

Perbandingan Efektivitas Penggunaan Nifedipin Dengan Metildopa Dalam Mengontrol Tekanan Darah Pasien Preeklamsia

Comparison of the Effectiveness of Nifedipine and Methyldopa in Controlling Blood Pressure in Preeclampsia

Sara Septi Widayani¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Fita Rahmawati²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nanang Munif Yasin; Email: nanangy@yahoo.com

Submitted: 24-03-2021

Revised: 29-06-2021

Accepted: 29-06-2021

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan salah satu gangguan hipertensi selama kehamilan dimana salah satu tanda yang dialami oleh pasien adalah terjadinya peningkatan tekanan darah yang ditunjukkan dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Belum banyak bukti yang menunjukkan pilihan terapi paling efektif bagi pasien preeklamsia untuk mengatasi hipertensi selama kehamilan. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan efektivitas dan profil keamanan terapi antihipertensi yaitu nifedipin dengan metildopa pada pasien preeklamsia. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode kohort retrospektif yang dilakukan di RSUD Tidar Magelang selama 3 bulan. Analisis statistik efektivitas diukur berdasarkan penurunan tekanan darah setelah penggunaan antihipertensi menggunakan *independent t-test* sementara profil keamanan diukur berdasarkan kejadian hipotensi setelah penggunaan antihipertensi. Pengukuran tekanan darah diamati selama 48 jam pasien menjalani rawat inap. Besar sampel penelitian ini adalah 56 dimana 34 pasien mendapat terapi nifedipin dan 22 pasien mendapat terapi metildopa. Hasil deskriptif karakteristik antara kedua kelompok menunjukkan tidak dapat perbedaan antara kelompok nifedipin maupun metildopa ($p > 0.05$). Rata-rata tekanan darah sistolik setelah penggunaan nifedipin adalah 131.15 ± 14.90 dan kelompok metildopa 130.23 ± 12.42 ($p = 0.952$). Rata-rata tekanan darah diastolik setelah penggunaan nifedipin adalah 86.59 ± 10.18 dan kelompok metildopa 85.14 ± 7.92 ($p = 0.738$). Tidak terdapat perbedaan efektivitas dan profil keamanan pada pasien preeklamsia dengan pemberian nifedipin maupun metildopa.

Kata kunci: nifedipine; metildopa; preeklamsia

ABSTRACT

Preeclampsia is a hypertensive disorder during pregnancy where one of the signs experienced by the patient is an increase in blood pressure as indicated by an increase in systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and or diastolic pressure ≥ 90 mmHg. There is less evidence shows the most effective treatment options for preeclampsia patients to treat hypertension during pregnancy. The aim of this study was to compare the effectiveness and safety profile of nifedipine or methyldopa in preeclamptic patients. Method of the study is retrospective cohort at RSUD Tidar Magelang for 3 months. The effectiveness's statistic analysis was measured using the independent t-test while the safety profile was measured based on the incidence of hypotension after using antihypertensives drug. Blood pressure measurements were observed during the 48 hours the patient was hospitalized. The sample size of this study was 56 where 34 patients received nifedipine and 22 patients received methyldopa. The descriptive results of the characteristics between the two groups showed that there was no difference between the nifedipine and methyldopa groups ($p > 0.05$). The mean systolic blood pressure after nifedipine use was 131.15 ± 14.90 and the methyldopa group 130.23 ± 12.42 ($p = 0.952$). The mean diastolic blood pressure after nifedipine use was 86.59 ± 10.18 and in the methyldopa group 85.14 ± 7.92 ($p = 0.738$). There are no differences in effectiveness and safety profiles of antihypertensive drugs administration in preeclampsia patients.

Keywords: nifedipine; methyldopa; preeclampsia

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan gangguan kehamilan dimana terjadi gangguan multisistem yang ditandai dengan hipertensi $\geq 140/\pm 90$ mm Hg pada setidaknya dua kali pengukuran dengan jarak minimal 6 jam, dan proteinuria ≥ 300 mg dalam pengambilan urin 24 jam, pada usia kehamilan diatas 20 minggu (National High Blood Pressure Education, 2000). Terapi antihipertensi diindikasikan pada pasien preeklamsia yang mengalami peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau ≥ 105 mmHg tekanan darah diastolik. Tujuan penurunan tekanan darah dalam situasi darurat adalah penurunan tekanan darah secara bertahap ke kisaran normal (Brown dan Garovic, 2014).

