

Hipertensi Kronis Superimposed Preeklampsia dengan Impending Eklampsia dan Partial HELLP Syndrome

Dila Aulia¹, Nurul Islamy², Ade Yonata³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Obstetrik dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Hipertensi pada kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih. Preeklampsia merupakan Hipertensi onset baru (tekanan darah > 140 mmHg sistolik dan / atau > 90 mmHg diastolik) setelah 20 minggu dan proteinuria atau dengan tidak adanya proteinuria. Hipertensi kronik dengan superimposed preeklampsia merupakan penderita hipertensi kronis yang mengalami preeklampsia. Sepuluh juta wanita di seluruh dunia mengalami preeklampsia setiap tahun. Dari kasus tersebut, 7.600 wanita hamil meninggal setiap tahun akibat preeklampsia dan gangguan hipertensi terkait. Preeklampsia yang disertai tanda prodromal disebut sebagai impending eklampsia. Sindroma HELLP adalah kumpulan gejala yang mencakup hemolisis, peningkatan enzim liver, dan jumlah platelet yang kurang dari batas bawah. Metode yang digunakan adalah case report dengan analisis data primer yang diperoleh dari gejala, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 11,2 g/dL, trombosit 156.000/ μ L, laktat dehidrogenase (LDH): 687/ μ L dan pemeriksaan urin menunjukkan hasil 500 mg/dL. Ultrasonography (USG) pada tanggal 26 Oktober 2019 didapatkan janin tunggal hidup presentasi kepala, usia gestasi 26-27 minggu, berat janin 976 gram, kelainan kongenital hidrocephalus, ketuban cukup. USG pada tanggal 04/10/2019 didapatkan janin tunggal hidup presentasi kepala, usia gestasi 30 minggu, kelainan kongenital hidrocephalus, ketuban normal. Terdapat faktor resiko yang berhubungan dengan timbulnya penyakit preeklampsia pada pasien ini, yaitu riwayat hipertensi, usia lanjut, dan IMT. Pada kasus ini dipilih tatalaksana ekspektatif karena pada pasien kehamilan preterm <34 minggu.

Kata kunci: Hipertensi kronis, *impending eklampsia*, *parsial HELLP sindrom*, *superimposed preeklampsia*

Chronic Hypertension Superimposed Preeclampsia with Impending Eclampsia and Partial HELLP Syndrome

Abstract

Hypertension in pregnancy is defined as systolic blood pressure of 140 mmHg or more or diastolic blood pressure of 90 mmHg or more. Preeclampsia is a new onset hypertension (blood pressure > 140 mmHg systolic and / or > 90 mmHg diastolic) after 20 weeks and proteinuria or in the absence of proteinuria. Chronic hypertension with superimposed preeclampsia is a chronic hypertension sufferer who has preeclampsia. Ten million women worldwide experience preeclampsia every year. Of these cases, 7,600 pregnant women die each year due to preeclampsia and related hypertension disorders. Preeclampsia accompanied by prodromal sign is called impending eclampsia. HELLP syndrome is a collection of symptoms that include hemolysis, elevated liver enzymes, and platelet counts that are less than the lower limit. The method used is a case report with analysis of primary data obtained from symptoms, physical examination and laboratory examination showing hemoglobin 11.2 g / dL, platelets 156,000 / μ L, lactate dehydrogenase (LDH): 687 / μ L and urine examination showed 500 mg results / dL. Ultrasonography (USG) on 26 October 2019 obtained a single live fetal head presentation, 26-27 weeks gestation, fetal weight 976 grams, congenital hydrocephalus abnormalities, sufficient amniotic fluid. Ultrasound on 04/10/2019 found a single fetus alive head presentation, 30 weeks gestation, congenital hydrocephalus abnormalities, normal membranes. There are risk factors associated with the onset of preeclampsia in these patients, namely a history of hypertension, old age, and BMI. In this case expectative management was chosen because in patients with preterm pregnancy <34 weeks.

