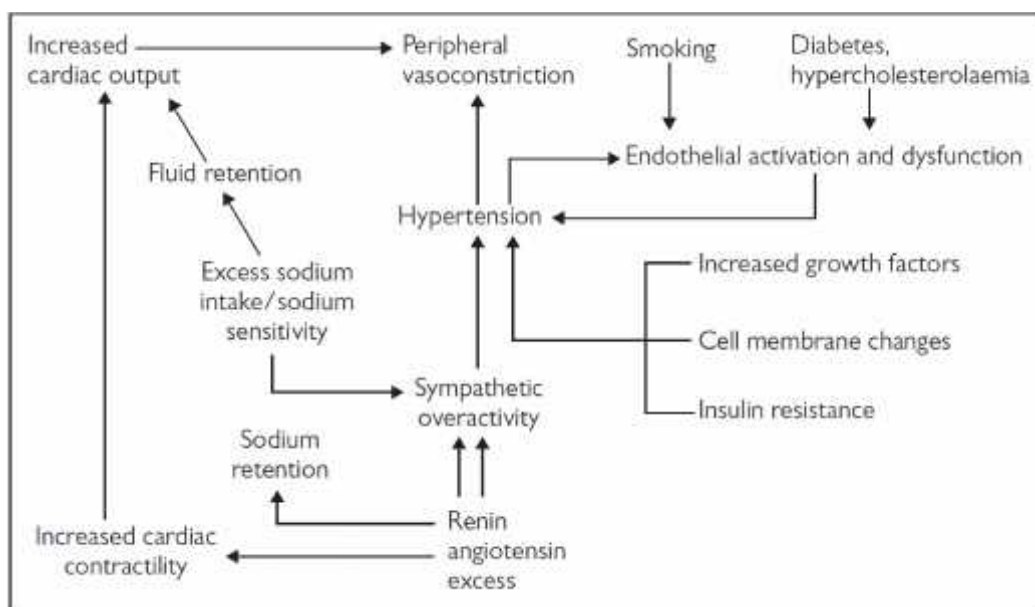
Pada kehamilan normal, arteri spiral uteri invasif ke dalam trofoblas, menyebabkan peningkatan aliran darah dengan lancar untuk kebutuhan oksigen dan nutrisi janin. Pada pre-eklampsia, terjadi gangguan sehingga aliran darah tidak lancar dan terjadi gangguan pada plasenta. Peningkatan sFlt1 (lihat Gambar 1.) menyebabkan plasenta memproduksi free vascular endothelial growth factor (VEGF) dan penurunan *placental growth factor* (PlGF). Selanjutnya menyebabkan disfungsi endotel pada pembuluh ibu

mengakibatkan penyakit multiorgan : *hypertension, glomerular dysfunction, proteinuria, brain edema, liver edema, coagulation abnormalities*⁷.

Terdapat dua teori pre-eklampsia, **vaskular** (iskemia-reperfusion yang menghasilkan stres oksidatif dan penyakit vaskular) dan **kekebalan tubuh** (maladaptasi kekebalan ibu-ayah, yaitu reaksi alloimun maternal yang dipicu oleh penolakan terhadap allograft janin) yang dicurigai bertanggung jawab terhadap pre-

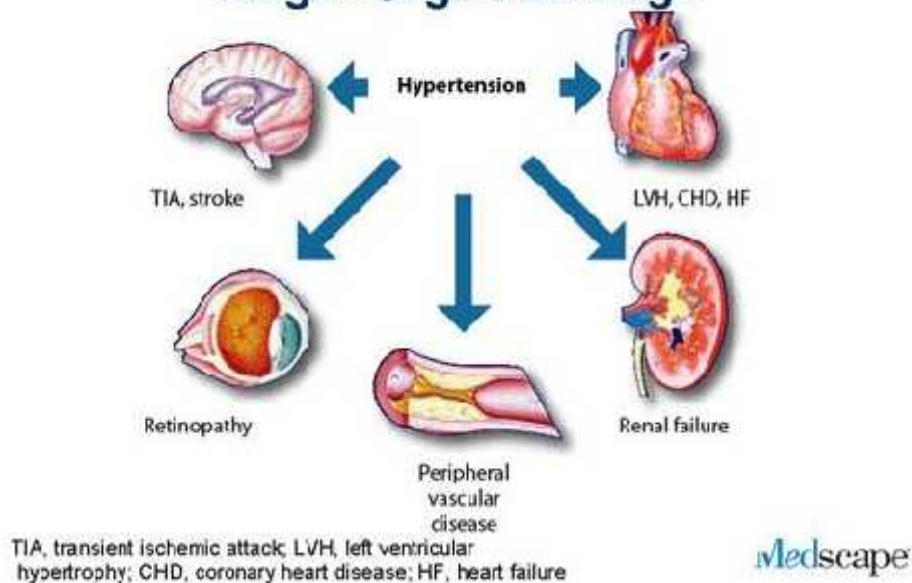
eklampsia. Etio-patofisiologi pre-eklampsia sangat kompleks dan melibatkan beragam faktor seperti predisposisi genetik, gangguan pada renin-angiotensin-aldosteron, disfungsi endotelium ibu, koagulopati maternal, sitokinin, faktor pertumbuhan, dan sebagainya ⁶.

Hipertensi sebagai penyebab utama gagal jantung selain itu dapat menyebabkan penyakit ginjal, diabetes, peripheral vascular disease, retinopathy, dan stroke²⁹.



Gambar 2. Patologi Hipertensi Secara Umum¹²

Complications of Hypertension: Target-Organ Damage



Gambar 3. Komplikasi Hipertensi Secara Umum²⁹

Pengobatan Hipertensi Pada Kehamilan

Studi tentang pengobatan hipertensi pada kehamilan menggunakan sistematik review dan meta analisis yang melibatkan 14 studi (1804 wanita hamil) didapatkan bahwa penggunaan obat antihipertensi ternyata tidak mengurangi atau meningkatkan risiko kematian ibu, proteinuria, efek samping, operasi caesar, kematian neonatal, kelahiran prematur, atau bayi lahir kecil. Penelitian mengenai obat antihipertensi pada kehamilan masih sedikit³⁰.

