

PENGARUH PENGGUNAAN PARASETAMOL SELAMA KEHAMILAN TERHADAP PREEKLAMPSIA

DITA MARIA VIRGINIA

Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

Abstract: Preeclampsia is one of the causes of maternal death. The important factor of preeclampsia's pathophysiology is reduction of PGI_2 as vasodilator. It causes vasoconstriction which influences the formation of desidua. Paracetamol is the most widely used antipyretic in the world. Mechanism of action of paracetamol may lead to preeclampsia. The aim of this research was to determine the relation between paracetamol used during pregnancy and preeclampsia in RS X Yogyakarta. The research was an analytical epidemiology with case control study design. Data were obtained from medical record and interview. Sample size was 137 maternal patients in October-December 2013 and 72 maternal have been followed up. Data were analyzed using descriptive statistics, Chi-square tests, and logistic regression. Preeclampsia patients were taking paracetamol during pregnancy (71.8%), aged 30-40 years (84.6%), and had preeclampsia family history (28.2) than non preeclampsia patient. Chi-square test showed the relation between paracetamol used ($p=0.010$, $OR= 3.46$ (95%CI= 1.30 – 9.22), dose a day ($p=0.010$, $OR= 3.18$ (95%CI= 1.12 – 9.06), duration of paracetamol used ($p=0.005$, $OR= 7.75$ (95%CI= 1.60 – 37.53), and used within first trimester ($p=0.878$, $OR= 0.91$ (95%CI= 0.26 – 3.12) to preeclampsia. Logistic regression analyses showed no correlation between variables to preeclampsia. Women who used paracetamol during pregnancy had an increased risk of preeclampsia.

Key words: preeclampsia, paracetamol, pregnancy.

1. Pendahuluan

Tiap tahun terdapat 36.000 kematian maternal di wilayah Asia Tenggara dimana Indonesia termasuk negara yang memiliki angka *Maternal Mortality Ratio* (MMR) yang cukup tinggi (Sauvarin, 2006). Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi salah satu target *Millenium Development Goals* (MDGs). Target MDGs terhadap AKI di Indonesia sebesar 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015, sedangkan data dari Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2007 menunjukkan bahwa AKI masih tinggi yaitu sebesar 228 per 100.000 kelahiran hidup (Kementerian Kesehatan, 2011).

Kematian maternal di Asia Tenggara sebesar 60-80% disebabkan oleh perdarahan, sepsis, gangguan hipertensi (termasuk preeklampsia), dan komplikasi karena aborsi yang tidak aman. Preeklampsia menyumbang 12% terjadinya kematian maternal dan hasil penelitian juga menunjukkan bahwa 5-7% kehamilan akan mengalami preeklampsia (Sauvarin, 2006; Kementerian Kesehatan, 2011; WHO, 1997; Hladunewich *et al.*, 2007).

Higgins & de Swit (2001) menyebutkan bahwa patofisiologi utama preeklampsia terkait kelainan vasokonstriksi pada masa kehamilan. Beberapa postulat patofisiologi preeklampsia yaitu abnormalitas plasenta,

disfungsi endotel, peningkatan faktor proinflamasi dan penurunan faktor vasodilator (prostasiklin/ PGI_2), serta peningkatan faktor antiangiogenik (Greenwood *et al.*, 2001; Fischer *et al.*, 2004; Idris, Yusuf *et al.*, 2004).

Pada satu sisi banyak wanita hamil mengkonsumsi obat bebas pada awal kehamilan karena tidak menyadari kehamilannya. Lebih dari 90% maternal menggunakan obat baik obat bebas maupun resep pada saat hamil (Andrade, *et al.*, 2004). Salah satu *over-the-counter* (OTC) yang sering digunakan adalah obat flu karena 18-30% maternal mengalami flu pada awal kehamilan sebagai akibat dari penurunan sistem imun maternal (Ellegard *et al.*, 2000). Salah satu kandungan obat flu yang paling banyak ditemui adalah parasetamol.

Penelitian Anderson (2008) menyatakan bahwa parasetamol merupakan antipiretik yang paling banyak digunakan di dunia dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan prostaglandin melalui enzim *Prostaglandin H_2 synthetase* (PGHS). PGHS merupakan enzim yang bertanggung jawab memetabolisme asam arakidonat menjadi PGH_2 yang tidak stabil. PGH_2 dengan adanya *PGH_2 synthetase* akan berubah menjadi prostasiklin (PGI_2). PGI_2 merupakan salah satu faktor vasodilator sehingga berkurangnya PGI_2 memungkinkan timbulnya preeklampsia.

