

TESIS

**PERAN INSTRUMEN *FETAL MEDICINE FOUNDATION*
(FMF) SEBAGAI SKRINING PREEKLAMSI:
SEBUAH STUDI KOHORT**



Oleh :

**dr. Murwani Emasrissa Latifah
04052722125007**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

2024

TESIS

PERAN INSTRUMEN *FETAL MEDICINE FOUNDATION* (FMF) SEBAGAI SKRINING PREEKLAMSI: SEBUAH STUDI KOHORT

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi



Oleh :

dr. Murwani Emasrissa Latifah
04052722125007

PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024

HALAMAN PENGESAHAN

**PERAN INSTRUMEN *FETAL MEDICINE FOUNDATION* (FMF)
SEBAGAI SKRINING PREEKLAMSI:
SEBUAH STUDI KOHORT**

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Oleh :

**dr. Murwani Emasrissa Latifah
04052722125007**

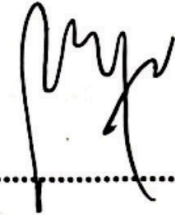
Palembang, April 2024

Disetujui oleh :
Pembimbing I



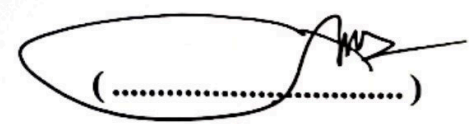
Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp. KEm, MARS (.....)
NIP. 197002271 999031 004

Pembimbing II



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm (.....)
NIP. 19790222 200912 2 001

Pembimbing III



dr. Erial Bahar, MSc
NIP. 19600915 198903 1005

Mengetahui,

**Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**



dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, S.H, MARS
NIP. 19681018 199603 1002

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “**Peran Instrumen *Fetal Medicine Foundation (FMF)* Sebagai Skrining Preeklamsi: Sebuah Studi Kohort**”. telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal April 2024

Palembang, April 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

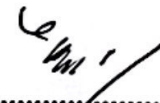
Ketua

1. dr. Putri Mirani, SpOG, Subsp. KFM
NIP. 19780307 200912 2002


(.....)

Sekretaris

2. Dr. dr. Ferry Yusrizal, SpOG, Subsp. Obginsos, M.Kes
NIP. 19600211 198710 1001

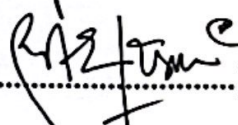

(.....)

Anggota

3. dr. Rizal Sanif, SpOG, Subsp. Onk, MARS, Ph.D
NIP. 19621005 198903 1006


(.....)

4. dr. Ratih Krisna, SpOG, Subsp. Urogin Re
NIP. 19730627 200212 2002


(.....)

5. Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, SpOG, Subsp. F.E.R
NIP. 19591227 198710 1001


(.....)

Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, S.H, MARS
NIP. 19681018 199603 1002

Koordinator Program Studi
Pendidikan Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Universitas Sriwijaya



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm
NIP. 19630619 198903 1 002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Murwani Emasrissa Latifah

NIM : 04052722125007

Judul : Peran Instrumen *Fetal Medicine Foundation* (FMF) Sebagai Skrining Preeklamsi: Sebuah Studi Kohort

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 29 April 2024



dr. Murwani Emasrissa Latifah

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِاللَّهِ بِسْمِ اللَّهِ تَوَكَّلْتُ عَلَى اللَّهِ وَلَا حَوْلَ وَلَا قُوَّةَ إِلَّا بِاللَّهِ

“Dengan nama Allah, aku bertawakal kepada Allah. Tidak ada daya dan kekuatan kecuali dengan (pertolongan) Allah”
(H.R. Abu Daud no.5094 dan Tirmidzi no. 3426)

Untuk suamiku yang bersama berjuang, bertahan, dan saling menguatkan.

Untuk orang tua dan adik-adikku yang selalu memberi dukungan dan doa kepada Allah SWT.

Terima kasih.

KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadiran Allah SWT atas berkat rahmat, hidayah dan kasih sayang Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Peran Instrumen *Fetal Medicine Foundation* (FMF) Sebagai Skrining Preeklamsi: Sebuah Studi Kohort”. Tidak lupa shalawat serta salam kehadiran Rasulullah Muhammad SAW yang menjadi lentera di hati manusia dari zaman kebodohan menuju zaman terang benderang penuh dengan ilmu pengetahuan.