Hipertensi pada kehamilan harus dikelola dengan baik agar dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas ibu / janin, yaitu dengan menghindari ibu dari risiko peningkatan tekanan darah, mencegah perkembangan penyakit, dan mencegah timbulnya kejang dan pertimbangan terminasi kehamilan jika ibu atau janin dalam keadaan bahaya¹⁰.

Kelahiran bayi adalah pengobatan yang pasti, tetapi perlu mempertimbangkan kesehatan ibu, janin, usia kehamilan. Pre-eklampsia berat membutuhkan kontrol dan pemantauan tekanan darah secara teratur. Pada kondisi kritis dokter anastesi dapat dilibatkan⁶.

Penderita hipertensi pada kehamilan dan pre-eklampsia ringan disarankan melakukan partus pada minggu ke-37. Pada pre-eklampsia berat disarankan profilaksis magnesium sulfat dan waspada terjadinya hipertensi pasca persalinan²².

Obat yang umum digunakan dalam pengobatan hipertensi pada kehamilan adalah labetalol,

methyldopa, nifedipine, clonidine, diuretik, dan hydralazine. Labetalol adalah obat yang paling aman. Diuretik dan CCB (nifedipine) mungkin aman tetapi data minimal dan tidak digunakan sebagai *firstline drug*⁶. Menurut ACC/AHA 2017 dan ESC/ESH 2018 obat antihipertensi pada kehamilan yang direkomendasikan hanya labetalol, methyldopa dan nifedipine, sedangkan yang dilarang adalah ACE inhibitor, ARB dan direct renin inhibitors (Aliskiren)³¹.

Ada satu studi meta regresi di Kanada dengan 45 RCT melibatkan 3773 wanita hamil, obat antihipertensi yang digunakan adalah methyldopa, acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, ketanserin, hydralazine, isradipine, nicardipine, nifedipine, verapamil, clonidine²³.

Kapan memulai pengobatan hipertensi pada kehamilan? Guideline ESH/ESC 2018 menyarankan tekanan darah sistolik ≥ 140 atau diastolik ≥ 90 mmHg tetapi pada kasus-kasus tertentu disarankan pada tekanan darah sistolik ≥ 150 atau diastolik ≥ 95 mmHg. Pada tekanan darah sistolik ≥ 170 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg pada wanita hamil dianggap emergensi dan diperlukan rawat inap di rumah sakit³¹.

Pada hipertensi krisis dengan kehamilan obat yang direkomendasikan labetalol IV, nicardipine IV, magnesium. Pada pre-eklampsia yang disertai odema paru obat yang direkomendasikan nitroglycerin infus³².

Tabel 7. Obat Anti Hipertensi Oral Golongan ACE dan ARB Yang Tidak Boleh Diberikan Pada Kehamilan

ACE inhibitors	Benazepril	10-40
	Captopril	12.5-150
	Enalapril	5-40
	Fosinopril	10-40
	Lisinopril	10-40
	Moexipril	7.5-30
	Perindopril	4-16
	Quinapril	10-80
	Ramipril	2.5-10
	Trandolapril	1-4
ARBs	Azilsartan	40-80
	Candesartan	8-32
	Eprosartan	600-800
	Irbesartan	150-300
	Losartan	50-100
	Olmesartan	20-40
	Telmisartan	20-80
	Valsartan	80-320

Sumber : ACC/AHA 2017³³

Pengobatan hipertensi secara umum digunakan obat-obat oral antihipertensi sebagai *firstline* dan *secondline*. Obat antihipertensi *firstline* adalah golongan thiazide / thiazide-type diuretics, ACE inhibitors, ARB, CCBs (dihydropyridines dan non-dihydropyridines). Adapun obat antihipertensi *secondline* adalah golongan Diuretics—loop, Diuretics—potassium sparing, Diuretics—aldosterone antagonists, Beta blockers—cardioselective, Beta blockers—cardioselective and vasodilatory, Beta blockers—noncardioselective, Beta blockers—intrinsic sympathomimetic activity, Beta blockers—combined alpha- and beta-receptor, Direct renin inhibitor, Alpha-1 blockers, Central alpha1- agonist and other centrally acting drugs, Direct vasodilators³³.

1. Labetalol

Labetalol adalah obat pilihan untuk penurun hipertensi pada kehamilan⁶. Labetalol adalah golongan *Beta blockers—combined alpha- and beta-receptor*,

dosisnya 200-800 mg, diberikan 2 kali sehari³³. Di Indonesia obat labetalol belum dimasukkan dalam Formularium Nasional³⁴. Penelitian besar pengobatan hipertensi pada kehamilan dengan menggunakan beta blocker adalah obat labetalol³⁵.

Labetalol banyak digunakan secara luas untuk pengobatan hipertensi pada kehamilan di Inggris. Walaupun demikian dari perusahaan farmasi yang memproduksi labetalol (SPC) menganjurkan hanya digunakan selama trimester pertama kehamilan, masa menyusui tidak dianjurkan. Disarankan dilakukan inform consent dan didokumentasikan²³.

Atenolol banyak digunakan secara luas di Inggris pada pengobatan hipertensi postnatal. Pada trimester satu dan dua kehamilan harus dipertimbangkan manfaat dan kerugiannya demikian juga pada wanita yang ingin hamil dan menyusui. Apabila pada kondisi di atas tetap diberikan atenolol maka perlu diberikan inform consent untuk dokumentasi. Metoprolol juga banyak digunakan secara luas di Inggris tetapi perlu dipertimbangkan

manfaat dan kerugiannya terutama pada wanita hamil dan menyusui²³.

Atenolol tersedia di Formularium Nasional dalam bentuk tablet 50 mg diberikan 1 kali sehari. Sedangkan metoprolol tersedia di Formularium Nasional sebagai metoprolol tartar dalam bentuk

injeksi 1 mg/mL dan diindikasikan untuk *emergency anaesthesia*, krisis hipertiroid³⁴.