Hal lain yaitu adanya peningkatan progesteron selama masa kehamilan dimana dapat mengurangi motilitas intestinal. Hal ini

mempengaruhi absorpsi obat sehingga meningkatkan T_{max} (waktu dimana konsentrasi plasma berada di puncak). Peningkatan hormon plasenta dan steroid akan mempengaruhi proses distribusi dengan mengganggu ikatan antara obat dengan albumin. Hormon plasenta dan steroid akan terikat lebih kuat pada albumin sehingga mampu menggantikan ikatan antara obat dan albumin. Hal ini akan memacu banyaknya obat bebas sehingga akan meningkatkan ikatan obat-reseptor (Dawez & Chowienczyk, 2001). Semakin tinggi T_{max} dan semakin banyak ikatan obat-reseptor maka dosis lazim parasetamol akan menjadi lebih besar pada tubuh maternal daripada wanita yang tidak hamil sehingga kemungkinan risiko preeklampsia semakin besar.

Berdasarkan uraian di atas maka perlu adanya penelitian mengenai pengaruh penggunaan parasetamol selama kehamilan terhadap preeklampsia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai masukan dalam pelayanan oleh tenaga kesehatan terhadap maternal baik di rumah sakit maupun apotek, serta memberikan informasi praktis kepada masyarakat, khususnya maternal, agar hati-hati dalam mengkonsumsi obat selama masa kehamilan.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian epidemiologi analitik dengan rancangan *case control*. Subjek penelitian ini adalah semua maternal yang sedang menjalani perawatan

di RS X Yogyakarta dari bulan Oktober 2013 – Desember 2013 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi tegak diagnosis utama preeklampsia (kelompok kasus) atau tanpa diagnosis utama preeklampsia (kelompok kontrol). Kriteria eksklusi yaitu semua kasus ibu hamil dengan komplikasi hipertensi selain preeklampsia/eklampsia pada kehamilan, pasien *diabetes mellitus*, memiliki penyakit ginjal, rekam medis tidak lengkap, dan pasien/keluarga pasien tidak dapat diwawancarai. Variabel dalam penelitian ini meliputi penggunaan parasetamol (dosis per hari, durasi, dan trimester), preeklampsia, umur, Indeks Massa Tubuh (IMT) sebelum kehamilan, riwayat hipertensi, dan riwayat keluarga preeklampsia.

Bahan penelitian berupa rekam medis, catatan selama perawatan antenatal, dan kuesioner yang telah dilakukan *professional*

judgement. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif, *Chi-Square*, dan regresi logistik. Penelitian telah diperiksa oleh komisi etik dan memperoleh *ethical clearanc*. Peneliti akan terlebih dahulu meminta persetujuan responden baik pada kelompok kasus maupun kontrol sebelum wawancara dengan adanya pemberian *informed consent*.

3. Hasil Dan Pembahasan

Penelitian ini mengambil subyek uji sebesar 137 pasien dimana 65 pasien dieksklusi karena termasuk dalam kriteria eksklusi terkait dengan primiparitas (51 pasien) dan ketidaksediaan wawancara (14 pasien). Total subyek uji yang mengikuti penelitian ini sebesar 72 pasien. Karakteristik dasar subyek uji terlihat pada tabel I.

Data pada tabel I menunjukkan bahwa pasien preeklampsia lebih banyak

Tabel I. Karakteristik pasien maternal rawat inap di RS X Yogyakarta

Variabel	Total n = 72 n ^a (%)	Preeklampsia (n=39)		Tidak preeklampsia (n=33)	
		N	%	N	%
Penggunaan parasetamol					
Ya	42 (58,3)	28	71,8	14	42,4
Tidak	30 (41,7)	11	28,2	19	57,6
Umur					
20-29 tahun	20 (27,8)	6	15,4	14	42,4
30-40 tahun	52 (72,2)	33	84,6	19	57,6
IMT sebelum kehamilan					
>25 kg/m ²	35 (48,6)	18	46,2	17	51,5
≤25 kg/m ²	37 (51,4)	21	53,8	16	48,5
Riwayat hipertensi					
Iya	4 (5,6)	4	10,3	0	0
Tidak	68 (94,4)	35	89,7	33	100
Riwayat preeklampsia					
Iya	12 (16,7)	11	28,2	1	3
Tidak	60 (83,3)	28	71,8	32	97