Penulis menyadari kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Jika ada kesalahan dan kekurangan dalam tesis ini kiranya dapat dimaklumi dan kepada Allah SWT penulis mohon ampun. Dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada :

1. Yang terhormat Bapak Rektor Universitas Sriwijaya dan Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
2. Yang terhormat Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya dan Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi baik sarana dan prasarana di Rumah Sakit selama penulis menempuh pendidikan.
3. Yang terhormat Bapak Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.O.G, Subsp.Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, Bapak dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, S.H, MARS selaku Ketua Bagian Obstetri

dan Ginekologi dan Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (PPDS-I) yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.

4. Yang terhormat Bapak Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. FER selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi 2021-2023, Bapak Dr. dr. Ferry Yusrizal, Sp.O.G, Subsp.Obginsos, M.Kes selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi 2021-2023 dan dr. A. Abadi, Sp.O.G, Subsp. FER 2021-2023 selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (PPDS-I) yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
5. Yang terhormat kepada para Guru dan Guru Besar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yaitu : dr. Wim T. Pangemanan, Sp.O.G, Subsp.K.Fm, Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, Sp.O.G. Subsp.K.Fm, M.Sc.Ed, dan Prof. dr. Syakroni Daud Rusydi, Sp.O.G, Subsp.Obginsos yang telah berdedikasi mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu kepada penulis.
6. Yang terhormat para pembimbing Tesis ini, yaitu : Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp. KFm, MARS (Pembimbing I), Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp.K.Fm (Pembimbing II), dan dr. Erial Bahar, MSc (Pembimbing III) yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah Tesis.
7. Yang terhormat dr. Putri Mirani, Sp.O.G, Subsp.K.Fm, selaku koordinator penelitian dan kepada tim penguji tesis, yang telah memberikan masukan dan koreksi kepada penulis.
8. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.

9. Kepada teman sejawat residen, dokter muda, paramedis, bidan serta seluruh karyawan dan karyawan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kerjasama dan bantuannya penulis ucapkan banyak terimakasih.
10. Kepada orang tua penulis, Ayah Ir. H. Ridho Yahya, M.M dan Ibu Hj. Ir. Suryanti Ngesti Rahayu yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, membimbing, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar. Juga kepada kedua mertua, Ayah H. Syamsu Anwar, S.SOS, M.M dan Ibu dr. Hj. Lisna Dewi atas dukungan dan doanya.
11. Kepada Suamiku tercinta, dr. Mughan Sukardo, Sp.OG terimakasih atas kesabaran, keikhlasan, nasehat, dukungan, kasih dan sayang yang engkau berikan selama pendidikan ini.
12. Kepada Adikku tersayang dr. Nurlaili Maya Ramadhanty, MARS dan Muhammad Kudrat Takwallah terimakasih banyak atas bantuan, semangat, dan doanya.
13. Kepada teman-teman seperjuangan dr. Maya Chandra D, dr. Ayu Lestari, dr. Heldasari, dr. Anne Gustriwati, dr. Anne Larasati, dr. Asoly Giovano, dr. Tegar Dwi P, dr. Arief Rachman, dr. Yuda Luthfiadi, dr. Singgih Reffian, dr. Arpian Herponi, dr. Bobby Rianto dan dr. Satria Erlangga penulis ucapkan banyak terimakasih atas bantuan dan waktunya selama ini.
14. Kepada seluruh kerabat dan teman-teman lain yang tidak dapat penulis tuliskan satu persatu, yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan selama Pendidikan sebagai PPPDS Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya penulis ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya.

Empat tahun bukanlah waktu yang sebentar dan bukan pula waktu yang terlalu lama. Hanya syukur yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati. Dan akhirnya penulis berharap semoga Tesis ini bermanfaat dan di ridhoi oleh Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Palembang, April 2024

dr. Murwani Emasrissa Latifah

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASITUGAS

AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Murwani Emasrissa Latifah
NIM : 004052722125007
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi
Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak **Bebas Royalti Noneklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Peran Instrumen *Fetal Medicine Foundation* (FMF) Sebagai Skrining Preeklamsi: Sebuah Studi Kohort”.

