

BIOMARKER TERKINI DALAM USAHA MEMPREDIKSI PREEKLAMPSIA

Yosef Dwi Cahyadi Salan^{1,2}

¹Dokter Umum Rumah Sakit Umum Daerah H. Boejasin Pelaihari Tanah Laut

²Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat - RSUD ULIN Banjarmasin Kalimantan Selatan

Email korespondensi: salanyosef@gmail.com

Abstract: *Preeclampsia is a life-threatening disease and can occur in all pregnant women. Preeclampsia was defined as a disease in pregnant women that is characterized by an increase in blood pressure exceeds 140 mmHg for systolic and 90 mmHg for diastolic that occurred in pregnant women with gestational age above 20 weeks. In recent decades the incidence of preeclampsia continues to rise and is caused by various factors. Factors to be considered as the most influential is the process of the growth of the placenta which is abnormal, but the main factors that trigger the growth of the placenta become abnormal is not yet certainly known, some studies trying to find out the various factors that can trigger the growth of abnormal placentation of preeclampsia, especially the association of the growth pattern blood vessels in the placenta are thought to have a major role in the occurrence of preeclampsia in pregnant women. From these studies are found several biomarkers that are believed to be an early marker in an attempt to prevent the occurrence of preeclampsia in pregnant women, such as angiogenic markers, immunological markers, markers of Metabolic and Endocrine marker.*

Keywords: *Preeclampsia, Abnormal Placentation, and Early Biomarker.*

Abstrak: *Preeklampsia merupakan salah satu penyakit yang mengancam jiwa dan dapat terjadi pada semua ibu hamil. Preeklampsia didefinisikan sebagai suatu penyakit pada ibu hamil yang ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah melebihi 140 mmHg untuk sistolik dan 90 mmHg untuk diastolik yang terjadi pada ibu hamil dengan usia kehamilan diatas 20 minggu. Dalam beberapa dekade terakhir angka kejadian preeklampsia terus meningkat dan disebabkan oleh berbagai macam faktor. Faktor yang dianggap paling berpengaruh yaitu adanya proses pertumbuhan plasenta yang tidak normal, akan tetapi faktor utama yang mencetuskan terjadinya pertumbuhan plasenta secara abnormal tersebut belum diketahui dengan pasti, beberapa penelitian mencoba mencari tau berbagai faktor yang dapat memicu terjadinya pertumbuhan plasenta abnormal pada preeklampsia, terutama yang berhubungan dengan pola pertumbuhan pembuluh darah pada plasenta yang diduga memiliki peranan besar dalam terjadinya preeklampsia pada ibu hamil. Dari penelitian-penelitian tersebut didapatkan beberapa biomarker yang dipercaya dapat menjadi penanda dini dalam usaha untuk mencegah terjadinya preeklampsia pada ibu hamil, seperti marker Angiogenik, marker Immunologis, marker Metabolik, dan marker Endokrin.*

Kata-kata Kunci: *Preeklampsia, Pertumbuhan Plasenta Abnormal, dan Biomarker Penanda Dini.*

PENDAHULUAN

Preeklampsia (PE) merupakan suatu penyakit sistemik yang terjadi pada ibu hamil dan menyebabkan komplikasi pada lebih dari 3-6% persalinan di negara maju. Preeklampsia juga menjadi penyakit yang menyebabkan kematian ibu terbesar di berbagai negara, khususnya di negara berkembang seperti di Indonesia.^{1,2} Preeklampsia didefinisikan sebagai adanya peningkatan tekanan darah pada ibu hamil sebesar 140 mmHg untuk tekanan sistolik, dan 90 mmHg untuk tekanan diastolik, pada ibu hamil dengan usia kehamilan diatas 20 minggu.^{1,2} Preeklampsia juga dapat diperberat dengan beberapa gejala, yaitu adanya peningkatan tekanan darah hingga lebih dari 160 mmHg untuk sistolik, dan 110 mmHg untuk diastolik, adanya gangguan faal hati (peningkatan SGOT & SGPT), adanya peningkatan serum kreatinin lebih dari 1,1 mg/dl, atau

adanya peningkatan kadar ureum 2x lipat lebih dari nilai normal pada pasien yang tidak memiliki kelainan ginjal sebelumnya, serta adanya gangguan penglihatan dan keluhan nyeri kepala.³