Pedoman dan rekomendasi untuk manajemen hipertensi pada kehamilan dibuat untuk diimplementasikan dalam situasi yang ideal. Diakui bahwa pada banyak wilayah di dunia, tidak memungkinkan untuk mengadopsi semua rekomendasi yang ada; dengan adanya alasan tersebut, manajemen pengobatan pada pasien preeklamsia termasuk penegakan diagnosis dan evaluasi pengobatan dilakukan menurut kebijakan masing-masing negara atau wilayah yang lebih kecil (Brown dkk., 2018).

Sejumlah antihipertensi telah digunakan untuk mengontrol hipertensi dalam kehamilan. Antihipertensi yang disarankan sebagai terapi lini pertama adalah metildopa dan beta-blocker, seperti atenolol dan labetalol. Metildopa merupakan antihipertensi yang direkomendasikan dan telah digunakan secara luas. Beberapa penelitian telah menunjukkan efektivitas metildopa sebagai antihipertensi selama kehamilan serta keamanannya bagi ibu maupun janin (National High Blood Pressure Education, 2000).

Terapi antihipertensi yang ideal bagi ibu hamil terus diteliti, antihipertensi yang diharapkan adalah efektif mengontrol tekanan darah dan bekerja dalam jangka panjang, dengan efek samping minimal bagi ibu, dan tidak boleh membahayakan janin baik secara langsung atau dengan menurunkan perfusi plasenta. Nifedipin merupakan agen *calcium channel blocker* yang umum digunakan. Mekanisme kerja nifedipin yang menurunkan resistensi vaskular sistemik dan kemampuannya meningkatkan output urin dengan meningkatkan aliran darah ke ginjal dengan menghambat pelepasan hormon anti-

diuretik menjadikan obat ini tepat digunakan sebagai antihipertensi pada kehamilan (Smith dkk., 2000).

Wanita dengan riwayat preeklamsia mengalami peningkatan risiko mengalami CVD dan demensia di kemudian hari, termasuk infark miokard serta sindrom koroner akut. Pasien dengan riwayat preeklamsia tanpa riwayat hipertensi kronis sebelumnya memiliki estimasi risiko yang sebanding untuk mengalami CVD dibandingkan dengan wanita hamil tanpa komplikasi (Breetveld dkk., 2015).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan penurunan tekanan darah dari penggunaan antihipertensi nifedipin dan metildopa. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui profil keamanan penggunaan terapi antihipertensi tersebut yang dilihat berdasarkan kejadian efek samping akibat penggunaan antihipertensi.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional-analitik dengan desain retrospektif kohort. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD Tidar Magelang secara *total population sampling* selama 3 bulan yaitu September – November 2020.

Subyek Penelitian

Rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi berupa catatan medik dari pasien preeklamsia yang menjalani rawat inap non ICU, mendapatkan terapi nifedipin atau metildopa secara tunggal dan tidak mengalami pendarahan. Data catatan medik lengkap serta menjadi perawatan rawat inap lebih dari 48 jam.

Sampel yang diperoleh yaitu 238 pasien dengan 56 pasien memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 34 pasien mendapat terapi nifedipin dan 22 pasien mendapat terapi metildopa.

Tahap Penelitian

Catatan medik yang sesuai kriteria inklusi direkap menggunakan instrumen pengambilan data. Nilai awal tekanan darah dilihat berdasarkan nilai tekanan darah awal pasien masuk melalui IGD maupun poliklinik dan perubahan tekanan darah yang dilihat berdasarkan pengukuran tekanan darah 3 kali sehari selama 48 jam pasien menjalani rawat

inap. Terdapat 7 kali pengukuran tekanan darah yang dilihat dalam penelitian ini.

Observasi Luaran Klinik

Tekanan darah terkontrol merupakan perbaikan respon yang diukur dalam penelitian ini. Tekanan darah terkontrol apabila pasien mencapai tekanan darah sistolik 120-140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik diatas 80 mmHg dibawah 100 mmHg.

Luaran sekunder dari penelitian ini adalah terjadinya efek samping dari penggunaan antihipertensi yang ditandai salah satunya dengan terjadinya hipotensi, penurunan denyut nadi (*heart rate*) pada janin atau terjadi tidaknya udem akibat penggunaan terapi antihipertensi.