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, April 2024
Yang menyatakan

dr. Murwani Emasrissa Latifah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	ix
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.5. Hipotesis Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Preeklamsi	5
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Epidemiologi	7
2.1.3. Faktor Risiko	7
2.1.4. Patofisiologi	14
2.1.5. Manifestasi Klinis dan Diagnosis	18
2.2. Peran Biomarker pada Skrining Preeklamsi.....	21
2.2.1. <i>Placental growth factor</i> (PlGF)	21

2.2.2. <i>Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)</i>	24
2.2.3. <i>Soluble endoglin (sEng)</i>	27
2.2.4. <i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)</i>	29
2.2.5. <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)</i>	31
2.3. Peran Ultrasonografi pada Skrining Preeklamsi	32
2.3.1. <i>Mean uterine artery pulsatility index (UtA-PI)</i>	32
2.4. Algoritma <i>Fetal Medicine Foundation (FMF)</i>	34
2.5. Kerangka Teori.....	38
2.6. Kerangka Konsep	39
BAB III METODE PENELITIAN	40
3.1. Jenis Penelitian	40
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	40
3.3. Populasi dan Sampel.....	40
3.3.1. Populasi.....	40
3.3.2. Sampel.....	40
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	40
3.3.4. Besar Sampel.....	41
3.3.5. Cara Pengambilan Sampel	42
3.4. Variabel Penelitian.....	42
3.5. Definisi Operasional	43
3.6. Prosedur Kerja	47
3.7. Cara Pengumpulan Data dan Analisis Data.....	48
3.8. Alur Penelitian	49
BAB IV HASIL PENELITIAN	50
4.1. Uji Normalitas Data Numerik.....	50
4.2. Kejadian Preeklamsi	51
4.3. Karakteristik Maternal dan Riwayat Medis Obstetrik	51
4.4. Karakteristik Biofisik.....	53
4.5. Karakteristik Biokimia.....	54
4.6. Perbandingan Variabel Penelitian.....	55

4.7. Identifikasi Kemampuan Diagnostik Algoritma FMF dalam Memprediksi Preeklamsi	57
4.8. Kombinasi Skrining Preeklamsi pada Trimester Pertama Kehamilan dengan Algoritma FMF	63
BAB V PEMBAHASAN	65
5.1 Perbedaan Karakteristik Maternal, Biofisik, dan Biokimia Trimester Pertama Berdasarkan Algoritma FMF	65
5.2 Identifikasi Kemampuan Diagnostik Algoritma FMF dalam Memprediksi Preeklamsi, Preeklamsi <i>Onset</i> Dini, dan Preeklamsi <i>Onset</i> Lanjut	72
5.3 Penggunaan Skrining Preeklamsi pada Trimester Pertama Kehamilan dengan Algoritma FMF ..	78
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	81
DAFTAR PUSTAKA	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patogenesis preeklamsi	19
Gambar 2.2. Tampilan instrumen skrining preeklamsi trimester pertama (FMF)	35
Gambar 2.3. Kerangka teori	38
Gambar 2.4. Kerangka konsep	39
Gambar 4.1 Perbandingan variabel- variabel penelitian	55

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Faktor risiko preeklamsi.....	8
Tabel 2.2. Faktor risiko preeklamsi (berdasarkan ACOG dan NICE)	8
Tabel 2.3. Tanda dan gejala preeklamsi dan preeklamsi berat.....	20
Tabel 2.4. Rekomendasi skrining preeklamsi	37
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	43
Tabel 4.1. Hasil Uji Normalitas menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov	54
Tabel 4.2. Distribusi sampel penelitian.....	55
Tabel 4.3. Perbandingan karakteristik maternal dan riwayat medis obstetrik pada kasus preeklamsi <i>onset</i> dini, <i>onset</i> lanjut dan normotensi.....	56
Tabel 4.4. Perbandingan karakteristik biofisik pada kasus preeklamsi <i>onset</i> dini, <i>onset</i> lanjut dan normotensi	58
Tabel 4.5. Perbandingan karakteristik penanda biokimia pada kasus preeklamsi <i>onset</i> dini, <i>onset</i> lanjut dan normotensi	59
Tabel 4.6 Akurasi FMF/MAP dan UtA-PI dalam memprediksi preeklamsi.....	62
Tabel 4.7 Akurasi FMF/MAP dan UtA-PI dalam memprediksi preeklamsi <i>onset</i> dini	63
Tabel 4.8 Akurasi FMF/MAP dan UtA-PI dalam memprediksi preeklamsi <i>onset</i> lanjut	63
Tabel 4.9 Akurasi FMF/MAP, UtA-PI dan PAPP-A dalam memprediksi preeklamsi	64
Tabel 4.10 Akurasi FMF/MAP, UtA-PI dan PAPP-A dalam memprediksi preeklamsi <i>onset</i> dini.....	65
Tabel 4.11 Akurasi FMF/MAP, UtA-PI dan PAPP-A dalam memprediksi preeklamsi <i>onset</i> lanjut.....	65
Tabel 4.12 Akurasi FMF/MAP,UtA-PI dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi	66

