

Terapi Farmakologis Preeklampsia pada Ibu Hamil

Muhammad Ikhlasul Akbar¹, Rodiani², Giska Tri Putri³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Preeklampsia merupakan penyulit kehamilan yang dapat terjadi pada antepartum, intrapartum, dan postpartum. Kriteria minimum terjadinya preeklampsia adalah bila tekanan darah (TD) sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg yang terjadi setelah kehamilan 20 minggu, dan terdapat proteinuria ≥ 300 mg/24 jam. Prevalensi preeklampsia dinegara maju adalah 1,3-6%, sedangkan negara berkembang adalah 1,8-18%. Di Indonesia angka kejadian preeklampsia adalah sekitar 3,8-8,5% dengan angka kematian Ibu sebesar 24%. Sampai saat ini preeklampsia merupakan salah satu penyebab langsung angka kematian Ibu dan bayi. Penyebab terjadinya preeklampsia belum diketahui penyebabnya. Faktor resiko terjadinya preeklampsia adalah obesitas, kehamilan ganda, usia Ibu lebih dari 35 tahun atau kurang dari 20 tahun, dan ras Afrika-Amerika. Ibu hamil <20 tahun mudah mengalami kenaikan tekanan darah dan lebih cepat menimbulkan kejang, sedangkan umur lebih 35 tahun juga merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya preeklampsia. Karena bertambahnya usia juga lebih rentan untuk terjadinya peningkatan insiden hipertensi kronik dan menghadapi risiko lebih besar untuk menderita hipertensi karena kehamilan. Patofisiologi terjadinya preeklampsia dikarenakan endotel mengeluarkan vasoaktif yang didominasi oleh vasokonstriktor, seperti endotelin dan tromboksan A2. Selain itu, terjadi penurunan kadar renin, angiotensin 1, dan angiotensin 2 dibandingkan dengan kehamilan normal. Penatalaksanaan preeklampsia dilakukan secara non farmakologis dan farmakologis. Terapi farmakologis yang digunakan untuk preeklampsia ialah golongan antikonvulsan sediaan cairan infus golongan magnesium sulfate dan golongan antihipertensi seperti labetalol, nifedipine, dan methyldopa.

Kata kunci: Ibu hamil, preeklampsia, tatalaksana

Pharmacologic Therapy of Preeclampsia in Pregnant Women

Abstract

Preeclampsia is a complication of pregnancy that can occur antepartum, intrapartum, and postpartum. The minimum criteria for the occurrence of preeclampsia are systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg and diastolic ≥ 90 mmHg which occurs after 20 weeks of gestation, and there is proteinuria ≥ 300 mg/24 hours. The prevalence of preeclampsia in developed countries is 1.3-6%, while developing countries is 1.8-18%. In Indonesia the incidence of preeclampsia is around 3.8-8.5% with a maternal mortality rate of 24%. Until now, preeclampsia is one of the direct causes of maternal and infant mortality. The cause of preeclampsia is unknown. Risk factors for preeclampsia are obesity, multiple pregnancies, mother's age more than 35 years or less than 20 years, and African-American race. Pregnant women <20 years are prone to increased blood pressure and cause seizures more quickly, while age over 35 years is also a predisposing factor for the occurrence of preeclampsia. Because getting older is also more susceptible to an increase in the incidence of chronic hypertension and faces a greater risk of suffering from hypertension due to pregnancy. The pathophysiology of preeclampsia is due to the endothelium releasing vasoactive which is dominated by vasoconstrictors, such as endothelin and thromboxane A2. In addition, there was a decrease in renin, angiotensin 1, and angiotensin 2 levels compared to normal pregnancies. The management of preeclampsia is carried out non-pharmacologically and pharmacologically. Pharmacological therapy used for preeclampsia is an anticonvulsant class of infusion of magnesium sulfate and antihypertensive groups such as labetalol, nifedipine, and methyldopa.

