

## HUBUNGAN ETNIS IBU HAMIL DENGAN KASUS *PREEKLAMPSIA*

Eka Fitri Amir<sup>1)</sup>, Huzaima<sup>2)</sup>, Kiki Uniatri Thalib<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Midwifery Department, Faculty Health Of Science Awal Bros University, Batam, Indonesia

<sup>2)</sup>Midwifery Department, Mitra Bunda Health Institute, Batam, Indonesia

<sup>3)</sup>Midwifery department, St.Fatimah Health Institute and Business, sMamuju Indonesia

E mail : [ekafitriamir@gmail.com](mailto:ekafitriamir@gmail.com),  
[Huzaima.imha@gmail.com](mailto:Huzaima.imha@gmail.com),  
[kikiuniatri.thalib93@gmail.com](mailto:kikiuniatri.thalib93@gmail.com)

**RINGKASAN** - Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kejadian Preeklamsia dengan mempertimbangkan jenis etnik atau suku ibu hamil berdasarkan kadar sitokin IL-1 $\beta$  dan IL-6 ibu hamil preeklamsia dan normotensi yang berada di Pulau Sulawesi. Penelitian menggunakan *case control* pada ibu hamil dengan preeklamsia di suku bugis, makassar, mandar, dan toraja. Pengambilan sampel dilaksanakan dirumah sakit dan puskesmas dengan populasi sampel 50 ibu hamil dengan Preeklamsia dan control 35 ibu hamil normotensi. Adapun Perbandingan kadar interleukin ibu hamil yang mengalami preeklamsia dan ibu hamil normotensi di suku Makassar dan Toraja memiliki perbedaan secara signifikan dengan nilai P-Value 0.001. Pada suku bugis dan mandar tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi dengan P-value >0.05. Sedangkan Untuk kadar IL-1 $\beta$  memiliki nilai signifikan 0.005. Sedangkan pada suku Bugis dan Mandar tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL-1 $\beta$  antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi dengan masing-masing p value Bugis (0,949), dan Mandar (0,478). Dalam penelitian ini didapatkan hubungan antara etnik ibu hamil terhadap dengan kejadian preeklamsia yang mendiami pulau Sulawesi berdasarkan kadar sitokin IL-1 $\beta$  dan IL-6.

**Kata Kunci** : Ibu Hamil, Preeklamsia, Etnik

### PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan kelainan multifaktorial dalam kehamilan yang penyebab utamanya masih belum jelas bahkan beberapa ahli mengatakan bahwa preeklamsia disebut sebagai penyakit teori. Preeklamsia memiliki gejala khas

seperti peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan diastolik  $\geq 90$  mmHg dan proteinuria  $\geq 0,3/24$  jam yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklamsia dalam kehamilan dianggap sebagai inflamasi yang berlebihan karena selama kehamilan banyak sitokin yang disekresi oleh sel-sel imun dan limfosit pada trofoblast dan desidua yang diantaranya mengatur imunitas, inflamasi, dan hematopoiesis. (Valencia-Ortega et al., 2019; Zhang et al., 2017)

Dalam perjalanannya preeklampsia terjadi secara dua fase, dimana fase pertama terjadinya penurunan perfusi plasenta memicu kegagalan *remodeling* pembuluh darah sehingga terjadinya hipoksia/iskemia plasenta dan malperfusi plasenta yang akhirnya menghasilkan zat-zat toksik seperti radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan komponen yang memperantarai tahap pertama dan kedua untuk terjadinya preeklamsia. Stres oksidatif ini menginduksi pengeluaran zat sitotoksik plasenta ke pembuluh darah maternal dan menyebabkan respon inflamasi sistemik serta disfungsi endotel secara menyeluruh. hasilnya pada tahap kedua muncul gejala-gejala maternal yang bermanifestasi preeklamsia seperti hipertensi, terdeteksinya protein dalam urin (Proteinurin) dan edema. (Harmon et al., 2016; Siljee et al., 2013; Taylor et al., 2016)