Tabel 4.13 Akurasi FMF/MAP,UtA-PI dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi <i>onset</i> dini.....	66
Tabel 4.14 Akurasi FMF/MAP,UtA-PI dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi <i>onset</i> lanjut.....	67
Tabel 4.15 Akurasi FMF/MAP,UtA-PI dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi	67
Tabel 4.16 Distribusi FMF/MAP,UtA-PI,PAPP-A dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi <i>onset</i> dini.....	68
Tabel 4.17 Distribusi FMF/MAP,UtA-PI,PAPP-A dan PLGF sebagai prediktor berdasarkan kejadian preeklamsi <i>onset</i> lanjut.....	68
Tabel 4.18 Kombinasi skrining preeklamsi trimester pertama dengan algoritma FMF	70

DAFTAR SINGKATAN

ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AKI	: Angka Kematian Ibu
AT1-AA	: <i>Angiotensin II Type-1 Autoantibodies</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
DM	: Diabetes Melitus
EVT	: <i>Extravillous Trophoblasts</i>
FIGO	: <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
FMF	: <i>Fetal Medicine Foundation</i>
HELLP	: <i>Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelet Count</i>
HIF1- α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1α</i>
HUVEC	: <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i>
IK	: Interval Kepercayaan
IMT	: Indeks Massa Tubuh
ISSHP	: <i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MDG	: <i>Millenium Development Goals</i>
MMP	: Metalloproteinase
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein-A</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosteron
RR	: Risiko Relatif
RSMH	: Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>

ROS	: <i>Reactive Oxygen species</i>
sEng	: <i>Soluble Endoglin</i>
sFlt	: <i>Soluble fms-like Tyrosine Kinase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
UtA-PI	: <i>Uterine Artery Pulsatility Index</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Angka kematian ibu (AKI) di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di negara Asia Tenggara. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020, AKI di Indonesia dilaporkan sebesar 230 per 100.000 kelahiran hidup.¹ Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%). Di negara berkembang, ibu hamil memiliki risiko 14 kali lebih tinggi terhadap kematian akibat komplikasi obstetri dibandingkan di negara maju.^{1,2} Secara global, sekitar 12% ibu hamil di seluruh dunia meninggal akibat preeklamsi. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa angka kejadian preeklamsi didapatkan tujuh kali lebih tinggi pada negara berkembang dibandingkan di negara maju. Prevalensi preeklamsi berkisar antara 1,8% hingga 16,7% di negara berkembang.²

Preeklamsi merupakan salah satu masalah utama kesehatan ibu hamil yang terjadi di seluruh dunia yang berkontribusi terhadap angka mortalitas dan morbiditas maternal dan neonatal, serta berkontribusi pada prematuritas janin dan masalah kardiovaskular jangka panjang pada ibu.³ Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklamsi, seperti berat badan lahir rendah akibat persalinan prematur atau mengalami pertumbuhan janin terhambat, serta turut menyumbangkan besarnya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Penyakit hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab tersering kedua morbiditas dan mortalitas perinatal. Bayi dengan berat badan lahir rendah atau mengalami pertumbuhan janin terhambat juga memiliki risiko penyakit metabolik pada saat dewasa.⁴⁻⁶

