

Artikel Penelitian

Kejadian Menggigil Pasien Pasca Seksio Sesarea dengan Anestesi Spinal yang Ditambahkan Klonidin 30 mcg Intratekal di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, Indonesia

Shivering of Caesarean Section Patient Post Spinal Anesthesia with 30mcg Intrathecal Clonidine at Arifin Achmad Hospital Pekanbaru, Indonesia

Dino Irawan^{1*}

¹KJF Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

ABSTRAK

Menggigil pasca anestesia merupakan mekanisme kompensasi tubuh yang dapat menimbulkan efek samping antara lain pasien merasa tidak nyaman bahkan nyeri hingga dapat meningkatkan kebutuhan oksigen karena adanya peningkatan aktifitas otot. Menggigil pasca anestesi pada pasien yang menjalani seksio sesarea yang dilaporkan berkisar antara 37-57%. Kejadian tersebut dapat diatasi dengan beberapa cara salah satunya dengan pendekatan farmakologis. Klondin merupakan parsial agonis α_2 adrenergik yang secara ekstensif dievaluasi sebagai adjuvan anestesi spinal dan memiliki efek anti menggigil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian menggigil, karakteristik menggigil, dan perubahan tanda vital pasien seksio sesarea pasca anestesi spinal yang diberikan klondin 30 mcg intratekal. Penelitian ini bersifat deskriptif. Observasi dilakukan di ruang pemulihan RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dengan jumlah sampel sebanyak 30 pasien. Hasil penelitian menunjukkan 5 dari 30 pasien (16,7%) mengalami kejadian menggigil. Berdasarkan derajat menggigil, 25 pasien (83,3%) derajat 0, dan 5 pasien derajat 1 (16,7%). Pada penelitian ini perubahan suhu tubuh, tekanan darah, dan denyut nadi hanya terjadi sedikit perubahan. **Kata kunci:** anestesi spinal, klondin, menggigil, seksio sesarea

ABSTRACT

Post Anesthetic Shivering (PAS) is a compensatory mechanism of the body that can cause adverse side effects such as causing the patient to feel uncomfortable and even pain and can increase oxygen demand due to increased muscle activity. Post Anesthetic Shivering in patients undergoing cesarean section reportedly ranged between 37-57%. Post Anesthetic Shivering can be overcome. Clonidine is α_2 adrenergic partial agonist that can be used as adjuvant of spinal anesthesia and has anti-shivering effect. The purpose of this study was to know the prevalence of shivering, characteristic of shivering, and vital sign changes of post spinal anesthesia in caesarean section with 30 mcg intrathecal clonidine. This study was descriptive. The observation made in central operation installation and recovery room in Emergency Department Arifin Achmad Hospital Pekanbaru with 30 patients as sample. The result of this study showed that 5 from 30 patients (16,7%) had shivering. Based on grading of shivering, 25 patients (83,3%) had shivering grade 0 and 5 patient (16,7%) had shivering grade 1. There were only a slight change of body temperature, blood pressure, and heart rate in this study.

Keywords: caesarean section, clonidine, shivering, spinal anesthesia

*Korespondensi: Dino Irawan, email: sekretariat.anestesi@gmail.com

Artikel info: Online published first 25 April 2018; Received 23 Januari 2018; Accepted 6 Maret 2018.

DOI: <https://doi.org/10.26891/jkm.v1i2.2018.88-92>

Copyright © 2018 Dino Irawan. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are properly cited.