Keywords: Chronic hypertension, impending eclampsia, partial HELLP syndrome, superimposed preeclampsia

Korespondensi: Dila Aulia, alamat Bandar Agung Kec. Manggul Kab. Lahat Sumatera Selatan, HP 082176688277, e-mail auliadila97@gmail.com

Pendahuluan

Hipertensi pada kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik 90 mmHg

atau lebih. Tekanan darah harus meningkat pada selang waktu 4 jam sebelum diagnosis hipertensi dilakukan. Hipertensi dalam

kehamilan dapat diklasifikasikan menjadi lima yaitu, pertama preeklampsia merupakan Hipertensi onset baru (tekanan darah > 140 mmHg sistolik dan / atau > 90 mmHg diastolik) setelah 20 minggu dan proteinuria atau dengan tidak adanya proteinuria; Hipertensi onset baru setelah 20 minggu dan tanda/gejala kerusakan organ akhir. Kedua, eklampsia merupakan kejang pada wanita dengan preeklampsia. Ketiga, hipertensi kronik Hipertensi yang mendahului kehamilan atau didiagnosis sebelum 20 minggu kehamilan. Keempat, hipertensi kronik dengan *superimposed preeclampsia* merupakan penderita hipertensi kronis yang mengalami preeklampsia. Kelima, hipertensi gestasional merupakan Hipertensi setelah 20 minggu tanpa proteinuria atau tanda/gejala preeklampsia.¹

Menurut data WHO tahun 2016 terdapat 99% dari kematian maternal terjadi di negara-negara berkembang.² Gangguan hipertensi kehamilan mempengaruhi sekitar 10% ibu hamil di seluruh dunia. Di Afrika dan Asia hampir sepersepuluh dari semua kematian ibu dikaitkan dengan gangguan hipertensi pada kehamilan, sementara seperempat kematian maternal di Amerika Latin dikaitkan dengan komplikasi tersebut.³ Menurut penelitian Vata et al., pada tahun 2015, sepuluh juta wanita di seluruh dunia mengalami preeklampsia setiap tahun. Dari kasus tersebut, 7.600 wanita hamil meninggal setiap tahun akibat preeklampsia dan gangguan hipertensi terkait.⁴

Pada penderita preeklampsia dapat memberikan gejala atau tanda khas sebelum terjadinya kejang disebut tanda prodromal. Preeklampsia yang disertai tanda prodromal ini disebut sebagai *impending eclampsia* atau *imminent eclampsia*. Tanda-tanda tersebut antara lain nyeri kepala hebat, gangguan visus, muntah-muntah, nyeri epigastrium dan kenaikan progresif tekanan darah.⁵

Wanita dengan preeklampsia dapat mengembangkan sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, dan platelet rendah), yang terjadi pada 0,5% hingga 0,9% dari semua kehamilan dan pada 10% hingga 20% wanita dengan preeklampsia berat.⁶ *HELLP Syndrome* atau sindroma HELLP adalah kumpulan gejala yang mencakup hemolisis, peningkatan enzim

liver, dan jumlah platelet yang kurang dari batas bawah. HELLP biasanya berkembang secara tiba-tiba dalam kehamilan (Usia Kehamilan/UK 27-37 minggu) atau pada masa puerperium.⁷ Sindrom HELLP terjadi pada kurang dari 1% dari semua kehamilan, tetapi pada 20% kehamilan dipersulit oleh preeklampsia dengan gambaran berat. Sindrom HELLP dapat muncul saat aterm (18%), prematur (53%, termasuk 11% sebelum kehamilan 27 minggu), atau postpartum (30%). Diagnosis cukup sulit karena gejalanya mirip dengan penyakit lain. Evaluasi membutuhkan tes darah komplit dan tes transaminase hati. Wanita dengan HELPP sebaiknya diberi magnesium sulfat saat masuk rumah sakit hingga 24-48 jam setelah persalinan.⁸