Preeklamsi merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Preeklamsi merupakan hasil akhir berbagai faktor meliputi faktor ibu,

plasenta, dan janin. Faktor-faktor yang saat ini dianggap penting mencakup implantasi plasenta disertai invasi trofoblastik abnormal pada pembuluh darah uterus, maladaptasi maternal terhadap perubahan kardiovaskular, toleransi imunologis yang maladaptif, dan faktor-faktor genetik, termasuk gen predisposisi yang diwariskan, serta pengaruh epigenetik.⁷

Diagnosis preeklamsi ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklamsi, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuria yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklamsi, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklamsi meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuria.⁸⁻¹¹

Fetal Medicine Foundation (FMF) merupakan badan amal terdaftar yang bertujuan untuk meningkatkan kesehatan ibu hamil dan bayi melalui penelitian dan pelatihan kedokteran Fetomaternal. FMF telah mengembangkan algoritma untuk memprediksi preeklamsi pada trimester pertama kehamilan. Algoritma tersebut terbukti memiliki kemampuan diskriminatif tinggi, di mana algoritma tersebut dapat mendeteksi 75% kasus preeklamsi preterm (terjadi sebelum usia gestasi 37 minggu) dengan angka positif palsu sebesar 10%. Algoritma ini melibatkan karakteristik maternal, penanda biofisik (meliputi indeks massa tubuh [IMT] dan *mean arterial pressure* [MAP]), penanda kimia (meliputi *pregnancy-associated plasma protein-A* [PAPP-A] dan *placental growth factor* [PlGF]), dan rerata indeks pulsatilitas arteri uterina (UtA-PI) yang seluruhnya dapat dinilai pada satu kunjungan antenatal pada usia gestasi 11 hingga 14 minggu.⁹

Studi kohort oleh Boutin dkk. tahun 2021 membuktikan bahwa pada populasi studi di Amerika Utara, setidaknya 1 dari 10 wanita yang diidentifikasi memiliki risiko tinggi berdasarkan algoritma FMF

mengalami setidaknya satu komplikasi kehamilan yang dimediasi plasenta.⁹

Berbagai negara seperti Amerika Serikat, Brazil, Australia, China, Hongkong, Taiwan, Jepang, Thailand, Singapura telah melakukan validasi penggunaan algoritma FMF ini.⁸ Namun, belum ada penelitian di Indonesia yang melakukan validasi maupun meneliti kemampuan algoritma FMF sebagai instrumen dalam mendeteksi preeklamsi pada trimester pertama kehamilan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meneliti peran algoritma FMF untuk mengidentifikasi preeklamsi pada wanita di trimester pertama kehamilan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran umum karakteristik maternal, biofisik, dan biokimia pada pasien skrining preeklamsi pada trimester pertama kehamilan?
2. Bagaimana peran karakteristik maternal, biofisik, dan biokimia pada algoritma FMF sebagai instrumen skrining preeklamsi pada trimester pertama kehamilan?
3. Apakah skrining preeklamsi pada trimester pertama kehamilan dengan algoritma FMF dapat digunakan di RSMH Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menilai peran karakteristik maternal, biofisik, dan biokimia pada algoritma FMF pada skrining preeklamsi trimester pertama di RSMH Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Meneliti perbedaan karakteristik maternal, biofisik, dan biokimia trimester pertama berdasarkan algoritma FMF antara kelompok ibu hamil yang mengalami preeklamsi dengan kelompok ibu hamil non-preeklamsi di RSMH selama periode penelitian.

2. Mengidentifikasi kemampuan diagnostik algoritma FMF pada ibu hamil di RSMH di trimester pertama kehamilan.
3. Mengidentifikasi penggunaan algoritma FMF skrining preeklamsi pada trimester pertama kehamilan di RSMH Palembang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Penelitian ini bermanfaat di bidang obstetri dalam memberikan informasi mengenai kemampuan algoritma FMF dalam mendeteksi preeklamsi pada ibu hamil trimester pertama.

1.4.2. Manfaat Bagi Klinis

Penelitian ini bermanfaat bagi tenaga medis untuk mendapatkan gambaran mengenai algoritma FMF yang dapat digunakan sebagai instrumen diagnostik untuk mendeteksi preeklamsi lebih dini.

1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan kualitas pelayanan obstetri, dimana dengan mendeteksi preeklamsi lebih dini diharapkan dapat melakukan tatalaksana lebih dini sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang terjadi akibat preeklamsi.

