

Panduan Praktek ISUOG : peran ultrasonografi dalam skrining dan follow-up untuk pre-eklampsia

Komite Standar Klinik

Perhimpunan Internasional Ultrasonografi Obstetri Ginekologi / *The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG) adalah suatu organisasi ilmiah yang menganjurkan praktek klinik yang baik serta pendidikan dan penelitian berkualitas tinggi terkait pencitraan diagnostik pada pelayanan kesehatan perempuan. Komite Standar Klinik (*Clinical Standards Committee / CSC*) ISUOG memiliki kewenangan untuk mengembangkan berbagai Panduan Praktek dan Pernyataan Konsensus, sebagai rekomendasi edukasi yang mendukung praktisi pelayanan kesehatan berdasarkan pendekatan berbasis konsensus, dari para ahli, terhadap pencitraan diagnostik. Semua hal ini ditujukan untuk mencerminkan berbagai hal yang dipertimbangkan oleh ISUOG sebagai praktek terbaik pada saat panduan diterbitkan. Meskipun ISUOG telah berusaha untuk memastikan bahwa Panduan adalah akurat saat diterbitkan, baik Perhimpunan maupun jajaran karyawan dan anggota tidak bertanggung jawab atas munculnya berbagai konsekuensi akibat data, opini, atau pernyataan apapun yang tidak akurat atau keliru, yang dikeluarkan oleh CSC. Dokumen CSC ISUOG tidak ditujukan untuk menetapkan standar hukum terhadap pelayanan oleh karena interpretasi bukti-bukti yang mendasari Panduan dapat dipengaruhi oleh situasi individual, protokol setempat dan ketersediaan sumber daya. Panduan yang disetujui (*Approved Guidelines*) dapat didistribusikan bebas dengan persetujuan ISUOG (info@isuog.org).

PENDAHULUAN

Penyakit hipertensi dalam kehamilan terjadi pada kurang lebih 10% wanita hamil¹ dan insiden global gabungan pre-eklampsia (*pre-eclampsia / PE*) sekitar 3%². Variasi yang signifikan antara negara berkembang dan negara maju dapat disebabkan oleh adanya perbedaan yang sebenarnya (*true differences*) atau perbedaan yang timbul akibat pengambilan data. PE dan komplikasinya merupakan kontributor mayor morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal di dunia^{1,3}. Mengingat bahwa perawatan yang tepat waktu dan efektif dapat meningkatkan luaran PE³, maka pengembangan strategi pencegahan dan prediksi yang efektif telah menjadi tujuan utama asuhan prenatal dan penelitian.

PE adalah penyakit multisistemik dengan penyebab multifaktorial: melibatkan plasentasi yang defektif, stres oksidatif, autoimunitas, aktivasi trombosit dan trombin, inflamasi intravaskular, disfungsi endotel, ketidakseimbangan angiogenesis

serta maladaptasi jantung ibu^{4,5}. Invasi plasenta yang defektif berhubungan kuat dengan sebagian besar kasus PE dini dan berat⁴. Sebaliknya, plasentasi yang defektif tampaknya kurang berperan dalam terjadinya PE yang muncul di akhir usia kehamilan, sebagai contoh setelah kehamilan 34 minggu. Dibandingkan dengan kehamilan yang dipengaruhi oleh penyakit awitan dini / *early-onset*, kasus-kasus yang diperberat oleh PE pada saat atau mendekati aterm, frekuensi plasenta dengan abnormalitas histologik secara signifikan lebih rendah⁶, dan faktor maternal (yaitu sindrom metabolik atau hipertensi kronis) relatif lebih bermakna⁴. Perbedaan antara PE awitan dini atau awitan lambat juga tampak pada faktor-faktor risiko⁷, respon vaskular maternal⁸, performa skrining⁹ dan efektivitas pencegahan¹⁰.

Meningkatnya wawasan terhadap patofisiologi PE tercermin dari strategi skrining saat ini, yang didasarkan pada anamnesis, demografi, biomarker (termasuk tekanan darah) dan Doppler arteri uterina¹¹.

Saat ini terdapat lebih dari 10.000 artikel terindeks PubMed mengenai skrining PE. Ini menggambarkan minat yang sangat besar terkait topik ini. Kurang dari seperlimanya berhubungan dengan deteksi dini, yang kini banyak berkembang di dekade terakhir. Panduan ini bertujuan untuk mengkaji bukti terkini, dan bila memungkinkan, memberi rekomendasi berbasis bukti mengenai peran ultrasonografi dalam skrining dan tindak lanjut (*follow-up*) PE. Panduan ini berfokus pada aspek teknis/klinis dari skrining, tanpa melihat aspek ekonomi kesehatan dan isu kebijakan termasuk kelayakan dan efektivitas biaya skrining. Panduan ini dikembangkan dengan asumsi bahwa tersedia sumber daya yang dibutuhkan untuk menerapkan sistem skrining dan tindak lanjut (peralatan, pemeriksa, tenaga ahli). Langkah-langkah dan prosedur yang dijelaskan dalam Panduan ini tidak ditujukan untuk menjadi standar legal pelayanan klinik.

TERMINOLOGI : SKRINING VS PREDIKSI

Walaupun istilah 'skrining' dan 'prediksi' sering digunakan secara bergantian, skrining sebenarnya merupakan sebuah proses yang lebih luas, dimulai dengan mengundang populasi untuk berpartisipasi dan diakhiri dengan tatalaksana individu yang teridentifikasi berisiko tinggi¹². Prediksi, atau kalkulasi risiko penyakit, adalah sebuah elemen integral dari proses skrining, namun tidak ekuivalen dengan skrining, karena skrining juga mencakup intervensi yang ditawarkan kepada individu dengan risiko tinggi, dan bertujuan untuk mengubah perjalanan alami

kondisi yang terskrining dan terutama untuk memperbaiki luarannya¹³. Skrining dalam asuhan prenatal telah umum digunakan untuk menawarkan pilihan terminasi kehamilan tepat waktu pada orangtua dari janin-janin dengan kondisi yang tidak dapat diobati; ini merupakan perluasan lingkup skrining Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), yakni pencegahan penyakit. Untuk kepentingan Panduan ini, dalam konteks PE, istilah 'skrining' lebih dipilih bila identifikasi kasus-kasus yang berisiko dapat mencegah perkembangan PE, sedangkan istilah 'prediksi' lebih dipilih bila tidak ada bukti bahwa identifikasi wanita yang berisiko pada akhirnya dapat memperbaiki luarannya.

INFORMASI RELEVAN YANG TERSEDIA UNTUK PEMERIKSA

Rekomendasi

- Pemeriksa yang terlibat dalam skrining PE harus memiliki pengetahuan terbaru terkait faktor risiko mayor terjadinya PE (GOOD PRACTICE POINT).

Karena skrining ultrasonografi terhadap PE sebaiknya tidak dipisahkan dari konsep umum asuhan prenatal, maka para profesional yang melakukan skrining PE dianjurkan untuk memiliki pengetahuan terkini tentang faktor risiko yang telah terbukti berkaitan dengan PE, dan mengidentifikasi faktor risiko tersebut selama skrining. Sebuah penilaian risiko secara global harus mencakup empat area besar, yaitu profil risiko pribadi (termasuk usia, etnis, paritas, riwayat merokok, riwayat medis dan obstetrik dan metode konsepsi), profil risiko metabolik (termasuk indeks massa tubuh (IMT) dan riwayat diabetes), profil risiko kardiovaskular (termasuk kondisi yang sudah ada dan pengukuran rerata tekanan darah arteri) dan profil risiko plasenta (termasuk Doppler arteri uterina dan biomarker serum maternal)¹¹.

SCREENING PRE-EKLAMPSIA MENGGUNAKAN ULTRASONOGRAFI

Penggunaan ultrasonografi sebagai alat untuk skrining/prediksi PE didasarkan pada fakta bahwa plasenta yang defektif menyebabkan transformasi inkomplit pada arteri spiralis. Vili plasenta dan lesi histopatologi vaskular ditemukan 4-7 kali lebih sering pada kasus kehamilan dengan PE daripada non-PE¹⁴ dan berhubungan dengan peningkatan resistensi aliran darah di arteri uterina¹⁵. Pengukuran impedansi (atau resistensi) terhadap aliran arteri uterina melalui penilaian Doppler memungkinkan kuantifikasi dari transformasi inkomplit arteri spiralis.

Indeks Doppler apa yang digunakan

Rekomendasi

- Indeks pulsatilitas (*Pulsatility index / PI*) sebaiknya digunakan untuk menilai resistensi arteri uterina dalam konteks skrining PE (GRADE REKOMENDASI : B).

Seperti yang dijelaskan dalam Panduan Praktek ISUOG tentang penggunaan ultrasonografi Doppler dalam obstetri¹⁶, rasio

sistolik/diastolik (S/D), indeks resistensi (*resistance index/RI*), dan PI adalah tiga buah indeks yang diketahui paling baik untuk menggambarkan aliran-kecepatan gelombang arteri. PI adalah indeks yang paling sering digunakan; keunggulannya dibanding RI dalam evaluasi gelombang Doppler arteri uterina adalah perhitungan PI memasukkan nilai rata-rata dari seluruh kecepatan maksimum siklus kardiak, tidak hanya dua titik dalam siklus kardiak seperti pada pengukuran RI. Selain itu, PI lebih stabil dan nilainya tidak mendekati tak terhingga ketika terdapat nilai diastolik yang hilang (*absent*) atau terbalik (*reversed*)¹⁶.

Takik (*notching*) arteri uterina juga sudah digunakan dalam skrining PE¹⁷. Adanya takik bilateral dihubungkan dengan indikasi adanya disfungsi endotelial maternal (lebih rendahnya dilatasi yang dimediasi oleh aliran darah di arteri brakialis)¹⁸. Meskipun secara teoritis dapat digunakan sebagai penanda skrining, takik bilateral sering ditemukan pada kehamilan normal trimester satu, terjadi pada 43% kasus¹⁹, sehingga menurunkan spesifisitasnya. Begitu juga, takik arteri uterina pada trimester kedua memiliki sensitivitas yang mirip dengan peningkatan PI, tapi dengan angka deteksi positif yang lebih tinggi¹⁷. Dan mungkin ada pula unsur subjektifitas dalam mendefinisikan takik, yang selanjutnya membatasi nilai temuan ini sebagai penanda skrining.

Sebuah meta-analisis di tahun 2008 mengindikasikan bahwa peningkatan PI, baik tunggal maupun dalam kombinasi dengan takik, merupakan indeks Doppler yang paling prediktif untuk PE²⁰. Sejak itu, sejumlah besar bukti yang dipublikasikan menunjukkan superioritas rerata PI arteri uterina sebagai indeks Doppler yang lebih dipilih untuk skrining PE. Indeks inilah yang digunakan untuk skrining dan pencegahan pada trimester pertama²¹⁻²³.

Trimester pertama

Rekomendasi

- Pemeriksaan Doppler arteri uterina pada usia kehamilan antara 11+0 dan 13+6 minggu dapat dilakukan secara transabdominal atau transvaginal, sesuai preferensi dan sumber daya lokal (GOOD PRACTICE POINT).

