

Efektivitas dan Keamanan Nifedipin dibandingkan dengan Labetalol pada Hipertensi dalam Kehamilan (Suatu Tinjauan Sistematis)

Deby Dhevita Rahmania^{1*}, Abdi Lathif Yukahadi²

^{1,2}Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

*Penulis Korespondensi: debydhevider@gmail.com

Abstract. Hypertensive disorders of pregnancy remain a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Nifedipine and labetalol are commonly recommended as first-line antihypertensive agents during pregnancy; however, evidence regarding their comparative effectiveness and safety is still evolving. This systematic review aimed to evaluate and compare the effectiveness and safety of nifedipine versus labetalol in the management of gestational hypertension, chronic hypertension, and preeclampsia. The review was conducted according to PRISMA 2020 guidelines. A comprehensive literature search was performed in PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar for randomized controlled trials published between 2016 and December 2025. Studies comparing nifedipine monotherapy with labetalol monotherapy and reporting systolic and/or diastolic blood pressure outcomes were included. Six RCTs involving 2,806 pregnant women met the inclusion criteria. Both drugs were effective in reducing blood pressure. Nifedipine demonstrated a faster onset of blood pressure reduction, particularly in acute hypertensive emergencies, with mean differences ranging from 12 to 17 minutes compared with labetalol. No significant differences were observed in long-term blood pressure control or neonatal outcomes. Maternal adverse effects were generally mild and comparable. Overall, both agents exhibit similar efficacy and safety profiles, with nifedipine offering advantages in rapid blood pressure control in acute settings.

Keywords: Antihypertensive Therapy; Hypertension; Labetalol; Nifedipine; Pregnancy.

Abstrak. Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal di seluruh dunia, dengan risiko komplikasi serius seperti preeklampsia berat, stroke, dan gangguan pertumbuhan janin. Nifedipine dan labetalol sering direkomendasikan sebagai terapi antihipertensi lini pertama pada kehamilan, namun bukti mengenai perbandingan efektivitas dan keamanannya masih terus berkembang dan menunjukkan variasi hasil antar penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan efektivitas serta keamanan nifedipine dan labetalol dalam penatalaksanaan hipertensi gestasional, hipertensi kronik, dan preeklampsia. Tinjauan sistematis ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk randomized controlled trials yang dipublikasikan antara tahun 2016 hingga Desember 2025. Studi yang membandingkan nifedipine monoterapi dengan labetalol monoterapi dan melaporkan luaran tekanan darah sistolik dan/atau diastolik disertakan dalam analisis. Sebanyak enam RCT dengan total 2.806 ibu hamil memenuhi kriteria inklusi. Kedua obat terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah secara signifikan. Nifedipine menunjukkan onset penurunan tekanan darah yang lebih cepat, khususnya pada kondisi hipertensi akut, dengan selisih rata-rata 12–17 menit dibandingkan labetalol. Namun, tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam kontrol tekanan darah jangka panjang maupun luaran neonatal seperti berat lahir dan skor Apgar. Efek samping maternal bersifat ringan dan sebanding pada kedua kelompok. Secara keseluruhan, nifedipine dan labetalol memiliki efektivitas serta keamanan yang setara, dengan nifedipine lebih unggul pada kondisi yang memerlukan penurunan tekanan darah secara cepat dan respons segera.

Kata kunci: Hipertensi; Kehamilan; Labetalol; Nifedipine; Terapi Antihipertensi.

1. LATAR BELAKANG

Hipertensi pada kehamilan merupakan salah satu komplikasi obstetri tersering dan menjadi penyebab utama morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal di seluruh dunia (Wang et al., 2021). Secara global, sekitar 10% dari seluruh kehamilan mengalami gangguan hipertensi seperti hipertensi gestasional, hipertensi kronik, preeklampsia, atau eklampsia, dengan kontribusi sekitar 14% terhadap seluruh kematian ibu hamil (Panda et al., 2021).

Kondisi ini tidak hanya meningkatkan risiko komplikasi akut seperti kejang dan gagal organ multipel, tetapi juga berdampak jangka panjang berupa peningkatan risiko kardiovaskular pasca kehamilan (Akre et al., 2022).

Tatalaksana utama hipertensi pada kehamilan bertujuan untuk menurunkan tekanan darah secara cepat dan aman guna mencegah komplikasi serebrovaskular maupun disfungsi organ tanpa menurunkan perfusi uteroplasenta secara berlebihan (Magee & von Dadelszen, 2018) ; (Palmiero et al., 2025) . Obat lini pertama yang sering direkomendasikan adalah nifedipine dan labetalol, keduanya terbukti aman bagi ibu dan janin (Ashworth et al., 2023). Nifedipine, antagonis kanal kalsium dihidropiridin, bekerja melalui relaksasi otot polos vaskular yang menurunkan resistensi perifer (de vusse et al). Sementara itu, labetalol sebagai agen penyekat alfa-beta, menurunkan tekanan darah dengan menghambat aktivitas adrenergik tanpa mempengaruhi aliran darah uteroplasenta (van de Vusse et al., 2022).

Meskipun keduanya digunakan luas, evidensi mengenai efektivitas relatif dan keamanan nifedipine dibanding labetalol masih menunjukkan hasil yang bervariasi (Hup et al., 2025). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nifedipine mampu menurunkan tekanan darah lebih cepat dibanding labetalol (Sahai et al., 2020), sementara studi lain tidak menemukan perbedaan bermakna dalam luaran maternal maupun neonatal (Li et al., 2023). Sebuah meta-analisis terbaru bahkan menunjukkan bahwa nifedipine membutuhkan dosis lebih sedikit untuk mencapai target tekanan darah dengan insiden efek samping yang setara (Li et al., 2023).