Tabel 8. Obat Anti Hipertensi Oral Golongan Beta Blocker

Beta blockers—cardioselective	Atenolol	25–100
	Belaxolol	5–20
	Bisoprolol	2.5–10
	Metoprolol tartrate	100–400
	Metoprolol succinate	50–200
Beta blockers—cardioselective and vasodilatory	Nebivolol	5–10
Beta blockers—noncardioselective	Nadolol	40–120
	Propranolol IR	160–480
	Propranolol LA	80–320
Beta blockers—intrinsic sympathomimetic activity	Acebutolol	200–800
	Carteolol	2.5–10
	Penbutolol	10–40
	Pindolol	10–60
Beta blockers—combined alpha and beta-receptor	Carvedilol	12.5–50
	Carvedilol phosphate	20–80
	Labetalol	200–800

Sumber : ACC/AHA 2017³³

2. Methyldopa

Methyldopa adalah golongan *central alpha 1- agonist and other centrally acting drugs*, dosisnya 250-1000 mg, diberikan 2 kali sehari. Methyldopa direkomendasikan sebagai obat penurun hipertensi pada kehamilan, bahkan wanita usia produktif dengan hipertensi yang ingin hamil dianjurkan mengganti obat antihipertensi dengan methyldopa atau nifedipine, labetalol. Ternyata dalam penelitian beta blocker dan CCB lebih superior daripada methyldopa dalam pencegahan pre-eklampsia³³. Di Indonesia obat

methyldopa tersedia di Formularium Nasional bentuk tablet 250 mg dan dapat diberikan 3 kali sehari selama sebulan³⁴.

Walaupun methyldopa telah digunakan secara luas pada pengobatan hipertensi dengan kehamilan tetapi dianjurkan tetap mempertimbangkan manfaat dan kerugiannya pada saat menyusui²³.

Methyldopa dipakai untuk pengobatan hipertensi pada wanita hamil. Tidak teratogenik, tidak ada efek yang tidak diinginkan pada uterus.

Methyldopa dapat dipakai sebagai pengganti clonidine, karena clonidine dapat menyebabkan *rebound hypertension* atau terjadi efek yang tidak diinginkan. Methyldopa dalam bentuk injeksi sering digunakan untuk hipertensi emergensi. Dosisnya 20-40 mg/kgBB tiap hari diberikan setiap 6 jam³⁶ tetapi bentuk injeksi tidak tersedia di Indonesia³⁴.

Efek yang tidak dikehendaki pada methyldopa adalah sedasi, drowsiness, mulut kering, depresi, postural hypertension, rebound hypertension, withdrawal syndrome, dan beberapa kejadian autoimune³⁶.

Publikasi tentang pemakaian methyldopa pada kehamilan trimester I masih sedikit, padahal methyldopa direkomendasikan pada kasus ini di banyak negara. Telah dilakukan penelitian secara *prospective observational cohort study* terhadap 261 kehamilan trimester I yang diberikan methyldopa dibandingkan dengan 526 kehamilan tanpa hipertensi. Hasilnya adalah tidak ada peningkatan signifikan kejadian yang tidak diinginkan antara keduanya. Disimpulkan bahwa methyldopa tidak ada indikasi efek teratogenik, walaupun demikian diperlukan sikap kehati-hatian dalam pemberian methyldopa terhadap kehamilan trimester I³⁷.

Apakah labetalol dan methyldopa ada perbedaan outcome pada hipertensi dengan kehamilan? Telah dilakukan studi analisis data dari Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) membandingkan antara pemberian labetalol dan methyldopa pada 987 wanita hamil dengan hipertensi. Disimpulkan bahwa wanita hamil dengan hipertensi yang diberikan methyldopa outcomenya lebih superior dibanding labetalol³⁸.

3. Nifedipine

Nifedipine adalah golongan CCB-*dihydropyridines*, yang dianjurkan adalah long acting (Nifedipine LA / adalat oros ®)³¹. Penelitian besar pengobatan hipertensi dan kehamilan dengan menggunakan CCB adalah obat nifedipine³⁵. Nifedipine digunakan secara luas pada hipertensi dengan kehamilan, tetapi walaupun demikian pada brosur obat / SPC 2010 tidak dianjurkan pada kehamilan sebelum 20 minggu dan menyusui²³.

Bateman (2015) dalam penelitiannya pengobatan CCB pada kehamilan berhubungan dengan kejang pada bayi baru lahir. Dari 22.908 kehamilan yang diberikan CCB terjadi kejang pada neonatal 53. Dalam kesimpulannya dikatakan tidak signifikan adanya peningkatan risiko kejang neonatal pada ibu hamil yang mendapat CCB. Dalam penelitian ini CCB yang paling banyak digunakan adalah nifedipine, amlodipine besylate, verapamil hydrochloride, diltiazem hydrochloride³⁹.

Nifedipine tidak semuanya aman. Studi dengan sistematik review dan *meta-regression analysis* tentang masalah keamanan penggunaan CCB pada kehamilan disimpulkan bahwa penggunaan studi RCT saja tidak cukup untuk menilai kejadian yang tidak diinginkan. Penggunaan nifedipine >60 mg meningkatkan risiko kejadian tidak diinginkan yang berkaitan dengan peningkatan kesakitan seperti *tachycardia* dan hipotensi⁴⁰.

Penelitian secara RCT telah dilakukan untuk membandingkan labetalol dan nifedipine pada wanita hamil dengan hipertensi kronik, melibatkan 112 subyek yang dibagi menjadi 2 kelompok labetalol (55) dan nifedipine (57). Ditemukan bahwa kelompok nifedipine berisiko lebih besar superimpose pre-eklampsia dibanding labetalol⁴¹.

Di Indonesia obat nifedipin tersedia di Formularium Nasional bentuk tablet 10 mg, tablet lepas lambat 20 mg dan tablet lepas lambat 30 mg³⁴.

Tabel 9. Obat Anti Hipertensi Oral Golongan Calcium Channel Blocker (CCB)

CCB— dihydropyridines	Amlodipine	2.5–10
	Felodipine	5–10
	Isradipine	5–10
	Nicardipine SR	5–20
	Nifedipine LA	60–120
CCB— nondihydropyridines	Nisoldipine	30–90
	Diltiazem SR	180–360
	Diltiazem ER	120–480
	Verapamil IR	40–80
	Verapamil SR	120–480
	Verapamil-delayed onset ER (various forms)	100–480

Sumber: ACC/AHA 2017³¹

4 Clonidine

Clonidine adalah golongan *centrally acting α_2 adrenergic agonist and imidazoline receptor agonist*. Biasa digunakan untuk pengobatan hipertensi yang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan menjadi tidak aktif, kecemasan, withdrawal syndrome, migrain dan gejala nyeri kronik. Bisa juga

digunakan sebagai obat anti muntah pada hyperemesis gravidarum (HG). Preparat yang digunakan pada hyperemesis gravidarum adalah *transdermal clonidine patch*. Studi tentang penggunaan transdermal clonidine patch kemungkinan efektif untuk HG berat, tetapi diperlukan studi lebih besar untuk membandingkan dengan obat lain⁴².