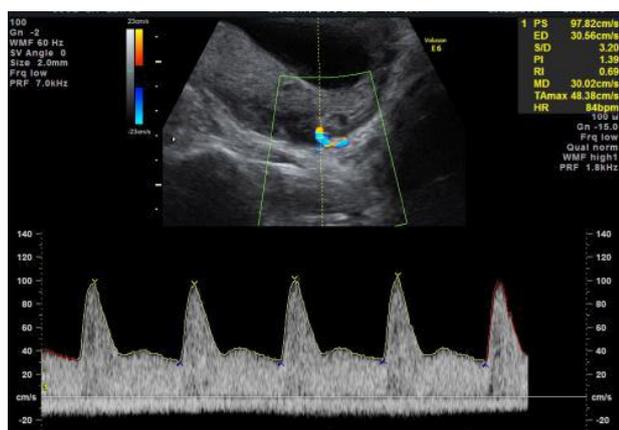
Saran teknis

- Nilai PI arteri uterina di atas persentil 90 dari hasil skrining trimester pertama mendeteksi 48% wanita yang akan mengalami PE awitan dini dan 26% wanita yang mengalami PE jenis apapun selama kehamilan, dengan angka deteksi positif sebesar 10% (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Pemeriksaan Doppler arteri uterina trimester pertama : teknik. Pemeriksaan Doppler arteri paling banyak dipelajari antara periode usia kehamilan 11+0 sampai 13+6 minggu. Di banyak negara, ini adalah waktu di mana umumnya dilakukan pemeriksaan ultrasonografi trimester pertama, dan karenanya, tergolong praktis dalam hal logistik. Penilaian yang lebih dini belum dipelajari secara luas karena invasi trofoblas belum cukup jelas untuk dinilai.

Untuk penilaian resistensi arteri uterina secara transabdominal di trimester pertama, mula-mula diambil potongan midsagital dari rahim dan serviks. Dengan menggunakan pemetaan *color flow*, secara perlahan transduser digeser ke samping sehingga arteri

uterina dapat diidentifikasi dengan tampaknya aliran darah kecepatan tinggi di sepanjang sisi serviks dan uterus (Gambar 1). *Sampling gate* gelombang denyut Doppler harus sempit (ditetapkan sekitar 2 mm) dan diposisikan pada cabang arteri uterina ascendens atau descendens pada titik yang terdekat dengan ostium serviks interna, dengan sudut insonasi < 30°²⁴. Untuk memastikan bahwa yang diperiksa benar arteri uterina, kecepatan puncak sistolik (*peak systolic velocity*) harus > 60 cm/s. PI diukur ketika didapatkan setidaknya tiga buah gelombang yang identik^{25,26}. Metode yang mendetil dapat ditemukan dalam makalah anjuran praktis (*practical advice paper*) yang dipublikasi di jurnal ini²⁷. Melalui pendekatan ini, PI arteri uterina dapat diukur pada lebih dari 95% kasus²⁵.



Gambar 1. Pemeriksaan ultrasonografi Doppler arteri uterina di trimester pertama secara transabdominal. Bagian arteri uterina berada pada potongan paraservikal, dan setidaknya terekam tiga buah bentuk gelombang yang identik, sebisa mungkin dengan sudut insonasi mendekati 0°.

Penilaian transvaginal resistensi arteri uterina mengikuti prinsip yang sama. Pasien ditempatkan pada posisi litotomi, dengan kandung kemih kosong, dan digunakan sebuah probe transvaginal untuk mengambil potongan sagital serviks. Kemudian, probe digerakkan ke lateral sehingga pembuluh darah pleksus paraservikal terlihat, dan arteri uterina teridentifikasi setinggi ostium servikal interna. Pengukuran diambil dengan sudut insonasi < 30°²⁸.

Rekomendasi

- Metodologi terstandar, seperti dijelaskan dalam Panduan ini, harus diikuti untuk menilai indeks-indeks Doppler arteri uterina (**GOOD PRACTICE POINT**).

Kepatuhan terhadap metode terstandar penting untuk memastikan pengukuran yang dapat direproduksi. Studi-studi yang mengevaluasi reproduksibilitas (*reproducibility*) teknik ini menunjukkan koefisien korelasi *intraclass*/konkordansi antarpengamat sebesar 0,80-0,85^{29,30}. Namun, batas persetujuan ditemukan sebesar ± 35% untuk pendekatan transvaginal dan ± 40% untuk pendekatan transabdominal³⁰. Berdasarkan hal ini, reproduksibilitas dari metode ini harus diinterpretasikan sebagai buruk ke sedang³¹. Selain perbedaan-perbedaan yang disebabkan oleh pengamat, indeks Doppler dapat berubah selama

pemeriksaan, karena faktor-faktor seperti kontraksi uterus dan perubahan frekuensi denyut jantung. Meski efek dari faktor-faktor tersebut tidak dapat dicegah, kepatuhan terhadap protokol standar pemeriksaan adalah wajib untuk meminimalkan variabilitas yang sifatnya *operator-dependent*, oleh karena kesalahan sistematis (*systematic error*) dalam pengukuran dapat berdampak terhadap angka deteksi positif³².

Saran teknis

- Persentil 95 untuk rerata PI arteri uterina yang didapat melalui pendekatan transabdominal antara usia kehamilan 11 + 0 dan 13 + 6 minggu adalah 2,35 (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).
- Resistensi arteri uterina lebih tinggi pada pengukuran transvaginal dibandingkan dengan pengukuran transabdominal; persentil 95 untuk rerata PI arteri uterina yang didapat melalui pendekatan transvaginal adalah sekitar 3,10 untuk *crown-rump length* (CRL) hingga 65 mm, secara bertahap menurun sejalan dengan meningkatnya CRL (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).
- PI arteri uterina juga dapat dipengaruhi oleh faktor maternal, termasuk etnis, IMT, dan riwayat PE sebelumnya (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Rekomendasi

- Bila memungkinkan, sedapat mungkin diutamakan untuk menggunakan model skrining multifaktorial, yakni dengan memasukkan faktor maternal yang dapat memengaruhi PI arteri uterina, daripada melakukan pemeriksaan tersendiri dengan nilai ambang batas absolut (**GRADE REKOMENDASI: B**).

Persentil 95 dari rerata PI arteri uterina yang didapat melalui pendekatan transabdominal adalah sekitar 2,35 untuk periode usia kehamilan 11 + 0 sampai 13 + 6 minggu²⁵, dengan tidak adanya perubahan²⁵ atau hanya sedikit kecenderungan menurun³⁰ selama periode ini. Pada dua studi komparatif^{30,33}, pendekatan transvaginal memberikan nilai yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pendekatan transabdominal, dengan rerata PI 1,98 *vs* 1,83³³ dan 1,60 *vs* 1,52³⁰. Alasannya diperkirakan karena ultrasonografi transvaginal memungkinkan transduser lebih dekat dengan pembuluh darah dan sudut insonasi lebih rendah³⁰. Persentil 95 dari rerata PI arteri uterina yang didapat secara transvaginal dilaporkan sekitar 3,10 untuk CRL sampai 65 mm, dan secara progresif menurun hingga 2,36 pada CRL 84 mm³³.

Pada wanita yang tidak mengalami PE, PI arteri uterina dapat dipengaruhi oleh faktor maternal, termasuk etnis (etnis Afrika berhubungan dengan peningkatan PI), IMT (penurunan PI dengan peningkatan IMT) dan riwayat PE sebelumnya (berhubungan dengan peningkatan PI)²⁶. Hubungan antara penurunan PI dan peningkatan IMT tidak jelas; efek vasodilatasi dari peningkatan kadar estrogen di sirkulasi uterina dipostulasikan sebagai penyebab potensial^{26,34}. Karena itu, sebuah nilai ambang batas yang absolut untuk PI arteri uterina mungkin tidak mencerminkan resistensi arteri uterina secara akurat. Dan karenanya telah disarankan bahwa PI arteri uterina di trimester pertama harus dinyatakan sebagai nilai *multiples of the median* (MoM) dibandingkan dengan nilai absolut³⁵.

Rekomendasi

- Rerata PI arteri uterina harus menjadi indeks Doppler yang dipilih untuk skrining di trimester pertama (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Dalam salah satu studi awal menggunakan metode standar terkini untuk menilai Doppler arteri uterina di trimester pertama, sebuah nilai rerata PI di atas persentil 95 mempunyai sensitivitas 27% untuk PE dan sensitivitas 60% untuk PE yang membutuhkan persalinan sebelum usia kehamilan 32 minggu²⁵. Penelitian berikutnya menggunakan PI arteri uterina yang terendah (yakini PI pada sisi lateral dengan resistensi terendah) karena titik yang diperkirakan *area under the receiver-operating characteristics curve* (AUC) sedikit lebih baik bila digunakan nilai terendah dibandingkan rerata PI pada model regresi (0,91 vs 0,90 untuk PE awitan dini)³⁶. Namun demikian, interval kepercayaan AUC tumpang tindih (*overlapped*), dan superioritas dari nilai PI terendah belum dikonfirmasi oleh studi besar lainnya (AUC 0,79 dengan rerata PI, dan AUC 0,76 dengan nilai terendah PI untuk luaran PE awitan dini, dengan IK yang tumpang tindih)³⁷. Kedua teknik dapat diterima, namun rerata PI arteri uterina merupakan indeks yang paling umum digunakan untuk pemeriksaan Doppler arteri uterina di trimester pertama dan kedua. Ini juga merupakan nilai rujukan yang digunakan pada sebagian besar aplikasi komersial.

Adanya takik / *notching* bilateral telah dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya PE sebesar 22 kali lipat, dan hampir 9 kali lipat peningkatan risiko neonatus kecil untuk masa kehamilan (KMK) / *small for gestational age* (SGA)³⁸; namun demikian, hal ini dapat dilihat pada sekitar 50% wanita hamil pada usia kehamilan 11 + 0 sampai 13 + 6 minggu^{19,25,39}. Karenanya, penanda ini mempunyai spesifisitas yang sangat rendah untuk PE.

Sebuah meta-analisis terkini melaporkan bahwa pemeriksaan Doppler arteri uterina di trimester pertama kehamilan dapat memprediksi 47,8% kasus PE awitan dini (angka positif palsu 7,9%), 39,2% kasus pertumbuhan janin terhambat awitan dini (angka positif palsu 6,7%) dan 26,4% kasus PE pada tahap kapanpun (angka positif palsu 6,6%), ketika menggunakan nilai ambang batas PI atau RI pada persentil 90⁴⁰. Namun demikian, skrining kombinasi (mencakup faktor maternal, rerata tekanan darah arteri ibu, Doppler arteri uterina dan pengukuran *placental growth factor* (PIGF)) mempunyai nilai prediktif yang lebih baik (seperti yang akan dijelaskan kemudian) dan, bila tersedia, harus lebih dipilih dibandingkan dengan skrining berbasis Doppler saja.

Trimester kedua

Rekomendasi

- Pemeriksaan Doppler arteri uterina pada *scan* trimester kedua dapat dilakukan secara transabdominal atau transvaginal, sesuai preferensi dan sumber daya lokal (**GOOD PRACTICE POINT**).

Pemeriksaan Doppler arteri uterina di trimester kedua: teknik. Resistensi aliran arteri uterina dapat dinilai secara transabdominal atau transvaginal. Teknik pemeriksaan secara transabdominal mirip dengan teknik pada trimester pertama. Perbedaan utamanya

adalah arteri uterina kanan dan kiri diidentifikasi pada persilangan dengan arteri iliaka eksterna, bukan paraservikal seperti pada trimester pertama. Setelah arteri teridentifikasi, maka gelombang denyut Doppler digunakan untuk mendapatkan bentuk gelombang. Ketika didapatkan setidaknya tiga buah gelombang berturut-turut yang mirip, maka PI diukur, serta ada tidaknya takik diastolik dini direkam⁴¹.