menggunakan parasetamol selama masa kehamilan (71,8%), berumur 30-40 tahun (84,6%), dan memiliki riwayat keluarga preeklampsia (28,2%) daripada kelompok tidak preeklampsia. Frekuensi IMT pada kedua kelompok berbanding terbalik dimana frekuensi $IMT \leq 25 \text{ kg/m}^2$ pada pasien preeklampsia lebih banyak didapatkan (53,8%) daripada pasien non preeklampsia. Riwayat hipertensi pada tabel I menunjukkan pada kelompok kasus sebesar 4% dan

kelompok kontrol 0%.

Pasien maternal yang menggunakan parasetamol selama kehamilan memiliki risiko 3,46 (95%CI = 1,30 – 9,22) kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan maternal yang tidak mengkonsumsi parasetamol ($p=0,010$). Penggunaan parasetamol dengan dosis per hari lebih dari 1000 mg memiliki hubungan yang bermakna secara statistik ($p=0,030$) terhadap timbulnya preeklampsia. Dosis per

Tabel II. Hubungan dislipidemia, umur, jenis kelamin, obesitas, serta riwayat penyakit hipertensi sebagai faktor risiko penurunan fungsi renal

	Diagnosa preeklampsia		p-value	OR (95%CI)
	Ya n	Tidak N		
Penggunaan parasetamol				
Ya	28	14	0,010*	3,46 (1,30 – 9,22)
Tidak	11	19		
Dosis PCT per hari				3,18
500 – 1000 mg	10	7	0,030*	(1,12 – 9,06)
>1000 mg	18	7		
Durasi PCT				
1- 2 hari	15	12	0,005*	7,75 (1,60 – 37,53)
3 hari	13	2		
Trimester				
1	16	8	0,878	0,91 (0,26 – 3,12)
2 dan 3	12	7		
Umur				
20-29 tahun	6	14	0,015*	3,81 (1,25 – 11,60)
30-40 tahun	33	19		
IMT sebelum kehamilan				
>25 kg/m^2	18	17	0,844	0,91 (0,36 – 2,31)
<25 kg/m^2	21	16		
Riwayat hipertensi				
Iya	4	0	0,058	1,94 (1,54 – 2,45)
Tidak	35	33		
Riwayat preeklampsia				
Iya	11	1	0,004*	0,08 (0,01 – 0,66)
Tidak	28	32		

hari lebih dari 1000 mg memiliki risiko preeklampsia 3,18 kali lebih besar daripada dosis 500 – 1000 mg/hari (95%CI=1,25 – 11,60).

Durasi konsumsi parasetamol selama 3 hari memiliki risiko 7,75 (95%CI = 1,60 – 37,53) kali lebih besar terhadap terjadinya preeklampsia dibandingkan durasi 1 – 2 hari pemakaian ($p=0,005$). Penggunaan parasetamol pada trimester pertama ternyata tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan preeklampsia baik secara statistik ($p=0,878$) maupun secara praktis (95%CI =0,26 – 3,12). Hal ini tidak sesuai dengan teori dimana pada trimester pertama akan terjadi pembentukan plasenta dan disertai penurunan resistensi vaskular secara sistemik (Blackburn, 2007). Penggunaan parasetamol pada fase ini akan memungkinkan terjadinya gangguan pembentukan plasenta sempurna. Hal ini karena adanya pengaruh parasetamol pada pembentukan endotel plasenta sehingga kemungkinan akan memacu terjadinya preeklampsia.

Penggunaan parasetamol pada saat kehamilan menurut dapat meningkatkan pelepasan *nitric oxide* (NO) dan penghambatan PGI_2 . Pelepasan NO akan mengganggu proses pembentukan endothelial termasuk endotel yang ikut serta dalam pembentukan plasenta. Penghambatan PGI_2 akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi sehingga aliran darah menuju daerah pembentukan plasenta akan terganggu. Patofisiologi preeklampsia sendiri terkait dengan disfungsi endotelial

sistemik sebagai akibat dari plasenta yang abnormal dan merupakan target utama preeklampsia. Endotelium berperan dalam relaksasi dan konstiksi sehingga mampu mengatur resistensi vaskuler dan tekanan darah. Endotel yang abnormal akan menimbulkan vasokonstriksi yang abnormal (berlebih) dan inflamasi vaskuler. Hal inilah alasan mengapa parasetamol memiliki kemungkinan untuk menimbulkan kondisi preeklampsia (Gilbert *et al.*, 2007, Anderson, 2008, Powe, Levine, and Karumanchi, 2011).