Tabel 10. Obat Antihipertensi Central Acting

Central α_1 -agonist and other centrally acting drugs	Clonidine oral	0.1–0.8
	Clonidine patch	0.1–0.3
	Methyldopa	250–1000
	Guanfacine	0.5–2

Sumber: ACC/AHA 2017³¹

Mekanisme kerja clonidine sebagai obat antihipertensi adalah sama seperti methyldopa tetapi masa kerjanya lebih singkat. Efek samping serius lebih sering ditemukan pada clonidine⁴³. Dilaporkan bahwa

clonidine aman dan baik sebagai antihipertensi pada kehamilan⁴⁴.

Clonidine sebaiknya dihindari pada awal kehamilan karena dapat menyebabkan kelainan embrio, pada kondisi ini methyldopa lebih aman. Clonidine

sering menyebabkan rebound hypertension bila dihentikan mendadak⁷.

Satu studi prospective, double-blind, randomized controlled trial dengan subyek wanita hamil dengan hipertensi diberikan obat antihipertensi methyldopa dibandingkan clonidine. Dilaporkan bahwa clonidine sama amannya dengan methyldopa pada wanita hamil dengan hipertensi⁴⁴.

5. Diuretik

Diuretik dipakai secara luas pada pengobatan hipertensi non-kehamilan. Diuretik dapat menurunkan tekanan darah dan edema, oleh karena itu dokter obsetri menggunakan diuretik pada kehamilan⁷. Tahun 1985 ada studi meta-analisis melibatkan 7000 subjek yang diberi diuretik (hydrochlorothiazide/HCT) untuk mencegah pre-eklampsia. Studi ini melibatkan 11 RCT. Hasilnya adalah kejadian perinatal mortaliti tidak signifikan. Efek samping yang bisa terjadi

trombositopenia, ikterik, pankreatitis, hipokalemia, hiponatremi⁴⁵.

Diuretik sering digunakan pada hipertensi esensial sebelum hamil, NHBEP menyimpulkan bisa dilanjutkan saat hamil atau kombinasi dengan obat lain. Diuretik furosemide bisa diberikan pada postpartum pada wanita yang pre-eklampsia. HCT bisa digunakan pada kehamilan dengan dosis kecil 12,5-25 mg/hari agar efek samping minimal. Triamterene dan amiloride dikatakan tidak teratogenik. Spirolactone tidak direkomendasikan⁷.

Studi cochrane systematic review berisi 5 studi melibatkan 1836 wanita membandingkan efek pemberian diuretik (thiazide) dan tanpa diuretik (control) dalam mencegah pre-eklampsia. Disimpulkan bahwa tidak ada manfaat yang jelas penggunaan diuretik untuk mencegah pre-eklampsia. Dengan ditemukannya efek samping, penggunaan diuretik untuk pencegahan pre-eklampsia dan komplikasinya tidak dapat direkomendasikan⁴⁶.

Tabel 11. Obat Antihipertensi Golongan Diuretik

Thiazide or thiazide-type diuretics	Chlorthalidone	12.5–25
	Hydrochlorothiazide	25–50
	Indapamide	1.25–2.5
	Metolazone	2.5–10
Diuretics— loop	Bumetanide	0.5–4
	Furosemide	20–80
	Torsemide	5–10
Diuretics— potassium sparing	Amiloride	5–10
	Triamterene	50–100
Diuretics— aldosterone antagonists	Eplerenone	50–100
	Spirolactone	25–100

Sumber: ACC/AHA 2017³¹

6. Hydralazine

Hydralazine termasuk kelompok *direct vasodilator*, bisa diberikan oral, intramuskular, atau intravena (IV). Efek samping berkaitan dengan vasodilatasi dan aktivasi sistem saraf simpatis: sakit kepala, mual, flushing, dan berdebar-debar. Pada kasus yang jarang dapat menyebabkan polineuropati atau

memacu sindrom lupus. Hydralazine telah digunakan pada semua trimester kehamilan dan tidak teratogenik, efek samping lain adalah trombositopenia, penurunan aliran darah ke uterus dan hipotensi. Hydralazin oral dapat digunakan untuk hipertensi kronis pada trimester kedua dan ketiga⁷. Hydralazine IV direkomendasikan untuk hipertensi emergensi pada kehamilan, termasuk labetalol IV dan nifedipin oral⁴⁷.

Satu studi RCT membandingkan efektifitas dan keamanan antara labetalol IV dan hydralazine IV untuk hipertensi berat pada kehamilan. Penelitian ini melibatkan 152 subyek dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 76, kelompok satu diberikan labetalol IV, kelompok lainnya hydralazine IV. Disimpulkan bahwa labetalol dan hydralazine efektif menurunkan hipertensi berat pada kehamilan. Labetalol lebih cepat menurunkan tekanan darah daripada hydralazine. Efek samping keduanya hampir sama⁴⁸.

Studi RCT membandingkan efektifitas antara hydralazine IV dan nifedipin oral untuk

hipertensi emergensi pada kehamilan. Penelitian ini melibatkan 60 subyek dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 30, kelompok A diberikan hydralazine IV, kelompok lainnya nifedipin oral. Disimpulkan bahwa hydralazine dan nifedipin efektif menurunkan tekanan darah untuk hipertensi emergensi pada kehamilan. Tidak ada efek samping major dari keduanya, tetapi nifedipin oral lebih dipilih karena dosis tetap, mudah diberikan, mudah didapatkan, murah⁴⁹.