Pada teknik transvaginal, wanita diminta untuk mengosongkan kandung kemihnya, dan diposisikan secara dorsal litotomi. Probe ultrasonografi dimasukkan ke fornix anterior, dan serviks diidentifikasi pada bidang midsagital. Probe kemudian digerakkan ke sisi lateral fornix dan dilakukan identifikasi arteri uterina pada salah satu sisi dengan menggunakan *color* Doppler setinggi ostium serviks interna. Gelombang denyut Doppler digunakan untuk mendapatkan tiga buah gelombang berturut-turut yang mirip. PI dan RI dapat diukur kemudian dan ada tidaknya takik diastolik dini dapat direkam¹⁷. Pemeriksaan bentuk gelombang Doppler arteri uterina dengan menggunakan pendekatan ini dapat dilakukan pada 99% wanita⁴².

Seperti pada trimester pertama, baik melalui pendekatan transabdominal atau transvaginal, sudut insonasi harus dipertahankan < 30° dan kecepatan sistolik puncak > 60cm/s untuk memastikan bahwa yang sedang diperiksa adalah arteri uterina dan bukan arteri arkuata²⁴.

Saran teknis

- Seperti pada trimester pertama, PI arteri uterina pada trimester kedua didapatkan lebih tinggi melalui pengukuran secara transvaginal (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).
- Persentil 95 untuk rerata PI arteri uterina adalah 1,44 melalui pendekatan transabdominal, dan 1,58 melalui pendekatan transvaginal, pada usia kehamilan 23 minggu (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).
- Persentil 95th untuk rerata PI arteri uterina menurun kurang lebih sebesar 15% antara usia kehamilan 20 dan 24 minggu, dan < 10% antara usia kehamilan 22 dan 24 minggu (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Rekomendasi

- Rerata PI arteri uterina sebaiknya digunakan untuk memprediksi PE. Pada kasus plasenta unilateral, peningkatan PI secara unilateral tidak meningkatkan risiko PE bila rerata PI berada dalam batas normal (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Seperti pada trimester pertama, nilai PI arteri uterina melalui pendekatan transvaginal akan terbaca lebih tinggi dibandingkan dengan melalui pendekatan transabdominal. Studi komparatif pada 96 wanita dengan usia kehamilan antara 20 dan 26 minggu, didapat rerata PI arteri uterina melalui pendekatan transvaginal sebesar 1,07 dan melalui pendekatan transabdominal sebesar 0,96. Nilai median sudut insonasi lebih rendah dengan ultrasonografi transvaginal (10,0° vs 17,5°); namun demikian, mengingat PI adalah sebuah rasio perbandingan, maka alasan yang paling memungkinkan terjadinya perbedaan antara nilai transabdominal dan transvaginal adalah perbedaan lokasi anatomi dari pemeriksaan. Kedua teknik memiliki reproduksibilitas yang serupa (koefisien konkordansi antarpengamat, 0,86 vs 0,81; dengan batas kesepakatan, ± 35%)³⁰.

Persentil 95 dari rerata PI arteri uterina di usia kehamilan 23 minggu melalui pendekatan transabdominal dilaporkan sebesar 1,44⁴¹, dan melalui pendekatan transvaginal sebesar 1,58⁴³. Persentil 95 rerata PI arteri uterina menurun sekitar 15% antara usia kehamilan 20 dan 24 minggu, dan <10% antara usia kehamilan 22 dan 24 minggu⁴⁴.

Bila lokasi plasenta unilateral, resistensi aliran arteri uterina pada sisi kontralateral umumnya meningkat. Peningkatan PI secara unilateral ini tampaknya tidak berhubungan dengan risiko PE yang lebih tinggi bila rerata PI dalam batas normal⁴⁵.

Performa prediksi risiko PE di trimester kedua. Performa prediktif Doppler arteri uterina lebih baik pada kasus PE awitan dini; sebuah studi pada lebih dari 32.000 wanita menunjukkan bahwa, untuk angka positif palsu sebesar 10%, PI arteri uterina sendiri dapat memprediksi 85% kasus PE awitan dini, dibandingkan dengan 48% kasus PE awitan lambat bila dikombinasikan dengan faktor maternal⁴⁶. Lebih jauh lagi, risiko PE awitan dini tampaknya meningkat sejalan dengan bertambahnya resistensi arteri uterina; rerata PI 1,6 dihubungkan dengan *positive likelihood ratio* (LR+) sebesar 3,07, dan rerata PI 1,8 dengan LR+ sebesar 8,00 dan rerata PI 2,2 dengan LR+ 27,08 (pengukuran transvaginal)⁴⁶. Secara umum, velosimetri Doppler arteri uterina cenderung memberikan prediksi yang lebih baik untuk kasus-kasus yang lebih berat dan kompleks. Sebagai contoh, rerata PI > 1,65 (pada ultrasonografi transvaginal) ditemukan dapat memprediksi 41% dari seluruh kasus PE, namun ketika dilakukan analisis subgrup, tingkat prediksi menjadi 69% untuk kasus PE dengan pertumbuhan janin terhambat dan 24% untuk kasus PE dengan pertumbuhan janin normal¹⁷. Temuan ini dapat dijelaskan melalui fakta bahwa impedansi yang tinggi pada arteri uterina mencerminkan adanya plasentasi yang defektif, yang berefek buruk pada pertumbuhan janin.

Takik bilateral pada bentuk gelombang Doppler arteri uterina juga dihubungkan dengan meningkatnya risiko PE^{17,41,42,46,47}. Namun demikian, untuk angka positif palsu yang sama, PI arteri uterina berhubungan dengan sensitivitas yang lebih baik dibandingkan takik⁴², sehingga tidak diperlukan sebagai tambahan untuk skrining. Tetapi, tak semua studi mendukung hal ini⁴⁷.

Dalam hal kesehatan maternal, sebuah studi pada 491 wanita yang menjalani ekokardiografi transtorakalis pada saat skrining PE trimester kedua menunjukkan bahwa wanita dengan rerata PI arteri uterina di atas persentil 90 (yaitu 1,25 pada studi tersebut) mempunyai prevalensi defek kardiak—yang secara fungsional signifikan—yang lebih tinggi (4,4%) dan belum pernah terdeteksi sebelumnya, daripada wanita dengan rerata PI arteri uterina yang normal (0,3%). Prevalensi ini khususnya tinggi pada imigran wanita⁴⁸.

Trimester ketiga

Saran teknis

- Meskipun velosimetri arteri uterina dapat dinilai secara transvaginal, metode yang paling umum digunakan dalam pemeriksaan Doppler arteri uterina di trimester ketiga adalah transabdominal (LEVEL EVIDENCE : 4).

- Persentil 95 untuk rerata PI arteri uterina adalah 1,17, yang didapatkan melalui pendekatan transabdominal pada usia kehamilan 30-34 minggu (LEVEL EVIDENCE : 2+).

Rekomendasi

- Hingga kini, belum ada uji coba secara acak (*randomized trials*) terkait dampak skrining PE di trimester ketiga terhadap luaran ibu, janin, dan neonatus; konsekuensinya, saat ini penerapannya belum dapat direkomendasikan di dalam praktek rutin (GOOD PRACTICE POINT).
- Rerata PI arteri uterina sebaiknya digunakan untuk memprediksi PE, bila pemeriksaan ini dilakukan pada trimester ketiga (GRADE REKOMENDASI : B).

Metode standar pemeriksaan Doppler arteri uterina di trimester ketiga adalah secara transabdominal, sama dengan trimester kedua^{24,41}.

Pada sebuah studi besar multisenter di Inggris, persentil 90 dan 95 untuk rerata PI arteri uterina antara usia kehamilan 30+0 dan 34+6 minggu adalah 1,03 dan 1,17⁴⁹. Rerata PI arteri uterina di atas persentil 95 (angka positif palsu 5%) sendiri, dapat memprediksi 54% kasus PE sebelum usia kehamilan 37 minggu, dan 14% kasus PE dengan usia kehamilan \geq 37 minggu. Sedangkan rerata PI arteri uterina di atas persentil 90 (angka positif palsu 10%) adalah 68% dan 14%, menekankan buruknya performa pemeriksaan Doppler sebagai modalitas tunggal untuk memprediksi PE pada usia kehamilan aterm⁴⁹. Kelompok studi yang sama juga menilai efektivitas skrining pada usia kehamilan 35-37 minggu. Ditemukan bahwa Doppler arteri uterina sebagai modalitas tunggal merupakan prediktor yang buruk untuk PE; bahkan ketika digabungkan dengan faktor maternal, tingkat deteksinya hanya 26% untuk angka positif palsu 5% dan 37% untuk angka positif palsu 10%⁵⁰.

Aliran diastolik arteri uterina yang terbalik (*reversed diastolic flow*) dilaporkan secara sporadis di trimester ketiga, dan pada kasus dengan insufisiensi plasenta, berhubungan dengan luaran yang buruk, seperti perburukan ke arah eklampsia atau kematian janin intrauteri^{51,52}.

Perubahan longitudinal pada indeks-indeks Doppler

Saran teknis

- Peningkatan resistensi arteri uterina yang menetap dari trimester pertama sampai trimester kedua dapat mengidentifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami PE (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Rekomendasi

- Mengingat bahwa strategi preventif (yaitu aspirin dosis rendah) untuk mengurangi risiko PE efektif bila diberikan pada trimester pertama, maka penggunaannya harus dimulai sesegera mungkin pada wanita-wanita yang teridentifikasi berisiko tinggi, tanpa menunggu penilaian evolusi Doppler di trimester kedua (GOOD PRACTICE POINT).

Seperti halnya pengukuran indeks Doppler secara potong lintang (*cross-sectional*), perubahannya secara longitudinal telah diteliti untuk memprediksi PE. Sebuah studi yang memeriksa Doppler arteri uterina pada usia kehamilan 11-14 dan 19-22 minggu secara sekuensial ($n = 870$) melaporkan bahwa 73% kasus dengan peningkatan PI pada trimester pertama menjadi normal pada trimester kedua. Wanita dengan peningkatan PI baik pada trimester pertama maupun kedua mempunyai risiko tertinggi (37,5%) untuk mengalami luaran kehamilan yang buruk, seperti pertumbuhan janin terhambat dan penyakit hipertensi. Sebaliknya, wanita dengan pengukuran PI normal pada trimester pertama, memiliki peluang sebesar 95% untuk mendapatkan pengukuran PI normal di trimester kedua, dan ini adalah kelompok dengan insidens terendah mengalami luaran kehamilan yang buruk (5,3%)⁵³.

Indeks lainnya yang telah diuji adalah perbedaan antara PI arteri uterina di trimester kedua dan trimester pertama. Keduanya dinyatakan dalam MoM untuk usia kehamilan yang bersesuaian. Meningkatnya interval (*gap*) antara MoM PI arteri uterina trimester pertama dan kedua mencerminkan adanya defek pada transformasi arteri spiralis. Ini tampak sebagai prediktor yang paling akurat untuk PE awitan dini (AUC, 0,85) dan PE pada kehamilan prematur (AUC 0,79)⁵⁴. Sebuah studi lainnya pada 104 wanita dengan peningkatan PI arteri uterina di usia kehamilan 20-22 minggu melaporkan adanya temuan abnormal yang menetap di usia kehamilan 26-28 minggu pada 59,6% kasus; wanita dengan peningkatan PI yang persisten berisiko lebih tinggi mengalami PE (16% *vs* 1%), KMK (32% *vs* 1%) dan perawatan neonatus di unit perawatan intensif (26% *vs* 4%), daripada wanita yang PI-nya menjadi normal⁵⁵.

