



Hubungan Skrining MAP dengan Kejadian Preeklampsia di RSIA Permata Bunda Solok Tahun 2019-2020

Muhammad Rafif Helery¹, Aladin², Dina Arfiani Rusjdi³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi. Oleh karena itu, upaya skrining dan pencegahan preeklampsia merupakan suatu hal yang harus dilakukan.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara skrining Mean Arterial Pressure (MAP) dengan kejadian preeklampsia.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *case control*. Sampel kasus sebanyak 50 pasien preeklampsia dan sampel kontrol sebanyak 50 pasien tidak preeklampsia yang diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2020-April 2021. Rentang waktu skrining MAP pada penelitian ini adalah pada usia kehamilan <20 minggu. Analisis data yang digunakan adalah uji *chi-square*.

Hasil: Ibu hamil dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg lebih banyak ditemukan pada pasien preeklampsia (62%) dibandingkan dengan pasien yang tidak preeklampsia (28%). Hasil analisis bivariat menunjukkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) dan nilai OR = 4,195.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara skrining MAP dengan kejadian preeklampsia dan ibu hamil dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg berisiko empat kali lebih besar mengalami preeklampsia.

Kata kunci: Mean Arterial Pressure, Preeklampsia, Skrining, Usia kehamilan <20 minggu.

Abstract

Background: Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Therefore, screening and prevention of preeclampsia should be pursued.

Objective: This study aims to determine the relationship between Mean Arterial Pressure (MAP) screening and preeclampsia incidence.

Methods: This is an observational analytic study using a case-control design. The sample of case group was 50 preeclamptic patients and the control group was 50 non-preeclamptic patients who were selected using consecutive technique. This study was conducted in December 2020-April 2021. The MAP screening in this study was held before 20 weeks of gestation. We analyzed the data using Chi Square measurement

Result: Pregnant women who have MAP screening results ≥ 90 mmHg were found more in preeclamptic patients (62%) than in non-preeclamptic patients (28%). Bivariate analysis showed that $p = 0.001$ ($p < 0.05$) and OR = 4.195.

Conclusion: there is a significant relationship between MAP screening and the incident of preeclampsia and pregnant women with MAP screening results ≥ 90 mmHg. This condition has four times greater risk of developing preeclampsia.

Keywords: <20 weeks' gestation, Mean Arterial Pressure, Preeclampsia, Screening.

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Skrining MAP merupakan salah satu metode deteksi dini preeklampsia

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Ibu hamil dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg berisiko 4 kali lebih besar terkena preeklampsia dibanding tidak terkena preeklampsia

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281378260055

E-mail: rafifhelery@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: May 5th, 2021

Revised: August 14th, 2022

Available online: August 28th, 2022

Pendahuluan

Preeklampsia merupakan sindrom spesifik kehamilan yang ditandai dengan timbulnya hipertensi yang diikuti oleh satu atau lebih kondisi tertentu seperti proteinuria, disfungsi organ maternal, dan atau disfungsi uteroplasenta pada usia kehamilan 20 minggu atau lebih di mana sebelumnya memiliki tekanan darah yang normal.¹ Di dunia, preeklampsia terjadi pada 2-5% kehamilan dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi.²

Preeklampsia dikenal sebagai “*the disease of theories*” karena begitu banyak teori yang mencoba menjelaskan penyebab timbulnya preeklampsia. Salah satu teori yang diyakini menjadi penyebab preeklampsia adalah vaskularisasi plasenta yang abnormal.³ Hal ini diperkuat dengan fakta bahwa hingga saat ini satu-satunya terapi definitif untuk menyembuhkan preeklampsia adalah dengan pengangkatan plasenta (terminasi kehamilan), dan belum ada satu obat pun yang diketahui dapat dijadikan sebagai terapi definitif preeklampsia.⁴ Oleh karena itu, sementara penelitian tentang patogenesis dan pengobatan preeklampsia sedang dan akan terus berkembang, upaya deteksi dini dan pencegahan untuk menghentikan atau memperlambat proses timbulnya preeklampsia adalah suatu hal yang harus dilakukan demi mengurangi angka mortalitas dan morbiditas preeklampsia pada ibu dan bayi.