Tabel 12. Obat Antihipertensi Direct Vasodilators

Direct vasodilators	Hydralazine	250-200
	Minoxidil	5-100

Sumber: ACC/AHA 2017³¹

Tabel 13. Obat Antihipertensi Untuk Hipertensi Pada Kehamilan

DRUG (FDA RISK)	DOSE	CONCERNS OR COMMENTS
Preferred Agent		
Methyldopa (B)	0.5-4 g/day in 2-4 divided doses	Drug of choice according to AHA/ACC working group; safety after first trimester well documented, including 1-year follow-up of offspring.
Second-Line Agents^d		
Labetalol (C)	200-1200 mg/day in 2-3 divided doses	May be associated with fetal growth restriction and neonatal bradycardia.
Nifedipine (C)	30-90 mg/day of a slow-release preparation	
Hydralazine (D)	50-100 mg/day in 2-4 divided doses	Few controlled trials, but long experience with few adverse events documented; useful only in combination with sympatholytic agent. May cause neonatal thrombocytopenia.
β -Receptor blockers (C)	Depends on specific agent	May cause fetal bradycardia. If its effect may be lost on agents with partial agonist activity. May impair fetal response to hypoxia stress; possible risk for lower birth weight when started in 1 st or 2 nd trimester (especially atenolol).
Hydrochlorothiazide (C)	25 mg/day	May cause volume depletion and electrolyte disorders. May be useful in combination with methyldopa and vasodilator to mitigate compensatory fluid retention.
Contraindicated		
ACE-inhibitors and AR-receptor antagonists (D)		Leads to fetal loss in animals; human use in second and third trimester associated with fetopathy, oligohydramnios, growth restriction, and neonatal anuric renal failure, which may be fatal.

Sumber: Malha *et al.*, 2018

Berdasarkan Tabel 13. ternyata tidak ada obat antihipertensi yang sangat aman untuk trimester I kehamilan.

Rekomendasi klinis manajemen hipertensi pada kehamilan²²

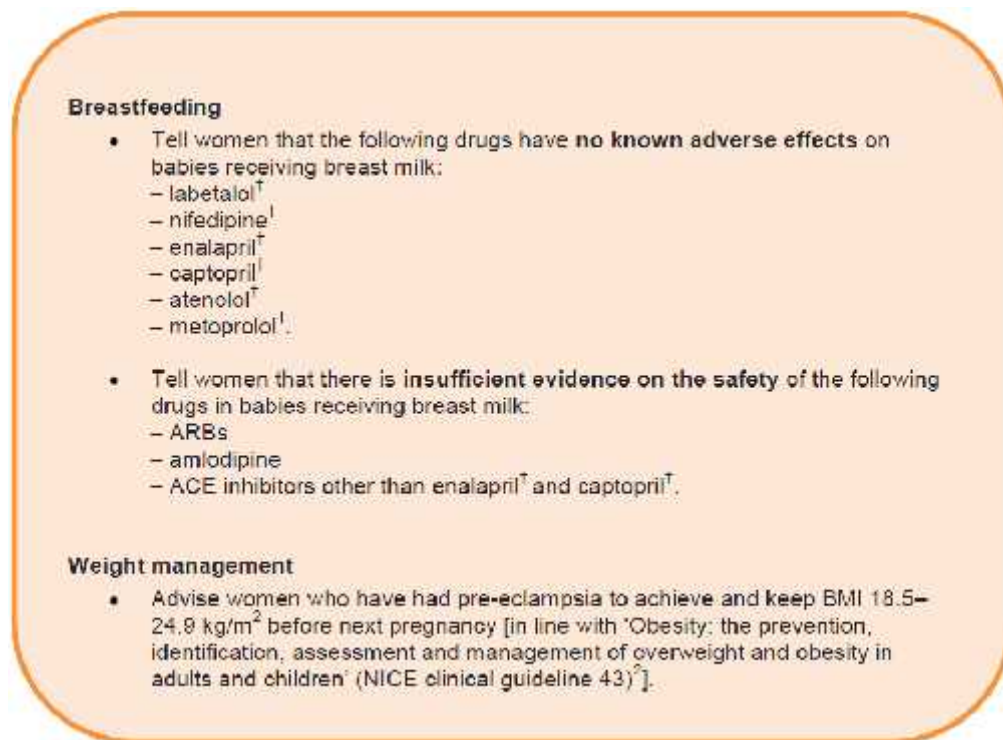
- >> Wanita dengan hipertensi gestasional atau pre-eklampsia ringan sebaiknya merencanakan persalinan pada minggu ke-37 kehamilan.
- >> Magnesium sulfat lebih efektif daripada diazepam (valium) atau phenytoin (dilatin) dalam mencegah kejang eklampsia dan menurunkan mortaliti ibu hamil.
- >> Intravenous labetalol atau hydralazine atau oral nifedipine boleh digunakan untuk mengobati hipertensi berat selama kehamilan.

- >> Wanita pre-eklampsia berat pada minggu 24-34 kehamilan dirawat dan dipantau ketat untuk mengurangi komplikasi neonatal dan tinggal di ICU.
- >> Aspirin dosis rendah dapat mencegah pre-eklampsia.
- >> Suplemen kalsium dapat mengurangi insiden hipertensi, pre-eklampsia dan mortaliti wanita dengan intake rendah kalsium. Tetapi, wanita di USA dan negara maju tidak terlalu berpengaruh.

Wanita hipertensi setelah persalinan/menyusui

Wanita yang masih menggunakan obat antihipertensi setelah persalinan dianjurkan

menghindari obat diuretik jika dia berencana menyusui bayinya. Disarankan mengonsumsi obat hipertensi yang tidak memiliki efek negatif pada bayi seperti labetalol, nifedipine, enalapril, captopril, atenolol dan metoprolol²³.



Gambar 4. Rekomendasi Manajemen Hipertensi Setelah Persalinan²³

Pencegahan Hipertensi Pada Kehamilan

1. Pencegahan Pre-eklampsia

Tidak ada tes yang akurat untuk memprediksi perkembangan semua kasus pre-eklampsia baik trimester pertama atau kedua. Namun, kombinasi dari faktor risiko ibu, tekanan darah, *placental growth factor* dan pemeriksaan doppler arteri uteri dapat membantu memprediksi akan terjadinya pre-eklampsia pada ibu hamil dengan hipertensi. Aspirin 150 mg/hari dapat untuk mencegah kejadian pre-eklampsia pada pre-term (sebelum 37 minggu kehamilan). *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) merekomendasikan penyaringan pada trimester pertama untuk risiko pre-eklampsia ketika hal ini dapat diintegrasikan ke dalam sistem kesehatan setempat, meskipun efektivitas biaya dari pendekatan ini masih harus dipertanyakan¹¹.