Masalah yang didapat pada penilaian Doppler sekuensial adalah hilangnya kesempatan (*window of opportunity*) untuk melakukan intervensi preventif (yakni pada usia kehamilan < 16 minggu). Intervensi menjadi tertunda karena menunggu pemeriksaan ultrasonografi berikutnya.

Volume plasenta

Rekomendasi

- Meski indeks-indeks volume plasenta dan vaskularisasi telah dinilai sebagai prediktor PE, keduanya tidak dapat direkomendasikan untuk tujuan skrining mengingat reproduksibilitasnya terbatas. Di samping itu, kedua pemeriksaan ini membutuhkan peralatan khusus dan memakan waktu (**GOOD PRACTICE POINT**).

Segera setelah ultrasonografi tiga-dimensi diperkenalkan, volume plasenta pada trimester pertama diuji sebagai prediktor potensial untuk PE. Dalam salah satu studi awal, volume plasenta di usia kehamilan 12 minggu dibandingkan dengan pemeriksaan Doppler arteri uterina di usia kehamilan 22 minggu; performa prediktif untuk kedua metode ini yaitu: 20% dan 28%, untuk PE tanpa KMK; 31% dan 46%, untuk PE dengan KMK; serta 50% dan 50%, secara berturut-turut, untuk PE awitan dini⁵⁶. Serupa dengan itu, volume plasenta mempunyai performa prediktif yang sebanding dengan rerata PI arteri uterina trimester pertama untuk PE (56% *vs* 50%) dan untuk kasus-kasus PE yang membutuhkan persalinan sebelum 32 minggu kehamilan (67% *vs* 67%)⁵⁷. Namun

demikian, temuan-temuan ini belum dikonfirmasi oleh studi-studi lainnya^{58,59}. Indeks-indeks vaskularisasi plasenta tiga dimensi juga telah dievaluasi^{58,62}; namun demikian, indeks tersebut dapat dipengaruhi oleh atenuasi akibat kedalaman dan antarmuka jaringan, penggunaan setelan ultrasonografi yang berbeda, dan kurangnya reproduksibilitas yang kuat (koefisien korelasi *intra*class intra- dan antarpengamat yakni < 0,48 dan < 0,66, secara berturut-turut)⁶³. Kesemuanya ini tentu membatasi penerapan klinisnya.

Meski dilaporkan terdapat reproduksibilitas yang baik untuk perhitungan volume plasenta^{64,65}, nilai normal sangat bervariasi (rerata volume plasenta trimester pertama dilaporkan berkisar antara 45 sampai 74 mL^{59,61,64-66}). Selain itu, saat ini perhitungan volume plasenta merupakan pengukuran non-otomatis yang bergantung pada variabilitas operator, dan dapat memakan waktu, bergantung pada jumlah gambar yang digunakan untuk analisis volume⁶⁷.

STRATEGI SKRINING KOMBINASI

Rekomendasi

- Kombinasi faktor maternal, yaitu tekanan darah arteri ibu, Doppler arteri uterina dan kadar PIGF pada usia kehamilan 11-13 minggu tampaknya menjadi model skrining yang paling efisien untuk mengidentifikasi wanita-wanita yang berisiko mengalami PE (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Mengingat superioritas dari skrining kombinasi, penggunaan nilai ambang batas Doppler sebagai modalitas skrining tunggal harus dihindari bila tersedia skrining kombinasi (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Pendekatan transabdominal lebih dipilih untuk menilai risiko individual pasien di trimester pertama, mengingat sebagian besar algoritma skrining dikembangkan melalui pendekatan ini (**GOOD PRACTICE POINT**).

Faktor risiko maternal (riwayat, demografi, profil metabolik dan kardiovaskular) dan penanda plasenta (resistensi arteri uterina dan biomarker) untuk terjadinya PE telah diidentifikasi. Oleh karena itu, saat ini metode skrining cenderung mengombinasikan ada tidaknya faktor risiko multipel untuk menghitung risiko individu, kemudian menyesuaikan tatalaksananya sesuai yang dibutuhkan, seperti halnya dengan skrining untuk kelainan kromosom¹¹. Berdasarkan populasi, skrining kombinasi bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas skrining penanda tunggal (*single-marker*), dan di saat yang sama, mengurangi angka positif palsu.

Skrining kombinasi telah menjadi subjek penelitian untuk sekitar 400 artikel PubMed hingga April 2018. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa wanita yang akhirnya mengalami PE, rata-rata mempunyai rerata tekanan darah arteri⁶⁸, konsentrasi serum maternal *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1)^{69,70} dan *alpha-fetoprotein* (AFP) yang lebih tinggi⁷¹, serta konsentrasi *pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP-A)⁷² dan PIGF^{70,73} yang lebih rendah. Resistensi arteri uterina pun ditemukan lebih tinggi⁷⁴ dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami PE. Untuk seluruh prediktor ini, performa prediksinya lebih baik untuk kasus PE awitan dini dibandingkan dengan PE awitan lambat^{9,70}, dan juga lebih baik ketika penilaian dilakukan pada usia kehamilan lebih lanjut dibandingkan usia kehamilan 11-13 minggu, sehingga lebih dekat dengan waktu kemunculan PE^{68-71,73-75}.

Data dari studi prospektif pada hampir 36.000 kehamilan tunggal menunjukkan bahwa di angka positif palsu 10%, faktor maternal sendiri (mencakup usia, berat badan, etnis, riwayat medis dan reproduksi, riwayat merokok) dapat memprediksi 49% kasus PE di usia kehamilan < 37 minggu. Penambahan PIGF meningkatkan angka prediksi menjadi 60%, dan dengan skrining kombinasi yang mengikutsertakan karakteristik maternal, rerata PI arteri uterina, rerata tekanan darah arteri dan PIGF saat usia kehamilan 11-13 minggu, dapat memprediksi 75% kasus PE di usia kehamilan < 37 minggu dan 47% kasus PE di usia kehamilan \geq 37 minggu⁹. Protokol yang sama digunakan pada penelitian ASPRE^{21,76}; pada penelitian ini, skrining kombinasi diikuti dengan randomisasi pemberian aspirin atau plasebo pada mereka yang berisiko tinggi. Algoritma ini, yang menggabungkan faktor maternal, rerata tekanan darah arteri, rerata PI arteri uterina dan PIGF, mencapai tingkat deteksi 100% untuk kasus PE di usia kehamilan < 32 minggu, 75% untuk kasus PE di usia kehamilan < 37 minggu kehamilan dan 43% untuk kasus PE di usia kehamilan \geq 37 minggu, dengan angka positif palsu 10%. Fraksi janin dari DNA *cell-free* dalam sirkulasi maternal juga secara signifikan berhubungan dengan faktor risiko maternal dan janin terhadap kemunculan PE. Terdapat pula hubungan yang signifikan antara fraksi janin yang rendah dengan meningkatnya risiko PE⁷⁷; namun demikian, dampaknya pada skrining trimester pertama belum dievaluasi dalam studi prospektif.

Serupa dengan trimester pertama, model skrining yang digunakan di trimester kedua menggunakan PI arteri uterina, faktor maternal (termasuk IMT, etnis, riwayat obstetri sebelumnya, status merokok, tipe konsepsi, riwayat medis) dan rerata tekanan darah arteri dapat mendeteksi sebanyak 100% wanita yang akan mengalami PE awitan dini, dengan angka positif palsu 10%; sensitivitas untuk PE awitan lambat dan hipertensi gestasional adalah 56,4% dan 54,1%, secara berturut-turut⁷⁸.

Pada trimester ketiga, kombinasi faktor maternal dan kadar sFlt-1 dapat memprediksi 83% dan 38% PE sebelum dan setelah usia kehamilan 37 minggu, secara berturut-turut, untuk angka positif palsu 5%; gambaran yang sesuai dengan angka positif palsu 10% yakni 94% dan 51%, secara berturut-turut⁴⁹. Riwayat skrining yang dilakukan pada trimester pertama dan/atau trimester kedua tidak lantas meningkatkan akurasi prediksi, dibandingkan skrining yang hanya dilakukan pada trimester ketiga⁷⁹. Etnis berpengaruh terhadap sensitivitas dan angka positif palsu dari prediksi trimester ketiga, dengan keduanya lebih tinggi pada wanita dengan etnis *Afro-Caribbean*⁸⁰. Penanda maternal dan biokimia menjadi lebih penting untuk prediksi PE pada kehamilan tua. Oleh karena itu, di antara beberapa faktor yang potensial, rerata tekanan darah arteri, PIGF dan sFlt-1 adalah yang paling berhubungan dengan prediksi PE antara usia kehamilan 30-34 minggu⁸¹ dan 35-37 minggu⁸². Sebaliknya, penambahan PI arteri uterina dan parameter kardiovaskular maternal tidak meningkatkan prediksi PE setelah usia kehamilan 35-36 minggu⁸³. Rasio sFlt-1/PIGF sebagai penanda tunggal dapat memprediksi lebih dari 75% kasus yang akan menjadi PE dalam waktu 4 minggu, namun sensitivitasnya secara signifikan lebih tinggi pada usia kehamilan 31-34 minggu dibandingkan pada usia kehamilan 35-37 minggu (angka positif palsu, 1,7% vs 9,6%)⁸⁴.

Yang umumnya dikhawatirkan dari model skrining kombinasi adalah performanya dapat menjadi berbeda ketika diterapkan secara prospektif pada populasi yang berbeda dengan populasi asalnya⁸⁵. Performa model skrining kombinasi yang digunakan

untuk penelitian ASPRE (faktor maternal, rerata tekanan darah arteri, rerata PI arteri uterina, PIGF) secara praktis identik ketika diaplikasikan ke set data yang digunakan untuk pengembangannya dan uji klinis yang sesungguhnya^{9,76}. Faktanya, model skrining ini ditemukan jauh lebih efisien untuk memprediksi PE awitan dini dibandingkan dengan kebijakan skrining berbasis riwayat pasien yang direkomendasikan oleh *American College of Obstetricians and Gynecologists* dan *UK National Institute for Health and Care Excellence*^{22,86}.

PENILAIAN HEMODINAMIK MATERNAL

Rekomendasi

- Terdapat fakta bahwa penilaian hemodinamik maternal mungkin bernilai dalam prediksi PE, namun masih sedikit data-data yang mendukung implementasinya secara rutin dalam praktek klinis sebagai pemeriksaan tersendiri (**GOOD PRACTICE POINT**).

Adaptasi kardiovaskular berperan penting dalam perubahan hemodinamik yang terjadi pada kehamilan normal. Adanya kegagalan adaptasi, dan mungkin disfungsi kardiovaskular subklinis sebelum kehamilan telah dihubungkan dengan risiko terjadinya PE⁸⁷⁻⁸⁹. Wanita yang mengalami PE dan mempunyai faktor risiko kardiovaskular sebelum kehamilan, menunjukkan peningkatan kekakuan pembuluh darah arteri dan gangguan fungsi jantung saat diagnosis klinis ditegakkan. Gangguan kardiovaskular ini juga terjadi beberapa minggu sebelum awitan klinis kelainan yang terjadi dan beberapa bulan setelah ibu hamil menjalani penelitian (*index pregnancy*)⁹⁰⁻¹⁰¹. Dampak kardiovaskular terhadap PE tampak berlanjut dalam jangka panjang, seperti ditunjukkan dengan meningkatnya frekuensi kerusakan subklinis dari fungsi sistolik biventrrikular¹⁰² dan fungsi endotel¹⁰³, serta meningkatnya risiko morbiditas kardiovaskular di masa depan¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. *Hazard ratio* untuk mengalami penyakit kardiovaskular di kemudian hari didapatkan sebesar 5,4 pada wanita dengan PE berat/eklampsia¹⁰⁵. Lebih jauh lagi, dibandingkan dengan wanita tanpa penyakit yang rekuren, wanita yang mengalami PE pada kehamilan selanjutnya cenderung memiliki perubahan parameter kardiovaskular, yang dapat menghambat adaptasi normal mereka pada kehamilan berikutnya¹⁰⁷.