Kasus

Ny. M hamil 30 minggu dengan Gravid 1 Partus 4 Abortus 0 (G5P4A0) berusia 43 tahun datang ke UGD RS Abdul Moeloek (RSAM) dirujuk oleh Puskesmas dengan keluhan nyeri kepala, muntah dan hamil dengan darah tinggi. 5 jam sebelum ke puskesmas pasien minum obat darah tinggi yang biasa diminum pasien yaitu nifedipine, satu jam setelah minum obat tersebut pasien merasakan nyeri pada kepalanya. Nyeri kepala terasa dutusuk-tusuk dan terus-menerus. Nyeri kepala disertai dengan mual, muntah sebanyak satu kali, nyeri pada uluhati (-), pandangan kabur (-), dan kejang (-). Setelah itu pasien memutuskan untuk berobat ke Puskesmas dan kemudian dirujuk ke RSAM.

Satu minggu sebelum masuk rumah sakit pasien dirawat di RSAM dengan keluhan yang sama. Pasien mempunyai penyakit tekanan darah tinggi sejak hamil anak ketiga dan berlanjut sampai sekarang. Selama tidak hamil, pasien tetap mengalami penyakit tekanan darah tinggi tetapi tidak rutin kontrol ke dokter. Riwayat keluar darah lendir dan air-air disangkal. Riwayat penyakit darah tinggi sejak 6 tahun yang lalu. Ibu kandung pasien mempunyai riwayat penyakit darah tinggi.

Riwayat *menarche* pada umur 12 tahun dengan siklus 28 hari, lamanya 7 hari, banyaknya 2-3x ganti pembalut/hari. Hari pertama haid terakhir 25 Maret 2019, dengan taksiran persalinan 2 Desember 2019. Riwayat

perkawinan 2x, menikah selama 2 tahun, dan status saat ini masih menikah. Riwayat persalinan pertama pada tahun 2002 secara normal, kedua pada tahun 2006 secara normal, ketiga pada tahun 2013 secara normal dengan penyulit hipertensi, keempat pada tahun 2017 secara normal dengan penyulit hipertensi. Riwayat pemeriksaan antenatal 1x pada usia kehamilan 25 minggu. Riwayat penggunaan kontrasepsi suntik selama 4 tahun.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan, keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis, tekanan darah 224/141 mmHg denyut nadi 79x/menit reguler, isi dan tegangan cukup, *respiratory rate* 22x/menit, suhu 36,2°C (peraxilla). Kepala-leher dalam batas normal, tenggorokan faring tidak hiperemis. Regio thorax, cor dalam batas normal. Pada auskultasi pulmo didapatkan suara nafas vesikuler di kedua lapang paru. Regio abdomen dalam batas normal. Ekstremitas superior normal, ekstremitas inferior terdapat edema pada kedua tungkai. Status neurologis: refleks fisiologis normal dan refleks patologi negatif.

Pada pemeriksaan obstetri, leopold I didapatkan tinggi fundus uteri 19 cm, teraba satu bagian besar, bulat, tidak melenting, lunak kesan bokong. Pada leopold II teraba bagian memanjang di kiri, kesan letak memanjang punggung kiri. Pada leopold III teraba satu bagian besar, bulat, melenting keras, kesan kepala. Leopold IV konvergen. Kesan kepala belum masuk pintu atas panggul (PAP), penurunan 5/5. Taksiran berat janin 1.686 gram, his negative, denyut jantung janin 147x/menit. Pemeriksaan *vaginal toucher* tidak dilakukan. Pada pemeriksaan penunjang *ultrasonography* (USG) pada tanggal 26 Oktober 2019 didapatkan janin tunggal hidup presentasi kepala, usia gestasi 26-27 minggu, berat janin 976 gram, kelainan kongenital hidrocephalus, ketuban cukup. USG pada tanggal 04/10/2019 didapatkan janin tunggal hidup presentasi kepala, usia gestasi 30 minggu, kelainan kongenital hidrocephalus, ketuban normal.

Pada pemeriksaan laboratorium menunjukkan, hemoglobin 11,2 g/dL, trombosit 156.000/ μ L, laktat dehidrogenase

(LDH): 687/ μ L dan hasil pemeriksaan urin menunjukkan hasil 500 mg/dL.