Dengan perkembangan bukti klinis baru dan munculnya studi besar berskala internasional seperti Giant PANDA trial (Ashworth et al., 2023), diperlukan sintesis ilmiah yang komprehensif untuk menilai kembali keunggulan relatif kedua obat ini. Oleh karena itu, *systematic review* ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan keamanan nifedipine dan labetalol dalam menurunkan tekanan darah serta dampaknya terhadap luaran maternal dan neonatal pada hipertensi dalam kehamilan.

2. KAJIAN TEORITIS

Bagian ini menguraikan teori-teori relevan yang mendasari topik penelitian dan memberikan ulasan tentang beberapa penelitian sebelumnya yang relevan dan memberikan acuan serta landasan bagi penelitian ini dilakukan. Jika ada hipotesis, bisa dinyatakan tidak tersurat dan tidak harus dalam kalimat tanya.

3. METODE PENELITIAN

Bagian ini memuat rancangan penelitian meliputi disain penelitian, populasi/ sampel penelitian, teknik dan instrumen pengumpulan data, alat analisis data, dan model penelitian yang digunakan. Metode yang sudah umum tidak perlu dituliskan secara rinci, tetapi cukup merujuk ke referensi acuan (misalnya: rumus uji-F, uji-t, dll). Pengujian validitas dan reliabilitas instrumen penelitian tidak perlu dituliskan secara rinci, tetapi cukup dengan mengungkapkan hasil pengujian dan interpretasinya. Keterangan simbol pada model dituliskan dalam kalimat.

Penelitian ini merupakan systematic review yang disusun berdasarkan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Kajian ini bertujuan untuk mengidentifikasi, menyeleksi, dan mensintesis bukti ilmiah dari penelitian yang membandingkan efektivitas dan keamanan nifedipine dibandingkan labetalol dalam penatalaksanaan hipertensi pada kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, hipertensi kronik, dan preeklampsia.

Kriteria inklusi penelitian ditetapkan menggunakan kerangka PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Populasi yang diteliti adalah wanita hamil dengan hipertensi pada kehamilan. Intervensi yang dinilai adalah pemberian nifedipine, baik dalam bentuk oral immediate-release maupun sustained-release. Pembanding yang digunakan adalah labetalol, baik oral maupun intravena. Outcome utama penelitian meliputi efektivitas (penurunan tekanan darah, waktu untuk mencapai target tekanan darah, dan jumlah dosis yang dibutuhkan) serta keamanan (efek samping pada ibu seperti sakit kepala, flushing, dan hipotensi, serta efek samping pada janin seperti fetal distress, skor Apgar, dan berat lahir). Artikel yang diikutsertakan adalah studi randomized controlled trial (RCT) atau systematic review/meta-analysis yang membandingkan kedua obat tersebut, dipublikasikan dalam rentang tahun 2016 hingga 2025, berbahasa Inggris, dan menyediakan data numerik mengenai luaran maternal maupun neonatal. Artikel yang bersifat observasional tanpa pembanding langsung, laporan kasus, prosiding, atau studi non-peer reviewed dikecualikan dari analisis.

Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, dengan rentang waktu publikasi antara Januari 2016 hingga Desember 2025. Kata kunci yang digunakan meliputi kombinasi dari istilah *Medical Subject Headings (MeSH)* dan istilah bebas yaitu: (“*hypertension in pregnancy*” OR “*gestational hypertension*” OR “*preeclampsia*” OR “*chronic hypertension*”) AND (“*nifedipine*” OR “*calcium channel blocker*”) AND (“*labetalol*” OR “*beta blocker*”) AND (“*randomized controlled trial*” OR “*systematic review*” OR “*meta-analysis*”). Pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Inggris

dengan subjek manusia dewasa perempuan usia reproduktif. Jenis publikasi yang diikutsertakan adalah *randomized controlled trials (RCTs)* yang relevan dengan topik penelitian.

Tabel 1. Istilah pencarian yang digunakan untuk setiap database.

Database	Istilah Pencarian
Pubmed	("Hypertension, Pregnancy-Induced"[MeSH] OR "gestational hypertension" OR "preeclampsia" OR "chronic hypertension") AND ("nifedipine" OR "calcium channel blocker") AND ("labetalol" OR "beta blocker") AND ("pregnancy" OR "pregnant women") AND ("randomized controlled trial")
Google Scholar	("hypertension in pregnancy" OR "gestational hypertension" OR "preeclampsia" OR "chronic hypertension") AND ("nifedipine" OR "calcium channel blocker") AND ("labetalol" OR "beta blocker") AND ("pregnancy" OR "maternal outcome" OR "neonatal outcome")
Science Direct	("hypertension in pregnancy" OR "gestational hypertension" OR "preeclampsia" OR "chronic hypertension") AND ("nifedipine" OR "calcium channel blocker") AND ("labetalol" OR "beta blocker") AND ("randomized controlled trial" OR "clinical trial" OR "comparative study")

Tidak ada batasan yang diterapkan pada wilayah geografis atau status publikasi. Daftar referensi studi yang diidentifikasi juga disaring secara manual untuk menangkap uji coba tambahan yang relevan.

Proses seleksi studi pada tinjauan sistematis ini mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020, guna memastikan pendekatan yang sistematis, transparan, dan replikasi yang tinggi selama proses peninjauan literatur. Pencarian literatur dilakukan secara elektronik menggunakan tiga basis data utama, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, yang mencakup publikasi dari Januari 2016 hingga Desember 2025. Seluruh hasil pencarian diimpor ke dalam Mendeley Reference Manager untuk memfasilitasi pengelolaan sitasi, penyaringan artikel secara sistematis, dan penghapusan duplikasi otomatis.