## **KAJIAN TEORI**

*Preeklampsia* yaitu tekanan darah tinggi yang spesifik terjadi dalam kehamilan serta adanya kandungan protein dalam urin dengan gangguan pada multi system lainnya PE adalah sindrom spesifik kehamilan yang paling utama berkaitan dengan berkurangnya fungsi organ akibat *vasos pasme* serta aktivasi endotel bermanifestasi terdapatnya kenaikan hipertensi serta banyaknya protein dalam urin. PE adalah sindrom spesifik kehamilan yang paling utama berkaitan dengan berkurangnya fungsi organ akibat *vasos pasme* serta aktivasi endotel bermanifestasi terdapatnya kenaikan hipertensi serta banyaknya protein dalam urin Preeklamsia sering disebut sebagai penyakit multifaktoral salah satunya dikaitkan pada faktor genetik dimana terdapat gangguan beberapa gen yang dipengaruhi

oleh faktor genetik serta lingkungan sehingga terjadi maladaptasi imun yang akan memediasi stress oksidatif dan akhirnya terjadi kronologi disfungsi endotel mengarah pada kejadian preeklamsia. (Sharp et al., 2016; Zhang et al., 2017)

Etnik adalah kelompok sosial yang memiliki atau mempunyai kedudukan tertentu karna garis keturunan (genetik), adat, agama, bahasa, dan memiliki kebiasaan dari kebudayaan setempat dan mempengaruhi pola cara hidup mereka. Etnik merupakan masyarakat yang memiliki sejarah budaya, tradisi yang sama dan bersama-sama menghuni suatu tempat yang sama. Keberagaman etnik diberbagai wilayah dapat menghasilkan adanya kebiasaan dan tradisi yang berbeda, sehingga dapat memberikan dampak pada kondisi kesehatan suatu masyarakatnya yang tinggal dalam suatu territorial yang sama. (Sharp et al., 2016; Wijaya, 2018)

#### **METODE PENELITIAN**

Penelitian menggunakan *case control* pada ibu hamil dengan preeklamsia di suku bugis, makassar, mandar, dan toraja yang mendiami pulau Sulawesi selatan dan barat. Pengambilan sampel dilaksanakan di beberapa Rumah Sakit Dan Puskesmas dengan populasi sampel 40 Preeklamsia dan 35 normotensi. Pengambilan darah diambil dibagian vena cubiti oleh petugas laboratorium lalu disentrifugasi 1000/15 menit hingga serum darah berpisah selanjutnya sampel disimpan dengan menggunakan effendor pada pendingin bersuhu -20 C setelah sampel semuanya terkumpul kemudian diolah menggunakan ELISA untuk menganalisa kadar sitokin IL-1 $\beta$  dan IL-6.

#### **HASIL PEMBAHASAN**

Perbedaan kadar IL-6 ibu hamil preeklamsia dan normotensi berdasarkan perbedaan etnis. Didapatkan nilai yang signifikan P-value (<0.05) antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi di suku makassar dan toraja. Hal ini ditunjang oleh nilai peringkat rerata ibu hamil di suku makassar yang mengalami preeklamsia memiliki kadar IL-6 lebih tinggi yaitu 15.91 pg/ml dibandingkan ibu hamil normotensi yaitu 7.09 pg/ml dengan P-value (<0.05).

Begitu juga pada suku toraja yang menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok preeklamsia yaitu 15.00 pg/ml dan rata rata normotensi 8.00 pg/ml dengan *P-value* ( $<0.05$ ).

Sedangkan pada suku bugis dan mandar tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi (*P-value*  $>0.05$ ). Meskipun demikian, di suku bugis menunjukkan nilai peringkat rerata kadar IL-6 ibu hamil preeklamsia sedikit lebih tinggi yaitu 12.82 pg/ml dan pada ibu normotensi 10.18 pg/ml dan di suku mandar, nilai peringkat rerata kadar IL-6 ibu hamil preeklamsia lebih tinggi yaitu 14.00 pg/ml dibandingkan ibu hamil normotensi yaitu 9.00 pg/ml.