Umur maternal dibatasi dalam rentang usia 20 – 40 tahun karena usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 40 tahun merupakan salah satu faktor risiko preeklampsia (Al-Jameil, Khan, Khan, and Tabassum, 2014). Hasil penelitian ini juga menunjukkan ternyata dalam rentang 20 – 40 tahun pun terjadi perbedaan. Hasil analisis pada tabel II menunjukkan rentang umur 30 – 40 tahun berisiko 3,81 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan rentang umur 20 – 29 tahun ($p=0,015$; 95%CI = 1,25 – 11,60).

Penelitian Macdonald-Wallis *et al.* (2011) menunjukkan pasien dengan umur < 20 tahun berisiko sebesar 1,49 (95%CI = 1,13 – 1,58) menimbulkan preeklampsia, rentang usia 20 – 24 tahun berisiko 1,33, dan usia 30-34 tidak memiliki risiko preeklampsia. Penelitian Lamminpaa *et al.* (2012) di Finlandia juga menemukan bahwa prevalensi maternal berusia < 20 tahun dan > 40 tahun lebih besar pada kelompok preeklampsia daripada kontrol. Umur maternal < 20 tahun memiliki risiko belum mampu membentuk plasenta secara sempurna sehingga lebih berisiko

mengalami preeklampsia. Umur > 40 tahun berisiko pembentukan plasenta terganggu karena menurunnya fungsi endotelial seiring dengan meningkatnya usia sehingga risiko preeklampsia pun meningkat.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa IMT sebelum kehamilan bukan merupakan salah satu faktor risiko preeklampsia. Hasil analisis statistik terhadap variabel IMT sebelum kehamilan tidak bermakna signifikan baik secara statistik dilihat dari $p > 0,05$ ($p = 0,844$) maupun secara praktis ditunjukkan dengan nilai $OR = 0,91$ ($CI_{95\%} = 0,36 - 2,31$). Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Reyes *et al.* (2012) di Kolombia yang menunjukkan tingginya IMT sebelum kehamilan memiliki risiko 2,18 ($95\%CI = 1,14 - 4,14$) lebih besar terhadap terjadinya preeklampsia.

Riwayat penyakit hipertensi sebelum terjadinya kehamilan pada penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya hubungan risiko terhadap preeklampsia secara statistik ($p = 0,058$). Hasil penelitian Aksornphusitaphong and Phupong (2013) di Thailand yang menunjukkan bahwa riwayat hipertensi memiliki $OR = 4,4$ ($95\%CI = 2,1 - 9,3$) dan secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko onset preeklampsia. Pasien maternal yang memiliki hipertensi sebelum atau pada masa kehamilan lebih berisiko mengalami preeklampsia karena pada kondisi hipertensi akan terjadi vasokonstriksi dan vasodilatasi yang tidak beraturan selain itu terjadi pula penurunan fungsi endotel. Hal ini akan

menyebabkan aliran darah untuk membentuk plasenta akan berkurang dan tidak optimal sehingga dapat menimbulkan preeklampsia (Gilbert *et al.* 2007).

Riwayat preeklampsia menunjukkan hubungan signifikan bermakna secara statistik ($p = 0,004$) terhadap timbulnya preeklampsia. Maternal tanpa riwayat keluarga mengalami preeklampsia memiliki risiko 0,08 ($95\%CI = 0,01 - 0,66$) daripada maternal dengan riwayat keluarga. Penelitian Boyd *et al.* (2013) menunjukkan bahwa maternal dengan riwayat keluarga preeklampsia pada *early*, *intermediate*-, dan *late-onset preeclampsia* memiliki risiko mengalami preeklampsia sebesar 25,2 ($95\%CI = 21,8 - 29,1$), 19,7 ($95\% CI: 17,0, 22,8$), dan 10,3 ($95\% CI: 9,85, 10,9$) dibandingkan maternal tanpa riwayat keluarga.

Pada analisis *Chi-Square* terdapat 5 variabel yang memiliki hubungan bermakna secara statistik terhadap preeklampsia, yaitu penggunaan parasetamol, dosis per hari, durasi, umur, dan riwayat preeklampsia. Variabel-variabel tersebut akan dianalisis multivariat untuk melihat hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung bersama dengan pengaruh variabel luar. Analisis multivariat tersaji di dalam tabel III.