Pencarian awal menghasilkan 96 artikel, dari mana 13 artikel duplikat diidentifikasi dan dihapus. Sebanyak 83 artikel unik kemudian disaring berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan fokus penelitian. Pada tahap ini, artikel dikecualikan apabila tidak berfokus pada populasi ibu hamil dengan hipertensi, tidak melibatkan intervensi nifedipine atau labetalol, atau tidak mencantumkan data tekanan darah sistolik dan diastolik sebagai luaran utama. Setelah proses penyaringan awal, 26 artikel dipilih untuk dilakukan peninjauan teks lengkap. Evaluasi menyeluruh terhadap teks penuh dilakukan guna memastikan kepatuhan terhadap kriteria kelayakan, dengan memperhatikan desain penelitian, karakteristik populasi, jenis intervensi, serta hasil yang dilaporkan.

Dari 26 artikel yang dievaluasi, sebagian besar dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, antara lain desain studi yang tidak sesuai (observasional, non-eksperimental, atau laporan kasus), penggunaan terapi kombinasi antihipertensi, populasi non-hamil, atau pelaporan hasil tekanan darah yang tidak lengkap. Setelah tahap seleksi ketat, sebanyak enam artikel memenuhi seluruh kriteria dan diikutsertakan dalam analisis akhir, terdiri atas enam randomized controlled trial (RCT) dan beberapa studi tinjauan sistematik berbasis RCT yang relevan.

Kriteria inklusi dalam tinjauan ini mencakup penelitian dengan desain Randomized Controlled Trials (RCTs) atau Systematic Review/Meta-analysis of RCTs, yang meneliti wanita hamil dengan hipertensi kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, hipertensi kronis, dan preeklampsia. Studi yang menyertakan pemberian nifedipine monoterapi atau labetalol monoterapi diikutsertakan, dengan syarat melaporkan data tekanan darah sistolik (SBP) dan/atau diastolik (DBP) secara kuantitatif. Artikel berbahasa Inggris dan Indonesia yang diterbitkan dalam rentang tahun 2016–2025 dimasukkan ke dalam analisis.

Adapun kriteria eksklusi meliputi studi observasional (kohort, kasus kontrol), studi non-eksperimental, laporan kasus, serta literatur review naratif tanpa analisis kuantitatif. Artikel yang menggunakan pasien non-hamil, pasien dengan eklampsia, atau penggunaan obat kombinasi antihipertensi selain nifedipine dan labetalol juga dikecualikan. Penelitian yang tidak mencantumkan tekanan darah SBP/DBP secara eksplisit, tidak tersedia dalam teks lengkap, atau berbahasa selain Inggris dan Indonesia juga tidak disertakan dalam analisis.

Proses ekstraksi data dilakukan secara independen oleh dua peneliti. Setiap peneliti mengekstraksi informasi yang meliputi nama penulis, tahun publikasi, negara asal penelitian, jumlah subjek, desain studi, jenis hipertensi, bentuk dan dosis intervensi, hasil utama (penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik), efek samping maternal (misalnya sakit kepala, flushing, hipotensi), serta efek samping janin (misalnya fetal distress, skor Apgar, dan berat lahir). Selain itu, data tambahan seperti waktu pencapaian target tekanan darah dan jumlah dosis total juga dikumpulkan.

Penilaian kualitas metodologis dilakukan menggunakan Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials dari Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford (2011). Alat ini menilai berbagai aspek validitas internal penelitian, termasuk prosedur randomisasi, kesamaan karakteristik dasar antar kelompok, kesetaraan perlakuan di luar intervensi utama, kepatuhan terhadap prinsip *intention-to-treat*, dan penerapan blinding terhadap peserta maupun penilai hasil. Setiap domain diberi penilaian kategoris: “+” (jelas dilakukan dengan benar), “–” (tidak dilakukan), atau “?” (tidak dijelaskan secara memadai).

Studi dengan validitas internal yang rendah atau pelaporan yang tidak lengkap tidak disertakan dalam sintesis akhir. Hasil penilaian risiko bias disajikan dalam Tabel 2.

Data yang diekstraksi dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif deskriptif. Analisis kualitatif dilakukan untuk mengidentifikasi pola konsistensi hasil antar penelitian, sedangkan analisis kuantitatif dilakukan dengan menghitung rata-rata penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik (Mean Difference, MD) beserta 95% Confidence Interval (CI) dari masing-masing penelitian yang melaporkan data numerik. Apabila data tidak disajikan dalam bentuk tabel atau nilai numerik, data yang relevan diestimasi dari grafik atau teks deskriptif menggunakan metode estimasi visual yang valid.

Karena terdapat variasi dalam desain studi, dosis, serta populasi yang diteliti, meta-analisis formal tidak dilakukan. Sebaliknya, hasil penelitian disintesis secara naratif dengan menyoroti arah dan besarnya efek nifedipine dibandingkan labetalol terhadap penurunan tekanan darah dan keamanan pada ibu serta janin. Pendekatan ini memungkinkan interpretasi yang menyeluruh terhadap perbedaan klinis antar studi, sambil mempertahankan kesetiaan terhadap sumber data utama dan transparansi metodologis sesuai standar PRISMA 2020.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Seleksi Studi

Proses seleksi studi pada tinjauan sistematis ini dilakukan sesuai dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 untuk menjamin transparansi dan sistematika dalam identifikasi, penyaringan, serta inklusi literatur. Pencarian literatur dilakukan pada tiga basis data utama, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dengan rentang tahun publikasi 2016 hingga Desember 2025.

Hasil pencarian awal menghasilkan 96 artikel yang relevan dengan kombinasi kata kunci yang digunakan. Seluruh hasil pencarian diimpor ke dalam Mendeley Reference Manager untuk memudahkan pengelolaan referensi, penyaringan, serta penghapusan duplikasi secara otomatis. Setelah proses ini, sebanyak 16 artikel duplikat diidentifikasi dan dihapus.

