

Pengaruh Penggunaan Fenilpropanolamin (PPA) Terhadap Preeklampsia

Effect of Phenylpropanolamine (PPA) Used To Preeclampsia

Dita Maria Virginia¹, Djaswadi Dasuki², Tunjung Wibowo³

1. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta
2. Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
3. Bagian Anak, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Korespondensi: Dita Maria Virginia (dita.virginia@gmail.com)
Universitas Sanata Dharma, Kampus III, Paingan, Maguwoharjo, Depok, Sleman, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Preeklampsia merupakan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas wanita di dunia. Kondisi maternal seperti influenza menyebabkan ibu hamil mengkonsumsi dekongestan untuk mengurangi gejala flu. Fenilpropanolamin (PPA) merupakan dekongestan yang banyak digunakan di Indonesia dan termasuk obat *over the counter* (OTC) yang dapat menimbulkan vasokonstriksi. Hal itu dapat menimbulkan konstriksi pada vaskuler uterus dan hipoksia plasenta sehingga memungkinkan timbulnya preeklampsia.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan penggunaan PPA selama masa kehamilan terhadap terjadinya preeklampsia.

Metode: Rancangan *matched case-control* dengan jumlah maternal pada kelompok kasus dan kontrol sebesar 68 maternal yang melahirkan antara bulan November 2013 sampai Februari 2013. Data diperoleh dari rekam medis, catatan keperawatan, dan kuesioner lalu dianalisis menggunakan *McNemar*, dan regresi logistik kondisional untuk menghitung *odds ratio* (OR) dan 95% *confidence intervals* (CI) dari faktor risiko yang berpotensi terkait dengan preeklampsia.

Hasil: Maternal yang menggunakan fenilpropanolamin (PPA) >25 mg sehari memiliki risiko 5,28 kali lebih besar ($p=0,05$) mengalami preeklampsia daripada maternal yang mengkonsumsi dosis <12,5 mg per hari. Hasil analisis bivariat dilanjutkan dengan multivariat menunjukkan frekuensi, durasi, dan trimester penggunaan PPA tidak menunjukkan hubungan dengan preeklampsia.

Kesimpulan: Fenilpropanolamin (PPA) lebih banyak digunakan selama kehamilan pada ibu hamil yang mengalami preeklampsia daripada ibu hamil yang tidak mengalami preeklampsia.

Kata kunci: Preeklampsia, fenilpropanolamin, faktor risiko.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia causes high morbidity and mortality among maternal in a worldwide. Maternal condition likes influenza make them to consume decongestant to relief their flu. Phenylpropanolamine (PPA) is decongestant which widely used in Indonesia and include over the counter (OTC) medicine. PPA is a sympathomimetic agent. Somehow, it can constricts uterine blood vessels and makes hypoxia in placental areas then it's possible to get preeclampsia.

Objectives: To examine the association between the PPA used during pregnancy and preeclampsia.

Method: A matched case-control study of 68 maternal with an equal number of preeclampsia and non-preeclampsia was conducted among women who delivered infants between November 2013 and February 2013. Data were obtained from medical report and questionnaire and analyzed using McNemar, and conditional logistic regression to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) of potential risk factors associated with preeclampsia.

Result: Maternal who used PPA > 25 mg a day get preeclampsia/eclampsia 5,28 greater than maternal who consume PPA <12,5 mg a day ($p=0,05$). Bivariate analysis then multivariate result showed no correlation between frequency, duration, and trimester of PPA used with preeclampsia.

Conclusion: The used of phenylpropanolamine (PPA) during pregnancy is greater on maternals who get preeclampsia than maternals who do not get preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, phenylpropanolamine, risk factors.

Pendahuluan

Indonesia memiliki angka *Maternal Mortality Ratio* (MMR) yang cukup tinggi. 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, data Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2007 menunjukkan bahwa AKI sebesar 228 per 100.000 kelahiran hidup. Preeklampsia menyumbang 12% terjadinya kematian maternal dan hasil penelitian juga menunjukkan bahwa 5-7% kehamilan akan mengalami preeklampsia (1,2,3,4).