Pemulihan pasca anestesia umum maupun regional merupakan waktu yang penting terhadap munculnya stress fisiologis pada banyak pasien, dan kejadian menggigil merupakan suatu keadaan yang cukup sering ditemukan. *Post Anesthesia Shivering* (PAS) atau menggigil pasca anestesia terjadi pada 5-65% pasien yang menjalani anestesia umum dan lebih kurang 33-57% pada anestesia spinal.¹ Menggigil pasca-anestesia merupakan mekanisme kompensasi tubuh yang dapat menimbulkan efek samping yang merugikan diantaranya menyebabkan pasien merasa tidak nyaman bahkan nyeri akibat regangan bekas luka operasi serta dapat meningkatkan kebutuhan oksigen karena adanya peningkatan aktifitas otot.² Anestesi spinal (blok subaraknoid) merupakan pilihan utama dalam tindakan seksio sesarea. Alasan pemilihan anestesi spinal karena rendahnya efek samping terhadap neonatus akan obat depresan, pengurangan risiko terjadinya aspirasi pulmonal pada maternal, kesadaran ibu akan lahirnya bayi, dan yang paling penting adalah pemberian opioid secara spinal dalam rangka penyembuhan nyeri pasca operasi.³ Kejadian menggigil pada anestesi spinal dilaporkan berkisar antara 37-57%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUD Karawang pada tahun 2014, angka kejadian menggigil tertinggi terjadi pada pasien yang menjalani operasi seksio sesarea yaitu 26,31%.⁴ Obat yang sering dipakai untuk mengatasi menggigil antara lain golongan opioid seperti pethidin, klonidin, dan tramadol. Khusus pemberian klonidin melalui intratekal pada seksio sesarea, mekanisme kerja klonidin sebagai anti menggigil adalah dengan mempengaruhi kontrol termoregulasi sehingga ambang batas vasokonstriksi dan menggigil akan berubah selama hipotermia.¹ Penelitian pencegahan menggigil dengan jalur intratekal masih relatif sedikit. Penelitian di Singapura tentang dosis optimal penambahan klonidin intratekal serta efek penambahan klonidin dengan dosis 0, 15, 30 mcg pada bupivakain dan sufentanil intratekal pada analgesia persalinan, didapatkan klonidin menghasilkan analgesia yang lebih lama dan berkualitas, onset lebih cepat, blok sensori lebih tinggi. Efek samping seperti sedasi dan hipotensi lebih sering terjadi pada penambahan klonidin 30mcg dan kejadian menggigil lebih rendah pada penambahan klonidin 15mcg.⁵ Pada penelitian Putri⁶ di Pekanbaru, prevalensi kejadian menggigil pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 15 mcg intratekal adalah sebanyak 9,37% (3/32), dan juga didapatkan 29

orang (90,63%) mengalami derajat menggigil 0, 2 orang (6,25%) mengalami derajat menggigil 1, dan 1 orang (3,12%) mengalami derajat menggigil 4. Penelitian Mansur dkk² didapatkan menurunkan angka kejadian menggigil pada pasien seksio sesarea yang diberikan klonidin dosis 15 mcg dan 30 mcg. Berdasarkan hal di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini karena belum adanya data mengenai gambaran kejadian menggigil pada pasien pasca seksio sesarea dengan penambahan klonidin intratekal 30mcg sebagai adjuvan tunggal dalam anestesi spinal di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross sectional* untuk melihat gambaran kejadian menggigil pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 30 mcg intratekal, dilakukan di ruang pemulihan (*recovery room*) kamar operasi RSUD Arifin Achmad. Penelitian dilakukan pada 1 Februari 2017 hingga 30 Desember 2017. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang akan dilakukan seksio sesarea di Instalasi Bedah Sentral dan Instalasi Gawat Darurat RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, dimana setiap pasien yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel minimal yang dibutuhkan berdasarkan perhitungan adalah sebesar 23 orang. Variabel pada penelitian ini meliputi klonidin dengan dosis 30 mcg intratekal sebagai adjuvant tunggal dalam anestesi spinal, prevalensi kejadian menggigil, dan derajat menggigil pada pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 30 mcg intratekal, selain itu juga akan diukur perubahan suhu tubuh, tekanan darah dan denyut nadi pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prevalensi kejadian menggigil pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 30 mcg intratekal didapatkan sebanyak 5 dari 30 pasien yaitu 16.7 % mengalami kejadian menggigil. Dari penelitian juga didapatkan kejadian menggigil derajat 0 yang mempunyai makna tidak terjadi menggigil menurut kriteria Crossley dan Mahajan sebanyak 25 pasien (83.3 %) (Tabel 1). Untuk suhu tubuh rata-rata pasien seksio sesarea pre anestesi dan pasca anestesi pada menit 0,5,10,15,30 di ruang pemulihan hanya terjadi