Analisis Data

Analisis hubungan antara penggunaan antihipertensi (variabel bebas) dengan penurunan tekanan darah (variabel tergantung) serta analisis hubungan antara penggunaan magnesium sulfat, metilergometrin, antihipertensi lain dan penyakit penyerta seperti perdarahan (variabel perancu) dengan luaran klinik (variabel tergantung) menggunakan uji t berpasangan atau uji *Mann Whitney* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Data karakteristik pasien preeklamsia (Tabel 1) menunjukkan tidak terdapat perbedaan demografi wanita hamil, status kehamilan maupun baseline pengukuran tanda vital kedua kelompok. Pada kelompok nifedipin rata-rata tekanan darah sistolik lebih rendah dibandingkan kelompok metildopa sementara rata-rata tekanan darah diastolik nifedipin lebih tinggi dibanding kelompok metildopa, meski demikian perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Tidak terdapat perbedaan secara statistik rata-rata curah jantung pada kedua kelompok.

Terapi lain yang sering diberikan pada pasien preeklamsia antara lain magnesium sulfat untuk mencegah kejadian kejang, metilergometrin untuk mengatasi perdarahan, dan antihipertensi lain yaitu klonidin dan furosemide. Adanya penggunaan terapi tersebut beresiko memengaruhi luaran utama penelitian ini pada kedua kelompok. Pada

penelitian ini, tidak terdapat perbedaan penggunaan terapi magnesium sulfat dan metilergometrin diantara kedua kelompok, sementara pada kelompok nifedipin terdapat 4 pasien preeklamsia dengan penggunaan antihipertensi lain.

Faktor resiko terjadinya preeklamsia pada kehamilan antara lain; usia ibu hamil, primipara, riwayat preeklamsia, riwayat bayi kembar, riwayat komplikasi pada kehamilan sebelumnya seperti hipertensi kronis dan diabetes mellitus (Umesawa dan Kobashi, 2017). Pada penelitian ini, faktor resiko yang ditemui pada masing-masing kelompok adalah riwayat preeklamsia, hipertensi dan kehamilan bayi kembar, dimana tidak terdapat perbedaan faktor resiko antara kedua kelompok secara statistik. Meski demikian besarnya pengaruh faktor resiko dalam memengaruhi luaran utama tidak diukur dalam penelitian ini.

Efektivitas Terapi Antihipertensi

Terapi antihipertensi pada pasien preeklamsia diindikasikan untuk mencegah morbiditas ibu hamil dan tidak berpengaruh pada perkembangan penyakit atau pencegahan eklamsia (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2002). Resiko kejadian penyakit kardiovaskular pada ibu hamil meningkat pada ibu hamil dengan riwayat preeklamsia (Breetveld dkk., 2015). Target tekanan darah pada pasien preeklamsia adalah 120-140 mmHg tekanan darah sistolik dan 70-100 mmHg tekanan darah diastolik (Easterling dkk., 2019).

Luaran primer — tekanan darah terkontrol merupakan luaran utama setelah penggunaan antihipertensi pada pasien preeklamsia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan tidak terdapat perbedaan penurunan tekanan darah pasien preeklamsia setelah penggunaan nifedipine maupun metildopa. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Easterling dkk., dimana luaran primer pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara kelompok nifedipine dan metildopa (24 [84%] wanita vs 228 [77%] wanita; $p = 0,05$) (Easterling dkk., 2019).

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada kelompok nifedipin 4 pasien tidak mengalami penurunan sistolik dan 4 pasien mengalami peningkatan tekanan darah sistolik pada pengukuran tekanan darah pertama setelah pemberian terapi, sementara pada kelompok

Tabel I. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Nifedipin (n=34)	Metildopa (n=22)	P (Sig.)
Demografi wanita hamil			
Usia Ibu	31.38±7.07	33.86±8.27	.246
BMI	30.04±4.94	31.81±4.03	.436
Status kehamilan			
Usia Kehamilan	36.94±3.26	37.36±4.29	.270
Kehamilan bayi kembar	0%	9.09% (n=2)	.073
Pengukuran tanda vital			
Rata-rata tekanan darah sistolik	153.71±16.37	158.50±11.38	.192
Rata-rata tekanan darah diastolik	101.26±11.51	98.05±8.98	.426
Rata-rata curah jantung	83.85±6.91	82.41±3.07	.793
Pengukuran disptik proteinuria			
0	17.65%(n=6)	31.82%(n=7)	
1+	29.41%(n=10)	17.65%(n=6)	
2+	20.59%(n=7)	13.64%(n=3)	
>3+	32.35%(n=11)	27.27%(n=6)	
Terapi lain			
MgSO ₄	55,88%(n=19)	59,10%(n=13)	1.000
OHT lain	11,76%(n=4)	0%(n=0)	.255
Metilergometrin	11,76%(n=4)	4,55%(n=1)	.656
Riwayat Penyakit			
Hipertensi	8,82%(n=3)	9,10%(n=2)	.973
Preeklamsia	8,82%(n=3)	13,64%(n=3)	.570