Kondisi preeklampsia sendiri merupakan suatu kondisi yang masih belum dapat dipastikan patofisiologinya. Preeklampsia merupakan kelainan vasokonstriksi pada masa kehamilan. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa preeklampsia terkait dengan peningkatan aktivitas simpatis yang lebih besar daripada maternal normotensif (5, 6, 7, 8, 9).

Lebih dari 90% maternal menggunakan obat baik obat bebas maupun resep pada saat hamil (10). 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 (11).

Obat flu yang beredar di pasaran umumnya mengandung beberapa zat aktif seperti dekongestan, antihistamin, serta terkadang dilengkapi dengan antipiretik, ekspektoran, dan antitusif. Dekongestan oral umumnya mengandung oleh fenilpropanolamin (PPA) atau pseudoefedrin. Mekanisme kerja dekongestan menghasilkan vasokonstriksi pembuluh darah (12, 13). Farmakokinetik PPA juga akan berubah terkait dengan perubahan fisiologi maternal. Perubahan yang paling signifikan terjadi pada absorpsi dan distribusi sebagai akibat peningkatan progesteron selama masa kehamilan. (14).

Preeklampsia merupakan penyakit yang belum diketahui penyebabnya secara pasti sehingga pengobatan dan upaya pencegahannya menjadi lebih sulit. Kondisi ini juga dapat mengancam keselamatan maternal dan janin.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *matched case control*. Hal yang ditilik meliputi penggunaan fenilpropanolamin (PPA) pada masa kehamilan (variable bebas), kejadian preeklampsia (variable tergantung), dan *Body Mass Index* (BMI) serta riwayat keluarga (variable tergantung).

Pengambilan kasus dilakukan pada pasien yang sedang menjalani perawatan di Instalasi Maternal Perinatal RS X. Subjek penelitian adalah semua ibu hamil yang sedang menjalani perawatan di IMP RS X pada saat penelitian dimulai (bulan November 2012) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi kelompok kasus yaitu tegak diagnosis utama preeklampsia dan kelompok kontrol yaitu tanpa diagnosis preeklampsia. Kriteria eksklusi yaitu komplikasi hipertensi selain preeklampsia pada kehamilan, pasien *diabetes mellitus*, penyakit ginjal, rekam medis tidak lengkap, dan pasien/keluarga pasien tidak dapat diwawancarai.

Besar sampel diambil dengan menggunakan rumus sampel pada studi kasus kontrol yang berpasangan dan diperoleh 34 orang untuk kelompok kasus dan 34 untuk kontrol. Jumlah seluruh sampel seluruhnya 68 orang. Instrumen untuk mengumpulkan data yaitu rekam medis, catatan keperawatan, dan kuesioner. Pertanyaan mengenai riwayat penggunaan PPA dinilai oleh apoteker (*professional judgement*). Penelitian ini menggunakan *inform consent* dengan pemantauan dari komisi etik. Analisis data hasil penelitian dilakukan dengan analisis univariat secara deskriptif, analisis bivariat dengan *confidence interval* (CI) 95% menggunakan adalah *McNemar*, dan analisis multivariat dengan regresi logistik kondisional.

Hasil dan Pembahasan

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini berjumlah 68 orang maternal terdiri dari 34 subjek penelitian yang menderita preeklampsia sebagai kasus dan 34 subjek penelitian yang tidak menderita preeklampsia sebagai kontrol.

Karakteristik subjek penelitian yang dianalisis pada penelitian ini (Tabel 1) digambarkan berdasarkan penegakan diagnosis preeklampsia, penggunaan fenilpropanolamin selama masa kehamilan ini (dosis per hari, frekuensi, durasi, dan trimester penggunaan), umur, dan tingkat obesitas (BMI).