Keywords: Preeclampsia, pregnant women, treatment

Korespondensi: Muhammad Ikhlasul Akbar, Alamat Griyo Wage Asri A-16 Taman Sidoarjo Jawa Timur, HP 089669630011, Email bambarcms1a@gmail.com

Pendahuluan

Preeklampsia adalah hipertensi yang terjadi pada Ibu hamil dengan usia kehamilan 20 minggu atau setelah persalinan ditandai dengan meningkatnya tekanan darah menjadi 140/90 mmHg (Situmorang *et al*, 2016). Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada

kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi dan proteinuria pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Edema tidak lagi

dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal (POGI, 2016).

Hipertensi biasanya muncul lebih awal. Untuk diagnosis preeklampsia, kenaikan tekanan sistolik harus 30 mmHg atau lebih di atas nilai normal atau mencapai 140 mmHg atau lebih. Kenaikan tekanan diastolik sebenarnya lebih dipercaya. Apabila tekanan diastolik naik 15 mmHg atau lebih, atau 90 mmHg atau lebih, maka hipertensi dapat didiagnosis. Penentuan tekanan darah dilakukan minimal 2 kali dengan selang waktu 6 jam pada keadaan istirahat (Ganot et al, 2017).

Proteinuria berarti konsentrasi protein melebihi 0,3 g/L dalam urin 24 jam, atau pemeriksaan kualitatif menunjukkan +1 atau +2 atau 1 g/L atau lebih dalam urin yang dikeluarkan kateter atau midstream yang diambil minimal dua kali dengan jarak 6 jam. Biasanya proteinuria timbul lebih lambat daripada hipertensi dan edema, sehingga harus dianggap tanda serius (NICE, 2015).

Menurut laporan World Health Organization (WHO) tahun 2015 memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi dinegara berkembang daripada dinegara maju. Prevalensi preeklampsia dinegara maju adalah 1,3-6%, sedangkan negara berkembang adalah 1,8-18%. Sampai saat ini preeklampsia merupakan salah satu penyebab langsung angka kematian Ibu dan bayi. (WHO, 2015).

Pada tahun 2019 tercatat angka kematian Ibu mencapai angka 4.221 yang sebagian besar dari angka kematian Ibu tersebut di sebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan yang mencapai angka 1066 kematian atau sekitar 25,2% dari total angka kematian Ibu di Indonesia (Kemkes RI, 2020).

Penatalaksanaan preeklampsia pada Ibu hamil menjadi topik yang menarik untuk dibahas, selain itu penatalaksanaan yang tepat pada Ibu hamil yang preeklampsia akan menurunkan angka kematian Ibu akibat hipertensi dalam kehamilan.

Isi

Preeklampsia merupakan hipertensi dalam kehamilan yang disertai dengan adanya proteinuria. Kadar protein urin ≥ 300 mg dalam

24 jam atau terbaca positif 2 (++) pada pengukuran urin pancar tengah(midstream) dengan menggunakan dipstick (Ganot et al, 2017). Hipertensi pada kehamilan yang dimaksud adalah tekanan darah ibu sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. Mat tensimeter sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa, tetapi jika tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Sebelum pemeriksaan sebaiknya pasien duduk tenang dalam waktu 15 menit. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk dengan posisi manset sejajar dengan jantung. Pemeriksaan tekanan darah pada wanita dengan hipertensi kronik harus dilakukan pada kedua tangan dengan hasil yang digunakan adalah hasil pemeriksaan yang tertinggi (POGI, 2016). Selain hipertensi, pada kondisi tertentu dapat terjadi proteinuria. Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstick urin $> 1+$ (POGI, 2016).

Penyebab awal penyakit preeklampsia masih belum dapat dipastikan, tetapi berdasarkan informasi terbaru menjelaskan bahwa mekanisme molekuler yang melatarbelakangi manifestasinya terutama perkembangan abnormal, hipoksia plasenta, serta disfungsi endotel (Mariyana K, Jati SP, Purnamih CT., 2017). Perkembangan preeklampsia selama kehamilan juga berkaitan erat dengan keberadaan plasenta (Correa et al, 2016).