Parameter hemodinamik yang paling sederhana dengan nilai yang sudah ditetapkan dalam konteks skrining kombinasi adalah rerata tekanan darah arteri maternal^{9,76,78,108}. Selain itu, kekakuan arteri dapat diperkirakan melalui ultrasonografi dan parameter ini ditemukan berbeda signifikan antara wanita dengan PE dan wanita dengan kehamilan normal. Dalam sebuah kajian sistematis dari 23 studi yang mengevaluasi kekakuan arteri dan hubungannya dengan penyakit hipertensi dalam kehamilan⁹⁰, disimpulkan bahwa wanita dengan PE mempunyai kekakuan arteri yang lebih berat baik selama maupun setelah kehamilan, dan bahkan lebih dari mereka yang mengalami hipertensi gestasional. Menariknya, PE yang lebih berat berhubungan dengan kekakuan arteri yang lebih berat pula⁹⁰. Baik analisis *pulse-wave velocity* maupun indeks augmentasi telah diamati lebih tinggi pada stadium subklinis (sedini usia kehamilan 11 minggu) pada wanita yang kemudian mengalami PE^{91,92}. Studi potong-lintang dan longitudinal menunjukkan bahwa indeks kekakuan arteri dapat digunakan sebagai alat skrining, pada usia

kehamilan sedini 11 minggu, untuk memprediksi perkembangan selanjutnya menjadi PE awitan dini atau awitan lambat, khususnya ketika dikombinasikan dengan variabel maternal lainnya, seperti tekanan darah sistolik sentral^{91,92}. Dilaporkan lebih rendahnya dilatasi yang dimediasi oleh aliran darah pada trimester pertama dan kedua di antara wanita berisiko tinggi, yang kemudian mengalami PE^{109,110}.

Curah jantung secara signifikan lebih tinggi di usia kehamilan 11-13 minggu pada wanita kemudian mengalami PE atau hipertensi gestasional, dibandingkan dengan wanita yang hamil tanpa komplikasi⁹⁴. Ketika dikombinasikan dengan variabel maternal lainnya, untuk angka positif palsu 10%, angka deteksi adalah 43,4% untuk semua tipe PE, 52% untuk PE tanpa janin KMK dan 23,3% untuk hipertensi gestasional⁹⁴. Wanita yang kemudian mengalami PE menunjukkan bukti adanya *remodeling* konsentrik di ventrikel kiri pada pertengahan masa kehamilan (*mid-gestation*)⁹⁷.

Terlepas dari fakta bahwa hemodinamik maternal merupakan penanda skrining PE yang menjanjikan, pendekatan kombinasi yang mengikutsertakan karakteristik maternal dan penanda biokimia dibutuhkan untuk mencapai model prediksi yang bermanfaat secara klinis. Sementara itu, mengingat semakin banyak dilakukannya penilaian hemodinamik maternal pada studi-studi PE, adalah penting bahwa alat dan teknik yang relevan digunakan secara tepat pada populasi ibu hamil¹¹¹.

PENGELOLAAN PASCA SKRINING

Rekomendasi

- Ada bukti kuat bahwa aspirin dosis rendah dapat menurunkan risiko kemunculan PE dini secara signifikan, bila mulai diberikan pada waktu skrining di trimester pertama (**GRADE REKOMENDASI : A**).

Trimester pertama

Saat ini, *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)¹¹², *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) UK, dan *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), di antaranya, merekomendasikan pemberian aspirin dosis rendah, yang mulai diberikan sebelum usia kehamilan 16 minggu, pada wanita-wanita dengan risiko insufisiensi plasenta.

Sebagian besar studi yang mendasari rekomendasi saat ini mengklasifikasikan wanita berisiko tinggi menurut faktor riwayat atau kondisi medis dibandingkan menggunakan metode skrining yang ada (yakni faktor maternal, Doppler, dan biokimia). Dalam studi ASPRE, 1776 wanita berisiko tinggi mengalami PE berdasarkan skrining kombinasi trimester pertama diacak untuk mendapatkan aspirin (150 mg setiap hari sebelum tidur malam) atau plasebo, mulai usia kehamilan 11-14 minggu hingga 36 minggu¹⁰. Dosis 150 mg dipilih sesuai dengan bukti bahwa sebanyak 10-30% pasien (di mana proporsi ini signifikan) menunjukkan resistensi aspirin pada dosis yang lebih rendah¹¹⁵. Data *in-vitro* juga menunjukkan bahwa dosis optimal untuk meningkatkan fungsi trofoblas ekuivalen dengan 150 mg *in vivo*¹¹⁶. Penentuan waktu pemberian didasarkan pada data yang menunjukkan adanya efek diurnal sebagai respon terhadap aspirin.

Didapatkan bahwa efektivitas aspirin paling optimal bila diberikan di malam hari sebelum tidur¹¹⁷. Trial ASPRE menemukan bahwa aspirin menurunkan risiko PE sebelum usia kehamilan 37 minggu sebesar 62% (dari 4,3% menjadi 1,6%). Aspirin juga menurunkan risiko PE sebelum usia kehamilan 34 minggu sebesar 82%, namun efek ini tidak signifikan secara statistik oleh karena rendahnya angka absolut (0,4% vs 1,8%). Efek menguntungkan dari aspirin ini tampaknya bergantung pada tingkat kepatuhan pengobatan, dengan pengurangan risiko terbesar tampak pada wanita dengan tingkat kepatuhan $\geq 90\%$ ¹¹⁸.

Skrining di trimester pertama dan intervensi dengan aspirin tampak *cost-effective*, melalui gabungan upaya pencegahan kasus PE awitan dini dalam proporsi yang signifikan dan penghematan biaya pada sistem kesehatan.

Trimester kedua

Prediksi PE di trimester kedua setidaknya sama sensitifnya dengan prediksi di trimester pertama, namun nilai klinisnya terbatas karena kurangnya intervensi yang efektif pada tahap kehamilan ini. Aspirin yang diberikan pada trimester pertama ditemukan dapat menurunkan perkembangan PE^{120,121}, namun intervensi ini tampaknya tidak efektif bila dimulai setelah 20 minggu¹²⁰. Meski sudah terlambat untuk mencegah perkembangan PE yang ditemukan pada prediksi di trimester kedua, pengetahuan ini masih bisa berguna dalam menindaklanjuti dan mengelola suatu kehamilan yang berisiko^{122,123}. Namun, belum ada bukti terkait manfaat klinis dari tindak lanjut yang lebih intensif. Sebuah trial di Spanyol membagi 11.667 wanita yang datang untuk menjalani pemindaian (*scan*) rutin di trimester kedua ke dalam dua kelompok, yakni Doppler atau non Doppler. Pembagian ini dilakukan secara acak dan ditemukan bahwa *Doppler velocimetry* mengidentifikasi 60 % dari wanita yang kemudian mengalami PE, akan tetapi intensifikasi perawatan mereka tidak menghasilkan luaran maternal maupun perinatal jangka pendek yang lebih baik dibandingkan dengan wanita yang tidak menjalani pemeriksaan Doppler pada scan trimester kedua¹²⁴.

Trimester ketiga

Pemeriksaan trimester ketiga dapat mengidentifikasi mayoritas wanita yang akan mengalami PE di minggu-minggu berikutnya^{80,125}. Pemeriksaan ini telah dikenal sebagai bagian dari skema penilaian risiko longitudinal yang utamanya berfokus pada deteksi dini. Yakni, yang melibatkan pemeriksaan mendetil pada trimester pertama untuk menstratifikasi semua komplikasi obstetri utama, dan juga skrining lanjutan berdasarkan penilaian ulang risiko pada tiap kunjungan^{125,126}. Validasi dan audit dari strategi ini merupakan subjek penelitian yang sedang berlangsung.

KEHAMILAN MULTIPLEL

Rekomendasi

- Meningkatnya massa plasenta pada kehamilan kembar menghasilkan rerata resistensi arteri uterina yang lebih rendah. Oleh sebab itu, bila ada, sebaiknya digunakan rentang nilai

rujukan yang spesifik untuk kehamilan kembar pada pemeriksaan Doppler (**GRADE REKOMENDASI : B**).

- Algoritma skrining kombinasi (faktor maternal, indeks pulsatilitas (*pulsatility index* / PI) arteri uterina, rerata tekanan darah, PIGF) untuk kehamilan tunggal juga dapat digunakan pada kehamilan kembar, dan dapat mengidentifikasi lebih dari 95% wanita dengan kehamilan kembar yang akan mengalami PE. Meski demikian, pemeriksa harus selalu waspada bahwa hasil ini dicapai dengan angka deteksi positif sebesar 75% (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Kehamilan kembar merupakan salah satu faktor risiko komplikasi obstetri, termasuk PE¹²⁷. Meningkatnya massa plasenta pada kehamilan kembar menghasilkan rerata resistensi arteri uterina yang lebih rendah daripada kehamilan tunggal di usia kehamilan yang sama¹²⁸⁻¹³¹, dan ini bahkan dapat diamati selama trimester pertama¹²⁸⁻¹³². Akibatnya, penggunaan rentang nilai rujukan untuk kehamilan tunggal, yang mana angkanya lebih tinggi daripada kehamilan kembar, dapat menurunkan sensitivitas dari skrining Doppler. Sebuah studi yang membandingkan penggunaan keduanya, melaporkan bahwa penggunaan nilai rujukan yang spesifik untuk kehamilan kembar memberikan sensitivitas sebesar 36,4%, dengan angka positif palsu sebesar 12%; bila nilai standar kehamilan tunggal yang digunakan, sensitivitas menjadi 18% dengan angka positif palsu sebesar 1,7%¹³⁰.

Dengan eksklusi kasus kehamilan kembar dengan *twin-to-twin transfusion syndrome*, didapatkan bahwa rerata PI arteri uterina 46% lebih tinggi pada kasus kehamilan kembar yang mengalami PE awitan dini dan 22% lebih tinggi pada yang mengalami PE awitan lambat, daripada kasus kehamilan kembar tanpa komplikasi¹²⁸.

Dalam sebuah studi kehamilan kembar dikorion dengan usia kehamilan 17 sampai 38 minggu, didapatkan persentil 95 rerata PI arteri uterina yang diukur secara transabdominal yaitu 1,21 pada usia kehamilan 21 minggu, 1,16 pada 22 minggu, 1,12 pada 23 minggu, dan 1,09 pada 24 minggu¹³³. Melalui pendekatan transvaginal, batasan 1,5 untuk nilai PI arteri uterina pada usia kehamilan 22-24 minggu memiliki sensitivitas terhadap PE sebesar 33,3%, dengan angka positif palsu sebesar 3,3% (kembar monokorion dan dikorion)¹²⁹.

Secara teori, korionisitas bisa berdampak pada sejauh mana adaptasi hemodinamik uterus dapat berlangsung, mengingat kembar mono- dan dikorion memiliki massa dan arsitektur plasenta yang berbeda. Dan memang, hasil analisis *survival-time* pada populasi rujukan yang distandarisi sesuai karakteristik ibu, menunjukkan bahwa risiko PE pada usia kehamilan <37 minggu sebesar 8% untuk kembar dikorion dan 14% untuk kembar monokorion, dibandingkan dengan 0,6% untuk kehamilan tunggal¹²⁷. Sebuah studi di trimester pertama melaporkan resistensi arteri uterina yang lebih tinggi pada kembar monokorion daripada dikorion; faktanya, kembar monokorion memiliki resistensi yang serupa dengan kehamilan tunggal¹³².