ISSHP merekomendasikan bahwa wanita dengan faktor-faktor risiko klinis yang kuat untuk pre-eklampsia (yaitu, sebelum pre-eklampsia, hipertensi kronis, diabetes pra-kehamilan, BMI ibu > 30 kg/m², sindrom antifosfolipid) harus diobati, idealnya sebelum 16 minggu tetapi boleh sebelum 20 minggu, dengan aspirin dosis rendah (75–162 mg/hari, seperti pada studi RCT)¹¹.

Wanita yang dianggap berisiko lebih tinggi untuk pre-eklampsia seperti di atas harus menerima kalsium tambahan (1,2–2,5 g/hari) jika asupan mereka cenderung rendah (<600 mg/hari), disamping aspirin. Ketika asupan tidak dapat dinilai atau diperkirakan, tetap untuk diberikan kalsium¹¹.

Heparin dengan berat molekul rendah tidak diindikasikan untuk mencegah pre-eklampsia, bahkan dengan riwayat pre-eklampsia onset dini¹¹. Ternyata dalam penelitian beta blocker dan CCB lebih superior daripada methyldopa dalam pencegahan pre-eklampsia³¹. Wanita harus berolahraga selama kehamilan untuk

menjaga kesehatan, berat badan yang tepat dan mengurangi kemungkinan hipertensi¹¹.

Studi cochrane systematic review berisi 5 studi melibatkan 1836 wanita membandingkan efek pemberian diuretik (thiazide) dan tanpa diuretik (control) dalam mencegah pre-eklampsia. Disimpulkan bahwa tidak ada manfaat yang jelas penggunaan diuretik untuk mencegah pre-eklampsia. Dengan ditemukannya efek samping, penggunaan diuretik untuk pencegahan pre-eklampsia dan komplikasinya tidak dapat direkomendasikan⁴⁶.

Suplemen kalsium dapat mengurangi insiden hipertensi, pre-eklampsia dan mortaliti wanita dengan intake rendah kalsium. Tetapi, wanita di USA dan negara maju tidak terlalu berpengaruh²².

2. Pencegahan Hipertensi Gestasional

Hipertensi gestasional terjadi setelah 20 minggu kehamilan tanpa adanya proteinuria. Kelahiran dapat berjalan normal walaupun tekanan darahnya tinggi. Penyebabnya belum jelas, tetapi merupakan indikasi terbentuknya hipertensi kronis di masa depan sehingga perlu diawasi dan dilakukan tindakan pencegahan¹³.

3. Pencegahan Hipertensi Pada Umumnya

Berdasarkan penyebabnya, selama ini dikenal dua jenis hipertensi, yaitu: hipertensi primer atau essensial dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer (essensial) merupakan terminologi yang digunakan pada 95% kasus hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui⁴.

Hipertensi sekunder merupakan suatu keadaan dimana peningkatan tekanan darah yang terjadi disebabkan oleh penyakit tertentu. Hipertensi jenis ini mencakup 5% kasus hipertensi. Beberapa penyebab hipertensi sekunder antara lain penyakit ginjal seperti glomerulonefritis akut, nefritis kronis, kelainan renovaskular, sindrom gordon, penyakit endokrin seperti feokromositoma, sindrom conn, hipertiroid serta kelainan neurologi seperti tumor

otak^{4,50,3,51}. Hipertensi sekunder dicurigai jika hipertensi terjadi dibawah usia 40 tahun, tekanan meningkat tiba-tiba, terjadi dengan presentasi hipertensi akselerasi (tekanan darah lebih 180/110 mmHg disertai tanda papil edema dan atau pendarahan retina), atau tidak memberikan respon yang baik terhadap pengobatan hipertensi^{52,4}.

Penyebab hipertensi sekunder dan prevalensinya menurut ACC/AHA 2017: penyakit parenkim ginjal (1-2%), penyakit renovaskular (5-34%), aldosteronism primer (8-20%), obstructive sleep apnea (25-50%), obat atau alkohol (2-4%), pheochromocytoma/paraganglioma (0.1-0.6%), sindroma cushing (<0.1%), hipotiroid (<1%), hipertiroid (<1%), koartasi aorta (0.1%), hiperparatiroid primer (jarang), penyakit bawaan hiperplasia adrenal (jarang), mineralokortikoid (jarang), akromegaly (jarang)³¹.

Golongan obat – obatan yang sering digunakan oleh masyarakat dan dapat menyebabkan hipertensi antara lain: golongan NSID, hormon sex, kortikosteroid, dekonjestan, kafein, psikostimulan dan antidepresan, suplemen diet⁵³.

Hipertensi pada kehamilan dapat merupakan hipertensi primer dan sekunder. Pre-eklampsia/eklampsia (hipertensi sekunder), hipertensi kronis pada kehamilan (hipertensi primer), hipertensi kronis disertai pre-eklampsia (hipertensi primer dan sekunder, hipertensi gestasional (hipertensi sekunder).

Oleh karena itu pencegahan pada hipertensi jenis ini tergantung penyebabnya, tetapi pada umumnya pencegahan dan pengobatan non farmakologi hampir sama.

Tatalaksana hipertensi non farmakologi dengan pengaturan diet, olahraga dan menghindari konsumsi alkohol. Tatalaksana untuk mencegah dan mengobati hipertensi bisa dengan non farmakologi dan kombinasi farmakologi – non farmakologi. Pencegahan dan pengobatan hipertensi dilakukan untuk mencegah risiko kardiovaskular. Terapi non farmakologi sendiri dapat untuk mencegah hipertensi, termasuk orang dewasa yang ada peningkatan tekanan darahnya, dan untuk manajemen hipertensi ringan pada dewasa^{54,33}.

Tabel 14. Rekomendasi Intervensi Non Farmakologi

Recommendations	
1.	Weight loss is recommended to reduce BP in adults with elevated BP or hypertension who are overweight or obese (1-4).
2.	A heart-healthy diet, such as the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet, that facilitates achieving a desirable weight is recommended for adults with elevated BP or hypertension (5-7).
3.	Sodium reduction is recommended for adults with elevated BP or hypertension (8-12).
4.	Potassium supplementation, preferably in dietary modification, is recommended for adults with elevated BP or hypertension, unless contraindicated by the presence of CKD or use of drugs that reduce potassium excretion (13-17).
5.	Increased physical activity with a structured exercise program is recommended for adults with elevated BP or hypertension (3, 4, 12, 18-22).
6.	Adult men and women with elevated BP or hypertension who currently consume alcohol should be advised to drink no more than 2 and 1 standard drinks* per day, respectively (23-28).