Sebanyak 80 artikel unik selanjutnya disaring berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian terhadap topik, populasi penelitian, serta intervensi dan luaran yang relevan dengan tujuan tinjauan ini. Pada tahap ini, 23 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, dengan rincian: 6 artikel dikeluarkan karena alasan lain (tidak relevan dengan topik penelitian), 11 artikel tidak diambil karena laporan data yang tidak lengkap, 6 artikel dikeluarkan karena populasi yang tidak sesuai (bukan ibu hamil), 5 artikel karena intervensi

yang tidak menggunakan nifedipine atau labetalol, dan **3 artikel** karena desain atau hasil yang tidak memenuhi kriteria RCT.

Sebanyak 26 artikel kemudian dievaluasi pada tahap *full-text review* untuk menilai kesesuaian metodologi dan kelengkapan pelaporan hasil. Pada tahap ini, 20 artikel dikeluarkan karena tidak tersedia dalam teks lengkap, penggunaan terapi kombinasi antihipertensi, atau desain penelitian yang tidak sesuai (observasional, non-eksperimental, atau laporan kasus).

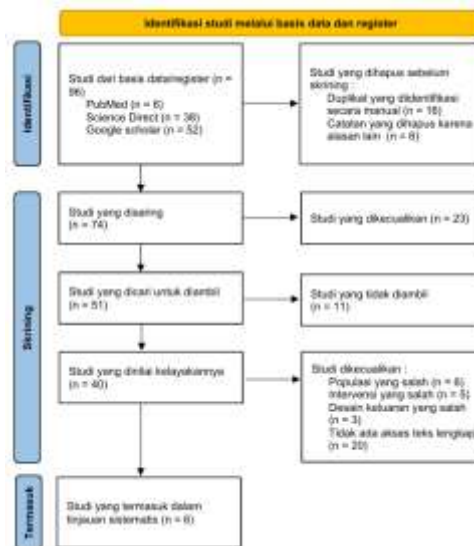
Akhirnya, enam artikel memenuhi seluruh kriteria kelayakan dan dimasukkan ke dalam analisis akhir. Seluruh artikel yang diikutsertakan merupakan Randomized Controlled Trial (RCT) yang secara langsung membandingkan efektivitas dan keamanan nifedipine monoterapi dengan labetalol monoterapi dalam penatalaksanaan hipertensi pada kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, hipertensi kronik, dan preeklampsia.

Kriteria inklusi penelitian mencakup studi RCT atau systematic review/meta-analysis berbasis RCT yang meneliti wanita hamil dengan hipertensi kehamilan yang diberikan nifedipine atau labetalol tunggal, serta mencantumkan hasil tekanan darah sistolik (SBP) dan/atau diastolik (DBP). Artikel yang diterbitkan dalam bahasa Indonesia dan Inggris antara tahun 2016–2025 disertakan.

Adapun kriteria eksklusi meliputi studi observasional (kohort, kasus kontrol), studi non-eksperimental, laporan kasus, *literature review* naratif, populasi non-hamil atau pasien eklampsia, penggunaan terapi kombinasi antihipertensi, serta artikel yang tidak mencantumkan data tekanan darah SBP/DBP secara kuantitatif atau tidak tersedia dalam teks lengkap.

Setelah semua tahapan seleksi dilakukan, enam studi akhir dianalisis baik secara kualitatif maupun kuantitatif deskriptif. Analisis kuantitatif dilakukan dengan mengekstraksi nilai *mean difference* (MD) dan *95% confidence interval* (CI) dari setiap penelitian yang melaporkan data tekanan darah dan efek samping, sedangkan analisis kualitatif dilakukan untuk mengidentifikasi pola hasil dan konsistensi antar studi.

Proses lengkap identifikasi, penyaringan, dan inklusi studi digambarkan dalam Diagram Alur PRISMA 2020 (Gambar 1), yang menampilkan jumlah artikel yang ditemukan pada setiap tahap serta alasan pengecualian di tiap proses seleksi.



Gambar 1. Diagram alur proses pencarian literatur dan seleksi studi berdasarkan pedoman PRISMA 2020.

Sebanyak enam uji klinis acak (Randomized Controlled Trials, RCTs) memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Studi-studi tersebut melibatkan total lebih dari 2.800 ibu hamil dengan berbagai bentuk hipertensi kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, hipertensi kronis, dan preeklampsia. Penelitian dilakukan di berbagai negara seperti India, Nigeria, Inggris, dan Indonesia, serta mencakup satu studi multicenter berskala besar di Eropa.

Seluruh penelitian membandingkan nifedipine monoterapi dengan labetalol monoterapi sebagai terapi antihipertensi utama pada kehamilan. Secara umum, hasil dari keenam penelitian menunjukkan bahwa nifedipine memberikan penurunan tekanan darah yang lebih cepat dibandingkan labetalol, khususnya pada hipertensi akut atau preeklampsia berat. Sementara itu, labetalol menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang lebih stabil pada penggunaan jangka panjang, tanpa perbedaan bermakna terhadap luaran maternal maupun neonatal.

Efek samping yang dilaporkan pada kedua kelompok relatif ringan dan dapat ditoleransi, seperti sakit kepala, flushing, atau mual, tanpa adanya kejadian hipotensi berat atau gangguan janin yang signifikan.

Karakteristik utama dari setiap studi yang disertakan, termasuk desain penelitian, jumlah peserta, intervensi, pembanding, serta hasil utama, dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik utama dari *randomized controlled trial* yang termasuk dalam ulasan sistematis.

