



Pendekatan Biomarker untuk Deteksi Dini Preeklamsia: Tinjauan Literatur Terbaru

Siti Zulaikha Risqiyani^{1*}, Samsu Hidayat², Yonas Hadisubroto³

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Obstetrik Ginekologi Rumah Sakit Wijaya Kusuma Lumajang, Jawa Timur, Indonesia

³ Departemen Obstetrik Ginekologi Rumah Sakit Jember Klinik, Jawa Timur, Indonesia

Penulis Korespondensi: siti.zulaikhar99@gmail.com

Abstract. Preeclampsia (PE) remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, making early detection a critical priority in modern obstetric practice. Although the pathophysiological mechanisms of PE, such as placental dysfunction, angiogenic imbalance, systemic inflammation, and immune dysregulation are increasingly understood, clinical diagnosis still relies on elevated blood pressure and proteinuria, which typically appear in the later stages of the disease. This diagnostic delay underscores the urgent need for biomarkers capable of identifying pathological changes long before clinical symptoms develop. This literature review aims to analyze the most recent scientific evidence (2020–2025) regarding potential biomarkers for the early detection of PE and to evaluate their strengths, limitations, and potential applications in clinical practice. Literature searches were conducted using PubMed, Google Scholar, and open-access journal repositories. The findings indicate that the sFlt-1/PIGF ratio is the most established biomarker, demonstrating high sensitivity and specificity. Omics approaches, including metabolomics and proteomics, present significant potential for first-trimester screening, although broader population validation is required. Inflammatory, genetic, epigenetic, and cardiovascular biomarkers further enrich the understanding of the biological complexity underlying PE. The integration of multiple biomarkers using machine learning algorithms has shown improved predictive accuracy; however, challenges remain regarding model generalizability and the need for large, diverse datasets. Overall, current evidence suggests that multiparameter biomarker combinations represent the most promising strategy to enhance early detection of PE at the population level.

Keywords: Biomarkers, detection, preeclampsia, sFlt1, PIGF.

Abstrak. Preeklampsia (PE) tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal di seluruh dunia, sehingga deteksi dini menjadi prioritas penting dalam praktik obstetri modern. Meskipun mekanisme patofisiologis PE semakin dipahami seperti disfungsi plasenta, ketidakseimbangan angiogenik, inflamasi sistemik, dan disregulasi imun, diagnosis klinis masih bergantung pada peningkatan tekanan darah dan proteinuria yang muncul pada fase lanjut penyakit. Ketertinggalan ini menegaskan kebutuhan akan biomarker yang mampu mengidentifikasi perubahan patologi jauh sebelum gejala klinis berkembang. Tinjauan literatur ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah terkini (2020–2025) terkait biomarker potensial untuk deteksi dini PE dan mengevaluasi kekuatan, keterbatasan, serta potensi penerapannya dalam praktik klinis. Penelusuran artikel dilakukan melalui PubMed, Google Scholar, dan repositori jurnal akses terbuka. Temuan menunjukkan bahwa rasio sFlt-1/PIGF merupakan biomarker paling matang dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Pendekatan *omics* (metabolomik dan proteomik) menjadi potensi besar untuk skrining trimester pertama, namun membutuhkan validasi populasi yang lebih luas. Biomarker inflamasi, genetik, epigenetik, dan kardiovaskular memberikan pemahaman tambahan mengenai kompleksitas biologis PE. Integrasi berbagai biomarker melalui algoritma machine learning menunjukkan peningkatan akurasi prediksi, tetapi menghadapi tantangan dalam hal generalisasi dan kebutuhan dataset besar. Secara keseluruhan, literatur terkini menyimpulkan bahwa kombinasi biomarker multiparameter merupakan strategi paling menjanjikan untuk meningkatkan deteksi dini PE dalam skala populasi.

Kata kunci: Biomarker, deteksi, preeklamsia, sFlt1, PIGF.

1. LATAR BELAKANG

Preeklampsia (PE) terus menjadi salah satu komplikasi obstetri paling penting, dengan kontribusi besar terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian ibu serta bayi di berbagai belahan dunia. Angka kematian ibu (AKI) disebabkan 3 hal penyebab utama yaitu perdarahan

(30%), hipertensi pada masa kehamilan (25%), serta infeksi (12%). Penyakit ini mencakup 2% hingga 8% komplikasi terkait kehamilan, lebih dari 50.000 kematian ibu, dan lebih dari 500.000 kematian janin di seluruh dunia (Macedo et al., 2020).