Pada model 1 terlihat bahwa variabel bebas berupa penggunaan parasetamol memiliki hubungan bermakna $p < 0,05$ (*) terhadap preeklampsia tanpa adanya variabel lain. Pada model 4 menunjukkan durasi penggunaan dan variabel luar berupa umur maternal memiliki hubungan terhadap

Tabel III. Analisis regresi logistik terhadap penggunaan parasetamol, dosis per hari, durasi, umur, dan riwayat preeklampsia

Variabel	Model				
	1	2	3	4	5
	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)	OR(95%CI)
Penggunaan parasetamol (PCT)					
Ya	0,30*	0,22	0,14	0,15	0,09
Tidak	(0,19 – 0,54)	(0,07 – 0,51)	(0,15 – 0,44)	(0,13 – 0,43)	(0,19 – 0,38)
Dosis PCT per hari					
500 – 1000 mg		0,13	0,05	0,04	0,07
>1000 mg		(0,17 – 0,44)	(0,25 – 0,36)	(0,25 – 0,33)	(0,22 – 0,36)
Durasi PCT					
1- 2 hari			0,27	0,28*	0,24
3 hari			(0,01 – 0,63)	(0,05 – 0,63)	(0,01 – 0,58)
Umur					
20-29 tahun				0,32*	0,29
30-40 tahun				(0,12 – 0,59)	(0,09 – 0,56)
Riwayat preeklampsia					
Iya					0,20
Tidak					(0,04 – 0,56)
R ²	0,09	0,10	0,15	0,25	0,28
N	72	72	72	72	72

preeklampsia secara statistik ($p < 0,05$), namun secara praktis justru menunjukkan hubungan preventif dengan nilai $OR = 0,28$ ($95\%CI = 0,05 - 0,63$) untuk durasi pemakaian dan $OR = 0,32$ ($95\%CI = 0,12 - 0,59$) untuk variabel umur. Pada model 5 tidak terdapat variabel yang berhubungan terhadap timbulnya preeklampsia setelah seluruh variabel tersebut dianalisis bersama-sama.

4. Kesimpulan dan Rekomendasi

4.1. Kesimpulan

Hasil penelitian di atas menyimpulkan penggunaan parasetamol selama masa kehamilan bukan merupakan salah satu faktor risiko terhadap terjadinya

preeklampsia.

4.2. Rekomendasi

Pada penelitian ini diberikan rekomendasi untuk penelitian selanjutnya yaitu:

4.2.1. Penelitian hendaknya dapat melihat keseluruhan kondisi maternal, tidak hanya preeklampsia

4.2.2. Penelitian berlanjut mengamati risiko *preterm birth* terhadap konsumsi parasetamol selama kehamilan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh maternal yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini dan kepada seluruh perawat bagian maternal RS X Yogyakarta.