Variabel bebas berupa penggunaan fenilpropanolamin (PPA) akan dibedakan menjadi dosis PPA/hari, frekuensi, durasi/lama penggunaan, dan trimester saat PPA dikonsumsi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik pada kelompok kasus maupun kontrol, proporsi penggunaan PPA lebih besar pada dosis < 12,5 mg/hari, yaitu sebanyak 20 orang (58,8%) pada kelompok kasus dan sebanyak 31 orang (91,2%). Frekuensi yang meminum PPA juga menunjukkan bahwa pada kedua kelompok penggunaan PPA 0-1 kali sehari lebih banyak daripada penggunaan PPA ≥ 1 kali sehari. Durasi/lama penggunaan PPA selama 0-1 hari memiliki presentase lebih besar pada kelompok kasus dan kontrol. Trimester saat maternal mengkonsumsi PPA pada trimester 1 mempunyai proporsi paling besar baik pada kelompok kasus maupun kontrol.

Pada kelompok kasus proporsi BMI ≥ 24 kg/m² lebih besar daripada <24 kg/m² dan sebaliknya pada kelompok kontrol. Pada kelompok kasus maupun pada kontrol proporsi terbesar pada ibu yang tidak memiliki riwayat keluarga preeklampsia. Pada kelompok kasus sebanyak 23 orang (67,6) dan pada kontrol sebanyak 34 orang (100%).

2. Analisis Bivariat dan Multivariat

Hasil analisis statistik dengan *McNemar* (Tabel 2) menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara dosis PPA dalam sehari dengan kejadian preeklampsia yang dapat dilihat dari nilai $p = 0,005$ dan $OR = 6,5$ (95% $CI=1,47 - 59,33$). Hal ini dapat diinterpretasikan bahwa dosis PPA sebesar $\geq 12,5$ mg/ hari berpeluang 6,5 kali lebih besar pada kondisi preeklampsia dibandingkan dosis <12,5 mg/hari. Hasil multivariat (Tabel 3) juga menunjukkan bahwa dosis PPA per hari menunjukkan adanya hubungan yang tetap bermakna dengan risiko timbulnya preeklampsia setelah mempertimbangkan variabel trimester penggunaan PPA, dengan nilai $OR=5,74$ ($CI_{95\%}=1,21 - 27,15$).

Penelitian farmakokinetik PPA pada arteri tikus menunjukkan hasil bahwa PPA menyebabkan vasokonstriksi maksimum 13% - 60% dan dengan ED_{50} melebihi konsentrasi 10^{-4} M (16). Penelitian lain menyebutkan untuk menghasilkan respon vasokonstriksi pada pembuluh arteri ekor tikus dibutuhkan konsentrasi PPA sebesar 10^{-7} sampai 10^{-3} M (13). Penelitian mengenai berapa dosis tepat PPA untuk dapat menyebabkan vasokonstriksi pada manusia masih belum dilakukan.

Hasil bivariat menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi penggunaan PPA terhadap preeklampsia ($p=0,035$) dengan nilai OR sebesar 4,5 ($CI_{95\%} = 1,11 - 18,19$) dan memiliki arti maternal yang mengkonsumsi PPA > 1 kali sehari memiliki risiko 4,5 lebih besar untuk mengalami preeklampsia dibandingkan konsumsi 0-1 kali sehari. Hasil

analisis multivariabel pada Tabel 3 justru menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara dosis PPA per hari dan frekuensi dengan kejadian preeklampsia dengan nilai OR = 0,90 (CI95% = 0,06 - 12,58).

Hal tersebut berhubungan dengan farmakokinetik PPA. Hasil penelitian farmakokinetik (15) menyebutkan waktu paruh ($t_{1/2}$) PPA sebesar 3-4 jam. Waktu paruh yang singkat ini menjelaskan mengapa maternal yang menggunakan PPA > 1 kali sehari berisiko lebih tinggi. Penggunaan > 1 kali sehari dapat diartikan sebelum konsentrasi puncak (C_{max}) obat turun akan segera disusul pemberian obat pada dosis berikutnya sehingga PPA dapat berada pada jendela terapeutik lebih lama dan mampu memberikan paparan lebih lama untuk menimbulkan vasokonstriksi yang lebih optimal.