No.	Penulis (Tahun)	Negara	Ukuran sampel	Judul	Kesimpulan
1	Khetan & Shetty (2024)	India	120 Ibu hamil dengan hipertensi akut pada kehamilan	<i>Comparison of Oral Nifedipine and Intravenous Labetalol in the Management of Acute Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial</i>	Nifedipine menurunkan tekanan darah lebih cepat ($34,7 \pm 20,3$ menit) dibanding labetalol ($52,0 \pm 29,1$ menit; $p < 0,001$), tanpa perbedaan signifikan pada luaran janin.
2	Kumari et al. (2021)	India	120 ibu hamil dengan preeklampsia	<i>A randomized trial of intravenous labetalol versus oral nifedipine in acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy</i>	Nifedipine menurunkan tekanan darah lebih cepat ($22,8 \pm 11,3$ menit vs $35,4 \pm 13,1$ menit; $p < 0,05$) dan aman untuk ibu serta janin.
3	Donel S. et al.. (2022)	India	60 ibu hamil dengan preeklampsia	<i>Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial</i>	Ketiga obat efektif menurunkan tekanan darah; nifedipine menunjukkan penurunan MAP terbesar ($57,5\%$) dibanding labetalol ($42,1\%$), tanpa perbedaan bermakna pada luaran neonatal..
4	Eze et al. (2025)	Nigeria	80 ibu hamil dengan hipertensi gestasional	<i>Efficacy and Safety of Labetalol versus Nifedipine in the Control of Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial</i>	Nifedipine dan labetalol sama efektifnya; labetalol memerlukan dosis total lebih kecil, namun perbedaan tidak bermakna secara statistik ($p = 0,07$)..
5	Sanusi et al. (2024)	Multi center (Eropa)	2.292 wanita hamil dengan hipertensi kronik ringan hingga sedang	<i>Pregnancy Outcomes of Nifedipine Compared with Labetalol for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Multicenter Observational Analysis</i>	Tidak ada perbedaan signifikan antara nifedipine dan labetalol terhadap tekanan darah akhir dan luaran janin (RR 0,98; 95% CI 0,82–1,18).
6	Webster et al. (2017)	Inggris	134 wanita hamil dengan hipertensi kronis	<i>Labetalol versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: The PANDA Randomized Trial</i>	Kedua obat memiliki efektivitas dan keamanan yang setara; perbedaan tekanan darah tidak bermakna (MD 0,3 mmHg; 95% CI -2,8 hingga 3,4).

Data yang disajikan meliputi penulis, tahun, negara, ukuran sampel, karakteristik intervensi dan kontrol, durasi, dan hasil utama (**Penurunan tekanan darah**)

Risiko bias dalam penelitian

Penilaian kritis RCT menggunakan alat CEBM oleh University of Oxford

Tabel 3. Risiko penilaian bias dari *randomized controlled trial* yang disertakan menggunakan Alat Penilaian Kritis CEBM (University of Oxford).

Penulis (Tahun)	Ukuran sampel	Tingkat Bukti	Validitas Internal					Penting	
			Pengacakan	Kesamaan Dasar	Diperlakukan Setara	Niat untuk Mengobati	Mebutakan	Perbedaan Rata- Rata (Nifedipine - Labetalol)	95% CI
Khetan & Shetty (2024)	120	2	+	+	+	?	?	Waktu capai target TD : -17,3 Menit	-22,1 hingga -12,5
Kumari et al. (2021)	120	2	+	+	+	?	+	Waktu capai target TD : -12,6 Menit	-18,4 hingga -6,8
Donel et al. (2023)	60	2	+	+	+	+	?	Penurunan MAP: +15,4%	+6,2 hingga +24,6
Eze et al. (2025)	80	2	+	+	+	+	-	Waktu capai target TD: -7,4 menit	-15,2 hingga +0,4
Sanusi et al. (2024)	2.292	2	+	+	+	+	?	SBP akhir: +0,8 mmHg	-3,6 hingga 5,2
Webster et al. (2017)	134	2	+	+	+	+	-	SBP rata-rata: +0,3 mmHg	-2,8 hingga 3,4

Simbol mewakili hasil penilaian untuk setiap domain: "+" = dinyatakan dengan jelas dan dilakukan dengan tepat; "-" = tidak dilakukan; "?" = tidak jelas atau tidak cukup dilaporkan.

Hasil Sintesis

Sebanyak enam penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dalam tinjauan sistematis ini. Seluruh studi merupakan uji klinis acak (Randomized Controlled Trials) yang membandingkan efektivitas dan keamanan nifedipine dengan labetalol pada wanita hamil dengan berbagai bentuk hipertensi dalam kehamilan, termasuk hipertensi gestasional, hipertensi kronik, dan preeklampsia. Jumlah total peserta dari seluruh studi mencapai 2.806 wanita hamil, dengan usia kehamilan yang bervariasi antara 12 hingga 40 minggu. Meskipun desain, dosis, serta rute pemberian obat bervariasi antar penelitian, semua studi memiliki tujuan yang sama yaitu mengevaluasi perbedaan kecepatan dan efektivitas penurunan tekanan darah serta efek terhadap luaran maternal dan neonatal.

Hasil analisis menunjukkan bahwa nifedipine dan labetalol keduanya efektif menurunkan tekanan darah pada ibu hamil dengan hipertensi, namun sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa nifedipine memiliki onset kerja yang lebih cepat dibandingkan labetalol. Studi oleh Khetan dan Shetty (2024) serta Kumari et al. (2021) menemukan bahwa nifedipine mampu menurunkan tekanan darah dalam waktu rata-rata 22–35 menit, sedangkan labetalol membutuhkan waktu sekitar 35–52 menit untuk mencapai tekanan darah target. Perbedaan ini dinilai signifikan secara statistik dengan *mean difference* sekitar –12 hingga –17 menit ($p < 0,05$). Studi Donel et al. (2023) yang dilakukan di Indonesia juga mendukung temuan ini, dengan laporan bahwa penurunan *mean arterial pressure (MAP)* lebih besar pada kelompok nifedipine (57,5%) dibandingkan labetalol (42,1%), meskipun tidak terdapat perbedaan bermakna dalam luaran neonatal.