*In the United States, 1 "standard" drink contains roughly 14 g of pure alcohol, which is typically found in 12 oz of regular beer (usually about 5% alcohol), 5 oz of wine (usually about 12% alcohol), and 1.5 oz of distilled spirits (usually about 40% alcohol) (29).

Sumber : ACC/AHA 2017³¹

Tabel 15. Manajemen Hipertensi Secara Non Farmakologi ACC/AHA 2017

Intervensi Non Farmakologi		Dosis	Pengaruh terhadap TDS	
			Hipertensi	Normotensi
Pengurangan berat badan	Berat badan / lemak	Target terbaik adalah berat badan ideal. Penurunan berat badan 1 kg pada orang overweight akan menurunkan 1 mmHg tekanan darah.	-5 mmHg	-2/3 mmHg
Diet sehat	Pola diet DASH	Konsumsi makanan yang kaya buah, sayuran, biji-bijian, dan produk susu rendah lemak, dengan kandungan lemak jenuh rendah dan rendah lemak.	-11 mmHg	-3 mmHg

Pengurangan masukan garam	Diet sodium	Dianjurkan <1.5 g/hari.	-5/6 mmHg	-2/3 mmHg
Penambahan kalium	Diet potassium	Dianjurkan 3.5-5 g/hari.	-4/5 mmHg	-2 mmHg
Aktivitas Fisik	Aerobik	▪ 90-150 menit/minggu.	-5/8 mmHg	-2/4 mmHg
		▪ 65-75% HR.		
	<i>Dynamic resistance</i>	▪ 90-150 menit/minggu.	-4 mmHg	-2 mmHg
		▪ 50-80% respirasi. ▪ 6 exercises, 3 sets/exercises, 10 repetitions/set		
	<i>Isometric resistance</i>	▪ 4x2 menit (hand grip), 1 menit istirahat, 30-40% maximum voluntary contraction, 3 sessions/minggu ▪ 8-10 minggu	-5 mmHg	-4 mmHg
Pengaturan masukan alkohol	Konsumsi alkohol	▪ pria: ≤ 2 minum/hari ▪ wanita: ≤ 1 minum/hari	-4 mmHg	-3 mmHg

Sumber : ACC/AHA 2017³¹

Kesimpulan

Hipertensi pada kehamilan sering terjadi (6-10 %) dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada ibu, janin dan perinatal. Pre-eklampsia/eklampsia dan hipertensi berat pada kehamilan risikonya lebih besar.

Hipertensi pada kehamilan dapat digolongkan menjadi pre-eklampsia/ eklampsia, hipertensi kronis pada kehamilan, hipertensi kronis disertai pre-eklampsia, dan hipertensi gestasional.

Pengobatan hipertensi pada kehamilan dengan menggunakan obat antihipertensi ternyata tidak mengurangi atau meningkatkan risiko kematian ibu, proteinuria, efek samping, operasi caesar, kematian neonatal, kelahiran prematur, atau bayi lahir kecil. Penelitian mengenai obat antihipertensi pada kehamilan masih sedikit.

Obat yang direkomendasikan adalah labetalol, nifedipine dan methyldopa sebagai first line terapi. Penatalaksanaan hipertensi pada kehamilan memerlukan pendekatan multidisiplin dari dokter obsetri, internis, nefrologis dan anestesi. Hipertensi pada kehamilan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi pada kehamilan berikutnya.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2018. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2017. Kemenkes RI.
2. World Health Organization (WHO), 2013. A Global Brief on Hypertension. World Health Day 2013.
3. Kaplan, N.M. and Rose, D., 2010. Prehypertension and borderline hypertension. <http://www.uptodate.com/store>.
4. Sutters, M., 2017. Systemic hypertension, in McPhee, S., Papadakis, M.A.(eds). Current Medical Diagnosis and Treatment. McGrawHill Lange. New York. P: 439-71.
5. Kaplan, N.M., 2015. Primary hypertension: pathogenesis in: Kaplan, N., Rose, B., Bakris, G.L., Sheridan, A.M., Kaplan's Clinical Hypertension, 11th ed Linppincol William & Willkins Phylladelphia. Pp: 50-121.
6. Karthikeyan, V.J., 2015. Hypertension in pregnancy; in Nadar, S. and Lip, G.Y.H., *Hypertension*, Ch. 22, 2nd Ed. Oxford Cardiology Library. Oxford.
7. Malha, L., Podymow, T., August, P., *et al.*, 2018. Hypertension in Pregnancy in Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition) Ch 39. Elsevier.
8. Coutts, J., 2007. Pregnancy-induced hypertension-the effects on the newborn; in Lyall, F. and Belfort, M., *Pre-eclampsia: Etiology and Clinical Practice* Ch. 33. Cambridge University Press. Cambridge.
9. Khosravi, S., Dabiran, S., Lotfi, M., *et al.*, 2014. Study of the prevalence of hypertension and complications of hypertensive disorders in pregnancy. *Open Journal of Preventive Medicine*. Vol 4: 860-7.
10. Mudjari, N.S., and Samsu, N., 2015. Management of hypertension in pregnancy. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. Vol 47 (1): 78-86.
11. Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., *et al.*, 2018. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. Vol 13: 291-310. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>.
12. Nadar, S., 2015. Pathophysiology of hypertension in Oxford Cardiology Library Hypertension 2nd Edition Ch 2. Oxford University Press.
13. Roberts, J.M., August, P.A., Bakris, G., *et al.*, 2013. *Hypertension in Pregnancy*. American College of Obstetricians and Gynecologist. Washington DC.
14. Vidal S.M., Schneck, M.J., Flaster, M.S., *et al.*, 2011. Stroke- and pregnancy-induced hypertensive syndromes. *Women's Health*. Vol 7 (3): 283-92.
15. Mustafa, R., Ahmed, S., Gupta, A., *et al.*, 2012. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *Journal of Pregnancy*. Vol 2012.
16. Wiener, C., Kasper, D.L., Fauci, A.S., *et al.*, 2017. *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review, 19th Edition*. McGraw-Hill Education/Medical. ISBN 978-1-259-64288-3.
17. Bilano, V.L., Ota, E., Ganchimeg, T., *et al.*, 2014. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a who secondary analysis. *PLOS ONE*. Vol 9 (3): e91198.
18. English, F.A., Kenny, L.C., and McCarthy, F.P., 2015. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*. Vol 8: 7-12.
19. Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., *et al.*, 2016. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systemic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. Vol 353: i1753.