Durasi penggunaan PPA menunjukkan hubungan tidak bermakna secara statistik terhadap timbulnya preeklampsia ($p > 0,05$) dengan OR sebesar 1,05 (CI95% = 0,16 - 19,60) melalui analisis bivariabel (Tabel 2). Hal ini dapat dikaitkan dengan farmakokinetika dari PPA pula, PPA memiliki waktu 24 jam untuk dikeluarkan dari dalam tubuh dan artinya setelah 24 jam tidak terdapat PPA di dalam tubuh (15). Pengertian tersebut dapat dijelaskan bahwa kecil risiko untuk terjadi akumulasi PPA dalam tubuh yang berarti juga tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara durasi penggunaan 0-1 hari dan > 1 hari dengan timbulnya preeklampsia.

Hasil dari penelitian ini menyebutkan bahwa penggunaan PPA pada trimester pertama tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik $p = 0,11$ (Tabel 2). Hubungan tersebut memiliki OR = 0,4 (95%CI = 0,09 - 1,39) sehingga dapat diartikan bahwa konsumsi PPA pada trimester pertama tidak berisiko menimbulkan preeklampsia. Hasil analisis multivariabel pada model 3 juga memperlihatkan bahwa penggunaan PPA pada trimester pertama tidak berhubungan dengan peningkatan risiko preeklampsia.

Pada awal trimester pertama akan terjadi pembentukan plasenta dimana juga disertai penurunan resistensi vaskuler sistemik (16). Apabila pada fase ini terdapat paparan PPA maka dapat dimungkinkan terjadinya ketidaksempurnaan dalam pembentukan plasenta. Hal ini karena adanya pengaruh PPA yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pada saat proses pembentukan plasenta. Vasokonstriksi yang terjadi dapat menyebabkan hipoksia dan pelepasan agen-agen antiangiogenik serta penurunan angiogenik sehingga akan menimbulkan disfungsi endotel dimana nantinya akan terjadi vasokonstriksi lanjutan dan dimungkinkan timbulnya preeklampsia (17, 18).

Pada awal kehamilan juga terjadi perubahan fisiologi maternal seperti peningkatan progesteron yang akan mengurangi motilitas intestinal sehingga akan berpengaruh pada absorpsi obat dan akan terjadi peningkatan T_{max} (14). Perubahan tersebut akan menciptakan peningkatan interaksi PPA dengan α -adrenergik sehingga akibatnya semakin besar pula kemungkinan terjadinya peningkatan aktivitas saraf simpatis dan vasokonstriksi yang akan memperbesar risiko terjadinya preeklampsia (19).

Hubungan antara BMI dengan preeklampsia tidak bermakna statistik ($p = 0,64$). Hasil tersebut juga tidak menunjukkan adanya hubungan secara praktis yang terlihat dengan nilai $OR=1,25$ ($95\%CI= 0,44 - 3,64$). Penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara BMI dengan kejadian preeklampsia dengan nilai $p = 0,56$. Tidak ada perbedaan risiko kejadian preeklampsia antara maternal dengan kondisi obesitas maupun dengan BMI normal (20). Penelitian lain menunjukkan bahwa BMI dengan nilai 26 memiliki risiko 2 kali lebih besar dibandingkan BMI dengan nilai 21 ($OR=2,1$ dengan $CI95\%= 1,4 - 3,4$) dan BMI senilai 31 memiliki risiko hampir 3 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia dengan nilai $OR = 2,9$ ($CI95\% = 1,6 - 5,3$) (21).

Tingginya BMI dihubungkan dengan kecenderungan genetik untuk mengalami peningkatan faktor-faktor inflamasi. Peningkatan faktor inflamasi merupakan salah satu postulat terjadinya preeklampsia. Adapula yang menyebutkan bahwa kemungkinan obesitas menjadi salah satu variabel yang dapat menimbulkan preeklampsia karena berpengaruh pada fenotip dengan indikator adanya gangguan perfusi plasenta (20).

Penelitian ini memiliki kelemahan dalam penggalan informasi (*recall bias*) dimana ibu hamil sulit untuk memastikan obat apa saja yang diminum selama masa kehamilan dan pada trimester berapa. Beberapa cara dilakukan untuk meminimalisir bias yang terjadi seperti adanya contoh obat saat wawancara berlangsung, melihat catatan antenatal, serta mengasosiasikan trimester dengan awal bulan kehamilan, tengah atau akhir kehamilan.