Sebaliknya, dua penelitian berskala besar oleh Sanusi et al. (2024) dan Webster et al. (2017) yang meneliti pasien dengan hipertensi kronik ringan hingga sedang melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua obat dalam hal penurunan tekanan darah akhir. Nilai *mean difference* tekanan darah sistolik yang dicatat berada dalam rentang 0,3 mmHg (95% CI –2,8 hingga +3,4), menunjukkan bahwa efikasi jangka panjang keduanya setara. Penelitian oleh Eze et al. (2025) di Nigeria juga mengonfirmasi bahwa kedua obat memberikan penurunan tekanan darah yang sebanding, meskipun labetalol memiliki kebutuhan dosis total yang lebih kecil untuk mencapai efek yang sama ($p = 0,07$). Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa nifedipine lebih unggul dalam penurunan tekanan darah cepat pada fase akut, sedangkan labetalol memberikan efek yang lebih stabil pada penggunaan jangka menengah hingga panjang.

Dari sisi efek samping maternal, seluruh penelitian yang disertakan melaporkan bahwa keduanya memiliki profil keamanan yang baik dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Efek samping ringan seperti sakit kepala, flushing, dan takikardi lebih sering ditemukan pada kelompok nifedipine, sedangkan mual dan bradikardi ringan lebih sering terjadi pada kelompok labetalol. Tidak ada laporan kejadian efek samping berat seperti hipotensi ekstrem, gagal ginjal, atau kejang pada seluruh penelitian. Studi oleh Kumari et al. (2021) melaporkan sakit kepala pada 9,4% pasien yang menerima nifedipine dan 5,6% pada labetalol, sementara Khetan dan Shetty (2024) mencatat flushing pada 6,7% pasien nifedipine dan bradikardi ringan pada 3,3% pasien labetalol. Secara keseluruhan, profil efek samping maternal keduanya tergolong ringan dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik.

Terkait efek terhadap janin, seluruh penelitian melaporkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara nifedipine dan labetalol dalam hal luaran neonatal, termasuk berat lahir, skor Apgar 1 dan 5 menit, kejadian *fetal distress*, maupun insiden kelahiran prematur. Sanusi et al. (2024) melaporkan angka *small for gestational age (SGA)* yang hampir sama antara kelompok nifedipine (11,5%) dan labetalol (10,8%) dengan rasio risiko (RR) sebesar 0,98 (95% CI 0,82–1,18). Hasil yang konsisten juga dilaporkan oleh Webster et al. (2017), di mana tidak terdapat perbedaan bermakna dalam parameter vital neonatal maupun angka kematian perinatal. Tidak ada laporan mengenai efek teratogenik, kelahiran mati, atau komplikasi janin serius yang dihubungkan dengan salah satu obat.

Secara keseluruhan, sintesis kuantitatif dan naratif dari enam penelitian menunjukkan bahwa nifedipine dan labetalol memiliki efektivitas yang setara dalam menurunkan tekanan darah dan aman digunakan selama kehamilan. Perbedaan utama antara keduanya terletak pada kecepatan onset kerja, di mana nifedipine bekerja lebih cepat, serta karakteristik kontrol tekanan darah, di mana labetalol memberikan efek yang lebih stabil dan berkelanjutan. Keduanya juga memiliki profil keamanan maternal dan neonatal yang baik, tanpa perbedaan signifikan dalam insiden efek samping. Dengan demikian, pemilihan obat dapat disesuaikan berdasarkan kebutuhan klinis: nifedipine lebih sesuai untuk kondisi hipertensi akut atau emergensi obstetri, sedangkan labetalol lebih direkomendasikan untuk kontrol jangka panjang pada hipertensi kronik dalam kehamilan.

Diskusi

Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa nifedipine dan labetalol sama-sama efektif dan aman digunakan untuk menurunkan tekanan darah pada wanita hamil dengan hipertensi, namun terdapat perbedaan karakteristik farmakologis yang menghasilkan respons klinis berbeda. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa nifedipine memiliki onset kerja

yang lebih cepat dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan labetalol, sementara labetalol memberikan kontrol tekanan darah yang lebih stabil pada penggunaan jangka panjang. Temuan ini sejalan dengan sejumlah penelitian terdahulu yang menegaskan bahwa kedua obat dapat digunakan secara fleksibel sebagai terapi lini pertama pada hipertensi kehamilan, bergantung pada kondisi klinis pasien dan ketersediaan obat di fasilitas kesehatan.

Keunggulan nifedipine dalam menurunkan tekanan darah secara cepat berkaitan dengan mekanisme kerja farmakologisnya sebagai antagonis kanal kalsium tipe dihidropiridin, yang menyebabkan relaksasi otot polos vaskular melalui inhibisi masuknya ion kalsium ke dalam sel otot arteriol. Efek vasodilatasi ini menurunkan resistensi perifer secara langsung, sehingga tekanan darah menurun dalam waktu singkat setelah pemberian oral. Sementara itu, labetalol bekerja sebagai penyekat reseptor adrenergik α_1 dan β_1/β_2 , yang menurunkan tekanan darah melalui penurunan resistensi perifer dan frekuensi jantung tanpa menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenta yang bermakna. Perbedaan mekanisme ini menjelaskan mengapa nifedipine memiliki efek lebih cepat, tetapi labetalol menghasilkan kontrol tekanan darah yang lebih bertahap dan stabil.