1.5. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

H₀ : Tidak terdapat hubungan bermakna antara karakteristik maternal, pengukuran biofisik, dan biokimia trimester pertama kehamilan pada instrumen FMF dengan kejadian preeklamsi.

H₁ : Terdapat hubungan bermakna antara karakteristik maternal, pengukuran biofisik, dan biokimia trimester pertama kehamilan pada instrumen FMF dengan kejadian preeklamsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.302-33
2. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Das Trisha A, et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–9.
3. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021 Jul 14;4(5):401-408.
4. Lu HQ, Hu R. Lasting effects of intrauterine exposure to preeclampsia on offspring and the underlying mechanism. *AJP Rep.* 2019;9(3):E275–91.
5. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: Long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol.* 2020;318(6):F1315– 26.
6. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ź, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and cardiovascular risk for offspring. *J Clin Med.* 2021;10(14):1–17.
7. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):19–21.
8. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. *J Clin Med.* 2019;8(10):1–22.
9. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):204-240.
10. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification,

- diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–52.
 12. Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, et al. Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
 13. Direktorat Promosi Kesehatan dan Pemberdayaan Masyarakat. Peringatan Hari Preeklamsia Sedunia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021.82-88
 14. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management (NG133). 2019.
 15. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1–22.
 16. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022:42–50.
 17. Reidy KJ, Hjorten RC, Simpson CL, Rosenberg AZ, Rosenblum SD, Kovesdy CP, et al. Fetal—Not Maternal—APOL1 genotype associated with risk for preeclampsia in those with African ancestry *Am J Hum Genet*. 2018;103(3):367– 76.
 18. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia: A systematic review. *Nurs Res*. 2018;67(3):242–51.
 19. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: Pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275– 89.

20. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71–8.
21. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213: 115–22.
22. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Molecul Sci.* 2019;20(17):4246-9
23. Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: Missing links? *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):590–9.
24. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Hypertension.* 2012;72– 83.
25. Quitterer U, Fu X, Pohl A, Bayoumy KM, Langer A, AbdAlla S. Beta-Arrestin1 prevents preeclampsia by downregulation of mechanosensitive AT1-B2 receptor heteromers. *Cell.* 2019;176(1):318-333
26. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy.* 2018.120-23
27. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
28. Gestational hypertension and preeclampsia: A practice bulletin from ACOG. *Am Fam Physician.* 2019;100(10):649–50.
29. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):782–6.
30. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis. *Biology Rep.* 2012:87
31. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: A

- multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–18.
32. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(S1):1–33.
 33. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and second trimester serum sFlt-1/PlGF ratio and subsequent preeclampsia: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(5):618–26.
 34. Vogtmann R, Jacqueline Heupel, Florian Herse, Mahsa Matin. Circulating maternal sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1) is sufficient to impair spiral arterial remodeling in a preeclampsia mouse model. *Hypertension*. 2021;78(4):1067-79
 35. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: Role in preeclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. *Mol Hum Reprod*. 2018;23(2):69–78.
 36. Palmer KR, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Hannan NJ, Ye L, Binder N, et al. Placental-Specific sFLT-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. *Hypertension*. 2015 Dec 1;66(6):1251–9.
 37. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 7;20(1).
 38. Leños-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, Ramírez-Valenzuela KL, Isordia-Salas I, Jiménez-Trejo LM. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its Severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension*. 2019;74(4):991–7.
 39. Kaitu'U-Lino TJ, Palmer KR, Whitehead CL, Williams E, Lappas M, Tong S. MMP-14 is expressed in preeclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol*. 2012.180(3):888–94.