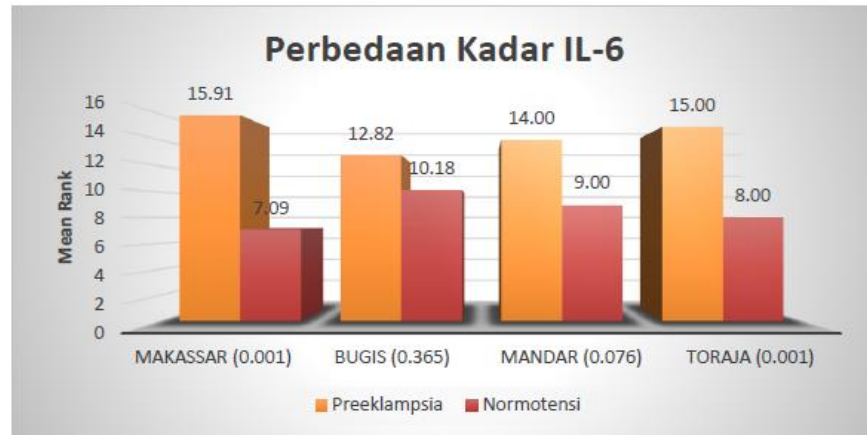
Temuan lain dalam penelitian ini juga menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-1 $\beta$  ibu hamil preeklamsia dan normotensi di masing-masing suku ditemukan suku Makassar dan Toraja yang memiliki perbedaan yang signifikan dengan *p value* 0,040 dan 0,005 ( $<0.05$ ). Meskipun demikian pada 2 suku lainnya memiliki nilai rerata kadar IL-1 $\beta$  tinggi pada preeklamsia dibandingkan dengan normotensi.

Terdapat perbedaan kadar IL-1 $\beta$  yang signifikan dengan *p value* 0,040 ( $p = < 0, 05$ ) antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi di suku Makassar dan mean rank 14.36 pg/ml pada ibu hamil preeklamsia dan 8.64 pg/ml pada ibu yang hamil dengan normotensi. Begitupula dengan suku Toraja juga menunjukkan nilai perbedaan signifikan dengan *p value* 0,005 ( $p = < 0, 05$ ) dengan mean rank 15.27 pg/ml di ibu hamil preeklamsia dan 7.73 pg/ml pada ibu hamil normotensi.

Jika dilihat pada kedua suku yang lain yaitu Bugis dan Mandar tidak terdapat perbedaan yang signifikan kadar IL-1 $\beta$  antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil normotensi dengan masing-masing *p value* Bugis (0,949), dan Mandar (0,478). Meskipun demikian, nilai peringkat rerata kadar IL-1 $\beta$  ibu hamil preeklamsia sedikit lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normotensi di suku Bugis dan Mandar.

Tabel 1 : Perbedaan kadar IL-6 antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil

normotensi di suku bugis, makassar, mandar dan toraja (n=88).



Tabel 2 : Perbedaan kadar IL-1 $\beta$  antara ibu hamil preeklampsia dengan ibu hamil normotensi di suku Bugis, Makassar, Mandar dan Toraja (n=88).

Suku	Status	Kadar IL-1 $\beta$		p-value*
		Mean rank	Sum of rank (Pg/ml)	
Makassar	Preeklampsia	14.36	158.00	<b>0,040</b>
	Normotensi	8.64	95.00	
Bugis	Preeklampsia	11.64	128.00	0,949
	Normotensi	111.36	125.00	
Mandar	Preeklampsia	12.55	138.00	0.478
	Normotensi	10.36	115.00	
Toraja	Preeklampsia	15.27	168.00	<b>0.005</b>
	Normotensi	7.73	85.00	