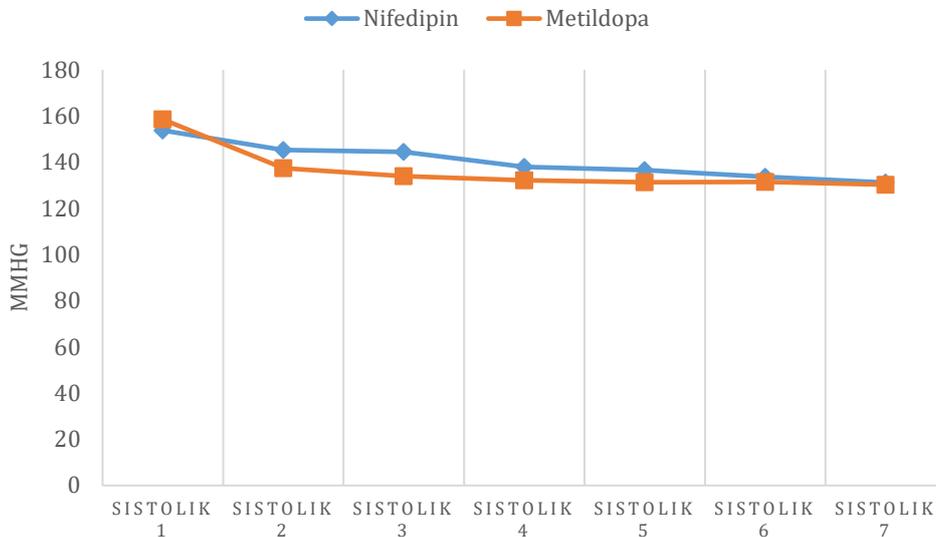
metildopa terdapat 1 pasien yang tidak mengalami penurunan tekanan darah sistolik dan 2 pasien mengalami peningkatan tekanan darah sistolik setelah pemberian metildopa yang pertama. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain fisiologis pasien, dosis terapi yang diberikan dan juga waktu pengukuran tekanan darah yang berbeda pada tiap pasien. Variasi dosis yang didapatkan pada oleh pasien antara lain nifedipine 20 mg dan 30 mg per hari dalam 2 dan 3 dosis terbagi, sementara pada kelompok metildopa pasien mendapatkan beberapa variasi dosis antara lain; 1x250 mg, 2x250 mg, 3x250 mg, 2x500 mg dan 3x500 mg. Dosis nifedipin yang direkomendasikan pada ibu hamil berkisar antara 10-30 mg per hari, sementara dosis metildopa yang direkomendasikan adalah 500 mg hingga 3 g per hari (Podymow dan August, 2008). Berdasarkan rekomendasi tersebut, pasien mendapatkan dosis sesuai rentang terapeutik. Perbedaan dosis ini dipengaruhi oleh tekanan darah awal dan kondisi klinis pasien.

Pada pengukuran ketujuh tekanan darah sistolik pada kedua kelompok setelah pemberian terapi menunjukkan tekanan darah