Upaya deteksi dini yang dilakukan di Indonesia saat ini hanya dengan skrining faktor risiko ibu, yang menurut beberapa penelitian memiliki kemampuan yang masih sangat terbatas.⁵⁻⁷ Oleh karena itu, *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) merekomendasikan empat metode skrining preeklampsia: skrining faktor risiko ibu, skrining *mean arterial pressure* (MAP), skrining serum *placental growth factor* (PIGF), dan skrining *uterine artery pulsatility index* (UTPI).²

Penerapan instrumen skrining preeklampsia dengan teknologi yang sedemikian mahal di negara berkembang dengan penduduk mayoritas berpenghasilan menengah dan rendah tentu sangat sulit untuk dilakukan. Dilihat dari berbagai metode skrining yang ada, MAP yang didapatkan dari pemeriksaan tekanan darah menjadi salah satu skrining yang paling memungkinkan untuk

dilakukan karena merupakan bagian dari pemeriksaan antenatal pada umumnya.⁸

Mean arterial pressure (MAP) adalah tekanan arteri rata-rata selama satu siklus jantung, sistole dan diastole. MAP secara garis besar dipengaruhi oleh dua hal, yakni curah jantung dan resistensi perifer total. Peningkatan salah satu atau keduanya akan berefek pada peningkatan MAP.⁹ Ibu dengan preeklampsia dapat mengalami peningkatan resistensi perifer total di awal kehamilan sebagai dampak dari disfungsi endotel yang terjadi. Peningkatan resistensi perifer total ini telah terjadi bahkan jauh sebelum gejala dan tanda preeklampsia dikenali. Menariknya, beberapa konsekuensi biologis dari perubahan ini seperti peningkatan MAP dapat dikenali lebih awal, sehingga pengukuran MAP diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu metode skrining untuk memprediksi terjadinya preeklampsia.^{3,10}

Ibu dengan preeklampsia diketahui memiliki MAP yang lebih tinggi di awal kehamilan jika dibandingkan dengan kehamilan normal.¹¹ Penelitian sistematis dan metaanalisis yang dilakukan oleh Cnossen *et al.* pada tahun 2018 menunjukkan bahwa ibu hamil dengan nilai MAP ≥ 90 mmHg pada trimester kedua memiliki rasio 3,5 kali lebih besar terkena preeklampsia.¹² Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Gasse *et al.* pada tahun 2017 mendapatkan bahwa MAP pada trimester pertama kehamilan bisa menjadi prediktor yang kuat untuk hipertensi gestasional dan preeklampsia pada ibu hamil.¹³

Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan antara skrining *mean arterial pressure* (MAP) pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu dengan kejadian preeklampsia di RSIA Permata Bunda Solok pada tahun 2019-2020. Pada penelitian ini, skrining MAP dikatakan positif apabila nilai MAP ≥ 90 mmHg. Penetapan batas skrining MAP pada usia kehamilan <20 minggu mengingat preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu atau setelahnya, sehingga diharapkan dengan deteksi dini peningkatan MAP sebelum usia kehamilan 20 minggu, langkah-langkah preventif dapat dilakukan lebih awal.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional retrospektif dengan rancangan penelitian *case control*. Penelitian ini dilakukan di Bagian Rekam Medis RSIA Permata Bunda Solok dari bulan Desember 2020 – Maret 2021. Populasi kasus merupakan seluruh pasien dengan diagnosis preeklampsia yang tercatat di rekam medis RSIA Permata Bunda Solok pada tahun 2019-2020 dan populasi kontrol merupakan seluruh pasien ibu hamil tidak preeklampsia yang tercatat di rekam medis RSIA Permata Bunda Solok pada tahun 2019-2020.

Sampel pada penelitian ini diambil menggunakan teknik *consecutive sampling* di mana semua populasi yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan secara berurutan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus uji hipotesis beda 2 proporsi,¹⁴ dan didapatkan jumlah sampel minimal untuk kelompok kasus adalah 50 pasien preeklampsia dan sampel kelompok kontrol adalah 50 pasien tidak preeklampsia.

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan distribusi frekuensi preeklampsia, karakteristik (usia dan paritas) pasien preeklampsia dan tidak preeklampsia, dan distribusi frekuensi MAP pada kehamilan. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat ada tidaknya hubungan antara skrining MAP dengan kejadian preeklampsia. Analisis bivariat dilakukan dengan uji statistik *chi-square* dengan tingkat kemaknaan 5% ($\alpha=0,05$).

Izin kaji etik penelitian ini dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor surat: 225/UN.16.2/KEP-FK/2021.