Kesimpulan dan Saran

A. Kesimpulan

Fenilpropanolamin (PPA) lebih banyak digunakan selama kehamilan pada ibu hamil yang mengalami preeklampsia daripada ibu hamil yang tidak mengalami preeklampsia di RS X.

B. Saran

1. Ibu hamil perlu hati-hati dalam mengkonsumsi obat-obatan untuk mencegah terjadinya preeklampsia dimana obat sebaiknya diperoleh dari tenaga kesehatan yang berkompentensi dalam bidangnya.
2. Perlu adanya penelitian lanjutan mengenai pengaruh penggunaan fenilpropanolamin terhadap preeklampsia terkait ketepatan dosis yang dapat menimbulkan vasokonstriksi (in vitro).

Daftar Pustaka

- (1) Sauvarin J. Maternal and Neonatal Health in East and South-East Asia. UNFPA Bangkok 2006 : 1, 3,4.
- (2) Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2007. Departemen Kesehatan RI. Jakarta 2007 : 4-5.
- (3) Lamminpa R, Julkunen KV, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on

- primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12 (47) : 333-337.
- (4) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *William Obstetrics* 23rd ed. Mc Graw Hill Medical. USA. 2010 : 107-123.
 - (5) Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-135.
 - (6) Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia-A state of sympathetic overactivity. *New Eng. J. Med.* 1996; 335 : 1480-1485.
 - (7) Greenwood JP, Scoot EM, Stoker JB, Walker JJ, David ASG, Mary. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001 ; 104 : 2200-2204.
 - (8) Fischer T, Schobel HP, Frank H, Andreae M, Schneider KTM, Heuszer K. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia. *European J. of Clinical Investigation* 2004; 34 : 443-448.
 - (9) Idris I, Yusuf I, Sinrang W, dan Batmomolin A. Incidence of preeclampsia and low birth weight in sympathetic hyperactivity pregnant women. *J. Med. Nus.* 2004; 25 : 121-124.
 - (10) Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. *Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas.* Departemen Kesehatan. Jakarta 2006 : 27-29.
 - (11) Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 49 : 98-101.
 - (12) Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, McLeod RL, Varty L, Jia Y, Hey JA. Mechanism of decongestant activity of α_2 -adrenoreceptor agonist. *Science Direct Ltd.* 2008; 21 : 449-454.
 - (13) Flavahan NA. Fenilpropanolamin constricts mouse and human blood vessels by preferentially activating α_2 -adrenoreseptor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; 313 (1): 432-439.
 - (14) Dawez M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001;15(6): 819-826.
 - (15) McEvoy GK. Phenylpropanolamine. *American Hospital Formulary Service-Drug Information* 1998. American Society of Health-System Pharmacists Inc. Bethesda 1998 : 1062, 1063.
 - (16) Blackburn ST. *Maternal Fetal Neonatal Physiology: A Clinical Prospective* chapter 3. Saunders Elsevier. Missouri 2007 : 75-77.
 - (17) Kallen BA, Olausson PO. Use of oral decongestant during pregnancy and delivery outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194(2) : 480-5.
 - (18) Brosens LA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Ann.* 1972; 1 : 177-191.
 - (19) Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for preeclampsia in nulliparous and parous women: the

- Jerusalem perinatal study. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 2006; 19(1) : 59-68.
- (20) Anderson NH, McCowan LM, Chan EH, Taylor RS, Steward AW, Dekker GA, North RA. The impact of maternal body mass index on the phenotype of preeclampsia: a prospective cohort study. *British Journal of Obstetric Gynecology* 2012; 119 (5) : 589-595.
- (21) Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia with increasing body mass index. *Annals of Epidemiology* 2005; 15 : 472-482.