Penyebab pasti preeklampsia hingga saat ini masih belum diketahui, dan satu-satunya pengobatan yang bisa dilakukan adalah dengan cara melahirkan bayi dan plasenta. Berbagai penelitian dilakukan guna dapat melakukan penanganan komprehensif pada pasien dengan PE, termasuk penelitian biomarker yang dapat memprediksi terjadinya preeklampsia pada ibu hamil. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan ditemukannya beberapa biomarker yang dapat digunakan sebagai alat diagnostik dini pada pasien dengan PE. Beberapa Biomarker tersebut diantaranya seperti pada tabel 1.^{3,4}

Tabel 1. Berbagai Biomarker yang dipergunakan untuk mendeteksi PE⁴

Kategori	Biomarker
Marker Angiogenik	Pro Angiogenik : VEGF dan PlGF Anti Angiogenik : sFLT-1 dan sEng
Marker Immunologis	PP-13 dan PAPP-A
Marker Metabolik	Visfatin
Marker Endokrin	Activin A dan Inhibin A

Pada saat ini tujuan penelitian biomarker PE lebih mengarah kepada usaha untuk menentukan ibu hamil yang berisiko menderita PE, hal ini menjadi penting, agar pada masa yang akan datang, pusat pelayanan kesehatan primer dapat menentukan ibu hamil yang memiliki risiko tinggi menderita PE, dan sesegera mungkin melakukan rujukan ke pusat kesehatan sekunder atau bahkan tersier. Biomarker yang ditemukan juga dapat menjadi landasan dalam menentukan terapi dan tindakan yang diperlukan jika terjadi perburukan kondisi pasien.^{4,5}

Para klinisi sejauh ini masih sangat bergantung dengan berbagai faktor risiko yang didapatkan pada ibu hamil guna memprediksi kejadian PE, seperti usia ibu,

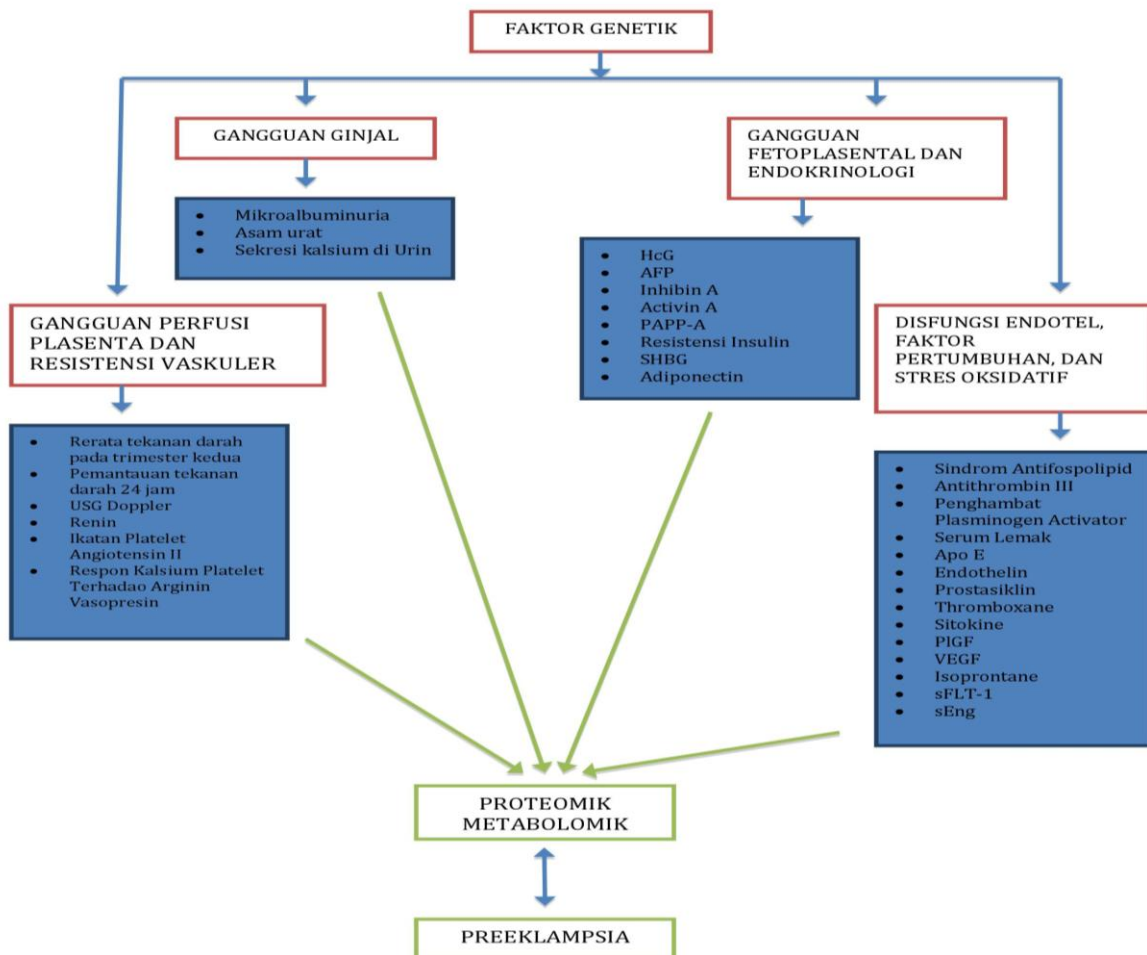
riwayat keluarga, dan penyakit penyerta yang diduga dapat memperparah kondisi ibu yang sedang hamil. Permasalahan yang muncul adalah tidak semua wanita yang memiliki faktor risiko tersebut menderita PE pada saat hamil, terlebih lagi sebagian besar dari faktor risiko tersebut tidak dapat dimodifikasi agar hasil kelahiran menjadi lebih baik. Terdapat beberapa biomarker yang dapat memprediksi terjadinya PE dan sudah melalui review dari WHO seperti yang terlihat pada gambar 1.^{4,5}