Penelitian oleh Khetan & Shetty (2024) dan Kumari et al. (2021) menegaskan bahwa nifedipine menurunkan tekanan darah lebih cepat dibandingkan labetalol, dengan selisih waktu sekitar 12–17 menit hingga mencapai tekanan darah target. Hasil tersebut menunjukkan relevansi klinis penting terutama pada situasi hipertensi emergensi obstetri, di mana penurunan tekanan darah cepat diperlukan untuk mencegah komplikasi seperti kejang, stroke, atau abrupsi plasenta. Sebaliknya, penelitian berskala besar seperti Sanusi et al. (2024) dan Webster et al. (2017) yang meneliti hipertensi kronik pada kehamilan menunjukkan bahwa perbedaan antara nifedipine dan labetalol tidak bermakna secara statistik, menandakan bahwa keduanya sebanding dalam menjaga tekanan darah stabil pada pengobatan jangka menengah hingga panjang.

Temuan ini juga memperkuat rekomendasi dari beberapa tinjauan sistematis dan pedoman klinis sebelumnya, seperti *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)* dan *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, yang menyebutkan bahwa nifedipine dan labetalol merupakan pilihan utama antihipertensi pada kehamilan karena efikasi dan profil keamanannya yang baik. Keamanan maternal yang serupa antara keduanya tampak pada rendahnya insiden efek samping berat. Efek yang paling sering dilaporkan adalah sakit kepala, flushing, dan takikardi ringan pada nifedipine, serta mual dan bradikardi ringan pada labetalol. Efek ini bersifat sementara dan dapat ditoleransi, tanpa memerlukan penghentian

terapi. Tidak ada studi yang melaporkan kejadian hipotensi berat, gagal organ, atau efek toksik terhadap janin.

Selain keamanan maternal, seluruh studi yang disertakan juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap luaran janin antara kedua obat. Parameter seperti berat lahir, skor Apgar, angka kelahiran prematur, maupun kejadian *fetal distress* tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Penelitian oleh Sanusi et al. (2024) mencatat insiden *small for gestational age (SGA)* yang sebanding antara nifedipine dan labetalol (RR 0,98; 95% CI 0,82–1,18), menegaskan bahwa kedua obat tidak memengaruhi pertumbuhan janin secara klinis signifikan. Dengan demikian, hasil analisis ini mendukung pandangan bahwa pemilihan nifedipine atau labetalol tidak meningkatkan risiko efek teratogenik maupun komplikasi neonatal, selama penggunaan dilakukan dengan dosis terapeutik dan pemantauan klinis yang memadai.

Dari sudut pandang farmakoterapi, kombinasi antara kecepatan nifedipine dan kestabilan efek labetalol memberikan keuntungan tersendiri dalam konteks praktik klinik kebidanan. Pada situasi darurat obstetri, nifedipine oral lebih diutamakan karena onset kerja yang cepat, sedangkan labetalol sering digunakan untuk terapi pemeliharaan tekanan darah atau pada pasien dengan hipertensi kronik. Kedua obat ini memiliki keuntungan tambahan yaitu tidak mengganggu perfusi uteroplasenta dan aman untuk janin, menjadikannya pilihan utama dibandingkan agen antihipertensi lain seperti ACE inhibitor atau angiotensin receptor blocker yang terbukti bersifat teratogenik.

Hasil tinjauan ini secara keseluruhan menegaskan bahwa baik nifedipine maupun labetalol memiliki nilai klinis tinggi dalam manajemen hipertensi kehamilan, dengan perbedaan utama hanya pada kecepatan onset dan profil farmakodinamik. Dalam konteks pelayanan kesehatan di Indonesia dan negara berkembang, nifedipine dapat menjadi pilihan yang lebih praktis karena ketersediaan, biaya yang lebih rendah, dan kemudahan pemberian secara oral. Namun demikian, labetalol tetap menjadi pilihan penting terutama untuk pengelolaan tekanan darah kronik karena kestabilan efeknya dan kemampuan menurunkan tekanan darah tanpa meningkatkan frekuensi jantung.

Meskipun hasil dari tinjauan ini konsisten, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, sebagian besar studi memiliki ukuran sampel yang relatif kecil, sehingga potensi bias statistik tidak dapat dihindari sepenuhnya. Kedua, perbedaan dosis, rute pemberian, dan durasi terapi antar penelitian menyebabkan heterogenitas hasil yang membatasi generalisasi temuan. Ketiga, sebagian besar penelitian berasal dari negara berkembang, sehingga diperlukan studi multicenter dengan desain metodologis yang lebih ketat untuk memperkuat validitas eksternal hasil ini.

Namun demikian, temuan ini memberikan kontribusi penting terhadap bukti ilmiah terkini bahwa nifedipine dan labetalol sama efektif dan aman digunakan pada kehamilan dengan hipertensi, dengan keunggulan nifedipine dalam kecepatan penurunan tekanan darah serta keunggulan labetalol dalam stabilitas kontrol tekanan darah jangka panjang. Sintesis ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengambilan keputusan klinis dan penyusunan panduan terapi hipertensi pada kehamilan di masa mendatang

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Tinjauan sistematik ini menunjukkan bahwa nifedipine dan labetalol sama-sama efektif serta aman digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi pada kehamilan, baik pada hipertensi gestasional, hipertensi kronik, maupun preeklampsia. Meskipun keduanya memiliki efikasi serupa dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, nifedipine menunjukkan keunggulan dalam kecepatan onset penurunan tekanan darah, sementara labetalol memberikan kontrol tekanan darah yang lebih stabil dan berkelanjutan.