Hasil

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Kejadian Preeklampsia

Diagnosis	f	%
PE	297	5,97%
Tidak PE	4673	94,03%
Total	4970	100%

Berdasarkan Tabel 5.1 didapatkan bahwa frekuensi kejadian preeklampsia di RSIA Permata Bunda Solok tahun 2019-2020 adalah sebesar 5,97%

Tabel 2. Karakteristik Pasien (Usia dan Paritas)

Karakteristik	PE (Kasus)		Tidak PE (Kontrol)		Total	
	f	%	f	%	f	%
Usia						
<20 Tahun	0	0%	0	0%	0	0%
20-35 Tahun	39	78%	44	88%	83	83%
>35 Tahun	11	22%	6	12%	17	17%
Paritas						
Nulipara	21	42%	23	46%	44	44%
Primipara	8	16%	17	34%	25	25%
Multipara	21	42%	10	20%	41	31%

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa ibu hamil yang berusia >35 tahun lebih banyak (22%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibandingkan pada pasien tidak preeklampsia (12%). Ibu hamil yang merupakan nulipara lebih sedikit (42%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibandingkan dengan pasien tidak preeklampsia (46%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi MAP

MAP	PE (Kasus)		Tidak PE (Kontrol)		Total	
	f	%	f	%	f	%
MAP ≥90 mmHg	31	62%	14	28%	45	45%
MAP <90 mmHg	19	38%	36	72%	55	55%
Total	50	100%	50	100%	100	100%

Berdasarkan Tabel 3 didapatkan bahwa secara keseluruhan, kurang dari separuh (45%) ibu hamil pada usia kehamilan <20 minggu memiliki hasil skrining MAP ≥90 mmHg. Ibu hamil yang memiliki hasil skrining MAP ≥90 mmHg lebih banyak (62%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibandingkan dengan pasien yang tidak preeklampsia (28%).

Tabel 3. Hubungan antara Skrining MAP dengan Kejadian Preeklampsia

MAP	PE (Kasus)		Tidak PE (Kontrol)		P Value	OR (95% CI)
	f	%	f	%		
MAP ≥90 mmHg	31	62%	14	28%	0,001	4,195 (1,8 - 9.7)
MAP <90 mmHg	19	38%	36	72%		
Total	50	100%	50	100%		

Pada penelitian ini didapatkan bahwa ibu hamil yang memiliki hasil skrining MAP ≥90 mmHg lebih banyak (62%) pada pasien preeklampsia dibandingkan dengan pasien yang

tidak preeklampsia (28%). Berdasarkan analisis menggunakan uji *chi-square* didapatkan hubungan yang signifikan antara skrining MAP pada usia kehamilan <20 minggu dengan kejadian preeklampsia (nilai $p = 0,001$, $OR = 4,195$). Hal ini bermakna bahwa Ibu hamil pada usia kehamilan <20 minggu dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg berisiko empat kali lebih besar mengalami preeklampsia dibanding tidak mengalami preeklampsia.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien preeklampsia di RSIA Permata Bunda Solok pada tahun 2019-2020 adalah sebanyak 297 pasien atau 5,97% dari seluruh persalinan pada periode tersebut. Hasil ini sejalan dengan frekuensi kejadian preeklampsia secara nasional menurut Profil Kesehatan Indonesia tahun 2012 yakni berkisar 3-10%.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Gasse *et al.* di Canada pada tahun 2017 menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda, yakni ditemukan kasus preeklampsia sebesar 5,1%.¹³

Dari penelitian ini dapat diketahui bahwa ibu hamil yang berusia >35 tahun lebih banyak (22%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibanding pada pasien tidak preeklampsia (12%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tampubolon di Surabaya pada tahun 2018, ditemukan ibu hamil pada kelompok usia >35 tahun juga lebih banyak (18%) pada pasien preeklampsia dibanding pasien tidak preeklampsia (9%).¹⁶ Hasil ini sesuai dengan teori bahwa peningkatan risiko preeklampsia berbanding lurus dengan peningkatan usia.¹⁷

Berdasarkan paritasnya, pada penelitian ini ditemukan bahwa ibu hamil nulipara lebih sedikit (42%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibanding pada pasien tidak preeklampsia (46%). Penelitian yang dilakukan oleh Pandiangan juga sejalan dengan hasil penelitian ini, di mana ditemukan ibu hamil nulipara lebih sedikit (38,32%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibanding pasien tidak preeklampsia (43,46%).¹⁸