sedikit perubahan. Suhu tubuh rata-rata pre anestesi didapatkan 36,53 °C, sedangkan suhu tubuh pada pasca anestesi di ruang pemulihan menit 0,5,10,15,30 secara berturut-turut adalah 36,5 °C, 36,4 °C, 36,5 °C, 36,7 °C, 36,7°C. Suhu terendah yang didapatkan pada saat pre anestesi adalah 36 °C pasca anestesi pada menit 0,5,20,25,30 adalah 35,4° C, 35,4 °C, 36 °C, 36 °C, 36 °C. Suhu tertinggi pre anestesi dan pasca anestesi pada menit 0,5,10,15 adalah 37 °C serta 37,3 °C pada menit ke-30.

Tabel 1. Distribusi frekuensi kejadian menggigil dan derajat menggigil

Variabel	n	%
KejadianMenggigil		
• Ya	5	16.7
• Tidak	25	83.3
Derajat menggigil		
0	25	83.3
1	5	16.7
2	0	0
3	0	0
4	0	0

Tekanan darah rata-rata pasien seksio sesarea pre anestesi dan pasca anestesi menit 0,5,10,15,30 yang terjadi di ruang pemulihan hanya terjadi sedikit perubahan. Tekanan darah sistolik rata-rata pre anestesi didapatkan 130 mmHg, sedangkan tekanan darah sistolik pada pasca anestesi di ruang pemulihan menit 0,5,10,15,30 secara berurutan adalah 121,36 mmHg, 121,26 mmHg, 1223 mmHg, 122,15 mmHg, 121,24 mmHg. Tekanan darah sistolik terendah pre-anesthesia adalah 107 mmHg, pada menit 0,5,10,15, dan 30 pasca anestesi secara berurutan adalah 103 mmHg, 102 mmHg, 106 mmHg, 108 mmHg, 107 mmHg. Tekanan darah sistolik tertinggi pre anestesi adalah 170 mmHg, sedangkan pada menit 0,5,10,15,30 pasca anestesi secara berurutan adalah 170 mmHg, 170 mmHg, 163 mmHg, 164 mmHg, 170 mmHg.

Tekanan darah diastolik rata-rata pre anestesi didapatkan 80,24 mmHg, sedangkan tekanan darah sistolik pada pasca anestesi di ruang pemulihan menit 0,5,10,15,30 secara berurutan adalah 76,10 mmHg, 76,22 mmHg, 75,24 mmHg, 77,35 mmHg, 76,42 mmHg. Tekanan darah diastolic terendah pre anestesi adalah 60 mmHg, pada menit 0,5,10,15, dan 30 pasca anestesi secara berurutan didapatkan 60 mmHg, 53 mmHg, 54 mmHg, 57 mmHg, dan 55 mmHg. Sedangkan tekanan darah diastolik tertinggi pre anestesi adalah 130 mmHg, pada menit

0,5,10,15,30 pasca anestesi secara berurutan adalah 101 mmHg, 100 mmHg, 100 mmHg, 102 mmHg, 101 mmHg.

