



HUBUNGAN OBESITAS, KEHAMILAN KEMBAR DAN RIWAYAT PREEKLAMPSIA SEBELUMNYA DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, TWIN-PREGNANCY AND PREVIOUS HISTORY OF PREECLAMPSIA WITH PREECLAMPSIA

Riani Widia Parantika^{1*}, Gatut Hardianto², Wahyul Anis¹ 

1. Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
2. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

Alamat korespondensi:

Jl. Indunsuri Gg. Wonorejo RT/RW 011/002, Bintan, Indonesia

*Email: rianiwidia19@yahoo.com

Abstrak

Latar Belakang: Preeklampsia dapat mengancam kesehatan ibu dan janin selama kehamilan dan persalinan, selain itu juga meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang dan berpotensi menyebabkan kematian. Kejadian preeklampsia di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban menunjukkan terjadinya peningkatan pada tiga tahun terakhir yaitu dari tahun 2017 berjumlah 23 kasus menjadi 56 kasus pada tahun 2019. Keadaan preeklampsia dapat mengalami perburukan dengan cepat dan tanpa adanya peringatan, untuk itu harus dideteksi dan dikelola dengan tepat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan obesitas, kehamilan kembar, dan riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain studi *case control*. Dilakukan pada ibu bersalin periode Januari – Desember 2019, terdiri dari 56 kasus dan 112 kontrol. Ibu bersalin dengan preeklampsia adalah kasus dan ibu bersalin yang tidak didiagnosis preeklampsia adalah kontrol. Data diperoleh dari rekam medik responden, lalu dilakukan analisis menggunakan uji *Chi Square* atau uji *Fisher's Exact* dengan nilai $\alpha = 0,05$. **Hasil:** Obesitas berhubungan dengan peningkatan terhadap risiko preeklampsia (OR= 4,746, 95% CI 2,381-9,460; P=0,000). Kehamilan kembar berhubungan dengan peningkatan yang signifikan terhadap risiko preeklampsia (OR=15,857, 95% CI 1,899-132,384; P=0,002). Begitu juga dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berhubungan dengan peningkatan risiko yang nyata terhadap preeklampsia (OR=99,000, 95% CI 22,057-444,343; P=0,000). **Kesimpulan:** Berdasarkan data tersebut didapatkan bahwa obesitas, kehamilan kembar dan riwayat preeklampsia sebelumnya merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya preeklampsia. Penting untuk mengidentifikasi secara dini faktor risiko preeklampsia, sehingga dapat dilakukan manajemen yang tepat, guna mencegah terjadinya komplikasi.

Kata Kunci: Obesitas, kehamilan kembar, riwayat preeklampsia sebelumnya, preeklampsia

Abstract

Background: Preeclampsia can threaten the health of the mother and fetus during pregnancy and childbirth, besides that it also increases the risk of long-term complications and has the potential to cause death. The incidence of preeclampsia at the RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban showed an increase in the last three years, namely the occurrence from 2017 as many as 23 cases to 56 cases in 2019. The condition of preeclampsia can worsen quickly and without warning, for that it must be detected and managed appropriately. This study aimed to identify the association of obesity, multiple pregnancies, and previous history of preeclampsia with the incidence of preeclampsia in maternity women. **Methods:** This study uses a case-control study design. Performed on women giving birth in the period January – December





2019, consisting of 56 cases and 112 controls. Maternal women with preeclampsia were cases and women who were not diagnosed with preeclampsia were controls. The data was obtained from the respondents' medical records, then analyzed using the Chi-Square test or Fisher's Exact test with a value of $p = 0,05$. **Results:** Obesity was associated with an increased risk of preeclampsia (OR= 4,746, 95% CI 2,381-9,460; $P=0,000$). Multiple pregnancies were associated with a significantly increased risk of preeclampsia (OR=15,857, 95% CI 1,899-132,384; $P=0,002$). Likewise, a previous history of preeclampsia was associated with a markedly increased risk of preeclampsia (OR=99,000, 95% CI 22,057-444,343; $P=0,000$). **Conclusion:** Based on these data, it was found that obesity, multiple pregnancies, and previous history of preeclampsia were significant risk factors for the occurrence of preeclampsia. It is important to identify risk factors for preeclampsia early, so that appropriate management can be carried out, to prevent complications.