Perhatian saat ini terpusat pada identifikasi berbagai marker yang muncul karena adanya kelainan pertumbuhan plasenta, yang terjadi pada ibu hamil dengan PE. Pada review ini akan dijelaskan berbagai biomarker yang

sedang dikembangkan dalam usaha memprediksi PE secara dini.⁵

Dalam perkembangan kedepannya diharapkan semakin banyak biomarker yang ditemukan, dan bisa dipergunakan secara luas di seluruh dunia, seperti halnya penggunaan marker Cys C yang dapat ditemukan di urin ibu hamil dengan PE

dan berhubungan erat dengan tingkat keparahan PE. Cys C dapat menjadi salah satu solusi alternatif dalam upaya mendeteksi secara mudah dan akurat kejadian PE pada ibu yang sedang hamil.



Gambar 1. Berbagai biomarker yang dikembangkan dalam usaha memprediksi kejadian PE.⁵

PATOGENESIS PREEKLAMPSIA

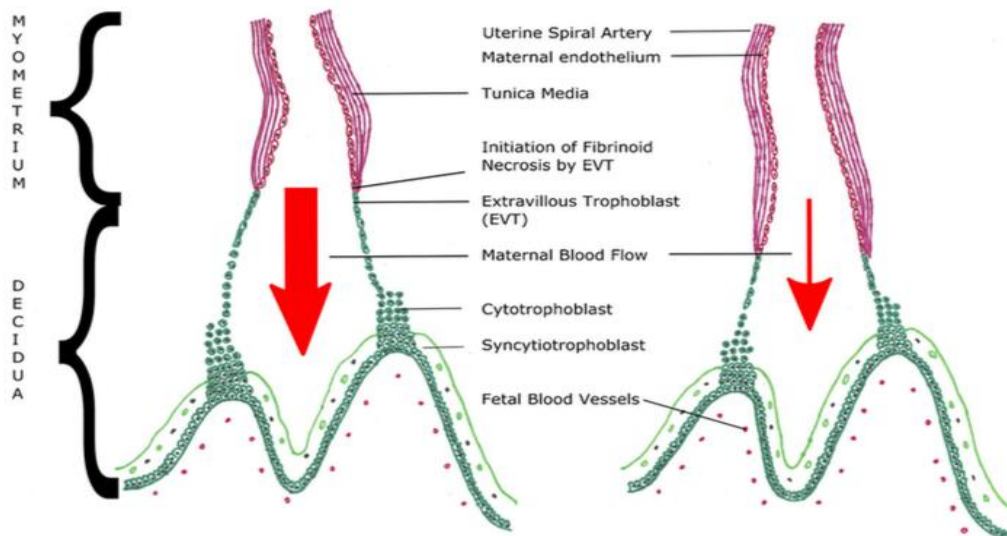
Meskipun penyebab pasti preeklampsia masih belum jelas, akan tetapi beberapa penelitian terakhir mengarah pada gangguan dalam proses perkembangan plasenta. Dugaan ini muncul karena dengan melahirkan bayi disertai plasentanya maka pasien dengan PE akan berangsur-angsur membaik. Perkembangan plasenta sangatlah penting bagi pertumbuhan dan perkembangan