Pasien didiagnosis G5P4A0 hamil 30 minggu dengan hipertensi kronis *superimposed preeclampsia* dengan impending eklampsia dan partial HELLP sindrom janin tunggal hidup presentasi kepala dengan hidrocephalus.

Tatalaksana yang dipilih adalah ekspektatif, observasi tanda-tanda vital dan monitoring hasil laboratorium. Tatalaksana farmakologis yang diberikan berupa injeksi 4 gram MgSO₄ 40% 10 mL dilarutkan menjadi 20 mL dengan aquadest dimasukkan secara IV selama 5-8 menit (kecepatan 0,51gram/menit), dilanjutkan dengan drip 6 gram MgSO₄ 40% dalam RL 500 cc selama 6 jam (1 gram/jam) yaitu 28 tpm., diberikan juga dexametason 2x10 mg, nifedipine 4x10mg, metildopa 3x500mg. konsultasi dengan penyakit dalam dan diberikan terapi yaitu diet rendah garam (2gr/hari), dopamet 3x500 mg, adalat 2x30 mg, NAC 3x1amp.

Pembahasan

Penegakan diagnosis pasien berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari hasil anamnesis, pasien mengatakan hamil anak ke lima dengan keluhan nyeri kepala pada 5 jam SMRS yang disertai dengan mual dan muntah sebanyak 1 kali. Lalu pasien berobat ke puskesmas dan kemudian dirujuk ke RSAM. Pasien mengaku memiliki riwayat hipertensi sejak kehamilan anak ketiga dan berlanjut sampai sekarang. Selama tidak hamil pasien masih mengalami darah tinggi tetapi tidak rutin kontrol ke dokter. Pada pemeriksaan fisik ditemukan peningkatan tekanan darah yaitu 224/141 mmHg dan adanya edema pretibia. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan hemoglobin 11,2 g/dL, trombosit 156.000/ μ L, laktat dehidrogenase (LDH): 687/ μ L dan hasil pemeriksaan urin menunjukkan hasil 500 mg/dL. USG pada tanggal 04/10/2019 didapatkan janin tunggal hidup presentasi kepala, usia gestasi 30 minggu, kelainan kongenital hidrocephalus, ketuban normal.

Preeklampsia merupakan Hipertensi onset baru (tekanan darah > 140 mmHg sistolik dan / atau > 90 mmHg diastolik) setelah 20 minggu dan proteinuria. hipertensi kronik

dengan *superimposed preeclampsia* merupakan penderita hipertensi kronis yang mengalami preeklampsia.¹ Sindrom HELLP adalah kumpulan gejala yang mencakup hemolisis, peningkatan enzim liver, dan jumlah platelet yang kurang dari batas bawah.⁸ Preeklampsia yang disertai tanda prodromal disebut sebagai *impending eclampsia*. Tanda-tanda tersebut antara lain nyeri kepala hebat, gangguan visus, muntah-muntah, nyeri epigastrium dan kenaikan progresif tekanan darah.⁵

Parsial sindrom HELLP merupakan satu atau dua gejala dari trias sindrom HELLP dan tidak dianggap terpisah dari gangguan sindrom HELLP.⁹ Pada pasien ini mempunyai riwayat hipertensi sejak kehamilan anak ketiga (6 tahun yang lalu) dan menetap sampai sekarang. Walaupun tidak hamil, pasien masih mengalami hipertensi. Pasien juga memiliki keluhan nyeri kepala yang hebat dan muntah. Pada pemeriksaan penunjang pasien pasien, didapatkan peningkatan pada LDH yaitu 687/ μ L. Dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang mengarah ke hipertensi kronis *superimposed preeclampsia* + *impending eklampsia* + *partial HELLP* sindrom. Jadi diagnosis pada Ny. M sudah tepat yaitu G5P4A0 hamil 30 minggu dengan hipertensi kronis *superimposed preeclampsia* dengan *impending eklampsia* dan *partial HELLP* sindrom janin tunggal hidup presentasi kepala dengan hidrocephalus.