Keywords: Obesity, twin-pregnancy, previous history of preeclampsia, preeclampsia

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan komplikasi serius yang diperkirakan 15-20% menjadi penyebab kematian ibu diseluruh dunia, dan juga penyebab utama kesakitan dan kematian janin. Lebih dari 4 juta wanita hamil mengalami preeklampsia, sekitar 50.000 hingga 70.000 wanita meninggal setiap tahunnya (Rana *et al.*, 2019). Preeklampsia merupakan gangguan multisistem yang umum terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu dan menghilang setelah melahirkan, ditandai dengan tekanan darah tinggi (140 mmHg/90 mmHg) dan protein dalam urin yang sebelumnya normal (Burton *et al.*, 2019; Staff, 2019) atau tanpa adanya protein dalam urin. Jika tidak segera ditangani, preeklampsia dapat berkembang menjadi eklampsia, menandakan penyakit yang lebih parah (ACOG, 2019).

Wanita dengan preeklampsia mengalami peningkatan risiko kebidanan yang mengancam jiwa atau komplikasi medis (Weitzner *et al.*, 2020), kejadian preeklampsia dapat memburuk dengan cepat dan tanpa memberi peringatan (Brown *et al.*, 2018). Preeklampsia lebih mungkin terjadi pada wanita dengan kelebihan berat badan dibandingkan wanita dengan berat badan normal (Marchi *et al.*, 2015) semakin meningkatnya obesitas, berkontribusi pada meningkatnya prevalensi gangguan hipertensi kehamilan (Durst *et al.*, 2016). Sekitar 2-4% dari semua kelahiran merupakan kehamilan kembar (Bartnik *et al.*, 2016), risiko terjadinya preeklampsia lebih tinggi pada wanita dengan kehamilan kembar mencapai sekitar 10% (Francisco *et al.*, 2017) dan mempunyai peluang tiga hingga empat kali lipat dibandingkan kehamilan tunggal (Laine *et al.*, 2019). Wanita hamil yang memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya meningkatkan terjadinya preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan hasil perinatal yang buruk (Dhariwal and Lynde, 2017). Ketersediaan perawatan kesehatan tepat waktu dan efektif merupakan langkah yang dapat dilakukan guna menghindari kematian akibat

preeklampsia/eklampsia. Melakukan deteksi dini dan pengobatan optimal terhadap preeklampsia adalah tindakan yang esensial dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas ibu dan bayi (Grum *et al.*, 2017).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan obesitas, kehamilan kembar, dan riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban tahun 2020.

METODE

Menggunakan desain studi *case control*. Populasi dalam penelitian ini adalah semua ibu bersalin di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban pada periode Januari – Desember 2019 yaitu 387 ibu bersalin, dengan sampel berjumlah 168 ibu bersalin yang terbagi menjadi 56 kelompok kontrol dan 112 kelompok kasus. Perbandingan sampel kasus dan kontrol yaitu 1 : 2, kelompok kasus adalah ibu bersalin dengan preeklampsia dan kelompok kontrol adalah ibu bersalin tidak dengan preeklampsia. Teknik pengambilan sampel untuk kelompok kasus menggunakan *total sampling* sedangkan pada kelompok kontrol menggunakan *simple random sampling*.

Variabel independen adalah obesitas, kehamilan kembar, dan riwayat preeklampsia sebelumnya, serta variabel dependen adalah kejadian preeklampsia. Dengan kriteria inklusi yaitu data ibu bersalin yang lengkap, dan kriteria eksklusi adalah ibu yang dirujuk ke rumah sakit lain. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu dari data rekam medik. Data yang terkumpul dianalisis menggunakan uji *Chi Square* atau uji *Fisher's Exact* dengan nilai $\alpha = 0,05$ (95% CI), nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. *Odds Ratio* (OR) adalah untuk mengetahui besarnya risiko antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, nilai OR merupakan suatu nilai estimasi hubungan antara penyakit dengan faktor risiko.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban

No	Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1.	Usia Ibu		
	Berisiko (<20 thn dan >35 thn)	65	38,7
	Tidak Berisiko (20-35 thn)	103	61,3
2.	Status Gravida		
	Primigravida	34	20,2
	Multigravida	134	79,8

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa sebagian besar responden berada pada rentang usia 20-35 tahun atau usia ibu tidak berisiko yaitu 103 responden (61,3%). Hampir seluruhnya responden dalam penelitian ini adalah multigravida yaitu 134 responden (79,8%). Dari total 168 (56 kasus dan 112 kontrol) didapatkan seperti yang diperlihatkan pada tabel 2 bahwa responden dengan obesitas sebagian besar mengalami preeklampsia yaitu 55,9% dan responden yang tidak obesitas hampir seluruhnya tidak mengalami preeklampsia yaitu 78,9%. Hasil analisis dengan uji *Chi Square* diperoleh nilai harga p = 0,000 yang berarti harga p < dari α (0,05) dapat disimpulkan bahwa ada hubungan obesitas dengan kejadian preeklampsia. Analisis nilai OR (*Odds Ratio*) diperoleh 4,746 yang artinya responden dengan obesitas memiliki 4,746 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia dibandingkan dengan responden yang tidak obesitas.

Tabel 2 Hubungan Obesitas, Kehamilan Kembar, dan Riwayat Preeklampsia Sebelumnya dengan Kejadian Preeklampsia pada Ibu Bersalin di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban

No	Variabel Independen	Kejadian Preeklampsia		Harga p	OR (95% CI)
		Preeklampsia	Tidak Preeklampsia		
1	Obesitas			0,000	4,746 (2,381-9,460)
	Ya (BMI \geq 30)	33 (55,9%)	26 (44,1%)		
	Tidak (BMI < 30)	23 (21,1%)	86 (78,9%)		
2	Kehamilan Kembar			0,002	15,857 (1,899-132,384)
	Ya	7 (87,5%)	1 (12,5%)		
	Tidak	49 (30,6%)	111 (69,4%)		
3	Riwayat Preeklampsia Sebelumnya			0,000	99,000 (22,057-444.343)
	Ada	36 (94,7%)	2 (5,3%)		
	Tidak Ada	20 (15,4%)	110 (84,6%)		

Diketahui bahwa hampir seluruh responden dengan kehamilan kembar mengalami preeklampsia sebanyak 87,5% dan sebagian besar responden tidak dengan kehamilan kembar, tidak mengalami preeklampsia yaitu 69,4%. Hasil analisis dengan uji *Fisher's Exact* diperoleh nilai harga $p = 0,002$ yang berarti harga $p < \alpha (0,05)$ sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan kehamilan kembar dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin. Analisis nilai OR (*Odds Ratio*) diperoleh 15,857 yang artinya responden dengan kehamilan kembar memiliki kemungkinan 15,857 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan responden tidak dengan kehamilan kembar.

Sementara itu, hampir seluruh responden yang ada riwayat preeklampsia sebelumnya mengalami preeklampsia yaitu 94,7% dan hampir seluruh responden yang tidak ada riwayat preeklampsia sebelumnya tidak mengalami preeklampsia yaitu 84,6%. Berdasarkan hasil analisis dengan uji *Chi Square* diperoleh nilai harga $p = 0,000$ yang berarti harga $p < \alpha (0,05)$ dapat disimpulkan ada hubungan riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia. Analisis nilai OR (*Odds Ratio*) diperoleh 99,000 yang artinya responden dengan riwayat preeklampsia sebelumnya memiliki risiko terjadinya preeklampsia 99,000 kali lebih besar dibandingkan responden yang tidak ada riwayat preeklampsia sebelumnya.