Patofisiologi terjadinya preeklampsia di sebabkan karena endotel mengeluarkan vasoaktif yang didominasi oleh vasokonstriktor, seperti endotelin dan tromboksan A2. Selain itu, terjadi penurunan kadar renin, angiotensin I, dan angiotensin II dibandingkan kehamilan normal sehingga terjadi peningkatan tekanan darah lebih dari normal. Selama kehamilan normal terjadi penurunan aliran darah ke ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Pada preeklampsia terjadi perubahan seperti peningkatan resistensi

arteri aferen ginjal dan perubahan bentuk endotel glomerulus. Filtrasi yang semakin menurun menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat. Terjadi penurunan aliran darah ke ginjal menimbulkan perfusi dan filtrasi ginjal menurun menimbulkan oliguria. Kerusakan pembuluh darah glomerulus dalam bentuk *glomerulo capillary endothelial* menimbulkan proteinuria (Cunningham *et al*, 2014).

Tatalaksana pada preeklampsia salah satunya adalah pemberian antikonvulsan, salah satu obat golongan antikonvulsan yang digunakan untuk preeklampsia adalah magnesium sulfat. Pemberian magnesium sulfat bermakna dalam mencegah kejang dan kejang berulang. Pemberian magnesium sulfat terhadap preeklampsia dan eklampsia pada ibu hamil dinilai akan lebih baik dalam mencegah kejang atau kejang berulang dibandingkan antikonvulsan lainnya (POGI, 2016). Hal ini karena penggunaan magnesium sulfat pada antenatal tidak menunjukkan efek samping yang serius seperti kematian ibu, henti jantung, atau henti napas (Bain,

Middleton, & Crowther, 2013). Efek samping yang timbul dari penggunaan magnesium sulfat berupa efek samping minimal seperti ‘flushing’ (POGI, 2016).

Magnesium sulfat (MgSO₄) adalah antagonis kalsium yang bekerja di otot polos pembuluh darah yang akan menyebabkan penurunan kalsium intraseluler sehingga akan terjadi relaksasi arteri, meredakan vasospasme, dan menurunkan tekanan darah arteri, seperti aorta serta pembuluh resisten yang lebih kecil termasuk mesenterika, otot rangka, uterus, dan arteri serebral (Ninike, 2021). Salah satu mekanisme kerjanya adalah menyebabkan vasodilatasi melalui relaksasi dari otot polos, termasuk otot polos pada pembuluh darah perifer dan uterus. Selain sebagai antikonvulsan, magnesium sulfat juga berguna sebagai antihipertensi dan tokolitik. MgSO₄ juga berperan dalam menghambat reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) di otak. Reseptor NMDA yang teraktivasi akan menyebabkan asfiksia dan kerusakan sel sehingga terjadi kejang (POGI, 2016).

Tabel 1. Pemberian obat antikonvulsan (MgSO₄) (POGI, 2016).

MgSO ₄	
Dosis awal	Dosis Pemeliharaan
• 4g MgSO₄ (10 ml konsentrasi 40% atau 20 ml konsentrasi 20%) IV selama 5-8 menit (kecepatan 0,5-1 gr/menit). Untuk 10 ml Kosentrasi 40% dilarutkan menjadi 20 ml dengan aquadest.	• Lanjutkan dengan 15 ml MgSO₄ (40%) atau 6 gr dalam larutan ringer asetat/ ringer laktat selama 6 jam (1 gr/jam). • Jika terjadi kejang ulangan, berikan MgSO₄ 2 gr IV selama 5 menit • Infus MgSO₄ 1 gr/jam diberikan hingga 24 jam pasca persalian/ setelah bayi lahir