Daftar Pustaka

- American Pregnancy Association, 2009, *HELLP Syndromes*, <http://www.americanpregnancy.org/pregnancycomplications/hellpsyndrome.html>, diakses tanggal 2 Mei 2013.
- Anderson, B. J., 2008, Paracetamol (Acetaminophen): Mechanism of Action, *Pediatric Anesthesia*, 18: 915-921.
- Aksornphusitaphong, A., and Phupong, 2013, Risk Factors of Early and Late Onset Pre-eclampsia, *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(3), 627-631.
- Al-Jameil, N., Khan, F. A., Khan, M. H., and Tabassum, H., 2014, A Brief Overview of Preeclampsia, *J Clin Med Res*, 6(1), 1-7.
- Blackburn, S. T., 2007, *Maternal Fetal Neonatal Physiology: A Clinical Prospective*, chapter 3, Saunders Elsevier, Missouri, 75-77.
- Boyd, H. A., Tahir, H., Wohlfahrt, J., and Melbye, M., 2013, Association of Personal and Family Preeclampsia History with The Risk of Early-, Intermediate-, and Late Onset Preeclampsia, *Am. J. Epidemiol.*, 1(3), 11-28.
- Brosens, L. A., Robertson, W. B., Dixon, H. G., 1972, The Role of The Spiral Arteries in The Pathogenesis of Preeclampsia, *Obstet. Gynecol. Ann.*, 1, 177-191.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D. J., and Spong, C. Y., 2010, *William Obstetrics*, 23rd ed., Mc Graw Hill Medical, USA, 107-123.
- Dawez, M., & Chowieńczyk, P. J., 2001, Pharmacokinetics in Pregnancy, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 15 (6), 819-826.
- Ellegard, E., Hellgren, M., Toren, K., and Karlsson, G., 2000, The Incidence of Pregnancy Rhinitis, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 49, 98-101.
- Fischer, T., Schobel, H. P., Frank, H., Andreae, M., Schneider, K. T. M., Heuszer, K., 2004, Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia, *European J. of Clinical Investigation*, 34, 443-448.
- Gilbert, J. S., Ryan, M. J., LaMarca, B. B., Sedeek, M., Murphy, S. R., and Granger, J. P., 2007, Pathophysiology of Hypertension During Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Endothelial Dysfunction, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294, 241-251.
- Greenwood, J. P., Scoot, E. M., Stoker, J. B., Walker, J. J., David, A. S. G., and Mary, 2001, Sympathetic Neural Mechanisms in Normal and Hypertensive Pregnancy in Humans, *Circulation*, 104, 2200-2204.
- Hawa, L. R., 2009, Faktor Risiko Kematian Maternal Pada Preeklampsia Berat dan Eklampsia di Rumah Sakit Sardjito Tahun 2004-2007, *Tesis*, 36-67, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Higgins, J. R., and de Swiet, M., 2001, Blood-pressure Measurement and Classification in Pregnancy, *Lancet*, 357, 131-135.
- Idris, I., Yusuf, I., Sinrang, W., dan Batmomolin, A., 2004, Incidence of Preeclampsia and Low Birth Weight in Sympathetic Hyperactivity Pregnant Women, *J. Med. Nus.*, 25, 121-124.
- Lamminpaa, R., Julkunen, K. V., Gissler, M., and Heinonen, S., 2012, Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008, *BMC Pregnancy Childbirth*, 12 (47)
- Levine, R. J., Maynard, S. E., Cong Qias, Kee-Hak Lim, England, L. J., Yu, K. F., Schisterman, E. F., Thadhani, R., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., and Karumanchi, S. A., 2004, Circulating Angiogenic Factors and The Risk of Preeclampsia, *New Eng. J Med.*, 350, 672-683.
- Macdonald-Wallis, C., Lawlor, D. A., Heron, J., Fraser, A., Nelson, S. M., Tilling, K., 2011, Relationships of Risk Factors for Pre-Eclampsia with Patterns of Occurrence of Isolated Gestational Proteinuria during Normal Term Pregnancy, *Plosone*, 6(7), 1-10.
- McEvoy, G. K., 1998, *Phenylpropanolamine*, American Hospital Formulary Service-Drug Information 1998, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, 1062, 1063.
- Noris, M., Perico, N., and Remuzzi, G., 2005, Mechanisms of Disease: Pre-eclampsia, *Nature Clinical Practice Nephrology*, (1), 98-114.
- Perry, S. E., Hockenberry, M. J., Lowdermilk, D. L., and Wilson, D., 2010, *Maternal Child Nursing Care*, Mosby Elsevier, Missouri, 334-339.
- Powe, C. E., Levine, R. J., and Karumanchi, S. A., 2011, Preeclampsia, A Disease of The Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease, *Circulation*, 123, 2856-2869.
- Reyes, L. M., Garcia, R. G., Ruiz, S. L., Camacho, P. A., Ospina, M. B., Aroca, G., Accini, J. L., and Lopez-Jaramillo, P., 2012, Risk Factors for Preeclampsia in Women from Colombia: A Case-Control Study, *PlosOne*, 7(7), 1-7.
- Robert, J. M. & Copper, D. W., 2001, Pathogenesis and Genetics of Preeclampsia, *Lancet*, 357, pp. 53-56.
- Sauvarin, J. 2006, *Maternal and Neonatal Health in East and South-East Asia*, UNFPA, Bangkok, 1, 3,4.
- Vitoratos, N., Hassiakos, D., and Iavazzo, C., 2012, *Molecular Mechanisms of Preeclampsia*, Hindawi Publishing Corporation Journal of Pregnancy, 2012, 1-5.
- Wang, Y and Alexander, J. S., 2000, Placental Pathophysiology in Preeclampsia, *Elsevier Pathophysiology*, 6, 261-270.
- Young, B. C., Levine, R. J., and Karumanchi, S. A., 2010, Pathogenesis of Preeclampsia, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 5, 173-192.