Pada variabel denyut nadi didapatkan denyut nadi rata-rata pasien seksio sesarea pada pre anestesi dan pasca anestesi menit 0,5,10,15,30 di ruang pemulihan hanya terjadi sedikit perubahan. Denyut nadi rata-rata pre anestesi didapatkan 84 kali per menit, sedangkan denyut nadi pada pasca anestesi di ruang pemulihan menit 0,5,10,15,30 secara berurutan adalah 80,21 kali, 81,33 kali, 81,25 kali, 81,73 kali, 83,20 kali per menit. Denyut nadi terendah yang didapatkan pre anestesi adalah 68 kali, pada menit 0,5,10,15,30 pasca anestesi adalah 58 kali, 57 kali, 57 kali, 56 kali, 58 kali. Denyut nadi tertinggi pada pre anestesi adalah 108 kali, pada menit 0,5,10,15,30 pasca anestesi adalah 102 kali, 102 kali, 101 kali, 100 kali, 101 kali.

Menggigil merupakan salah satu efek yang sering ditemui pasca anestesi. Pada penelitian Fauzi dkk didapatkan angka kejadian menggigil sebanyak 29% pada pasien pasca anestesi spinal dan khusus pada tindakan seksio sesarea didapatkan kejadian menggigil pasca anestesi sebanyak 26,71%. Menggigil merupakan suatu keadaan yang tidak nyaman dan dapat membahayakan pasien.⁴ Mekanisme menggigil diatur melalui hipotalamus di area dorsomedial posterior, pusat ini akan teraktivasi pada saat temperatur tubuh turun di bawah nilai ambang. Kemudian pusat yang teraktivasi ini akan meneruskan sinyal melalui traktus bilateral lalu turun ke batang otak, kedalam kolumna lateralis medula spinalis dan akhirnya ke neuron motorik anterior. Sinyal tersebut meningkatkan tonus otot rangka di seluruh tubuh, ketika tonus otot meningkat di atas tingkat tertentu proses menggigil dimulai.²

Penelitian telah dilakukan terhadap pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 30 mcg intratekal dengan hasil 5 dari 30 subjek yang diteliti mengalami kejadian menggigil. Berdasarkan data tersebut didapatkan prevalensi kejadian menggigil pasien seksio sesarea sebesar 16,7 %. Pada penelitian sebelumnya, oleh Putri di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Pekanbaru, didapatkan kejadian menggigil sebanyak 9,37% untuk penambahan klonidin 15 mcg intratekal.⁶ Penelitian Mansur dkk, didapatkan prevalensi menggigil sebanyak 5% terhadap pemberian 30 mcg klonidin pasca anestesi spinal.² Pada penelitian lain, yang dilakukan oleh Nurul di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tentang

prevalensi kejadian menggigil lebih rendah dibandingkan dengan penelitian ini yaitu seluruh pasien yang diberikan klonidin 15 mg intravena tidak mengalami kejadian menggigil pasca anestesi spinal (0%).⁸ Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sutiyono dan Buenito di Universitas Diponegoro Semarang.^{9,10} Adanya keterbatasan jumlah pasien dapat mempengaruhi tingginya angka kejadian menggigil pada penelitian ini.