Penggunaan MgSO₄ sebagai profilaksis kejang pada preeklamsia telah terbukti bermakna pada berbagai studi. Pada penelitian Hariyanti (2016) melalui pendekatan kohort retroprospektif di RSUP Fatmawati didapatkan hasil penurunan kasus eklampsia pada pasien dengan pemberian MgSO₄ lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa pemberian MgSO₄. Sedangkan pada penelitian Oktatin (2016), didapatkan hasil bahwa seluruh pasien yang menggunakan profilaksis MgSO₄ di RSUD dr. Soetomo Surabaya tidak mengalami kejang eklampsia dan tanpa gejala efek samping

maupun interaksi obat. Berdasarkan hasil penelitian Surjadi (2015) didapatkan juga pengaruh yang signifikan dari pemberian MgSO₄ terhadap penurunan tekanan darah sistolik pada pasien preeklamsia (Hariyanti., 2011; Sujardi LM., 2015; Oktatin RD., 2016).

Selain terapi dengan antikonvulsan perlu juga diberikan antihipertensi pada Ibu dengan preeklampsia. Pertama penting untuk membedakan terapi lini pertama dan terapi lini kedua. Terapi lini pertama adalah terapi yang dinilai sebagai pengobatan terbaik untuk penyakit yang ditujukan, terapi ini juga di sebut sebagai pengobatan utama. Terapi lini

kedua adalah terapi yang diberikan ketika pengobatan utama tidak bekerja. Pada preeklampsia nifedipine adalah obat yang digunakan sebagai lini pertama sedangkan methyldopa adalah obat yang digunakan sebagai lini kedua. Nifedipine adalah penghambat saluran kalsium yang digambarkan sebagai obat yang aman, efektif, dan obat nonteratogenik. Alpha-methyldopa adalah agonis reseptor α -adrenergik yang juga obat yang efektif dan aman untuk Ibu hamil (Goncalo et al, 2018).

Nifedipine adalah antagonis kalsium dari tipe 1,4-dihidropiridin. Antagonis kalsium mengurangi influks ion kalsium transmembran ke dalam selsel otot polos vaskular dan otot jantung, tanpa mengubah konsentrasi kalsium serum. Kalsium berperan penting pada proses coupling eksitasikontraksi pada jantung dan sel otot polos vaskular, serta pada proses pengeluaran arus listrik dari sel-sel konduksi khusus di jantung. Carakerja yang menghambat influks kalsium, nifedipine menghambat kontraksi otot polos di jantung

dan vaskular, sehingga akan melebarkan arteri koroner dan arteri sistemik yang utama (Wardana et al, 2018).

Berdasarkan aspek farmakokinetik maka nifedipine diabsorpsi dengan cepat pada pemberian secara oral. Nifedipine mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga availabilitas sistemik pada pemberian per oral dari nifedipine adalah 50-70%. Konsentrasi plasma maksimum tercapai setelah 0,5-2 jam. Nifedipine juga terikat pada protein plasma sebanyak 92-98%. Ikatan protein tersebut berkurang pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati (misalnya pada penderita sirosis hati). Nifedipine dalam hal eliminasi pada pasien dengan fungsi ginjal dan hati yang normal, waktu paruh eliminasinya adalah 2-5 jam. Nifedipine dimetabolisme dengan cepat dan lengkap di dalam hati dan diubah menjadi metabolit tidak aktif. Kurang lebih 70-80% diekskresikan melalui urin dalam bentuk metabolitnya dan 15% diekskresikan melalui feses juga dalam bentuk metabolitnya (Diana et al, 2020).

Tabel 2. Pemberian obat antihipertensi untuk preeklampsia (NICE, 2019).