Tabel 1. Distribusi frekuensi variabel penelitian

Variabel	Kasus	Kontrol	Total
	(preeklampsia/ eklampsia)	(tidak preeklampsia)	
	n(%) [mean±SD]	n(%) [mean±SD]	n(%)
Dosis PPA/hari			
• < 12,5 mg	20(58,8)	31(91,2)	51(75)
• ≥ 12,5 mg	14(41,2)	3(8,8)	17(25)
	[12,7±18,8]	[4,3±16,28]	
Frekuensi PPA			
• 0-1kali sehari	25(73,5)	32(94,1)	57(83,8)
• >1 kali sehari	9(26,5)	2(5,9)	11(16,2)
	[0,82±1,14]	[0,21±0,73]	
Durasi PPA			
• 0-1 hari	31(91,2)	32(94,1)	63(92,7)
• >1 hari	3(8,8)	2(5,9)	5(7,4)
	[0,56±0,86]	[0,18±0,52]	
Trimester penggunaan PPA			
• 1	23(67,6)	29(85,3)	52(76,5)
• 2 dan 3	11(32,4)	5(14,7)	16(23,5)
BMI			
• < 24 kg/m ²	16(47,1)	18(52,9)	34(50)
• ≥ 24 kg/m ²	18(52,9)	16(47,1)	34(50)
Riwayat keluarga			
• Ya	11(32,4)	0 (0)	13(19,1)
• Tidak	23(67,6)	34 (100)	55(80,9)

Tabel 2. Analisis *McNemar* penyetaraan dosis PPA per hari, frekuensi, dan durasi (variabel bebas) terhadap kejadian preeklampsia (variabel terikat)

(Kasus) Dosis PPA/hari	(Kontrol) Dosis PPA/hari		% Diskor Dan	x²	P	OR	95%CI
	≥12,5 mg	<12,5 mg					
- ≥12,5 mg	1	13	44,1	8,07	0,005	6,5	1,47 – 59,33
- <12,5 mg	2	18					

(Kasus) Frekuensi	(kontrol) Frekuensi		% Diskor dan	x²	P	OR	95%CI
	>1 kali/hari	0-1 kali/hari					
- >1 kali/hari	0	9	32,4	4,45	0,035	4,5	1,11 – 18,19
- 0-1 kali/hari	2	23					

(kasus) Durasi	(kontrol) Durasi		% Diskor dan	x²	P	OR	95%CI
	>1 hari	0-1 hari					
- >1 hari	0	3	14,7	0,2	0,65	1,5	0,17 – 17,96
- 0-1 hari	2	29					

(kasus) Trimester	(kontrol) Trimester		% Diskor dan	x²	P	OR	95%CI
	1	2 dan 3					
- 1	19	4	41,2	2,57	0,11	0,4	0,09 – 1,39
- 2 dan 3	10	1					

(Kasus) BMI	(Kontrol) BMI		% Diskor dan	x²	P	OR	95%CI
	≥24 kg/m²	<24 kg/m²					
- ≥24kg/m ²	8	10	52,9	0,22	0,64	1,25	0,44 – 3,64
- <24kg/m ²	8	8					

Keterangan:

n = jumlah maternal

x² = *Chi-square*

CI95% = *Confidence interval* 95%

p = p value

OR = *Odd Ratio*

PPA = *fenilpropanolamin*

Tabel 3. Analisis regresi logistik kondisional terhadap dosis fenilpropanolamin per hari, frekuensi, dan trimester penggunaannya berdasarkan nilai OR dan CI95%

Variabel	Model			
	1	2	3	4
	OR(CI95%)	OR(CI95%)	OR(CI95%)	OR(CI95%)
Dosis PPA/hari				
• < 12,5 mg	6,5* (1,47 – 28,80)	7,82 (0,76 – 80,44)	5,74* (1,21 – 27,15)	6,91 (0,64 – 74,15)
• ≥ 12,5 mg	1	1	1	1
Frekuensi PPA				
• 0-1 kali sehari		0,76 (0,06 – 9,55)		0,76 (0,06 – 9,57)
• >1 kali sehari		1		1
Trimester penggunaan PPA				
• 1			0,72 (0,20 – 2,58)	0,71 (0,20 – 2,58)
• 2 dan 3			1	1
R²(%)	0,19	0,19	0,20	0,19
-2 Log likelihood	19,06	19,04	18,93	18,90
N	68	68	68	68

N = jumlah maternal

OR = *Odd Ratio*

CI95% = Confidence Interval 95%

R² = koefisien determinasi

* = signifikansi

PPA = fenilpropanolamin