20. Lowe, S.A., Bowyer, L., Lust, K., *et al.*, 2014. *The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy*. SOMANZ.
21. Leslie, D. and Collins, R.E., 2016. Hypertension in pregnancy. *BJA Education*. Vol 16 (1): 33-7. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv020>.
22. Leeman, L., Dresang, L.T., and Fontaine, P., 2016. Hypertensive disorder of pregnancy. *American Family Physicians*. Vol 93 (2): 121-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011. *Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorder during pregnancy*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London.
24. Seely, E.W., and Ecker, J., 2014. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. Vol 129: 1254-61.
25. Cluver, C., Novikova, N., Koopmans, C.M., *et al.*, 2017. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorder from 34 weeks gestation to term. *Cochrane Database of Systemic Review*. Vol 1.
26. Tranquilli, A.L., Dekker, G., Magee, L., *et al.*, 2014. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the issbp. *Pregnancy Hypertension: An international Journal of Women's Cardiovascular Health*. Vol 4 (2): 97-104.
27. Sibai, B.M., and Chames, M.C., 2008. Chronic hypertension in pregnancy. *Glob. Libr. Women's Med*. http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=156.
28. Ward, K. and Lindheimer, M.D., 2009. Genetic factors in the etiology of pre-eclampsia/eclampsia in: Taylor, R.N., Robert, J.M., Cunningham, F.G., *et al.*, *Chesley's Hypertensive Disorder in Pregnancy Ch. 4, 4th ed*. Elsevier Inc. Cambridge.
29. Ferdinand, K., and Kountz, D.S., 2008. New Approaches to Managing Dyslipidemia: Risk Reduction Beyond LDL-C. *Medscape*. <https://www.medscape.org/viewarticle/577753>.
30. Ogura *et al.*, 2019. Antihypertensive drug therapy for women with non-severe hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0188-0>.
31. Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E., *et al.*, 2017. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/AS H/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
32. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., *et al.*, 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. Vol 39 (33): 3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
33. Whelton P.K., 2015. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu Rev Public Health*. Vol 36:109-30.
34. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2017. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/659/2017 Tentang Formularium Nasional. Diberlakukan Tahun 2018. Kemenkes RI.
35. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.*, 2002. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. Vol 359: 995-1003.
36. Kario, 2018. Central Sympathetic Agents and Direct Vasodilators in Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition) Ch 26. Elsevier.
37. Hoeltzenbein, M., Beck., E., Fietz, A.K., *et al.*, 2017. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyl dopa. *Hypertension*. Vol 70 (1): 201-8.
38. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort JW, Welch R, Thornton JG, Moutquin J-M. Do labetalol and methyl dopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG* 2016;123:1143–1151.
39. Bateman, B.T., Huybrechts, K.F., Maeda, A., *et al.*, 2015. Calcium Channel Blocker Exposure in Late Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures. *Obstetrics & Gynecology*. Vol 126 (2): 271.
40. Khan, K., Zamora, J., Lamont, R.F., *et al.*, 2010. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Vol 23 (9): 1030-8.
41. Webster, L.M., Myers, J.E., Nelson-Piercy, C., *et al.*, 2017. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy. *Hypertension*. Vol 70 (5): 915-22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09972>.
42. O'Donnell, A., McParlin, C., Robson, Sc., *et al.*, 2016. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a

- systematic review and economic assessment. *Health Technology Assessment*. Vol 20 (74).
43. Rothenberger, S., Carr, D., Brateng, D., *et al.*, 2010. Pharmacodynamics of Clonidine Therapy in Pregnancy: a Heterogeneous Maternal Response Impacts Fetal Growth. *American journal of hypertension*. Vol 23 (11): 1234-40. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.159>.
 44. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride-a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985; 66:634-8. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(87\)90222-0](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90222-0).
 45. Collins, R., Yusuf, S., Peto, R., 1985. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Vol 290 (6461): 17-23.
 46. Churchill, D., Beevers, G., Meher, S., *et al.*, 2007. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD004451.pub2.
 47. Olson-Chen, C., and Seligman, N.S., 2016. Hypertensive Emergencies in Pregnancy. *Critical Care Clinics*. Vol 32 (1): 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.08.006>.
 48. Patel, P., Koli, D., Maitra, N., *et al.*, 2018. Comparison of Efficacy and Safety of Intravenous Labetalol Versus Hydralazine for Management of Severe Hypertension in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. Vol 68 (5): 376-81. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1053-9>.
 49. Sharma, C., Soni, A., Gupta, A., 2017. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
 50. Suhardjono, 2017. Hipertensi sekunder in: Taruna, Y. and Widyantoro, B. *Buku Ajar Hipertensi*. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Jakarta.
 51. Joesoef, A.H., dan Setianto, B., 2003. Hipertensi sekunder in: Rilantono dkk (ed). *Buku Ajar Kardiologi*. FKUI. Jakarta.
 52. Erwinanto, 2017. Klasifikasi hipertensi (primer dan sekunder) serta perjalanan penyakit in: Taruna, Y. and Widyantoro, B. *Buku Ajar Hipertensi*. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Jakarta.
 53. Lovell, A.R., and Ernst, M.E., 2017. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. Vol 19 (5): 39.
 54. Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A., *et al.*, 1998. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. Vol 279: 839-46.
 55. Erwinanto, 2017. Definisi dan klasifikasi hipertensi in: Taruna, Y. and Widyantoro, B. *Buku Ajar Hipertensi*. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Jakarta.
 56. Matthews, G., Gornall, R., Saunders, N., 1997. A randomised placebo controlled trial of loop diuretics in moderate/severe pre-eclampsia, following delivery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. Vol 17 (1): 30-2. <https://doi.org/10.1080/01443619750114040>. Vol 217 (6): 687.e1-687.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.018>.
 57. Siregar, T.G.M., 2003. Hipertensi esensial in: Rilantono dkk (ed). *Buku Ajar Kardiologi*. FKUI. Jakarta.
 58. Regitz-Zagrosek, V., 2018. 'Ten Commandments' of the 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. Vol 39 (35): 3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy478>