Untuk variabel derajat menggigil didapatkan 25 pasien (83,3%) tidak mengalami menggigil yang artinya termasuk ke dalam derajat 0, 5 pasien mengalami menggigil derajat 1 (16,7%). Pada penelitian ini tidak didapatkan pasien yang mengalami menggigil derajat 1, 2 maupun 3. Pada penelitian Putri, untuk pemberian klonidin 15 mcg didapatkan 29 pasien (90,63%) tidak mengalami menggigil atau derajat 0, 2 pasien mengalami menggigil derajat 1 (6,25%) dan 1 pasien ditemukan menggigil derajat 4 (3,12%).⁶ Juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Mansur didapatkan kejadian menggigil derajat 4 dengan pemberian klonidin 15 mcg intratekal, sedangkan pada pemberian dosis 30 mcg didapatkan hasil 95% pasien mengalami menggigil derajat 0 dan 5% pada derajat 2.² Kriteria derajat menggigil yang digunakan pada penelitian ini diambil berdasarkan skala dari Crossley dan Mahajan. Menurut skala tersebut, derajat menggigil dilihat dari tanda tanda klinis: Derajat 0: tidak ada menggigil; Derajat 1: piloereksi atau vasokonstriksi perifer; Derajat 2: aktivitas muskuler pada satu grup otot; Derajat 3: aktivitas muskular pada lebih dari satu grup otot tetapi tidak terlihat menggigil secara umum; Derajat 4: aktivitas muscular secara umum di seluruh tubuh.¹¹ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Nurul⁵ juga menunjukkan derajat menggigil 0 sebagai kejadian paling banyak, yang artinya pasien tidak mengalami menggigil. Kemudian diikuti dengan menggigil derajat 1 di posisi kedua. Akan tetapi, penelitian oleh Nurul didapatkan adanya pasien yang mengalami menggigil derajat 2 dan 3 yang tidak ditemukan pada penelitian ini.⁵ Hasil ini dapat dikaitkan dengan kepustakaan yang menyatakan

bahwa klonidin bekerja baik secara sentral maupun perifer yang berpengaruh pada aktifitas menggigil. Secara sentral, klonidin memiliki mekanisme kerja yang mempengaruhi sistem termoregulasi di hipotalamus dan secara perifer juga berikatan langsung dengan reseptor α_{2b} yang merupakan reseptor vasokonstriksi dan anti menggigil.^{12,13} Hal itu terlihat dari banyaknya pasien yang mengalami menggigil derajat 0 dan menggigil derajat 1 yang dapat dikategorikan sebagai kejadian menggigil yang ringan.

Hasil penelitian terhadap suhu tubuh pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal yang diberikan klonidin 30 mcg intratekal didapatkan hanya terjadi sedikit perubahan. Suhu tubuh rata-rata yang diperoleh berkisar antara 36,48-36,66°C yang menurut kepustakaan dikategorikan sebagai suhu tubuh normal (normotermia) yaitu sekitar 36,5-37,5 °C. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Lira dkk dimana tidak terdapatnya perubahan suhu tubuh yang signifikan pada pasien yang diberikan klonidin. Berdasarkan hasil tersebut, pemberian klonidin tidak terlalu berpengaruh terhadap perubahan suhu tubuh yang terjadi pada pasien.⁷

Perubahan tekanan darah sebelum anestesi dan 30 menit pertama di ruang pemulihan setelah anestesi didapatkan hanya terjadi sedikit perubahan. Terlihat adanya sedikit penurunan pada tekanan darah pasien tetapi masih dalam batas normal dan pasien tidak jatuh dalam kondisi hipotensi.¹⁰ Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa klonidin dapat menurunkan tekanan darah sehingga digunakan sebagai obat anti hipertensi karena merupakan golongan obat α adrenergik agonis yang dapat menurunkan kerja sistem saraf simpatis.⁹ Mekanisme yang sama juga mempengaruhi denyut nadi pada pemberian klonidin.

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan denyut nadi hingga bradikardi yaitu denyut nadi kurang dari 60 kali per menit. Klonidin merupakan golongan α_2 adrenergik agonis yang menimbulkan efek simpatolisis yang bekerja pada nukleus spesifik di batang otak dan mempengaruhi jaras preganglion simpatis di medulla spinalis sehingga dapat melawan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah perifer. Akan tetapi, efek yang ditimbulkan tergantung pada dosis klonidin yang diberikan (*dose dependent*). Semakin tinggi dosis pemberian klonidin, maka efek penurunan tekanan darah dan denyut nadi yang ditimbulkan akan semakin terlihat. Pada penelitian Putri terhadap pemberian

klonidin 15 mcg tidak terdapat kejadian bradikardia.⁴ Hal ini juga dibuktikan oleh Mansur melalui penelitiannya yang membandingkan dosis klonidin 15 mcg dan 30 mcg intratekal. Dari hasil tersebut, hipotensi dan bradikardi lebih banyak ditemukan pada pemberian klonidin dengan dosis 30 mcg.² Kelemahan pada penelitian ini diantaranya jumlah subjek yang sedikit dikarenakan jumlah pasien seksio mengalami penurunan semenjak era BPJS di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Selain itu juga ditemukan adanya beberapa kendala yang menyebabkan pemberian klonidin 30 mcg intratekal tidak dapat dilakukan pada semua pasien yang menjalani seksio sesarea.