40. Ovayolu A, Ovayolu G, Karaman E, Güler S, Doğan İ, Yüce T. Analyses of soluble endoglin and matrix metalloproteinase 14 using enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis and assessment of severity of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021;22(1):29–36.
41. Pérez-Roque L, Núñez-Gómez E, Rodríguez-Barbero A, Bernabéu C, LópezNovoa JM, Pericacho M. Pregnancy-induced high plasma levels of soluble endoglin in mice lead to preeclampsia symptoms and placental abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1–20.
42. Nikuei P, Rajaei M, Malekzadeh K, Nejatizadeh A, Mohseni F, Atashabparvar A. Accuracy of soluble endoglin for diagnosis of preeclampsia and its severity. *Iran Biomed J.* 2017;21(5):312–20.
43. Eddy AC, Bidwell GL, George EM. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):1–11.
44. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):1-10
45. Maynard SE, Ananth Karumanchi S. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2010;31(1):33-46
46. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Review vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11): 1-12.
47. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. *Mol Cell Biochem.* 2018;438(1–2):141–52.
48. Shah KH, Anjum A, Nair P, Bhat P, Bhat RG, Bhat S. Pregnancy associated plasma protein a: An indicator of adverse obstetric outcomes in a south india population. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(1):40–5.
49. Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein a (papp-a) and preeclampsia. In: *Advances in clinical chemistry.* Academic Press Inc.; 2014. p. 169–209.

50. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. 2019; 11(6):4912-8
51. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018 Jan 1;59(1):55–9.
52. Sharma N, Srinivasan S, Srinivasan KJ, Nadhamuni K. Role of aspirin in high pulsatility index of uterine artery: A consort study. *J Obstet Gynecol India*. 2018;68(5):382–8.
53. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020.1-22
54. Pihl K, Sørensen S, Stener Jørgensen F. Prediction of preeclampsia in nulliparous women according to first trimester maternal factors and serum markers. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(4):277-283
55. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF first-trimester preeclampsia-screening algorithm in a high-risk population in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(2):103–11.
56. Serrano B, Bonacina E, Rodo C, Garcia-Manau P, Sanchez-Duran MÁ, Pancorbo M, et al. First- trimester screening for pre- eclampsia and small for gestational age: A comparison of the gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(1):150–60.
57. Torres-Torres J, Espino-y-Sosa S, Villafan-Bernal JR, Orozco-Guzman LE, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, Martinez-Cisneros RA, Mateu-Rogell P, Acevedo-Gallegos S, Martinez-Portilla RJ. Effects of maternal characteristics and medical history on first trimester biomarkers for preeclampsia. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1050923.
58. Kenny LC, Thomas G, Poston L, Myers JE, Simpson NA, McCarthy FP, Brown LW, Bond AE, Tuytten R, Baker PN, Screening for pregnancy endpoints consortium. prediction of preeclampsia risk in first time pregnant

- women: metabolite biomarkers for a clinical test. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244369.
59. Committee Opinion Summary No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):689.
 60. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):1–22.
 61. Ismail RSAR, Hamamy NM, Abdallah MM, Rakha SFS. First trimester screening and prediction of preeclampsia by application of fetal medicine foundation algorithm at tanta University. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2023;7(1):71-8.
 62. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, Hurtado I, Serrano B, Lopez-Martinez RM, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery doppler. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 202;50(1):101827.
 63. Velauthar L, Zamora J, Aquilina J, Khan KS, Thangaratinam S. Prediction of pre- eclampsia using first trimester uterine artery Doppler: a meta analysis of 43 122 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(S1):49–49.
 64. Salem MAA, Ammar IMM. First-trimester uterine artery pulsatility index and maternal serum PAPP-A and PIGF in prediction of preeclampsia in primigravida. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(3):192–6.
 65. Oancea M, Grigore M, Ciortea R, Diculescu D, Bodean D, Bucuri C, et al. Uterine artery Doppler ultrasonography for first trimester prediction of preeclampsia in individuals at risk from low-resource settings. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):428.
 66. Das E, Singh V, Agrawal S, Pati SK. Prediction of preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): A prospective study in Chhattisgarh, India. *Cureus [Internet]*. 2022 [cited 2024 Feb 3];14(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8913542/>