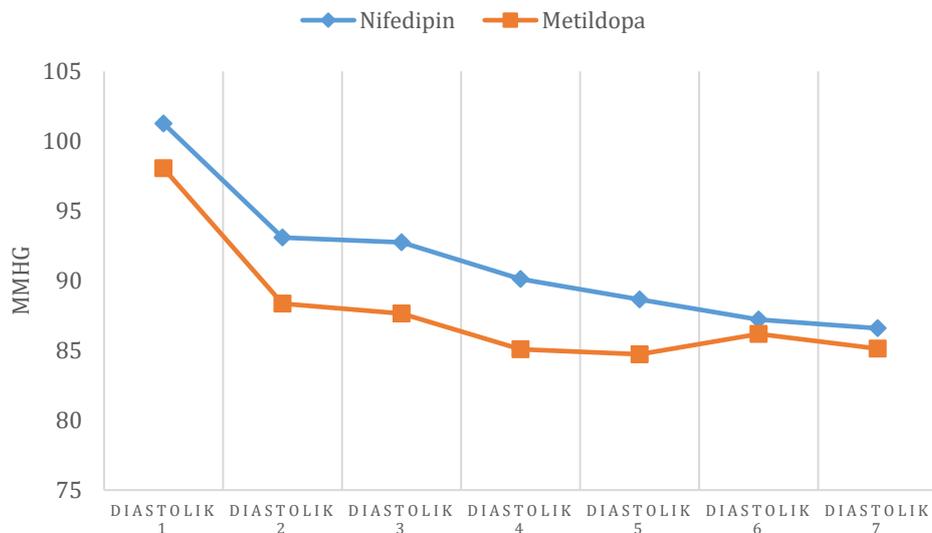
sistolik terkontrol terjadi pada 22 pasien preeklamsia kelompok nifedipin dan 18 pasien preeklamsia pada kelompok metildopa. Rata-rata tekanan darah sistolik pada pengukuran ketujuh setelah pemberian terapi nifedipine adalah 131.15 ± 14.90 sementara kelompok metildopa memiliki rata-rata tekanan darah sistolik 130.23 ± 12.42 dengan *p value* sebesar 0.952 menunjukkan tidak terdapat perbedaan luaran tekanan darah sistolik antara kedua kelompok.

Berdasarkan pengukuran pertama tekanan darah diastolik setelah mendapatkan terapi, terdapat 5 pasien mengalami peningkatan diastolik dan 2 pasien tidak mengalami perubahan diastolik pada kelompok nifedipin sementara pada kelompok metildopa terdapat 2 pasien mengalami peningkatan diastolik dan 4 pasien tidak mengalami perubahan setelah mendapatkan terapi. Pada pengukuran tekanan darah diastolik ketujuh terdapat 2 pasien tidak mencapai target diastolik pada kelompok nifedipin. Kedua pasien tersebut memiliki tekanan darah diastolik awal 119 mmHg dan 133 mmHg dan mendapatkan terapi nifedipin dengan aturan pakai 3 kali 10 mg dan 2 kali 10 mg. Tekanan

Gambar 1. Perubahan Tekanan Darah Sistolik Setelah Pemberian Terapi



Gambar 2. Perubahan Tekanan Darah Sistolik Setelah Pemberian Terapi



darah diastolik setelah mendapatkan terapi tersebut adalah 110 mmHg dan 114 mmHg. Hal ini dapat disebabkan oleh waktu pengukuran tiap pasien yang berbeda, dimana salah satu faktor yang mempengaruhi tekanan darah pasien adalah ritme sirkadian. Dimana pada kedua pasien ini, pengukuran tekanan darah diastolik ketujuh dilakukan pada siang hari dimana tekanan darah cenderung mengalami peningkatan serta baseline tekanan darah diastolik pasien yang tinggi merupakan faktor

tidak tercapainya target tekanan darah diastolik. Rata-rata tekanan darah diastolik pada pengukuran ketujuh pada kelompok nifedipin adalah 86.59 ± 10.18 sementara pada kelompok rata-rata metildopa 85.14 ± 7.92 dengan nilai p sebesar 0.738 yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan secara statistik.

Profil Keamanan Terapi Antihipertensi

Terapi hipertensi pada wanita hamil harus diberikan secara hati-hati, jika tekanan

darah diturunkan terlalu cepat dan terjadi hipotensi akan menimbulkan efek pada perfusi uteroplasenta sehingga janin mengalami dekompensasi menyebabkan terjadinya bradikardi (ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2002).

Luaran sekunder – kejadian hipotensi (tekanan darah sistolik <120 mmHg dan atau tekanan darah diastolik <70 mmHg). Pengukuran luaran hipotensi dilihat pada pengukuran ketujuh setelah pasien mendapat terapi antihipertensi. Berdasarkan pengukuran tekanan darah sistolik dalam penelitian ini, kejadian hipotensi dialami oleh 5 pasien pada kelompok nifedipin dan 2 pasien pada kelompok metildopa. Berdasarkan pengukuran tekanan darah diastolik hanya terdapat 1 pasien mengalami hipotensi pada kelompok metildopa. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Easterling dkk., dimana pada penelitian tersebut kontrol tekanan darah setelah 6 jam pemberian terapi, tanpa efek samping, secara signifikan lebih umum terjadi pada kelompok nifedipine dibandingkan pada kelompok metildopa (249 [84%] wanita vs 230 [76%] wanita; $p = 0.03$) (Easterling dkk., 2019). Kejadian hipotensi dalam penelitian ini terjadi pada pasien preeklamsia dengan rata-rata tekanan darah sistolik awal 145.43 ± 11.37 dan tekanan darah diastolik awal 80 mmHg. Baseline tekanan darah yang tidak terlalu tinggi ini salah satu hal yang dapat memicu kejadian hipotensi pada pasien preeklamsia yang mendapat terapi antihipertensi.