1. Hubungan obesitas dengan kejadian preeklampsia

Hasil dari penelitian ini memperlihatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara obesitas dengan kejadian preeklampsia ($p=0,000$) (Tabel 1), ibu dengan obesitas cenderung mengalami preeklampsia. Obesitas adalah kondisi yang umum terjadi pada wanita usia reproduktif. (Catalano and Shankar, 2017), keadaan ini sesuai dengan hasil penelitian yang dapat dilihat pada tabel 1 bahwa sebagian besar responden berada dalam rentang usia 20-35 tahun atau usia reproduktif. Namun jika dihubungkan dengan preeklampsia usia 20-35 tahun termasuk kedalam usia tidak berisiko untuk terjadinya preeklampsia. Berat badan yang meningkat secara berlebihan dan mendadak merupakan tanda awal dari preeklampsia, umumnya hal ini disebabkan oleh retensi cairan yang tidak normal (Gant and Cunningham, 2010; Saito, 2018). Menurut teori semakin besar derajat obesitas maka kejadian preeklampsia dan tingkat keparahannya juga semakin besar, yang memungkinkan menjadi dasar dari obesitas meningkatkan risiko preeklampsia adalah plasenta, jaringan adiposa, dan disfungsi endotel (Spradley, 2016). Keadaan ibu yang



mengalami obesitas ditandai dengan hiperlipidemia, adanya peradangan dan stres oksidatif yang berlebihan dibandingkan kehamilan normal (Myatt and Maloyan, 2016). Obesitas dapat mempengaruhi fungsi dan perfusi dari plasenta (Lopez-Jaramillo *et al.*, 2018), peradangan yang tinggi dan stres oksidatif ditemukan pada plasenta dengan disfungsi plasenta (Myatt and Maloyan, 2016).

Reyes *et al.*, (2012) melakukan sebuah studi *case control* terhadap 402 wanita hamil di Kolombia untuk mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya preeklampsia. Studi tersebut menunjukkan bahwa ibu dengan obesitas memiliki risiko 2,18 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu tidak dengan obesitas. Obesitas merupakan faktor risiko untuk preeklampsia, demikian juga efek jangka panjang dari preeklampsia yang mirip dengan obesitas yaitu meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada ibu.

Dengan melakukan pencegahan atau pengobatan yang efektif pada obesitas dapat menurunkan frekuensi kejadian preeklampsia. Intervensi pencegahan preeklampsia sebaiknya dimulai sebelum kehamilan dan memberikan pendidikan kesehatan kepada wanita usia subur tentang gaya hidup sehat, dengan perubahan pola makan dan olahraga teratur. Pemeriksaan kehamilan sejak dini dan tepat waktu akan memungkinkan untuk dilakukannya deteksi dini dan konseling nutrisi sehingga upaya pengendalian berat badan sebelum dan juga selama kehamilan dapat mengurangi risiko preeklampsia serta penyakit kronis dimasa yang akan datang.

2. Hubungan kehamilan kembar dengan kejadian preeklampsia

Kehamilan kembar berada pada peningkatan risiko hampir semua komplikasi kehamilan bila dibandingkan dengan kehamilan tunggal (Fox *et al.*, 2014). Preeklampsia lebih sering terjadi pada ibu yang mengandung bayi kembar, meningkatnya risiko preeklampsia pada kehamilan kembar terkait dengan massa dari plasenta yang lebih besar, dan juga tingkat sirkulasi plasenta tersebut (Laine *et al.*, 2019). Penelitian ini menjelaskan ada hubungan yang signifikan kehamilan kembar dengan kejadian preeklampsia ($p=0,002$). Hal ini terjadi akibat dari beban pada sistem kardiovaskular yang lebih besar saat kehamilan kembar (Bergman *et al.*, 2020).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Grum *et al.*, (2017) telah mengidentifikasi bahwa kejadian preeklampsia lebih tinggi yaitu 8,22 kali pada ibu

dengan kehamilan kembar dibandingkan dengan ibu tidak dengan kehamilan kembar. Penelitian yang telah dilakukan oleh Duckitt dan Harrington (2005) juga menunjukkan bahwa kehamilan kembar memiliki risiko mengalami preeklampsia hampir tiga kali lipat. Pada kehamilan kembar terdapat perubahan kardiovaskuler yang lebih besar, dengan jumlah janin lebih dari satu dapat memperburuk respon fisiologis ibu terhadap kehamilan.