janin. Suplai darah ke plasenta didapatkan melalui arteri spiral yang merupakan percabangan dari arteri uterina, pada kehamilan usia dini sel sitotrofoblas menginvasi dinding uterus dengan merobek endotel dan tunica media dari arteri spiral. Dinding pembuluh darah arteri spiral akan mengalami perubahan, perubahan yang terjadi yaitu aliran dari aliran rendah dengan resistensi tinggi menjadi aliran tinggi dengan resistensi rendah, perubahan ini sangatlah penting

dalam menjaga pertumbuhan plasenta yang normal.^{3,5,6}

Dalam perkembangannya terdapat dua fase invasi sitotrofoblas ke dinding endometrium, yakni a) fase pertama terjadi saat sitotrofoblas menginvasi decidua hingga mencapai arteri spiralis, fase ini terjadi saat kehamilan berusia sekitar 10-12 minggu dan b) fase kedua terjadi saat sitotrofoblas menginvasi miometrium, fase ini terjadi saat kehamilan berusia 15-16 minggu. Pada preeklampsia terjadi ketidakseimbangan invasi sitotrofoblas ke miometrium (fase ke 2). Arteri spiralis tetap sempit dan suplai darah dari ibu ke janin menjadi terbatas. Kondisi ini semakin parah seiring dengan pertam-

bahan usia kehamilan, karena sistem vaskularisasi uterus yang tidak bisa mencukupi kebutuhan nutrisi dan oksigen bagi perkembangan janin. Lama kelamaan akan terjadi suatu keadaan iskemia plasenta, sebagai hasil dari hipoksia yang berlarut-larut. Iskemia plasenta inilah yang dipercaya menyebabkan terjadinya PE pada ibu hamil. Pada saat terjadi iskemia plasenta, maka plasenta akan melepaskan berbagai macam plasental faktor yang bertujuan untuk memperbaiki suplai nutrisi dan oksigen dari ibu ke janin, namun, plasental faktor yang dilepaskan tersebut justru menyebabkan gangguan secara sistemik pada ibu hamil.^{3,5,6}



Gambar 2. Pada gambar kiri tampak invasi sitotrofoblas ke miometrium dan aliran darah dari ibu ke janin cukup, pada gambar kanan tampak invasi sitotrofoblas ke miometrium kurang, sehingga aliran darah dari ibu ke janin berkurang.¹

BIOMARKER SERUM

• MARKER ANGIOGENIK

Seiring dengan semakin banyaknya penelitian dibidang biomarker PE, beberapa penelitian terakhir berfokus pada berbagai peptida yang memperantai terjadinya proses angiogenesis. Angiogenesis adalah proses pertumbuhan pembuluh darah yang sangat berperan penting dalam

pertumbuhan plasenta secara normal. Terdapat 2 macam peptida yang memperantai terjadinya proses angiogenesis, yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Placental Growth Factor* (PlGF). Ketidakseimbangan kedua peptide angiogenesis tersebut dipercaya berperan besar dalam terjadinya PE pada ibu hamil.^{2,3,4,7,11}

Pada ibu hamil yang menderita PE, didapatkan kadar VEGF yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil yang tidak menderita PE, begitupula dengan PlGF, pada ibu hamil dengan PE didapatkan kadar yang lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil tanpa PE. Pada beberapa penelitian pasien kanker yang mendapat anti VEGF menunjukkan munculnya gejala hipertensi dan proteinuria, hal ini menunjukkan bahwa anti VEGF dapat berperan dalam munculnya gejala PE pada ibu hamil.^{2,3,5,7,11,14} PlGF dapat dideteksi dengan mudah melalui pemeriksaan urine, sedangkan VEGF memerlukan pemeriksaan ELISA agar dapat dideteksi secara akurat, oleh karena itu penggunaan rasio perbandingan PlGF dan sFLT-1 saat usia pertengahan kehamilan dapat menjadi alat prediksi PE.^{2,3,7,14}