\*uji mann-whitney

Hasil penelitian ini juga menunjukkan perbedaan kadar IL-6 serum ibu hamil preeklampsia yang dibandingkan berdasarkan variasi etnis. Hasil uji mann whitney menunjukkan adanya perbedaan mean rank kadar IL-6 serum ibu hamil preeklampsia (15.91 pg/ml) dengan ibu hamil normotensi (7.09 pg/ml) pada etnis Makassar begitu pula pada etnis Toraja yang menunjukkan perbedaan mean rank kadar IL-6 ibu preeklampsia (15.00 pg/ml) dan normotensi (88.00 pg/ml) dan berbeda signifikan. Sementara pada kelompok suku bugis dan mandar tidak berbeda secara signifikan akan tetapi terdapat selisih nilai rata rata kadar IL-6

pada ibu preeklamsia lebih tinggi dibandingkan rata rata kadar ibu hamil normotensi dimasing masing etnis.

Iskemia pada preeklamsia terjadi sebagai akibat dari invasi trofoblast dangkal yang berhubungan dengan ketidakseimbangan yang menyebabkan peradangan kronis karena inflamasi meningkat dan sel T Reg menurun.<sup>9</sup> Peningkatan kadar IL-6 pada pasien Preeklamsia dan terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dibanding pasien normotensi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lockwood et al (2008) yang menemukan perbedaan placenta ibu hamil preeklamsia dan placenta ibu hamil normal dengan nilai signifikan ( $p < 0,001$ ) dan menyimpulkan sinergi mediator inflamasi dengan peningkatan kadar plasma IL-6 yang mempromosikan kerusakan vaskular sistemik. (Ia Marca et al., 2011; Pineda et al., 2011; Udenze et al., 2015)

Salah satu jenis sitokin yang dihasilkan oleh leukosit adalah interleukin-6 (IL-6). IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi dengan aktivasi sel vaskuler endotel dan placenta yang berfungsi untuk meregulasi respon imun dan inflamasi. Pada kasus preeklamsia, IL-6 mengalami peningkatan yang diduga menjadi marker yang memegang kunci dalam sirkulasi yang berperan dalam disfungsi sel. Respon inflamasi maternal yang berat berpengaruh pada abnormalitas invasi trofoblas yang berperan dalam proses terjadinya preeklamsia. (Lockwood et al., 2008; Wahid & Miskad, 2017)

Sitokin inflamasi seperti IL-6 telah dilaporkan oleh beberapa laboratorium karena meningkat pada ibuhamil preeklamsia, dan kenaikan jangka panjang kadar sitokin selama kehamilan dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah.laporan penelitian menyebutkan peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti IL-6 bertindak sebagai penanda peradangan pada kasus preeklamsia.<sup>9,12</sup>

Temuan lain dalam peneitian ini juga menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-1 $\beta$  ibu hamil preeklamsia dan normotensi di masing-masing suku ditemukan suku Makassar dan Toraja yang memiliki perbedaan yang signifikan dengan p value 0,040 dan 0,005 ( $< 0.05$ ). Meskipun demikian pada 2 suku lainnya memiliki nilai rerata kadar IL-1 $\beta$  tinggi pada preeklamsia dibandingkan dengan normotensi.

Proses patofisiologis Preeklamsia dimulai dari invasi trofoblas yang tidak

normal saat awal kehamilan sehingga menghasilkan peningkatan stres oksidatif berkontribusi pada kejadian disfungsi endotel sistemik yang mengarahkan manifestasi klinisnya pada preeklamsia seperti hipertensi, peningkatan proteinuria dan edema.(Sharp et al., 2016)

Keadaan hipoksia juga dianggap sebagai regulator penting pada kejadian preeklamsia selain itu aksis renin-aldosteron-angiotensin II, stres oksidatif yang berlebihan dan sinistrofoblast, maladaptasi kekebalan tubuh, dan factor enetik mungkin saja semua memiliki peran dalam patogenesis preeklamsia.(Darmayanti. et al., 2011; Valencia-Ortega et al., 2019)