Preeklampsia		
Berikan antihipertensi jika tekanan darah >140/90 mmHg		
Labetalol	Nifedipine	Methyldopa
• Labetalol oral, Dosis awal: 100 mg, 2 kali sehari. Dosis Lanjutan : 200-400 mg 2 kali sehari. Dosis Maksimal 1.200 mg/hari	• Diberikan jika labetalol tidak cocok • Nifedipine oral, 30-60 mg sekali sehari setelah makan, maksimal 120mg/hari.	• Diberikan jika labetalol atau nifedipine tidak cocok • Methyldopa oral, 250-500 mg 2-3 kali perhari, maksimal 2-3 g/hari.
Target tekanan darah setelah pemberian obat anti hipertensi adalah <135/85 mmHg		

Penelitian yang dilakukan oleh harning (2015), membandingkan tiga obat antihipertensi oral yang biasa digunakan, yaitu metildopa, labetalol, dan nifedipin. Hasilnya adalah labetalol memiliki aksi lebih kuat daripada kedua obat lainnya dengan menurunkan tekanan darah sistolik 70 mmHg dan diastolik 36 mmHg setelah 72 jam penggunaan. Penurunan tekanan darah oleh labetalol lebih besar dibandingkan dengan metildopa dan nifedipin. Dalam penelitian harning (2015) juga menyebutkan bahwa

labetalol lebih efektif dibandingkan dengan kedua obat lainnya. Parameter yang dijadikan perbandingan selain penurunan tekanan darah adalah efek samping. Dari ketiga obat tersebut, labetalol memiliki efek samping yang paling jarang terjadi.

Penggunaan nifedipin secara sublingual sebaiknya dihindari untuk meminimalkan terjadinya hipotensi maternal dan fetal distress akibat hipoperfusi plasenta. Kadar puncak tercapai dalam waktu 30 menit hingga

1 jam dan memiliki waktu paruh 2-3 jam. Nifedipin bekerja secara cepat dalam waktu 10-20 menit setelah pemberian oral dengan efek samping yang minimal. Antagonis kalsium hanya sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk utuh lewat ginjal sehingga tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal. Efek samping utama nifedipin terjadi akibat vasodilatasi yang berlebihan. Gejala yang tampak berupa pusing atau sakit kepala akibat dilatasi arteri meningeal, hipotensi, refleks takikardia, muka merah, mual, muntah, edema perifer, batuk, dan edema paru (Diana et al, 2020).

Ringkasan

Tatalaksana pada pasien preeklampsia adalah dengan menggunakan antikonvulsan dan antihipertensi. Antikonvulsan yang aman untuk ibu hamil adalah MgSO₄, sedangkan antihipertensi yang aman bagi ibu hamil adalah labetalol, nifedipine, dan methyldopa. MgSO₄ di berikan dengan 2 dosis yaitu loading dose: 4g MgSO₄ (10 ml konsentrasi 40% atau 20 ml konsentrasi 20%) IV selama 5-8 menit (kecepatan 0,5-1 gr/menit). Untuk 10 ml Kosentrasi 40% dilarutkan menjadi 20 ml dengan aquadest, selanjutnya maintenance dose diberikan 15 ml MgSO₄ (40%) atau 6 gr dalam larutan ringer asetat/ ringer laktat selama 6 jam (1 gr/jam). Antihipertensi dibagi menjadi menjadi beberapa pilihan obat yang pertama adalah Labetalol diberikan 100 mg, 2 kali sehari lalu dilanjut dengan menaikkan dosisnya menjadi 100 mg, 2 kali sehari. Jika labetalol tidak cocok bisa diberikan nifedipine dengan dosis 30-60 mg sekali sehari setelah makan, maksimal 120mg/hari. Jika kedua obat tersebut tidak cocok bisa diberikan methyldopa dengan dosis 250-500 mg 2-3 kali perhari, maksimal 2-3 g/hari.

Simpulan

Terapi farmakologis yang digunakan untuk mengobati preeklampsia adalah antikonvulsan (MgSO₄) dan pilihan antihipertensi (Labetalol, nifedipine, dan methyldopa).