Beberapa penelitian lain menunjukkan hasil yang kontradiktif, seperti penelitian yang dilakukan oleh Cich pada tahun 2011 terhadap 1685 ibu hamil dari beberapa rumah sakit di Jakarta yang menemukan pasien preeklampsia lebih banyak pada nulipara jika dibandingkan dengan pasien tidak preeklampsia yakni masing-

masing sebesar 42,48% dan 31,16%.¹⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Gallo *et al.* pada tahun 2006 sampai 2013 yang melibatkan 17.383 ibu hamil di Inggris juga menemukan pasien preeklampsia lebih banyak (54%) pada nulipara jika dibandingkan dengan pasien tidak preeklampsia (45,7%).¹⁹ Secara teori, ibu nulipara cenderung lebih berisiko untuk terkena preeklampsia karena memiliki risiko intoleransi imunologi yang lebih besar.^{8,20} Adanya faktor risiko lain yang lebih dominan diduga berpengaruh terhadap perbedaan hasil penelitian ini. Selain nullipara, faktor risiko preeklampsia lainnya yaitu usia Ibu >35 tahun, riwayat preeklampsia sebelumnya, riwayat keluarga dengan preeklampsia, jarak kehamilan kurang dari 12 bulan atau lebih dari 72 bulan, serta obesitas.²

Pada penelitian ini diketahui bahwa ibu hamil yang memiliki hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg lebih banyak (62%) ditemukan pada pasien preeklampsia dibanding pasien tidak preeklampsia (28%). Penelitian yang dilakukan oleh Tampubolon di Surabaya pada tahun 2018 menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda, ditemukan pasien preeklampsia (95,6%) yang memiliki hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg lebih banyak dibanding pasien tidak preeklampsia (40%).¹⁶ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rang *et al.* di Belanda pada tahun 2004 yang menyimpulkan bahwa ibu dengan preeklampsia telah diketahui memiliki nilai MAP yang lebih tinggi pada trimester pertama, kedua, dan bahkan sebelum kehamilan jika dibandingkan dengan kehamilan normal.¹¹

Penelitian ini menemukan adanya hubungan yang signifikan antara skrining MAP pada usia kehamilan <20 minggu dengan kejadian preeklampsia dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Pada penelitian ini didapatkan nilai OR sebesar 4,195 sehingga dapat diketahui ibu hamil dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg pada usia kehamilan <20 minggu berisiko empat kali lebih besar terkena preeklampsia dibanding tidak terkena preeklampsia.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurniati di Puskesmas Bontobangun Bulukumba pada tahun 2018-2019 yang juga menggunakan usia kehamilan <20 minggu sebagai batas waktu skrining MAP, dari penelitian tersebut didapatkan hubungan yang

signifikan antara skrining MAP dengan preeklampsia dengan nilai $p = 0,037$.²¹

Beberapa penelitian lain mengenai topik ini menggunakan batasan waktu pengambilan MAP yang beragam, seperti penelitian yang dilakukan oleh Tampubolon di Surabaya yang mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara skrining MAP pada trimester pertama kehamilan dengan kejadian preeklampsia dengan nilai $p = 0,0001$ dan nilai OR 32,25.¹⁶ Penelitian lain yang dilakukan oleh Gasse *et al.* pada Maret 2011 sampai Desember 2014 juga menemukan hasil yang tidak jauh berbeda, dari penelitiannya diketahui bahwa MAP pada trimester pertama mampu memprediksi 34% preeklampsia *term*, 48% preeklampsia *preterm*, dan 60% preeklampsia awitan dini. Apabila skrining MAP ini ditambah dengan skrining faktor risiko ibu maka kemampuan prediksi meningkat masing-masing menjadi 37%, 55%, dan 70%. Oleh karena itu, ia menyimpulkan bahwa skrining MAP pada trimester pertama merupakan prediktor kuat terjadinya preeklampsia.¹³

Beberapa penelitian lain juga melihat bagaimana hubungan antara skrining MAP pada trimester kedua dengan kejadian preeklampsia, seperti yang dilakukan oleh Udenze *et al.* di Nigeria pada tahun 2016 yang mendapatkan hubungan signifikan dengan nilai $p < 0,0001$.²² Selain itu, sebuah telaah sistematis dan metaanalisis yang dilakukan oleh Cnossen *et al.* pada tahun 2018 menunjukkan bahwa ibu hamil dengan MAP ≥ 90 mmHg pada trimester kedua memiliki rasio 3,5 kali lebih besar terkena preeklampsia.¹² Sementara itu menurut penelitian yang dilakukan oleh Gallo *et al.*, skrining MAP pada usia kehamilan 1–13 minggu dan 20–24 minggu menunjukkan hasil yang lebih baik bila dibandingkan dengan salah satu waktu saja.¹⁹