DAFTAR PUSTAKA

1. Laksono RM, Isngadi. *Fentanyl* intratekal mencegah menggigil pasca anestesi spinal pada seksio sesarea. *JKB*. 2012; 27(1):51-55.
2. Mansur IMY, Pradian E, Bisri T. Perbandingan penambahan klonidin intratekal 15mcg dan 30mcg pada 12,5mg bupivakain 0,5% terhadap kejadian menggigil pascaanestesi spinal pada seksio sesarea. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2015;3(1):24-32
3. Lumantobing, JT. Perbandingan efektivitas antara Hydroxyethyl Starch(Hes) 130/0.4 dengan Efedrin 10 Mg dalam mencegah hipotensi pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2012
4. Fauzi NA, Rahimah SB, Yulianti AB. Gambaran kejadian menggigil (*shivering*) pada pasien dengan tindakan operasi yang menggunakan anestesi spinal di RSUD Karawang periode Juni 2014. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung. 2014
5. Ulfah NH. Clonidine 15 mcg intratechal as prevention in incidence of post spinal anesthesia shivering on caesarea. *Indo J Anesthesia Crit Care*. 2010;28(3):15-21
6. Putri YJP. Gambaran kejadian menggigil pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 15 mcg intratekal di RSUD Arifin Achmad provinsi Riau. Fakultas Kedokteran Universitas Riau. 2016
7. Panduwaty L, Suwarman, Sitanggang RH. Perbandingan klonidin 0,5 mg/kgBB intravena dengan Tramadol 0,5 mg/kgBB intravena sebagai profilaksis kejadian menggigil pasca anestesi spinal pada seksio sesarea. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2015;3(1):38-46.
8. Schwarzkopf. et al. A comparison between meperidine, clonidine, and urapidil in the treatment of post anesthetic shivering. *Anesth Analg*. 2001;92:257-60
9. Buenito Y. Pengaruh penggunaan klonidin 3mcg/kgbb terhadap kejadian menggigil pasca anestesi umum. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2012.
10. Sutiyono D. Perbandingan efektifitas klonidin 3 mcg/kgbb iv dan meperidin 0,5 mg/kgbb iv untuk

SIMPULAN

Prevalensi kejadian menggigil pasien pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal yang ditambahkan klonidin 30 mcg intratekal di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau adalah 16,7% yang ditemukan pada 5 dari 30 subjek. Berdasarkan kriteria derajat menggigil didapatkan 25 orang (83.3%) mengalami derajat menggigil 0, sebanyak 5 orang (16.7 %) mengalami derajat menggigil 1. Untuk gambaran suhu tubuh, tekanan darah, denyut nadi pasien seksio sesarea sebelum dan sesudah anestesi spinal dengan penambahan klonidin 30 mcg intratekal hanya terlihat sedikit perubahan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada

11. Pencegahan menggigil pasca anestesi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2001
11. Padayachee NSY. Post anaesthesia shivering. University of Kwazulu-Natal. May 2013. 15 hlm.
 12. Reddy VS, Chiruvella S. Clonidine versus tramadol for post spinal shivering during caesarean section: a randomized double blind clinical study. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2011;1:26-29.
 13. GG Sulistia, S Rianto, Nafrialdi. Penghambat adrenergik. *Farmakologi dan terapi* (ed 5). Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2007:76.