- **MARKER ANTI ANGIOGENIK**
- 1. **Soluble FMS-like tyrosine kinase (sFLT-1)**

sFLT-1 merupakan salah satu jenis pengikat membrane FLT-1. sFLT-1 bersirkulasi secara bebas di serum, dan bertugas dalam mengikat dan menetralkan VEGF dan PlGF. Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan sFLT-1 dengan PE.^{2,4,5} Kadar sFLT-1 mulai meningkat saat usia kehamilan 5 minggu sebelum terjadinya PE dan kadar tersebut tetap meningkat dibandingkan dengan wanita yang tidak menderita PE. sFLT-1 dipercaya berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit. Kadar sFLT-1 pada ibu hamil dengan PE akan menurun jika bayi dan plasenta sudah dilahirkan. Selain itu juga pada ibu nullipara didapatkan kadar sFLT-1 yang

lebih tinggi dibanding ibu multipara.^{2,4,5} Maynard *et al*, mengatakan bahwa “mRNA dari sFLT-1 dibuat oleh plasenta ibu hamil yang menderita PE”. Lebih jauh lagi, Maynard menemukan bahwa tikus hamil yang mendapat suntikan adenovirus sFLT-1 menderita hipertensi dan proteinuria, selain itu juga ditemukan endotheliolisis glomerulus, dan beberapa gejala patologis seperti pada PE.^{4,5} Pada penelitian yang dilakukan oleh Staff *et al*, dikemukakan bahwa sFLT-1 diproduksi sebagian besar berasal dari plasenta. Pada ibu dengan PE didapatkan kadar sFLT-1 meningkat sebanyak 29 kali lipat dibandingkan kadar sFLT-1 pada janin, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada peran dari janin dalam menambah kadar sFLT-1 pada ibu hamil yang menderita PE. Lebih jauh lagi ditemukan peningkatan kadar sFLT-1 secara signifikan pada ibu dengan PE impending eklampsia dan pada pasien dengan sistemik lupus eritomatosis.^{4,5,8,9,14,15,18,19x}

- 2. **Soluble Endoglin**

Soluble Endoglin atau disingkat sEng bertugas mengikat TGFB1 dan TGFB2. sEng merupakan faktor antiangiogenik yang berperan dalam menghambat TGFB1 berikatan dengan reseptornya, sehingga terjadi gangguan dalam produksi Nitrit Oksit (NO), vasodilatasi, dan pembentukan kapiler oleh sel endotelial *in vitro*.^{2,4,5,8} Pada kehamilan normal, kadar sEng menurun antara trimester pertama dan kedua, dan pada pasien dengan PE, kadar PE tetap tinggi dan cenderung terus meningkat. sEng juga berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit dan kadarnya menurun setelah bayi

dan plasenta dilahirkan dari ibu hamil dengan PE. sEng dapat dipergunakan sebagai salah satu biomarker yang dapat memprediksi kemunculan PE pada ibu hamil, hal ini disebabkan sEng dapat meningkat beberapa minggu sebelum munculnya gejala PE pada ibu yang sedang hamil. Lebih jauh lagi pada ibu hamil yang menderita preterm PE, akan terjadi peningkatan kadar sEng sampai 2 kali lipat pada usia kehamilan 17-20 minggu.^{4,5,8,9,15,18,19}

- **MARKER IMMUNOLOGIS**

1. **Placental Protein 13 (PP-13)**

Protein Plasenta 13 (PP-13) berukuran relatif kecil, kurang lebih 32-kDa dimer protein, dan protein ini terdapat dalam jumlah besar di plasenta. Protein ini dipercayai memiliki peran dalam fungsi imunobiologi dalam proses remodelling pembuluh darah ibu setelah terjadi invasi oleh plasenta.^{4,5,10} Kadar PP-13 selama kehamilan normal akan meningkat namun pada kehamilan yang akan menjadi PE kadar PP-13 akan menurun, khususnya saat usia kehamilan 11-13 minggu, hal ini juga ditemukan pada kehamilan dengan IUGR (Intra Uterine Growth Retardation). Lebih jauh lagi kadar PP-13 dapat dipergunakan sebagai marker prediktor terjadinya PE (khusus sebelum usia kehamilan 34 minggu). Kombinasi pengukuran kadar PP-13 dengan pemeriksaan indeks pulsasi arteri uterina menggunakan USG dapat dipergunakan dalam usaha memprediksi kejadian PE. Pada pasien dengan PE akan didapatkan kadar PP-13 yang rendah dan nilai indeks pulsasi arteri uterina yang tinggi.^{10,15}