Profil efek samping maternal dan neonatal dari kedua obat ini relatif ringan dan dapat ditoleransi dengan baik, tanpa perbedaan signifikan terhadap luaran janin seperti berat lahir, skor Apgar, atau kejadian *fetal distress*. Dengan demikian, pemilihan antara nifedipine dan labetalol dapat disesuaikan dengan kondisi klinis pasien: nifedipine lebih tepat untuk keadaan hipertensi akut atau emergensi obstetri, sedangkan labetalol lebih direkomendasikan untuk terapi pemeliharaan tekanan darah jangka panjang.

Hasil tinjauan ini memperkuat bukti bahwa kedua obat dapat menjadi pilihan lini pertama dalam penanganan hipertensi kehamilan, serta menegaskan pentingnya pendekatan individual dalam menentukan terapi yang paling sesuai berdasarkan kondisi ibu dan janin. Penelitian lebih lanjut dengan desain multicenter, ukuran sampel yang lebih besar, serta analisis kuantitatif yang komprehensif tetap diperlukan untuk memperkuat dasar ilmiah dalam praktik klinik dan pedoman nasional penanganan hipertensi pada kehamilan di masa mendatang.

DAFTAR REFERENSI

- Akre, S., Sharma, K., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Eclampsia and its treatment modalities: A review article. *Cureus*, 14(10), e29080. <https://doi.org/10.7759/cureus.29080>
- Ashworth, D., Battersby, C., Bick, D., Green, M., Hardy, P., Leighton, L., Magee, L. A., Maher, A., McManus, R. J., Moakes, C., Morris, R. K., Nelson-Piercy, C., Sparkes, J., Rivero-Arias, O., Webb, A., Wilson, H., Myers, J., & Chappell, L. C. (2023). A treatment strategy with nifedipine versus labetalol for women with pregnancy hypertension: Study protocol for a randomised controlled trial (Giant PANDA). *Trials*, 24(1), Article 582. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07582-9>
- Donel, S., Novri, D. A., Hamidy, Y., & Savira, M. (2022). Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia. *F1000Research*, 11, Article 125944. <https://doi.org/10.12688/f1000research.125944.1>
- Eze, O. C., Fehintola, A. O., Adeyinka, A. D., Adepiti, C. A., Awowole, I. O., Ijarotimi, A. O., Olajide, B. E., Akinyosoye, A. D., Zainab, A.-R. F., Oluwole, A. E., & Orji, E. O. (2025). Efficacy of oral labetalol vs nifedipine in the management of severe hypertension in pregnancy: A randomized controlled trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.05.06.25327088>
- Hup, R. J., Damen, J. A. A., Terstappen, J., Klein Haneveld, M. J., Terstappen, F., Magee, L. A., Lely, A. T., & Depmann, M. (2025). Oral antihypertensive treatment during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 233(4), 250–262. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.04.011>
- Khetan, S., & Shetty, V. H. (2024). A comparative study of nifedipine versus labetalol in hypertensive crisis during pregnancy: A randomized controlled study. *International Journal of Science and Research*, 13(6), 1278–1282. <https://doi.org/10.21275/sr24619220425>
- Kumari, P., Kumari, O., Pankaj, S., & Jha, K. (2021). A randomized trial of intravenous labetalol versus oral nifedipine in acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 5(5), 237–242. <https://doi.org/10.33545/gynae.2021.v5.i5d.1046>
- Li, L., Xie, W., Xu, H., & Cao, L. (2023). Oral nifedipine versus intravenous labetalol for hypertensive emergencies during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 36(2), 1–10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2235057>
- Magee, L. A., & von Dadelszen, P. (2018). State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(11), 1664–1677. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.033>
- Palmiero, P., Caretto, P., Ciccone, M. M., & Maiello, M. (2025). Long-term cardiovascular risk and maternal history of pre-eclampsia. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), Article 3121. <https://doi.org/10.3390/jcm14093121>

- Panda, S., Das, R., Sharma, N., Das, A., Deb, P., & Singh, K. (2021). Maternal and perinatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy and factors influencing it: A prospective hospital-based study in Northeast India. *Cureus*, 13(3), e13982. <https://doi.org/10.7759/cureus.13982>
- Sahai, R., Nidhi, A., Ranjan, R., & Lal, S. (2020). Comparative study of oral nifedipine versus intravenous labetalol in severe hypertension in pregnancy: A randomized controlled study. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 7(1), 75–80. <https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2020.016>
- Sanusi, A. A., Leach, J., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K., Hughes, B. L., Bell, J., Aagaard, K., Edwards, R. K., Gibson, K. S., Haas, D. M., Plante, L., Metz, T. D., Casey, B., Esplin, S., Longo, S., Hoffman, M. K., Saade, G. R., ... Tita, A. T. N. (2024). Pregnancy outcomes of nifedipine compared with labetalol for oral treatment of mild chronic hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, 144(1), 126–134. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005613>
- van de Vusse, D., Mian, P., Schoenmakers, S., Flint, R. B., Visser, W., Allegaert, K., & Versmissen, J. (2022). Pharmacokinetics of the most commonly used antihypertensive drugs throughout pregnancy methyldopa, labetalol, and nifedipine: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(11), 1763–1776. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03382-3>
- Wang, W., Xie, X., Yuan, T., Wang, Y., Zhao, F., Zhou, Z., & Zhang, H. (2021). Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: A population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21, Article 364. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03809-2>
- Webster, L. M., Myers, J. E., Nelson-Piercy, C., Harding, K., Kennedy Cruickshank, J., Watt-Coote, I., Khalil, A., Wiesender, C., Seed, P. T., & Chappell, L. C. (2017). Labetalol versus nifedipine as antihypertensive treatment for chronic hypertension in pregnancy: A randomized controlled trial. *Hypertension*, 70(5), 915–922. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09972>