Berdasarkan yang dilakukan oleh Taylor et al., 2016 yang menjelaskan preeklamsia dalam kehamilan dianggap sebagai inflamasi yang berlebihan karena selama kehamilan banyak sitokin yang disekresi oleh sel-sel imun dan limfosit pada trofoblast dan desidua yang diantaranya mengatur imunitas, inflamasi, hematopoiesis. Ditemukan pada kehamilan preeklamsia, tingkat serum sitokin inflamasi salah satunya IL-1 $\beta$  lebih tinggi. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh (Yu et al., 2019) menyebutkan bahwa sitokin proinflamasi IL-1  $\beta$  meningkat pada sirkulasi ibu dengan preeklamsia jika dibandingkan dengan pada ibu hamil dengan normotensi Berbeda pada penelitian oleh Gupta & Chari, 2015 dilakukan pada 75 ibu hamil preeklamsia dan normotensi untuk memprediksi nilai sitokin ibu hamil menyimpulkan bahwa kadar IL-1 $\beta$  pada kedua kelompok tersebut tidak didapatkan perbedaan sebaliknya ditemukan penurunan kadar IL-1 $\beta$  pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia.(Taylor et al., 2016; Yusrizal et al., 2019)

Kondisi geografis pada suku Makassar, Mandar, dan Bugis berada pada dataran rendah sehingga cenderung lebih panas dibanding Toraja yang memiliki suhu lebih dingin dibanding yang lain. Penelitian yang membandingkan Ibu hamil yahudi dan badui dengan kejadian preeklamsia disimpulkan bahwa preeklamsia memiliki kaitan erat dengan musim, budaya dan faktor genetic.<sup>19</sup> Ditemukan lebih banyak terjadi dimusim dingin, dijelaskan saat musim dingin terjadi infark miokardial akibatnya terjadi vasokonstriksi periferal menuju pada iskemia dan memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$  yang berlebihan dan akhirnya

timbul gejala-gejala khas pada preeklamsia.

Sedangkan tingginya kadar IL-1 $\beta$  pada suku Makassar bisa diakibatkan karena Makassar merupakan wilayah perkotaan dengan tingkat mobilitas kendaraan yang paling banyak dibandingkan suku yang lain sehingga polusi udara yang cukup tinggi dapat menjadi salah satu alasan terjadinya peningkatan kadar IL-1 $\beta$ . Penelitian (Suryadinata, 2018) menjelaskan senyawa yang dihasilkan oleh reaksi sinar matahari dengan hidrokarbon, senyawa nitrogen, ozon dan gas lainnya terutama dilepaskan dalam knalpot mobil menghasilkan zat yang dapat memicu radikal bebas. Radikal bebas menyebabkan stress oksidatif yang dapat merusak sel endotel sehingga terjadi peningkatan produksi interleukin proinflamasi akibatnya metabolisme normal menjadi terganggu dan memicu terjadinya berbagai macam penyakit diantaranya menuju pada preeklamsia pada ibu hamil. (Schlembach et al., 2019; Suryadinata, 2018; Svalastog et al., 2017)

## SIMPULAN

Terdapat hubungan etnik ibu hamil dengan kejadian preeklamsia disuku bugis, makassar, mandar, dan toraja meskipun demikian masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar dan variatif.

## DAFTAR PUSTAKA

- X. Wang *et al.*, "Interleukin-1 $\beta$ -31CT\_and\_-511T.pdf," Interleukin-1 $\beta$ -31C / T-511T / C Polymorphisms Were Assoc. with Preeclampsia Chinese Han Popul., vol. 9, no. 9, 2014.
- FJ Valenzuela, P. Alejandra, J. Torres, P. Correa, GM Repetto, and E. Illanes, "Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component," *J. Pregnancy*, vol. 2012, p. 8, 2012.
- Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The Two Stage Model of Preeclampsia : Variations on the Theme. *Placenta*, 30,33<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>
- Siljee, J. E., Wortelboer, E. J., Koster, M. P. H., Imholz, S., Rodenburg, W., Visser, G. H. A., ... Pennings, J. L. A. (2013). Identification of interleukin-1 beta , but no other inflammatory proteins , as an early onset pre-eclampsia biomarker in first trimester serum by bead-based multiplexed immunoassays. *Prenatal Dignosis*.<https://doi.org/10.1002/pd>.
- Cunningham, Gant, N. F., Wenstrom, K. D., & Hauth, J. C. (2014). *Obstetri William* (21st ed.). Jakarta.