Dari berbagai penelitian yang ada, dapat diketahui bahwa hasil skrining MAP baik pada kehamilan trimester pertama, trimester kedua, maupun keduanya memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian preeklampsia. Hal ini dapat dijelaskan sebagai dampak dari disfungsi endotel yang terjadi pada preeklampsia. Preeklampsia diawali oleh gagalnya invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan sekitarnya, yang mengakibatkan tidak sempurnanya proses *remodeling* arteri spiralis menjadi pembuluh darah berdinding lebar dengan

resistensi rendah; sebaliknya arteri spiralis tetap kaku dan sempit dengan resistensi tinggi sehingga suplai darah ke plasenta tidak adekuat. Hal ini akan berefek pada hipoksia dan iskemia plasenta yang dapat merangsang pengeluaran berbagai macam faktor bioaktif ke dalam sirkulasi maternal yang bisa memicu terjadinya disfungsi endotel.^{3,20}

Salah satu dampak dari disfungsi endotel adalah terjadinya perubahan keseimbangan faktor vasoaktif dan akan berefek pada terjadinya vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer total. Vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer total akan berdampak pada peningkatan MAP. Peningkatan MAP ini sudah dapat dilihat bahkan jauh sebelum gejala-gejala preeklampsia muncul, sehingga pengukuran MAP pada awal kehamilan dapat dijadikan sebagai salah satu metode skrining untuk memprediksi terjadinya preeklampsia.^{10,23}

Simpulan

Terdapat hubungan yang signifikan antara skrining MAP dengan kejadian preeklampsia dan ibu hamil dengan hasil skrining MAP ≥ 90 mmHg berisiko 4 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibanding tidak mengalami preeklampsia.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia : A pragmatic guide for trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145:1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
3. Karumanchi ASA, Lim K, August P. Preeclampsia : Pathogenesis. *Hypertension.* 2008;51:991-992. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100735
4. Norwitz ER. Preeclampsia : Management and prognosis Preeclampsia : Management and prognosis. *UpToDate.* 2020:1-12.
5. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal. *Diagnosis dan Tata Laksana Pre-Eklampsia.* 2016.

6. Boutin A, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women : The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;1-7. doi:10.1016/j.jogc.2017.07.025
7. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34(7):618-27. doi: 10.1002/pd.4397
8. Cunningham F, Kenneth J, Steven L. *William Obstetrics*. 24th. Mc Graw Hill Education; 2014.
9. Sherwood L. *Introduction to Human Physiology*. 8th ed. Brooks/Cole Cengage Learning; 2013.
10. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension*. 2019;522-531. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191
11. Rang S, Wolf H, Van MGA, Karemaker JM. Serial assessment of cardiovascular control shows early signs of developing preeclampsia. *J Hypertens*. 2004 ;22(2):369-76. doi: 10.1097/00004872-200402000-00022.
12. Cnossen JS, Vollebregt KC, De Vrieze N, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7653):1117-1120. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE
13. Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:178-182. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.005
14. Lemeshow S, Jr DWH, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. WHO; 1997.
15. *Profile Kesehatan Indonesia 2012*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012.
16. Tampubolon, D. P. R., Herawati, L., & Ernawati, E. Peran Map, Rot, Imt Dalam Skrining Preeklampsia Di Indonesia. *Indonesian Midwifery and Health Sciences Journal*, 2021; 3(4): 331-340. doi: 10.20473/imhsj.v3i4.2019.331-340
17. Shiozaki A, Saito S. Risk Factors for Preeclampsia. *Preeclampsia*. 2018. doi:10.1007/978-981-10-5891-2_1
18. Opitasari C, Andayasari L. Parity, education level and risk for (pre-)eclampsia in selected hospitals in Jakarta. *Heal Sci J Indones*. 2014;5(1):35-39. doi:10.22435/hsji.v5i1Jun.3529.35-39
19. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(1):28-37. doi:10.1159/000360287
20. Angsar MD. Hipertensi dalam Kehamilan. In: *Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo*. Jakarta: Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2013.
21. Kurniati E, Rusnawati. Hubungan Mean Arterial Pressure (MAP) Dengan Preeklampsia Pada Ibu Hamil di Puskesmas Bontobangun Kabupaten Bulukumba. *Jurnal Kesehatan Panrita Husada*. 2020;5(2):138-145. doi: 10.37362/jkph.v5i2.376
22. Udenze IC, Arikawe AP, Makwe CC, Olowoselu OF. A Prospective Cohort Study on the Clinical Utility of Second Trimester Mean Arterial Blood Pressure in the Prediction of Late-onset Preeclampsia Among Nigerian Women. *Niger J Clin Pract*. 2017:741-745. doi: 10.4103/1119-3077.208948.
23. Reslan OM, Khalil RA. Molecular and Vascular Targets in the Pathogenesis and Management of the Hypertension Associated with Preeclampsia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2011;8(4): 204-226. doi: 10.2174/187152510792481234