Wanita dengan kehamilan kembar memiliki plasenta yang besar sehingga menyebabkan terjadinya penurunan perfusi pada plasenta. Jaringan plasenta yang berlebihan tidak mungkin mendapatkan perfusi yang adekuat dibandingkan dengan wanita dengan kehamilan tunggal sehingga menimbulkan risiko terjadinya preeklampsia. Oleh karena itu, wanita dengan kehamilan kembar memerlukan perhatian khusus dan pemantauan secara ketat selama kehamilan.

3. Hubungan riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia

Dalam penelitian ini ditemukan bahwa ada hubungan yang signifikan atau bermakna secara statistik riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia ($p=0,000$). Ibu yang memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya lebih memungkinkan untuk mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu tidak memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya. Terlihat pada tabel 1 bahwa sebanyak 79,8% responden adalah multigravida, hal ini dapat menjelaskan bahwa tingginya kasus yang terjadi pada multigravida dapat dikarenakan pada kehamilan sebelumnya ibu sudah mengalami preeklampsia. Temuan ini serupa dengan penelitian yang dilakukan di Ethiopia bahwa ibu dengan riwayat preeklampsia sebelumnya memiliki risiko empat kali lebih mungkin untuk mengalami preeklampsia pada kehamilan berikutnya (Grum *et al.*, 2017). Demikian pula sebuah penelitian oleh Guerrier *et al.*, (2013) melaporkan bahwa riwayat preeklampsia sebelumnya menimbulkan peningkatan kekambuhan preeklampsia yaitu 21,5 kali lebih tinggi pada kehamilan yang akan datang.

Ibu dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berhubungan dengan peningkatan kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan hasil akhir perinatal yang buruk (Dhariwal and Lynde, 2017). Untuk terjadinya preeklampsia berulang pada kehamilan selanjutnya dapat bervariasi antara 7 hingga 65 %, dilihat berdasarkan faktor-faktor seperti usia kehamilan saat terjadinya preeklampsia,



tingkat keparahan dari penyakit dan gangguan medis yang sebelumnya sudah dimiliki oleh wanita tersebut (Cormick et al., 2016).

Pada kehamilan pertama dengan preeklampsia akan memberikan risiko lebih tinggi untuk terjadinya pre-eklamsia pada kehamilan berikutnya (Melamed *et al.*, 2012). Berdasarkan dari sifat penyakit yang berulang ini menjelaskan bahwa terdapat keterkaitan kuat antara riwayat preeklampsia sebelumnya dengan preeklampsia yang selanjutnya karena memiliki efek sistemik pada organ ibu. Berbagai penelitian memberikan bukti ada kemungkinan kambuhnya preeklampsia jika ibu sebelumnya memiliki pengalaman menderita preeklampsia serta memiliki risiko komplikasi serius, bahkan jangka panjang seperti penyakit kardiovaskular, stroke, dan diabetes mellitus. Diperlukan perawatan dan observasi yang optimal pada ibu yang sebelumnya mengalami preeklampsia jika hamil kembali, saat melakukan pemeriksaan kehamilan pengkajian terhadap risiko preeklampsia seperti riwayat preeklampsia sebelumnya harus dikaji secara rinci yang merupakan identifikasi awal pada ibu dengan risiko tinggi sehingga dapat meminimalkan terjadinya komplikasi dan hasil kesehatan yang buruk.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dapat disimpulkan terdapat hubungan antara obesitas, kehamilan kembar, dan riwayat preeklampsia sebelumnya dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin di RSUD Engku Haji Daud Tanjung Uban. Pentingnya untuk meningkatkan peran tenaga kesehatan khususnya bidan dalam upaya mengidentifikasi secara dini terhadap faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia untuk dapat dilakukan manajemen yang tepat dan optimal sehingga dapat mencegah komplikasi yang lebih serius. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian menggunakan data primer yang dikumpulkan langsung di lapangan atau merupakan hasil observasi lapangan agar variabel yang diteliti dapat dikaji secara mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- ACOG (2019) Gestational Hypertension and Preeclampsia. *ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists*, 133(1), pp. e1–e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.