2. **Plasma Protein A yang berhubungan dengan Kehamilan (PAPP-A)**

Plasma Protein A yang berhubungan dengan Kehamilan (PAPP-A) adalah protein terglykosilasi berukuran besar yang diproduksi oleh trofoblas. PAPP-A bertanggung jawab dalam membelah Insulin-Like Growth Factor (IGF), sehingga IGF dapat melakukan tugas biologisnya.¹⁰ Kadar PAPP-A yang ditemukan menurun pada trimester pertama erat hubungannya dengan kejadian PE, meskipun pada dasarnya PAPP-A lebih bagus sebagai marker dalam melihat pertumbuhan janin (IUGR) dibandingkan memprediksi PE, oleh karena itu penggunaan PAPP-A sebaiknya juga diikuti dengan penggunaan Indeks Pulsasi Arteri Uterina.^{10,13}

- **MARKER METABOLIK**

Visfatin

Visfatin adalah suatu adipokine yang dikeluarkan oleh kelenjar adiposa dan berperan dalam sintesis nikotinamid dengan 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate untuk membuat nikotinamid mononukleotida. Visfatin dipercaya berperan besar dalam regulasi keseimbangan glukosa. Kadarnya di dalam plasma darah sangat dipengaruhi oleh berbagai macam jenis penyakit seperti Diabetes Mellitus tipe 2, obesitas, IUGR, dan diabetes gestasional.^{4,5} Visfatin dapat ditemukan di plasenta, membran fetus, dan miometrium. Telah ditemukan bahwa pada ibu hamil dengan PE didapatkan kadar Visfatin yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil normal, lebih jauh lagi kadar Visfatin dipercaya berhubungan dengan tingkat keparahan PE.^{4,5}

- **MARKER ENDOCRINE**

Inhibin A dan Activin A

Inhibin A dan Activin A adalah suatu glikoprotein dan merupakan salah satu jenis Growth Factor tipe beta.^{4,5,13} Baik inhibin A dan Activin A disekresikan dalam jumlah besar oleh fetoplasenta selama kehamilan. Inhibin A berperan besar dalam kegiatan hormonal dengan cara memberikan umpan negatif pada gonadotropin, sedangkan Activin A berperan dalam berbagai macam kegiatan

biologis di dalam tubuh. Pada kehamilan normal, kadar kedua hormon ini meningkat pada trimester ketiga, dan pada pasien dengan PE ditemukan bahwa kadar kedua hormon ini meningkat 10 kali lipat pada pasien dengan PE berat. Pada PE terjadi stress oksidatif dan peradangan sistemik pada ibu, hal ini menyebabkan pembentukan Activin A meningkat.^{4,5,13,17,18}

Tabel 2. Berbagai Biomarker yang dipergunakan dalam memprediksi PE.⁴

Biomarker	Konsentrasi pada Plasma pasien PE
sFLT-1	Meningkat
sEng	Meningkat
PIGF	Menurun
AT, AA	Meningkat
PP-13	Menurun
PAPP-A	Menurun
Visfatin	Menurun
Inhibin A	Meningkat
Activin A	Meningkat

- **APOLIPOPROTEIN E**

Salah satu teori terjadinya PE adalah adanya abnormalitas regulasi lipid yang berakibat stress oksidatif pada sel. Ibu hamil dengan PE memiliki profil lipid yang abnormal, yaitu terjadi peningkatan trigliserida yang memicu terjadinya disfungsi endothel.^{5,16} Apolipoprotein E (ApoE) adalah lemak pengganti yang bertugas mengurangi inflamasi dan mengeluarkan kolesterol berlebih dari sirkulasi melalui hepar. ApoE dikode oleh kromosom 19 yang memiliki 3 alel, dan mengkode 3 plasma ApoE, yaitu e2, e3, dan e4. ApoE e4 dikenal sebagai salah satu faktor penyebab Alzheimer, sedangkan e2 dan e4 dipercaya berhubungan

dengan peningkatan trigliserida dan VLDL.^{5,16} Oleh karena itu ApoE dipercaya memiliki hubungan dalam menyebabkan terjadinya PE. Nagy *et al*, menemukan bahwa ApoE e2 pada ibu hamil dengan PE jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi mekanisme pasti mengapa ApoE menyebabkan PE sampai saat ini belum ditemukan secara pasti.^{5,16}