- Pinheiro, B. M., Filho, M. A. O., & Mota L Paula ana. (2013). Severe Preeclamsia goes along with a cytokine network disturbance toward a systemic inflammatory state, Cytokine,
- Wijaya, H., Tinggi, S., & Jaffray, F. (2018). Mengenal Budaya Suku Bugis Pendekatan Misi Terhadap Suku Bugis, (November).
- Nguyen, D. P., Genc, M., Vardhana, S., Babula, O., Onderdonk, A., & Witkin, S. S. (2004). Ethnic Differences of Polymorphisms in Cytokine and Innate Immune System Genes in Pregnant Women. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 293–300. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000133486.85400>.
- Harmon, A. C., Cornelius, D. C., Amaral, L. M., Faulkner, J. L., Cunningham, M. W., Wallace, K., & Lamarca, B. (2016). The role of inflammation in the pathology of preeclampsia Preeclampsia: Hypertension During Pregnancy. *Clin Sci (Lond)*, 130(6), 409–419. <https://doi.org/10.1042/CS20150702>
- la Marca, B., Brewer, J., & Wallace, K. (2011). IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: Potential therapeutic role for magnesium sulfate? *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 3(1), 59–64. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S16320>.IL-6-induced
- Pineda, A., Verdin-Terán, S. L., Camacho, A., & Moreno-Fierros, L. (2011). Expression of Toll-like Receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 Is Increased in Placentas from Patients with Preeclampsia. *Archives of Medical Research*, 42(5), 382–391. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.08.003>
- Udenze, I., Amadi, C., Awolola, N., & Makwe, C. C. (2015). The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan African Medical Journal*, 20, 1–6. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.219.5317>
- Bouthoorn, S. H., Gaillard, R., Steegers, E. A. P., Hofman, A., Jaddoe, V. W. V., Lenthe, F. J. Van, & Raat, H. (2012). *Ethnic Differences in Blood Pressure and Hypertensive*. 198–205. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194365>
- Lockwood, C. J., Yen, C. F., Basar, M., Kayisli, U. A., Martel, M., Buhimschi, I., ... Schatz, F. (2008). Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. *American Journal of Pathology*, 172(6), 1571–1579. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070629>
- Dharma, R., Wibowo, N., & Ranata, hessyani P. T. (2010). Disfungsi endotel pada preeklampsia, 9(2), 63–69.
- Taylor, B. D., Ness, R. B., Klebanoff, M. A., Zoh, R., Bass, D., Hougaard, D. M., ... Haggerty, C. L. (2016). Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women ' s Cardiovascular Health First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.09.002>
- Yu, M., Zhang, J., Ruan, C., & Gao, P. (2019). Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Immune Imbalance Is Associated with the Development of Preeclampsia*, 1, 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015080>

- Gupta, M., & Chari, S. (2015). Predictive value of inflammatory Cytokines in preeclampsia \* Correspondence Info : *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 6(4), 334–338. <https://doi.org/10.7439/ijbar>
- Shental, O., Friger, M., & Sheiner, E. (2010). Ethnic Differences in the Monthly Variation of Preeclampsia Among Bedouin and Jewish Parturients, (1), 342–349. <https://doi.org/10.3109/10641950902968692>
- Suryadinata, R. V. (2018). Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis ( PPOK ) Effect of Free Radicals on Inflammatory Process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease ( COPD ), 317–324. <https://doi.org/10.20473/amnt.v2.i4.2018.317-324>
- Schlembach, D., Hund, M., Wolf, C., & Vatish, M. (2019). Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia : a health economics review. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.002>