- Bartnik, P. *et al.* (2016) 'Twin Chorionicity and the Risk of Hypertensive Disorders: Gestational Hypertension and Pre-eclampsia', *Twin Research and Human Genetics*, 19(4), pp. 377–382. doi: 10.1017/thg.2016.17.
- Bergman, L. *et al.* (2020) 'Multi-Fetal Pregnancy, Preeclampsia, and Long-Term Cardiovascular Disease', *Hypertension*, 76(1), pp. 167–175. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14860.
- Brown, M. A. *et al.* (2018) The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 13(1), pp. 291–310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
- Burton, G. J. *et al.* (2019) 'Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications', *The BMJ*, 366, pp. 1–15. doi: 10.1136/bmj.l2381.
- Catalano, P. M. and Shankar, K. (2017) 'Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child', *BMJ (Online)*, 356, pp. 1–21. doi: 10.1136/bmj.j1.
- Cormick, G. *et al.* (2016) Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*. *Reproductive Health*, 13(1). doi: 10.1186/s12978-016-0197-x.
- Dhariwal, N. K. and Lynde, G. C. (2017) Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiology Clinics*. Elsevier Inc, 35(1), pp. 95–106. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.009.
- Duckitt, K. and Harrington, D. (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *British Medical Journal*, 330(7491), pp. 565–567. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
- Durst, J. K. *et al.* (2016) 'Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Ltd, 214(5), pp. 651.e1–651.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.024.
- Francisco, C. *et al.* (2017) 'Competing risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancies by maternal characteristics and medical history', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Fox, N. S. *et al.* (2014) 'Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies', *American Journal of Perinatology*, 31(2), pp. 163–166. doi: 10.1055/s-0033-1343775.
- Gant, N. F. and Cunningham, F. G. (2010) *Dasar-Dasar Ginekologi & Obstetri*. Edited by A. W. Nugroho, A. Ayleen, and Chairunnisa. Jakarta: EGC.
- Guerrier, G. *et al.* (2013) 'Factors associated with severe pre-eclampsia and eclampsia in Jahun, Nigeria', *International Journal of Women's Health*, 5, pp. 509–513. doi: 10.2147/IJWH.S47056.
- Grum, T. *et al.* (2017) 'Determinants of pre-eclampsia/Eclampsia among women attending delivery Services in Selected Public Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: A case control study', *BMC Pregnancy and Childbirth*. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12884-017-1507-1.
- Laine, K., Murzakanova, G., Sole, K. B., *et al.* (2019) Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: A population-based register study. *BMJ Open*, 9(7), pp. 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029908.



- Laine, K., Murzakanova, G., Heradstveit, S., *et al.* (2019) Risk of preeclampsia in twin pregnancies – A register study based on 16,000 twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 234(2019), p. e147. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.480.
- Lopez-Jaramillo, P. *et al.* (2018) ‘Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms’, *Frontiers in Physiology*, 9(December), pp. 1–10. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
- Marchi, J. *et al.* (2015) ‘Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews’, *Obesity Reviews*, 16(8), pp. 621–638. doi: 10.1111/obr.12288.
- Melamed, N. *et al.* (2012) Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 25(11), pp. 2248–2251. doi: 10.3109/14767058.2012.684174.
- Myatt, L. and Maloyan, A. (2016) Obesity and Placental Function. *Seminars in Reproductive Medicine*, 34(1), pp. 42–49. doi: 10.1055/s-0035-1570027.
- Rana, S. *et al.* (2019) Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, 124(7), pp. 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
- Reyes, L. M. *et al.* (2012) ‘Risk factors for preeclampsia in women from Colombia: A case-control study’, *PLoS ONE*, 7(7), pp. 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0041622.
- Saito, S. (2018) *Preeclampsia Basic, Genomic, and Clinical*. Edited by S. Saito. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd. doi: 10.1007/978-981-10-5891-2_9.
- Spradley, F. T. (2016) Metabolic abnormalities and obesity’s impact on the risk for developing preeclampsia. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 312(1), pp. R5–R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
- Staff, A. C. (2019) The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, 134–135(June), pp. 1–10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
- Weitzner, O. *et al.* (2020) ‘Preeclampsia: risk factors and neonatal outcomes associated with early- versus late-onset diseases’, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(5), pp. 780–784. doi: 10.1080/14767058.2018.1500551.