Faktor resiko preeklampsia antara lain riwayat hipertensi, usia lanjut, lipid darah tinggi, indeks massa tubuh (IMT), dan riwayat diabetes melitus.¹⁰ Faktor resiko yang terdapat pada pasien ini adalah riwayat hipertensi, usia lanjut dan IMT. Faktor usia berpengaruh terhadap terjadinya preeklampsia.

Pada wanita hamil usia kurang dari 20 tahun insiden > 3 kali lipat. Wanita yang lebih tua, yang dengan bertambahnya usia akan menunjukkan peningkatan kejadian hipertensi kronis, menghadapi resiko yang lebih besar untuk menderita hipertensi karena kehamilan atau *superimposed preeclampsia*. Jadi wanita yang berada pada awal atau akhir usia reproduksi, dahulu dianggap rentan.¹¹

Pasien preeklampsia lebih banyak yang mengalami obesitas dari sebelum hamil jika dibandingkan dengan yang tidak preeklampsia. Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa resiko preeklampsia meningkat 3 kali lipat pada ibu hamil dengan obesitas. Selain itu juga dijelaskan bahwa kejadian preeklampsia ringan dan berat pada usia akhir kehamilan, lebih banyak ditemukan pada wanita yang *overweight* atau obesitas.¹²

Pada pasien diberikan tatalaksana berupa ekspektatif, observasi tanda-tanda vital dan monitoring hasil laboratorium. Tatalaksana farmakologis yang diberikan berupa injeksi 4 gram MgSO₄ 40% 10 mL dilarutkan menjadi 20 mL dengan aquadest dimasukkan secara IV selama 5-8 menit (kecepatan 0,51gram/menit), dilanjutkan dengan drip 6 gram MgSO₄ 40% dalam RL 500 cc selama 6 jam (1 gram/jam) yaitu 28 tpm, diberikan juga dexametason 2x10 mg, nifedipine 4x10mg, metildopa 3x500mg. konsultasi dengan penyakit dalam dan diberikan terapi yaitu diet rendah garam (2gr/hari), dopamet 3x500 mg, adalat 2x30 mg, NAC 3x1amp.

Manajemen ekspektatif yang direkomendasikan pada pasien dengan preeklampsia berat dengan usia kehamilan <34 minggu, asalkan kondisi ibu dan janin stabil mengingat prognosis yang buruk dan kematian perinatal terkait dengan bayi premature.

Manajemen ekspektatif pada hipertensi kronik superimposed preeclampsia dan atau penyakit ginjal sama-sama direkomendasikan pada pasien dengan preeklampsia berat pada usia kehamilan <34 minggu dari sudut pandang mencegah komplikasi karena bayi premature.¹³

Pemberian tatalaksana injeksi 4 gram MgSO₄ 40% 10 mL dilarutkan menjadi 20 mL dengan aquadest dimasukkan secara IV selama 5-8 menit (kecepatan 0,51gram/menit), dilanjutkan dengan drip 6 gram MgSO₄ 40% dalam RL 500 cc selama 6 jam (1 gram/jam) yaitu 28 tpm. Pemberian MgSO₄ berfungsi sebagai antikejang pada pasien dengan preeklampsia. Penggunaan MgSO diindikasikan untuk perlindungan otak pada wanita dengan PE berat.