Seperti pada kehamilan tunggal, skrining kombinasi pada kehamilan kembar memiliki kinerja yang lebih baik daripada komponen individunya masing-masing. Sebuah studi terkini melakukan skrining trimester pertama pada faktor maternal, PI arteri uterina, rerata tekanan darah arteri, PAPP-A, dan PIGF. Ditemukan bahwa angka deteksi PE yang membutuhkan persalinan sebelum usia kehamilan 32 dan 37 minggu adalah 100% dan 99%, secara berturut-turut, dengan angka deteksi

positif sebesar 75%. Penggunaan nilai rujukan yang spesifik untuk kehamilan kembar hanya menghasilkan sedikit peningkatan performa dalam model¹³¹.

PENGGUNAAN ULTRASONOGRAFI PADA PASIEN DENGAN PRE-EKLAMPSIA

Status janin yang semakin memburuk merupakan salah satu indikasi persalinan dalam PE; oleh karena itu, diperlukan pengamatan janin yang ketat hingga waktunya bersalin^{134,135}. Ultrasonografi merupakan landasan utama untuk menilai kondisi janin. Namun, karena belum ada studi dengan desain uji acak terkontrol, belum ditentukan strategi pengamatan dan dampaknya terhadap luaran. Tiga komponen utama untuk mengevaluasi janin dalam praktek klinis yakni: (1) Ultrasonografi mode B, (2) Doppler dan (3) pemantauan detak jantung janin¹³⁶.

Rekomendasi

- Mengingat bahwa perburukan janin adalah indikasi persalinan pada PE, status janin harus dinilai secara rutin pada pasien-pasien ini (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Tindak lanjut sonografik pada kehamilan-kehamilan dengan PE mencakup penilaian tumbuh kembang dan profil biofisika janin, dan studi Doppler janin (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Karena belum adanya studi dengan desain uji acak terkontrol, komponen, frekuensi dan dampak pengamatan ultrasonografi pada kehamilan-kehamilan dengan PE belum ditentukan (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Pemeriksaan biometri janin, volume cairan amnion, arteri uterina, arteri umbilikalis (UA) dan PI arteri serebri media (MCA) janin dan rasio serebroplasental (CPR), serta visualisasi plasenta untuk menyingkirkan solusio plasenta, harus dipertimbangkan pada wanita yang datang dengan sakit kepala, nyeri perut, perdarahan dan/atau berkurangnya gerakan janin (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Pemeriksaan yang sama harus dipertimbangkan untuk wanita yang dirawat karena PE atau suspek PE, serta yang mengalami PE berat atau sindrom HELLP (**GOOD PRACTICE POINT**).

PE umumnya berhubungan dengan pertumbuhan janin terhambat, dan janin-janin ini cenderung lahir prematur serta mengalami perburukan yang lebih cepat daripada janin-janin dengan hambatan pertumbuhan dari ibu yang normotensif¹³⁷. Karena itu, identifikasi dan tindak lanjut dari pertumbuhan janin yang terhambat ini merupakan bagian terpenting untuk mengoptimalkan luaran perinatal pada PE.

Mode-B ultrasonografi

Biometri. Biometri janin dapat dinilai untuk mengidentifikasi janin yang kecil untuk masa kehamilan (KMK) dan untuk memprediksi neonatus KMK¹³⁸.

Indeks cairan amnion (ICA) / amniotic fluid index (AFI). Jumlah cairan amnion dapat diprediksi dengan mengukur indeks cairan amnion (ICA) atau kantong vertikal maksimum (*maximum vertical pocket* / MVP): MVP < 2 cm dan/atau ICA < 5 cm dipakai sebagai

nilai ambang batas diagnosis berkurangnya cairan amnion atau oligohidramnion^{139,140}. Dibandingkan dengan ICA, pengukuran MVP dapat membuahkan intervensi yang lebih sedikit tanpa meningkatkan luaran perinatal yang merugikan¹⁴¹.

Gerakan janin. Sebagai bagian dari profil biofisika janin, gerak pernafasan janin, pergerakan tubh/ekstremitas dan tonus otot (mis. ekstensi dan fleksi ekstremitas janin atau gerakan membuka dan menutup tangan) harus diamati¹⁴². Ketiga komponen ini, ditambah dengan penilaian volume cairan amnion dan detak jantung janin, mendasari profil biofisika janin. Temuan positif untuk setiap komponen diberi nilai 2, dengan skor total profil biofisika (*BPP score*) mulai dari 0 sampai dengan 10. Skor BPP ≥ 8 dianggap normal dan merupakan manifestasi dari kesejahteraan janin. Sedangkan skor BPP 6 menyatakan hasil yang inkonklusif, dan pemeriksaan harus diulangi. Skor BPP ≤ 4 berarti kondisi janin tidak meyakinkan (*non-reassuring*), dan persalinan harus dipertimbangkan^{143,144}. Pemeriksaan profil biofisik sebagian besar digunakan di Amerika Serikat (AS), sedangkan tatalaksana klinis di Eropa utamanya didasarkan pada pemeriksaan Doppler. Tidak terdapat data komparatif terkait efektivitas biaya (*cost-effectiveness*) kedua metode tersebut.

Plasenta. Visualisasi plasenta dapat membantu menyingkirkan tanda-tanda sugestif PE berat, seperti penebalan plasenta dengan ekogenisitas difus yang paling mungkin disebabkan oleh edema, plasenta tipis dengan berkurangnya vaskularisasi^{145,146}, atau regio kistik yang sugestif infark atau hematoma^{147,148}. Wanita dengan PE berisiko mengalami solusio parsial atau total; karena itu penting untuk mengevaluasi antarmuka plasenta-miometrium^{149,150}. Temuan sonografik terkait solusio plasenta mencakup hematoma retroplasental (hiperekoik, isoekoik, hipoeikoik), hematoma preplasental, meningkatnya ketebalan dan ekogenisitas plasenta, serta kumpulan darah subkhorionik dan marginalis. Namun demikian, ultrasonografi memiliki sensitivitas yang buruk dalam mendiagnosis solusio plasenta, oleh karena kurang lebih 50-75% kasus-kasus ini dapat terlewatkan pada pemeriksaan ultrasonografi^{151,152}. Solusio kronik, yang dapat terlihat sebagai area sonolusen retroplasenta melalui pencitraan ultrasonografi, dan sekuens oligohidramnion dapat muncul pada pasien PE¹⁵³.

Doppler

Empat teritori Doppler yang umumnya diperiksa untuk evaluasi janin dan ibu adalah: (1) UA, (2) MCA janin, (3) duktus venosus janin dan (4) arteri uterina.

Secara singkat, hilangnya atau terbaliknya kecepatan diastolik akhir (*end-diastolic velocity*) pada UA berhubungan erat dengan morbiditas/mortalitas perinatal^{154,155}. Berkurangnya PI MCA < persentil 10 merupakan tanda vasodilatasi otak dan berhubungan dengan persalinan Caesar darurat akibat detak jantung janin yang *non-reassuring* pada janin-janin dengan hambatan pertumbuhan¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. CPR < persentil 10 dianggap sebagai tanda redistribusi hemodinamik, di mana ini dapat diamati bahkan sebelum UA terpengaruh dan merupakan indikator pengamatan ketat pada janin¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Gelombang a yang terbalik pada duktus venosus merupakan manifestasi signifikan dari perburukan fungsi jantung janin dan berhubungan dengan risiko tinggi mortalitas pada janin dan morbiditas berat pada neonatus^{162,163}. Hasil trial TRUFFLE memberikan wawasan terkait tindak lanjut janin-janin dengan

hambatan pertumbuhan pada kasus PE, mengingat sebagian besar partisipan sudah mengalami PE saat rekrutmen atau baru mengalaminya saat fase tindak lanjut. Ditemukan bahwa luaran jangka panjang yang optimal untuk janin-janin dengan hambatan pertumbuhan dan aliran UA abnormal dicapai ketika persalinan ditunda sampai gelombang a duktus venosus terbalik, kecuali variabilitas jangka pendek pada *non-stress test* diamati berkurang dan karenanya, membutuhkan persalinan segera^{137,164,165}. Meningkatnya resistensi di dalam arteri uterina menandakan adanya defek transformasi arteri spiralis dan tidak bermanfaat sebagai indikasi persalinan.

Pedoman evaluasi Doppler janin telah dipublikasi sebelumnya¹⁶; keterangan lebih lanjut terkait evaluasi Doppler berada di luar lingkup Pedoman ini.

Saran teknis

- Pemberian obat antihipertensif tidak berhubungan dengan perubahan yang signifikan pada indeks-indeks Doppler ibu dan janin (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).
- Kortikosteroid antenatal berhubungan dengan penurunan sementara resistensi vaskular UA dan duktus venosus (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).
- Data terkait potensi efek magnesium sulfat pada indeks-indeks Doppler ibu dan janin bersifat inkonklusif (**LEVEL EVIDENCE : 2-**).

Penggunaan labetalol, nifedipin atau hidralazin telah diketahui tidak berhubungan dengan perubahan pada gelombang Doppler arteri uterina atau UA¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Namun demikian, Grzesiak dkk.¹⁷⁰ dan Lima dkk.¹⁷¹ melaporkan sedikit penurunan pada PI MCA setelah pemberian nifedipin, tanpa adanya perubahan di teritori vaskular lainnya. Metildopa juga tidak memberikan efek terhadap resistensi arteri uterina pada pasien-pasien dengan penyakit hipertensi dalam kehamilan.

Efek kortikosteroid antenatal pada sirkulasi janin telah terdokumentasi secara luas. Secara umum, ditemukan penurunan sementara resistensi vaskular dan dalam PI UA serta duktus venosus. Hilangnya atau terbaliknya kecepatan *end-diastolic* atau atrial secara umum membaik setelah pemberian kortikosteroid; efek ini umumnya berlangsung selama 48-72 jam, namun dapat lebih lama pada sebagian janin. Beberapa juga melaporkan adanya sedikit penurunan pada PI MCA; namun demikian, belum ada laporan terkait efek steroid pada gelombang Doppler arteri uterina¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Tidak ada konsensus terkait efek magnesium sulfat pada hemodinamik janin. Beberapa studi menemukan adanya penurunan PI atau RI dari UA, arteri uterina, dan MCA setelah pemberian magnesium sulfat¹⁷⁷⁻¹⁷⁹, tetapi tidak pada studi-studi lain¹⁸⁰.

PENELITIAN DI MASA DEPAN

Rekomendasi

- Studi Doppler harus memenuhi kriteria kualitas, mencakup pengumpulan data prospektif, *scan* spesifik untuk kepentingan penelitian dan pemeriksaan pasien konsekutif (yakni, rekrutmen non-opportunistik) (**GRADE REKOMENDASI : C**).