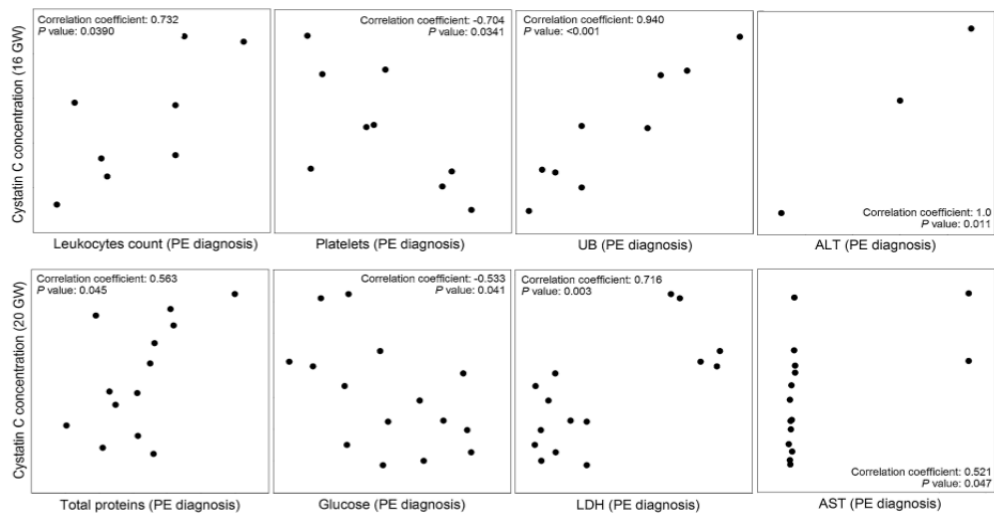
BIOMARKER URIN

- **SISTATIN C (Cys C)**

Sistatin C (Cys C) adalah suatu inhibitor sistein protease yang diproduksi oleh semua sel berinti.²⁰ Cys C merupakan protein dengan berat molekul yang rendah (13,3 kDa) dan memiliki fungsi protektif terhadap sistein peptidase, juga termasuk grup cathepsin. Meskipun sistein protease pada prinsipnya

berperan dalam degradasi protein, ia juga berperan dalam proses angiogenesis, apoptosis, dan invasi dari plasenta.²⁰ Secara umum kadar Cys C di dalam urine sangatlah rendah, dan berkisar antara 0,03 sampai 0,3 mg/L. Setelah melewati saringan glomerulus, Cys C diserap di tubulus proximal dan dikatabolisasi secara maksimal

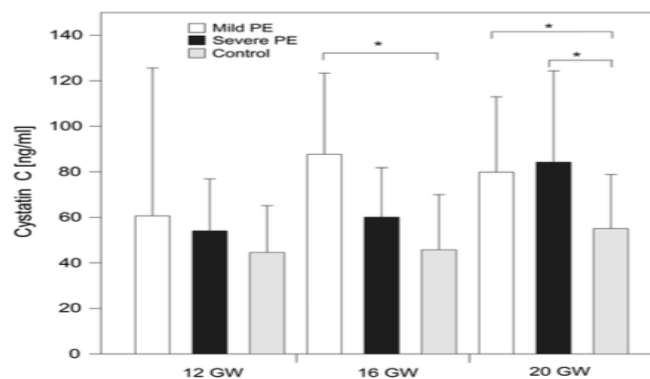
(>99%). Gangguan dalam fungsi ginjal, termasuk endotheliosis selama kehamilan sangat erat hubungannya dengan peningkatan kadar Cys C didalam urine, dan dipercaya dapat dipergunakan sebagai alat prediksi gangguan ginjal terkait dengan kehamilan.^{5,20}



Gambar 3. Hubungan Cys C pada kehamilan Usia 16 minggu dan 20 minggu dengan berbagai marker lain penanda PE berat. Tampak pada gambar Cys C pada usia 16 minggu berkorelasi positif dengan Leukosit, total dan direct Billirubin (UB) dan ALT. Selain itu Cys C pada usia kehamilan 20 minggu berkorelasi positif dengan Total Protein, LDH, dan AST.²⁰

Menurut Yamile *et al*, didapatkan kadar Cys C yang meningkat sebanyak 8 kali lipat pada pasien

dengan usia kehamilan 16 minggu dan 20 minggu yang kedepannya menderita PE.²⁰



Gambar 4. Perbandingan kadar Cys C pada pasien dengan PE ringan, PE berat, dan kontrol²⁰