Magnesium sulfat dapat meningkatkan resiko hipotensi, lemas otot dan takikardi bila diberikan bersama nifedipine. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui peningkatan resiko kejadian hipotensi pada pasien preeklamsia dengan terapi nifedipin yang mendapatkan magnesium sulfat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Magee dkk., tahun 2005 pada pasien preeklamsia sedang hingga berat yang mendapatkan terapi infus magnesium sulfat jangka panjang. Tidak ditemukan kejadian kelemahan neuromuskular pada kelompok dengan nifedipin (53,1%) bila dibandingkan kelompok kontrol yang menerima obat antihipertensi lain (53,1%; $P = 0,99$) atau kelompok kontrol yang tidak menerima obat antihipertensi (44,8%; $P = 0,13$). Kelompok nifedipin dibanding subjek kontrol yang menerima antihipertensi mengalami lebih sedikit blokade neuromuskuler (rasio odds,

0,04; 95% CI, 0,002-0,80). Kelompok nifedipin dibanding kelompok kontrol yang tidak menerima obat antihipertensi yang mengalami hipotensi adalah 41,4% vs 53,0%; $P = 0,04$ (Magee dkk., 2005). Kejadian serupa juga terjadi pada penelitian ini dimana pemberian infus magnesium sulfat pada pasien preeklamsia yang mendapat nifedipin tidak mengalami efek samping berupa hipotensi, sementara kejadian kelemahan otot tidak dapat dilakukan dalam penelitian ini karena data yang diambil berupa data retrospektif.

Penggunaan antihipertensi lain dapat memengaruhi kejadian hipotensi. Dalam penelitian ini terdapat pasien mendapat kombinasi terapi antihipertensi, dimana 3 pasien mendapat furosemid dan 1 pasien mendapat klonidin tetapi tidak ditemukan kejadian hipotensi pada pasien yang menggunakan kombinasi antihipertensi.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah data yang digunakan merupakan data retrospektif dimana pasien masuk ke rumah sakit pada waktu yang berbeda dan pengukuran tekanan darah setelah pasien mendapatkan terapi antihipertensi juga dilakukan pada waktu yang berbeda. Selain itu, penilaian profil keamanan hanya dilihat berdasarkan parameter yang terukur dalam rekam medis yaitu tekanan darah sementara beberapa efek samping lain yang dapat terjadi akibat antihipertensi seperti sakit kepala, ruam dan edema tidak didapatkan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan signifikan penggunaan metildopa dibanding nifedipin dalam mengontrol tekanan darah pasien preeklamsia. Penilaian profil keamanan antihipertensi pada pasien preeklamsia didasarkan pada kejadian efek samping berupa hipotensi dimana tidak terdapat kejadian hipotensi pada kedua kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2002. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and gynecology*, **99**: 159–167.
- Breetveld, N.M., Ghossein-Doha, C., Van Kuijk, S.M.J., Van Dijk, A.P., Van Der Vlugt, M.J., Heidema, W.M., dkk., 2015.

- Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **122**: 1092-1100.
- Brown, C.M. dan Garovic, V.D., 2014. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*, **74**: 283-296.
- Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., Karumanchi, S.A., McCarthy, F.P., Saito, S., dkk., 2018. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, **72**: 24-43.
- Easterling, T., Mundle, S., Bracken, H., Parvekar, S., Mool, S., Magee, L.A., dkk., 2019. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, **394**: 1011-1021.
- Magee, L.A., Miremadi, S., Li, J., Cheng, C., Ensom, M.H.H., Carleton, B., dkk., 2005. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **193**: 153-163.
- National High Blood Pressure Education, 2000. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **183**: 1-22.
- Podymow, T. dan August, P., 2008. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*, **51**: 960-969.
- Smith, P., Anthony, J., dan Johanson, R., 2000. Nifedipine in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **107**: 299-307.
- Umesawa, M. dan Kobashi, G., 2017. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: Prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*, **40**: 213-220.