Pemeriksaan Doppler pada pembuluh darah ibu dan janin telah digunakan selama dua dekade, dengan dampak positif yang signifikan pada kesehatan ibu dan janin. Namun, studi-studi Doppler baik yang lama maupun baru dapat bias karena alasan-alasan yang berbeda. Studi-studi yang lebih lama menggunakan mesin ultrasonografi dengan resolusi gambar yang lebih rendah daripada yang sekarang digunakan, dan tidak dapat dipastikan apakah hasilnya akan sama bila digunakan teknologi ultrasonografi yang lebih baru. Studi Doppler yang lebih baru dilakukan pada saat di mana Doppler telah diketahui bernilai dan ini dapat menimbulkan dua bentuk bias: bias *intention-to-treat*, di mana temuan Doppler mungkin telah memengaruhi tatalaksana, dan bias *expected-value*, di mana tersedianya nilai rentang normal pengukuran Doppler membuat pemeriksa secara tidak sadar mungkin menyesuaikan hasil pengukuran mereka terhadap nilai-nilai tersebut, sehingga berpotensi menimbulkan bias terhadap studi retrospektif apapun yang menggunakan data-data ini. Kajian sistematis terkini¹⁸¹ menunjukkan bahwa sebagian besar studi Doppler memiliki keterbatasan dalam metodologi penelitian, dan mengajukan sekumpulan kriteria yang seharusnya diterapkan dalam studi-studi berkualitas tinggi di masa depan. Kriteria-kriteria ini di antaranya: pengumpulan data prospektif, *scan* spesifik untuk kepentingan penelitian dan pemeriksaan pasien secara konsekutif (yakni, rekrutmen non-opportunistik)¹⁸¹.

RANGKUMAN REKOMENDASI

Informasi relevan yang tersedia bagi pemeriksa

- Pemeriksa yang terlibat dalam skrining PE harus memiliki pengetahuan terbaru terkait faktor risiko mayor terjadinya PE (GOOD PRACTICE POINT).

Skrining pre-eklampsia dengan ultrasonografi

Indeks Doppler apa yang digunakan

- PI sebaiknya digunakan untuk menilai resistensi arteri uterina dalam konteks skrining PE (GRADE REKOMENDASI : B).

Trimester pertama

- Pemeriksaan Doppler arteri uterina pada usia kehamilan 11+0 sampai 13+6 minggu dapat dilakukan secara transabdominal atau transvaginal, sesuai preferensi dan sumber daya lokal (GOOD PRACTICE POINT).
- Metode yang terstandar, seperti dijelaskan dalam Panduan ini, harus diikuti untuk menilai indeks-indeks Doppler arteri uterina (GOOD PRACTICE POINT).
- Rerata PI arteri uterina harus menjadi indeks Doppler yang dipilih untuk skrining di trimester pertama (GRADE REKOMENDASI : B).
- Karena faktor-faktor maternal dapat mempengaruhi PI arteri uterina, model skrining multifaktorial dengan inklusi adalah lebih baik, bila memungkinkan, daripada melakukan pemeriksaan tersendiri dengan nilai ambang batas absolut (GRADE REKOMENDASI : B).

Trimester kedua

- Pemeriksaan Doppler arteri uterina pada *scan* trimester kedua dapat dilakukan secara transabdominal atau transvaginal, sesuai preferensi dan sumber daya lokal (GOOD PRACTICE POINT).
- Rerata PI arteri uterina sebaiknya digunakan untuk memprediksi PE. Pada kasus plasenta unilateral, peningkatan PI secara unilateral tidak meningkatkan risiko PE bila rerata PI berada dalam batas normal (GRADE REKOMENDASI : B).

Trimester ketiga

- Hingga kini, belum ada uji coba secara acak (*randomized trials*) terkait dampak skrining PE di trimester ketiga terhadap luaran ibu, janin, dan neonatus; konsekuensinya, saat ini penerapannya belum dapat direkomendasikan di dalam praktek rutin (GOOD PRACTICE POINT).
- Rerata PI arteri uterina sebaiknya digunakan untuk memprediksi PE, bila pemeriksaan ini dilakukan pada trimester ketiga (GRADE REKOMENDASI : B).

Perubahan longitudinal pada indeks-indeks Doppler

- Mengingat bahwa strategi preventif (yaitu aspirin dosis rendah) untuk mengurangi risiko PE efektif bila diberikan pada trimester pertama, maka penggunaannya harus dimulai sesegera mungkin pada wanita-wanita yang teridentifikasi berisiko tinggi, tanpa menunggu penilaian evolusi Doppler di trimester kedua (GOOD PRACTICE POINT).

Volume plasenta

- Meski indeks-indeks volume plasenta dan vaskularisasi telah dinilai sebagai prediktor PE, keduanya tidak dapat direkomendasikan untuk tujuan skrining mengingat reproduksibilitasnya terbatas. Di samping itu, kedua pemeriksaan ini membutuhkan peralatan khusus dan memakan waktu (GOOD PRACTICE POINT).

Strategi skrining kombinasi

- Kombinasi faktor maternal, yaitu tekanan darah arteri ibu, Doppler arteri uterina dan kadar PIGF pada usia kehamilan 11-13 minggu tampaknya menjadi model skrining yang paling efisien untuk mengidentifikasi wanita-wanita yang berisiko mengalami PE (GRADE REKOMENDASI : B).
- Mengingat superioritas dari skrining kombinasi, penggunaan nilai ambang batas Doppler sebagai modalitas skrining tunggal harus dihindari bila tersedia skrining kombinasi (GRADE REKOMENDASI : B).
- Pendekatan transabdominal lebih dipilih untuk menilai risiko individual pasien di trimester pertama, mengingat sebagian besar algoritma skrining dikembangkan melalui pendekatan ini (GOOD PRACTICE POINT).

Penilaian hemodinamik maternal

- Terdapat fakta bahwa penilaian hemodinamik maternal mungkin bernilai dalam prediksi PE, namun masih sedikit data-

data yang mendukung implementasinya secara rutin dalam praktek klinis sebagai pemeriksaan tersendiri (**GOOD PRACTICE POINT**).

Pengelolaan pasca skrining

- Ada bukti yang menyakinkan bahwa aspirin dosis rendah dapat menurunkan risiko kemunculan PE dini secara signifikan, bila mulai diberikan pada waktu skrining di trimester pertama (**GRADE REKOMENDASI : A**).

Kehamilan multipel

- Meningkatnya massa plasenta pada kehamilan kembar menghasilkan rerata resistensi arteri uterina yang lebih rendah. Oleh sebab itu, bila ada, sebaiknya digunakan rentang nilai rujukan yang spesifik untuk kehamilan kembar pada pemeriksaan Doppler (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Algoritma skrining kombinasi (faktor maternal, indeks pulsatilitas (*pulsatility index/PI*) arteri uterina, rerata tekanan darah, PIGF) untuk kehamilan tunggal juga dapat digunakan pada kehamilan kembar, dan dapat mengidentifikasi lebih dari 95% wanita dengan kehamilan kembar yang akan mengalami PE. Meski demikian, pemeriksa harus selalu waspada bahwa hasil ini dicapai dengan angka deteksi positif sebesar 75% (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Penggunaan ultrasonografi pada pasien dengan pre-eklampsia

- Mengingat bahwa perburukan janin adalah indikasi persalinan pada PE, status janin harus dinilai secara rutin pada pasien-pasien ini (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Tindak lanjut sonografik pada kehamilan-kehamilan dengan PE mencakup penilaian tumbuh kembang dan profil biofisika janin, dan studi Doppler janin (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Oleh karena belum adanya studi dengan desain uji acak terkontrol, komponen, frekuensi dan dampak pengamatan ultrasonografi pada kehamilan-kehamilan dengan PE belum ditentukan (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Pemeriksaan biometri janin, volume cairan amnion, arteri uterina, arteri umbilikalis (UA) dan PI arteri serebri media (MCA) janin dan rasio serebroplasental (CPR), serta visualisasi plasenta untuk menyingkirkan solusio plasenta, harus dipertimbangkan pada wanita yang datang dengan sakit kepala, nyeri perut, perdarahan dan/atau berkurangnya gerakan janin (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Pemeriksaan yang sama harus dipertimbangkan untuk wanita yang dirawat karena PE atau suspek PE, serta yang mengalami PE berat atau sindrom HELLP (**GOOD PRACTICE POINT**).

Penelitian di masa depan

- Studi Doppler harus memenuhi kriteria kualitas, yang mencakup pengumpulan data, *scan* spesifik untuk kepentingan penelitian dan pemeriksaan pasien secara konsekutif (yakni, rekrutmen non-opportunistik) (**GRADE REKOMENDASI : C**).

PENYUSUN PANDUAN

Panduan ini disusun oleh Tim Pre-eklampsia dari ISUOG CSC.
A. Sotiriadis, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

E. Hernandez-Andrade, Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Women Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA

F. da Silva Costa, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

T. Ghi, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy

P. Glanc, Department of Radiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

W. P. Martins, SEMEAR Fertilidade, Reproductive Medicine and Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil

A. O. Odibo, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

A. T. Papageorgiou, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Nuffield Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oxford, Women's Center, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

L. J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

KUTIPAN / CITATION

Panduan ini disebutkan dalam kutipan / *citation* sebagai : 'Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins WP, Odibo AO, Papageorgiou AT, Salomon LJ, Thilaganathan B. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eklampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI:10.1002/uog.20105'.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; **33**: 130–137.
2. Dolea C, AbouZahr C. *Global burden of hypertensive disorders of pregnancy in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP)*. World Health Organization: Geneva, 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf
3. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/978924154835/en/
4. Chaiwoongpong T, Chaemsithong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; **10**: 466–480.
5. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014; **130**: 703–714.

6. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 117–128.
7. Llurba E, Carreras E, Gratacos E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millan P, Garcia-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int* 2009; **2009**:275613.
8. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 558.e1–14.
9. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 103.e1–12.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; **377**: 613–622.
11. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 119–129.
12. World Health Organization. Screening for various cancers. Secondary screening for various cancers 2018. <http://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/>.
13. Public Health England. Guidance: Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Secondary guidance: criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme 2015. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criterianational-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.
14. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 295–301.
15. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonico A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 580–585.
16. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Kalache K, Kingdom J, Kiserud T, Lee W, Lees C, Leung KY, Malinger G, Mari G, Prefumo F, Sepulveda W, Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 233–239.
17. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 441–449.
18. Brodzki J, Lanne T, Laurini R, Strevens H, Wide-Svensson D, Marsal K. Vascular mechanical properties and endothelial function in pre-eclampsia with special reference to bilateral uterine artery notch. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; **87**: 154–162.
19. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 524–529.
20. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; **178**: 701–711.
21. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 492–495.
22. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. 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**: 743–750.
23. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plascencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 52–59.
24. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 689–697.
25. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 583–586.
26. Plascencia W, Maiz N, Bonino S, Kaitura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 742–749.
27. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 478–479.
28. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 490–494.
29. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 299–304.
30. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 546–552.
31. Martins WP, Natri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 479–480.
32. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19116.
33. Plascencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery Doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy* 2011; **30**: 414–420.
34. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; **94**: 1192–1196.
35. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; **2014**: 297397.
36. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plascencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 142–148.
37. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 534–537.
38. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 674–681.
39. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2013; **35**: 357–362.
40. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratnam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 500–507.
41. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96**: 559–564.
42. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; **112**: 703–709.
43. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 310–313.
44. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bannasar M, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 128–132.
45. Contro E, Maroni E, Cera E, Youssef A, Bellussi F, Pilu G, Rizzo N, Pelusi G, Ghi T. Unilaterally increased uterine artery resistance, placental location and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; **153**: 143–147.
46. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 429–436.
47. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Mittal P, Gotsch F, Erez O, Gomez R, Yeo L, Hassan SS. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med* 2010; **29**: 1103–1115.
48. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Bhide A, Thilaganathan B. Prevalence of maternal cardiac defects in women with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 310–316.
49. Tsiakkas A, Saïd Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30–34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 87.e1–17.
50. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 72–79.
51. Lau WL, Lam HS, Leung WC. Reversed diastolic flow in the uterine artery – a new Doppler finding related to placental insufficiency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 232–235.
52. Ekici E, Vicdan K, Dayan H, Danisman N, Gokmen O. Reverse end-diastolic uterine artery velocity in a pregnant woman complicated by mild preeclampsia and severe growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **66**: 79–82.
53. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 802–808.
54. Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 180–184.
55. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, Pelusi G. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 577–581.
56. Hafner E, Metznerbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine

- artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 652–657.
57. Rizzo G, Capponi A, Cavichioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **138**: 147–151.
 58. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 367–371.
 59. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011; **32**: 230–234.
 60. Hafner E, Metznerbauer M, Stumpfner I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta* 2010; **31**: 756–763.
 61. Plasencia W, Gonzalez-Davila E, Gonzalez Lorenzo A, Armas-Gonzalez M, Padron E, Gonzalez-Gonzalez NL. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn* 2015; **35**: 1247–1254.
 62. Demers S, Girard M, Roberge S, Tetu A, Giguere Y, Forest JC, Bujold E. First-trimester placental and myometrial blood perfusion measured by three-dimensional power Doppler in preeclampsia. *Am J Perinatol* 2015; **32**: 920–926.
 63. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Junior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 200–206.
 64. Burstein E, Sheiner E, Hershkovitz R. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2009; **26**: 169–171.
 65. Cabezas Lopez E, Martinez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Perez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; **201**: 156–160.
 66. Aye CY, Stevenson GN, Impye L, Collins SL. Comparison of 2-D and 3-D estimates of placental volume in early pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2015; **41**: 734–740.
 67. Martins WP, Ferriani RA, Ferreira AC, Spara P, Pinheiro Filho L, dos Reis RM, Filho FM. [The reproducibility of VOCAL endometrial volume measurement—importance of the step rotation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; **28**: 38–43.
 68. Tayyar A, Krithinakis K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 573–579.
 69. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 478–483.
 70. Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Penco JM, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 324–331.
 71. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 466–471.
 72. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 7–10.
 73. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 472–477.
 74. O'Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 565–572.
 75. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free beta-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 762–767.
 76. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Jani J, Molina FS, de Paco Matallana C, Papantoniou N, Persico N, Plasencia W, Singh M, Nicolaides KH. 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**: 751–755.
 77. Rolnik DL, da Silva Costa F, Lee TJ, Schmid M, McLennan AC. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/ug.18993.
 78. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 877–883.
 79. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 221–227.
 80. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 501–506.
 81. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 194–202.
 82. Valino N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 203–209.
 83. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 61–66.
 84. Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaides KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio > 38: comparison of performance at 31–34 vs 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 209–212.
 85. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 279–285.
 86. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Dutemeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiannis N, Mastrodimas S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 756–760.
 87. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007; **335**: 978.
 88. Hale SA, Badger GJ, McBride C, Magness R, Bernstein IM. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2013; **3**: 140–145.
 89. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEnery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; **32**: 849–856.
 90. Hausvaeter A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens* 2012; **30**: 17–33.
 91. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhouli M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11–13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 28–34.
 92. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhouli M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal hemodynamics in a population at risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 197–204.
 93. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; **52**: 873–880.
 94. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008; **111**: 292–300.
 95. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension* 2011; **58**: 709–715.
 96. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; **57**: 85–93.
 97. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; **120**: 496–504.
 98. Stott D, Nzelu O, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 359–364.
 99. Gagliardi G, Tiralongo GM, LoPresti D, Pisani I, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Screening for pre-eclampsia in the first trimester: role of maternal hemodynamics and bioimpedance in non-obese patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 584–588.
 100. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 110–115.
 101. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 683–696.
 102. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 124–133.
 103. Breeveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers M, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 196–204.
 104. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**: 974.
 105. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; **156**: 918–930.
 106. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; **28**: 1–19.
 107. Ghossein-Doha C, Spaanderman ME, Al Doulah R, Van Kuijk SM, Peeters LL. Maternal cardiac adaptation to subsequent pregnancy in formerly pre-eclamptic women according to recurrence of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 96–103.

108. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 497–502.
109. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; **361**: 1511–1517.
110. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; **122**: 478–487.
111. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A, International Working Group on Maternal H. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 324–331.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; **132**: e44–e52.
113. NICE. Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Secondary Clinical Guideline 107. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/chapter/1-Guidance#reducing-the-risk-of-hypertensive-disorders-in-pregnancy>.
114. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34**: 17–28.
115. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, Rey E. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**: 1022–1027.
116. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; **186**: 3217–3224.
117. Ayala DE, Uceda R, Hernandez RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; **30**: 260–279.
118. Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, de Alvarado M, Kapeti E, Rehal A, Pazos A, Carbone IF, Dutemeyer V, Plascencia W, Papantoniou N, Nicolaides KH. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; **217**: 685.e1–5.
119. Orttved D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.19076.
120. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; **116**: 402–414.
121. Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cote S, Bujold E. Prevention of preeclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 548–553.
122. Litwinska M, Wright D, Efturk T, Ceccacci I, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 367–372.
123. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 365–372.
124. Garcia B, Llubra E, Valle L, Gomez-Roig MD, Juan M, Perez-Matos C, Fernandez M, Garcia-Hernandez JA, Alijotas-Reig J, Higuera MT, Calero I, Goya M, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 680–689.
125. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30–34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 194–200.
126. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; **29**: 183–196.
127. Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 88–92.
128. Rizzo G, Pietrolucci ME, Aiello E, Capponi A, Arduini D. Uterine artery Doppler evaluation in twin pregnancies at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 557–561.
129. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 535–540.
130. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, KrappM, Smrcek J, Gembruch U. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 541–545.
131. Francisco C, Wright D, Benko 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**: 589–595.
132. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, Cuckle H, Klug E, Maymon R. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 956–960.
133. Geipel A, Hennemann F, Fimmers R, Willruth A, Laro K, Gembruch U, Berg C. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 663–667.
134. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 1119–1125.
135. Belghitri J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 465.e1–6.
136. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 396–407.
137. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvetkot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, Group T. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 400–408.
138. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 2089–2097.
139. Williams K. Amniotic fluid assessment. *Obstet Gynecol Surv* 1993; **48**: 795–800.
140. Moise KJ, Jr. Toward consistent terminology: assessment and reporting of amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 2013; **37**: 370–374.
141. Lim KI, Butt K, Naud K, Smithies M. Amniotic fluid: technical update on physiology and measurement. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; **39**: 52–58.
142. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; **45**: 975–985.
143. Chari RS, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1207–1210.
144. Ullah N, Usman M, Khan AR. Sonographic biophysical profile in detection of foetal hypoxia in 100 cases of suspected high risk pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; **22**: 77–80.
145. Predoi CG, Grigoriu C, Vladescu R, Mihart AE. Placental damages in preeclampsia—from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life* 2015; **(8 Spec Issue)**: 62–65.
146. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1616–1622.
147. Proctor LK, Whittle WL, Keating S, Viero S, Kingdom JC. Pathologic basis of echogenic cystic lesions in the human placenta: role of ultrasound-guided wire localization. *Placenta* 2010; **31**: 1111–1115.
148. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Qureshi F, Ahn H, Jacques SM, Garcia M, Yeo L, Hassan SS. Prenatal diagnosis of a placental infarction hematoma associated with fetal growth restriction, preeclampsia and fetal death: clinicopathological correlation. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 154–161.
149. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin Perinatol* 2014; **38**: 131–132.
150. Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arch* 2013; **67**: 339–341.
151. Glantz C, Purnell L. Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; **21**: 837–840.
152. Jha P, Melendres G, Bijan B, Ormsby E, Chu L, Li CS, McGahan J. Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; **42**: 1062–1067.
153. Walker M, Whittle W, Keating S, Kingdom J. Sonographic diagnosis of chronic abruption. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; **32**: 1056–1058.
154. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlrig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 566–572.
155. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **79**: 43–46.
156. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebrobiliary ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 124.e1–6.
157. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 618–626.
158. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kilic S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **284**: 307–311.
159. Piazze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2005; **91**: 233–237.
160. Mose JC. The role of maternal & fetal doppler in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; **4**: 242.
161. Yalti S, Oral O, Gurbuz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; **120**: 44–50.

162. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martinez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacos E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012; **32**: 116–122.
163. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 2010; **53**: 858–868.
164. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
165. Bilardo CM, Hecher K, Visser GH, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C, Group T. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 285–290.
166. Baggio MR, Martins WP, Calderon AC, Berezowski AT, Marcolin AC, Duarte G, Cavalli RC. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011; **37**: 53–58.
167. Erkinaro T, Haapsamo M, Kavasmaa T, Makikallio K, Acharya G, Rasanen J. Fetal cardiac function after labetalol or pindolol for maternal hypertension in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; **166**: 18–22.
168. Ulubasoglu H, Ozmen Bayar U, Kaya C, Ungan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound* 2015; **43**: 322–326.
169. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 485–490.
170. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. 48-hours administration of nifedipine in spontaneous preterm labor – Doppler blood flow assessment of placental and fetal circulation. *Neuro Endocrinol Lett* 2013; **34**: 687–692.
171. Lima MM, Souza AS, Diniz C, Porto AM, Amorim MM, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 311–315.
172. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyl dopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 688–694.
173. Thuring A, Malcus P, Marsal K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 668–672.
174. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; **88**: 350–354.
175. Shojaei K, Mohammadi N. Comparing the effects of antenatal betamethasone on Doppler velocimetry between intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Glob J Health Sci* 2015; **7**: 344–350.
176. Piazza J, Dillon KC, Cerekja A. Betamethasone effects on umbilical arteries and ductus venosus Doppler velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; **25**: 1179–1182.
177. Souza AS, Amorim MM, Coutinho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO₄) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; **29**: 123–134.
178. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueroa JN. [Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulfate in preeclampsia]. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2008; **54**: 232–237.
179. Farshchian N, Rezavand N, Mohammadi S. Effect of magnesium sulfate on Doppler parameters of fetal umbilical and middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia. *J Clin Imaging Sci* 2012; **2**: 85.
180. Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ. Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 21–25.
181. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorgiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. DOI: 10.1002/uog.20102.

APPENDIX / LAMPIRAN 1 Level evidence dan grade rekomendasi yang digunakan dalam panduan ISUOG

Klasifikasi level evidence

1++	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol misasi berkualitas tinggi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah
1+	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi yang dilakukan dengan baik, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah
1-	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias tinggi
2++	Review sistematik dari studi kasus-kontrol atau kohort berkualitas tinggi, atau studi kasus-kontrol atau kohort kualitas tinggi dengan risiko sangat rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas tinggi bahwa hubungan adalah kausal
2+	Studi kasus-kontrol atau kohort yang dilakukan dengan baik, dengan risiko rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas cukup bahwa hubungan adalah kausal
2-	Studi kasus-kontrol atau kohort dengan risiko tinggi adanya confounding, bias atau kebetulan, dan risiko signifikan bahwa hubungan adalah tidak kausal
3	Studi non-analitik, misalnya laporan kasus, serial kasus
4	Opini ahli

Grade rekomendasi

A	Minimal satu meta-analisis, review sistematik atau trial terkontrol randomisasi tingkat 1++ dan dapat langsung aplikasi kepada populasi target; atau review sistematik dari trial terkontrol randomisasi atau suatu bukti yang berisi secara prinsip studi tingkat 1+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan
B	Bukti termasuk studi tingkat 2++ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 1++ atau 1+
C	Bukti termasuk studi tingkat 2+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 2++
Good practice point	Praktek terbaik yang direkomendasikan berdasarkan pengalaman klinik dari Kelompok Penyusun Panduan.