PENUTUP

Dalam beberapa dekade terakhir penelitian tentang biomarker PE sangatlah berkembang pesat, dengan tujuan akhirnya adalah menurunkan angka kematian dan kesakitan ibu yang disebabkan oleh PE. Meskipun begitu, tantangan selalu ada dalam setiap usaha mencari hal baru yang dapat berguna bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat umum, khususnya penelitian dibidang biomarker PE. Dari penjabaran di atas kita dapat melihat bahwa beberapa biomarker memang memiliki hasil yang menjanjikan dalam usaha memprediksi kejadian PE secara dini, contohnya saja seperti sFLT-1 dan sEng yang tampak berbeda secara signifikan pada ibu yang menderita PE dan ibu yang hamil normal. Apalagi jika ditambah dengan rasio sFLT-1/PIGF, kekuatan prediksinya menjadi lebih baik dan akurat. Selain itu ada pula penggunaan PP-13 dan PAPP-A yang harus disertai dengan penambahan penggunaan USG doppler pada arteri Umbilikal untuk meningkat kemampuan prediksinya.

Biomarker lain yang juga menjanjikan yaitu Activin A yang secara konsisten meningkat pada ibu hamil dengan PE. Ada pula marker pada urin seperti Sistatin C (Cys-C) yang juga menunjukkan peningkatan kadar secara signifikan pada ibu dengan risiko PE, khususnya di usia kehamilan 16 dan 20 minggu.

Lebih jauh lagi diperlukan penelitian dengan skala yang lebih besar agar dapat dipastikan keakuratan dan keefektifan dari berbagai biomarker yang dipercaya memiliki kemampuan untuk memprediksi kejadian PE pada ibu yang hamil sebelum usia kehamilan 20 minggu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Myatt L and Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or Disease?. *Curr Hypertens Rep.* 2015. 17 : 83
2. Acharya A, Brima W, Burugu S, Rege T. Prediction of Preeclampsia-Bench
- to Bedside. *Curr Hypertens Rep.* 2014. 16 : 491
3. American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in Pregnancy. ACOG. Washington. 2013
4. Kar M. Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia. *Journal of Clinical and Diagnosis Research.* 2014. 8(4) : BE01-BE04
5. Carty DM, Delles C, and Dominiczak AF. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia. *TCM.* 2008. 18 : 5
6. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dalenbach R, Tercanli S, *et al.* Potential Markers of Preeclampsia – A Riview. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2009. 7 : 70
7. Huppertz B and Kawaguchi R. First Trimester Serum Markers to Predict Preeclampsia. *Wien Med Wochenschr.* 2012. 162/9-10 : 191-195
8. Anderson UD, Gram M, Akerstorm B, Hansson SR. First Trimester Prediction of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2015. 17 : 74
9. Gunardi *et al.* Difference of Concentration of Placental Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1), Placental Growth Factor (PIGF), and sFLT-1/PIGF ratio in Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *BMC Res Notes.* 2015. 8 :534
10. Uyar *et al.* The Value of Uterine Artery Doppler and NT-proBNP levels in the second trimester to Predict Preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015. 291 : 1253-1258
11. Turpin CA, Sakyi SA, Owideru WKBA, Ephraim RKD, Anto EO. Association Between Adverse Pregnancy Outcome and Imbalance in Angiogenic Regulators and Oxidative Stress Biomarkers in Gestational Hypertension and Preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015. 15 : 189
12. Nissaisorakarn P, Sharif S, Jim B. Hypertension in Pregnancy: Defining Blood Pressure Goals and the Value

- of Biomarkers for Preeclampsia. *Curr Cardiol Rep.* 2016. 18 : 131
13. Wu *et al.* Early Pregnancy Biomarkers in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. 16 : 23035-23056
14. Levine *et al.* Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N. Engl J Med.* 2004. 350 : 672-683
15. Zeisler H *et al.* Predictive Value of The sFLT-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016. 374 :13-22
16. Hawfield A, Freedman BI. Preeclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009. 3(1) : 65-73
17. Kelly *et al.* Integration of Metabolomic and Transcriptomic Networks in Pregnant Women Reveals Biological Pathways and Predictive Signatures Associated with Preeclampsia. *Metabolomics.* 2017. 13 : 7
18. Liu *et al.* Integrating multiple ‘omics’ Analyses Identifies Serological Protein Biomarkers for Preeclampsia. *BMC Medicine.* 2013. 11 : 236
19. Park *et al.* Screening models using Multiple Markers for Early Detection of Late Onset Preeclampsia in Low Risk Pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2014. 14 : 35
20. Hernandez *et al.* Nested case-control study reveals increased levels of Urinary Proteins from Human Kidney Toxicity Panels in Women Predicted to Developed Preeclampsia. *Int Urol Nephrol.* 2016. 48 : 2051-2059