67. Bonacina E, Garcia-Manau P, López M, Caamiña S, Vives À, Lopez-Quesada E, et al. Mid-trimester uterine artery Doppler for aspirin discontinuation in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia: Post-hoc analysis of StopPRE trial. *BJOG*. 2024; 131(3): 334–342.
68. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63546
69. Tarca AL, Taran A, Romero R, Jung E, Paredes C, Bhatti G, Ghita C, Chaiworapongsa T, Than NG, Hsu CD. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):126.e1-126.e22.
70. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:608.e1-18.
71. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive performance of PIGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women. *Hypertension*. 2019;74(5):1124–35.
72. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(2):116-9.
73. Hamzah STR, Aminuddin, Idris I, Rachmat M. Antenatal care parameters that are the risk factors in the event of preeclampsia in primigravida. *Gac Sanit*. 2021;35 Suppl 2:S263-S267.
74. Xue Y, Yang N, Gu X, Wang Y, Zhang H, Jia K. Risk prediction model of early-onset preeclampsia based on risk factors and routine laboratory indicators. *Life*. 2023; 13(8):1648.
75. Prasad S, Sahota DS, Vanamail P, Sharma A, Arora S, Kaul A. Performance of Fetal Medicine Foundation algorithm for first trimester preeclampsia screening in an indigenous south Asian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):805.

76. Malone SL, Haj Yahya R, Kane SC. Reviewing accuracy of first trimester screening for preeclampsia using maternal factors and biomarkers. *Int J Womens Health*. 2022;14:1371–84.
77. Leite JF, Lobo GAR, Nowak PM, Antunes IR, Araujo Júnior E, Pares DBDS. Prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy using maternal characteristics, mean arterial pressure, and uterine artery Doppler data in a Brazilian population. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(6):391-396.
78. Song WL, Zhao YH, Shi SJ, Liu XY, Zheng GY, Morosky C, Jiao Y, Wang XJ. First trimester Doppler velocimetry of the uterine artery ipsilateral to the placenta improves ability to predict early-onset preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15193.
79. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre- eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743–50.
80. Chaemsaitong P, Ting YH, Cheng KYY, Poon CYL, Leung TY, Sahota DS. Uterine artery pulsatility index in the first trimester: assessment of intersonographer and intersampling site measurement differences. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2276-2283.
81. Cavoretto PI, Salmeri N, Candiani M, Farina A. Reference ranges of uterine artery pulsatility index from first to third trimester based on serial Doppler measurements: longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(4):474-480.
82. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum pregnancy- associated plasma protein- A and pre- eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):23–33.
83. Khanam Z, Mittal P, Suri J. Does the addition of serum PAPP-A and β -hCG improve the predictive value of uterine artery pulsatility index for

- preeclampsia at 11–14 weeks of gestation? A prospective observational study. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(3):226–34.
84. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):589-595.
 85. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing- risks model in screening for pre- eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):751–5.
 86. Izumi S, Iwama N, Metoki H. Prediction of preterm preeclampsia risk in Asians using a simple two-item assessment in early pregnancy. *Hypertens Res*. 2024(5): 433-450
 87. Goto M, Koide K, Tokunaka M, Takita H, Hamada S, Nakamura M, et al. Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11–13 weeks of gestation in a Japanese population. *Hypertens Res*. 2021;44(6):685–91.
 88. Creswell L, O’Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health*. 2023;15:255-271.
 89. Tousty P, Czuba B, Borowski D, Fraszczyk-Tousty M, Dzidek S, Kwiatkowska E, Cymbaluk-Płoska A, Torbé A, Kwiatkowski S. Effectiveness of Different Algorithms and Cut-off Value in Preeclampsia First Trimester Screening. *J Pregnancy*. 2022;2022:6414857.
 90. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1071-S1097.e2.
 91. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use

- of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-407.
92. Dubon Garcia A, Devlieger R, Redekop K, Vandeweyer K, Verlohren S, Poon LC. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term pre-eclampsia in Belgium. *Pregnancy Hypertens.* 202;25:219–24.
93. Ontario Health (Quality). First-trimester screening program for the risk of pre-eclampsia using a multiple-marker algorithm: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2023;22(5):1–118.
94. Thomas G, Syngelaki A, Hamed K, Perez-Montaña A, Panigassi A, Tuytten R, et al. Preterm preeclampsia screening using biomarkers: Combining phenotypic classifiers into robust prediction models. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(10):101110.
95. Wah YMI, Sahota DS, Chaemsaithong P, Wong L, Kwan AHW, Ting YH, et al. Impact of replacing or adding pregnancy-associated plasma protein-A at 11–13 weeks on screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(2):200–6.
96. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women. *Hypertension.* 2019;74(5):1124–35.