Berbagai teori menjelaskan mekanisme aksi MgSO₄ dalam pencegahan kejang, termasuk blokade neuromuskuler perifer,

stabilisasi membran, aktivitas blokir reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), vasodilatasi otak, dan aksi pemblokiran saluran kalsium.¹⁴

Pemberian kortikosteroid dalam penanganan sindrom HELLP. Mereka yang menerima steroid menunjukkan peningkatan jumlah trombosit yang jauh lebih besar yang lebih besar bagi mereka yang menerima deksametason daripada mereka yang menerima betametason. Sampai saat ini tidak cukup bukti manfaat dalam hal hasil klinis substantif untuk mendukung penggunaan steroid secara rutin untuk pengelolaan HELLP.¹⁵

Antihipertensi lini pertama untuk ibu hamil adalah Beta-blockers, thiazide, dan calcium canal blockers (CCBs). CCBs menghambat masuknya ion kalsium ke otot polos pembuluh darah, menghasilkan vasodilatasi arteri; nifedipine bekerja terutama pada pembuluh darah.¹⁶ Penggunaan nifedipine > 60 mg meningkatkan risiko kejadian tidak diinginkan yang berkaitan dengan peningkatan kesakitan seperti *tachycardia* dan hipotensi.¹⁷ Methyldopa adalah agonis reseptor α_2 -adrenergik yang bekerja sentral. Ini menghambat vasokonstriksi melalui mekanisme sentral dengan mengurangi pelepasan katekolamin [28]. Ini mengurangi aliran simpatis sentral, mengurangi resistensi vaskular sistemik tanpa mengurangi curah jantung.¹⁶

Simpulan

Pasien didiagnosis G5P4A0 hamil 30 minggu dengan hipertensi kronis *superimposed preeclampsia* dengan impending eklampsia dan partial HELLP sindrom janin tunggal hidup presentasi kepala dengan hydrocephalus. Dipilih tatalaksana ekspektatif karena pada pasien kehamilan preterm <34 minggu.

Daftar Pustaka

1. Borhart. Emergency Department Management of Obstetric Complications. Washington DC: Springer International Publishing; 2017.
2. WHO. Maternal Mortality; 2016.
3. WHO. Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia; 2011.
4. Vata PK, Chauhan NM, Nallathambi A, Hussein F. Assessment of Prevalence of Preeclampsia from Dilla Region of Ethiopia. BMC Research; 2015
5. Quan LM, Qui-Lian X, Gen-Qin Z, Lin-Lin W, Heng X. An Analysis of The Risk Factors of Preeclampsia and Prediction Based On Combined Biochemical Indexes. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2018; 34:109-112.
6. Prawirohardjo S. Ilmu Kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2016.
7. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic Aspects of Preeclampsia and the HELLP Syndrome. Journal of Pregnancy; 2014.
8. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T, Dkk. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. Hypertension in pregnancy. 2015; 34:291-306.
9. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorder of pregnancy. American Family Physicians. 2016;93: 121-7.
10. Nakakita B, Ueda A, Chigusa Y, Mogami H, Mandai M, Kondoh E. Modified Mississippi Protocol for HELLP/Partial HELLP Syndrome Occuring in the Periviable Period: A Report of Three Cases. Hypertension Research in Pregnancy; 2019.
11. Quan LM, Xu QL, Zhang GQ, Wu LL, Xu H. An Analysis of The Risk Factors of Preeclampsia and Prediction Based On Combined Biochemical Indexes. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences; 2018.
12. Imron R, Nora ITN. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklampsia dan Eklampsia Pada Ibu Bersalin. 2014; 10(1).
13. Andriani C, Nur IL, Bobby IU. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Preeklampsia di RSUP DR. M. Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas; 2013.
14. Hoshino A, Obata S, Tochio A, Seki K, Miyagi E, Aoki S. Efficacy of Expectant Management of Severe Preeclampsia and Preeclampsia Superimposed on Chronic

- Hypertension Before 34 Weeks Gestation. *Pregnancy Hypertension*. 2019;15:177-180.
14. Oliveira CA, Sa RAM, Zamprogno KV, Matta FG, Araujo FDV. Magnesium Sulfate and Ophthalmic Artery Doppler Velocimetry in Patients with Severe Preeclampsia: A Case Series. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11:326.
 15. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) Syndrome in Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014.
 16. Brown CM, Garovic VD. Drug Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Drugs*; 2015.
 17. Khan K, Zamora J, Lamont RF. Safety Concerns for the Use of Calcium Channel Blockers in Pregnancy for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour and Hypertension: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010; 23(9):1030-8.