Daftar Pustaka

1. Situmorang TH, Damantalm Y, Januarista A dan Sukri. 2016. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil di poli KIA RSUD Anutapura Palu. *Jurnal Kesehatan Tadulako* 2(1): 61-75.
2. POGI. 2016. Pedoman Nasional Pelayanan Medik. Jakarta: JNPK-KR DEPKES RI.
3. Ganot S, Wulan AI, Tiarma UP, Febriansyah D, Bintari P, Sanny S, et al. Diagnosis dan tatalaksana preeklampsia berat tidak tergantung proteinuria. *Cdk [internet]*. 2017. 44(8):576–579. Tersedia dari: <https://cdkjournal.com/index.php/CDK/article/viewFile/742/505>
4. NICE. Pre-eclampsia pathways [Internet]. 2015. Tersedia dari: pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-in-pregnancy.
5. World Health Organization WHO. Maternal Mortality [internet]. 2015. Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2020. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
7. Mariyana K, Jati SP, Purnamih CT. (2017). Faktor yang Berpengaruh Terhadap Kepatuhan Ibu Hamil Preeklampsia Dalam Pemanfaatan Layanan ANC. *Unnes Journal of Public Health*. vol. 6. no. 4. hh. 235-244.
8. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. (2016). Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. vol. 35. no. 3. hh. 280-294.
9. Cunningham, FG. Leveno, KJ. Bloom, SL. Hauth, JC. Rouse, DJ. Spong, CY. 2014. *Obstetri Williams Edisi 23*. Jakarta: EGC.
10. Bain, E. S., Middleton, P. F., & Crowther, C. A. (2013). Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: A systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13(1), 1.

- <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-195>
11. Ninike A. Peran magnesium sulfat dalam penatalaksanaan preeklampsia. Jurnal Penelitian Perawat Nasional [internet]. 2021. 3(1):9-20. Tersedia dari: <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/246>
 12. Hariyanti. (2011). Pengaruh Pemberian MgSO₄ Pada Pasien Preeklampsia Berat Di Tempat Pra Rujukan RSUP Fatmawati Terhadap Kejadian Eklampsia Tahun 2009 - 2010. Health Quality Jurnal Kesehatan. vol. 2. no. 3. hh. 136- 146.
 13. Sujardi LM. (2015). Kajian Farmakokinetika dan Dampak Farmakodinamika Magnesium Sulfat pada Penderita Preeklampsia Tinjauan Pengaruh Perbedaan Rute Pemberian MgSO₄ Terhadap Perubahan Tekanan Darah Serta Kadar NO dan VEGF Serum. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
 14. Oktatin RD. (2016). Studi Penggunaan Magnesium Sulfat pada Pasien Preeklampsia Berat (Penelitian di Kamar Bersalin SMF Obstetri Ginekologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya). Surabaya: Universitas Airlangga.
 15. Goncalo MP, Melissa M, Elisa C. Pre-eclampsia an Eclampsia: An update on the pharmacological treatment applied in Portugal. J Cardiovascular development and disease [internet]. 2018. 5(3):1-13. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872351/>
 16. Wardana, I.N.G., Widiarti, I.G.A., Wirata, G. 2018. Testosterone increases corpus cavernous smooth muscle cells in oxidative stress-induced rodents (Sprague-Dawley). Bali Medical Journal 7(2): 313-322. DOI:10.15562/bmj.v7i2.970
 17. Diana P, Agung NM, Agung WI, Gede W. Profil pemberian nifedipine kombinasi metildopa dan MgSo₄ pada pasien preeklampsia berat di rumah sakit daerah mangusada bandung. Intisari Sains Medis [internet]. 2020. 11(3):1222-1229. Tersedia dari: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/viewFile/690/689>
 18. NICE. 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [internet]. Tersedia dari : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365#page33>
 19. Harning Pramesti Meikaputri. 2015. Kajian penggunaan obat pada antihipertensi pada kehamilan. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UMP.