Gangguan ini terjadi setelah usia kehamilan mencapai lebih dari 20 minggu dan ditandai oleh munculnya hipertensi pada ibu yang disertai disfungsi organ atau proteinuria (Jena et al., 2020; Yang et al., 2024). Meskipun demikian, diagnosis PE saat ini masih bergantung pada tanda klinis, seperti kenaikan tekanan darah dan ekskresi protein dalam urin, sehingga pendekatannya lebih bersifat reaktif daripada preventif. Kondisi ini menyebabkan intervensi baru dapat diberikan setelah penyakit berkembang, sehingga mengurangi peluang pencegahan dini. Tantangan ini semakin besar di negara-negara dengan keterbatasan fasilitas kesehatan maternal intensif, sehingga kebutuhan akan metode deteksi dini yang lebih akurat dan mudah diterapkan menjadi semakin mendesak.

Selama sepuluh tahun terakhir, pemahaman mengenai mekanisme patofisiologi PE berkembang pesat. Disfungsi plasenta kini diakui sebagai pusat patogenesis, termasuk ketidakseimbangan proses angiogenik, peningkatan stres oksidatif, hilangnya integritas endotel, serta gangguan regulasi imun, dan inflamasi (Kalarani et al., 2022; Tariq et al., 2025). Dengan landasan tersebut, berbagai penelitian berfokus pada pencarian biomarker yang dapat diidentifikasi melalui darah, plasma, serum, atau matriks biologis lain untuk mendeteksi perubahan patologis sebelum tanda klinis muncul (Rana et al., 2022).

Dalam beberapa tahun terakhir, temuan dari studi-studi besar dan meta-analisis menegaskan bahwa rasio antara soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan Placental Growth Factor (PlGF) merupakan biomarker paling mapan dalam memprediksi dan mendeteksi PE secara dini. Meski demikian, pendekatan baru juga bermunculan, mencakup analisis proteomik, pemeriksaan biomarker imunologis, serta pengembangan panel prediksi multiparameter berbasis model dinamis (Chiang et al., 2024). Pendekatan tersebut menunjukkan bahwa satu biomarker tunggal belum cukup untuk mencerminkan kompleksitas PE. Perkembangan teknologi diagnostik dan integrasi data berskala besar juga menunjukkan bahwa kombinasi biomarker dengan informasi klinis maternal serta algoritma prediksi canggih dapat meningkatkan akurasi deteksi dini. Sehingga, literatur review ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai biomarker dalam deteksi awal PE dan memberikan perspektif mengenai potensi penerapannya dalam praktik klinis (Rybak-krzyszkowska et al., 2023).

2. METODE PENELITIAN

Tinjauan ini disusun menggunakan pendekatan naratif berbasis bukti dengan fokus pada publikasi terindeks peer-review dari tahun 2020 hingga 2025. Proses penelusuran literatur dilakukan melalui basis data, termasuk PubMed, Google Scholar, dan repositori jurnal akses terbuka menggunakan kombinasi kata kunci seperti “preeclampsia”, “early detection”, “biomarker”, “sFlt-1”, “PlGF”, “proteomics”, “first trimester”, dan “prediction modeling”. Studi yang disertakan mencakup RCT, kohort prospektif, studi kasus-kontrol, serta penelitian primer yang mengevaluasi biomarker pada kehamilan. Setiap artikel dianalisis secara kritis berdasarkan karakteristik desain penelitian, kategori biomarker yang diteliti, serta nilai prediktif positif dan negatif dipertimbangkan sebagai indikator kualitas bukti.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Biomarker Angiogenik sebagai Standar Emas: sFlt-1 dan PlGF

Biomarker angiogenik, terutama rasio antara soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dan placental growth factor (PlGF), tetap menjadi pilar utama dalam upaya deteksi dini preeclampsia (L. Zhang et al., 2025). Penggunaan rasio ini sangat kuat, mengingat PE merupakan kondisi yang ditandai oleh gangguan angiogenesis dan kerusakan endotel sebagai akibat dari fungsi plasenta yang terganggu. Pada kasus PE, trofoblas melepaskan sFlt-1 dalam jumlah berlebihan. Molekul ini berfungsi sebagai reseptor perangkap yang mengikat faktor pro-angiogenik seperti PlGF, sehingga menurunkan ketersediaannya dan mengganggu keseimbangan angiogenik. Ketidakseimbangan ini menghasilkan vasokonstriksi dan kerusakan endotel, yang kemudian memunculkan hipertensi dan gangguan organ (Miller et al., 2023; L. Zhang et al., 2025).

Temuan penelitian dalam lima tahun terakhir menunjukkan bahwa rasio sFlt-1/PlGF meningkat jauh sebelum gejala klinis berkembang, menjadikannya indikator yang baik untuk mendeteksi risiko PE secara dini (Miller et al., 2023; Nikuei et al., 2020). Akurasi prediksi rasio ini paling menonjol pada kasus early onset, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang konsisten tinggi. Tidak hanya sebagai alat diagnosis, rasio ini juga membantu pengambilan keputusan klinis, seperti penentuan kebutuhan rawat inap atau perencanaan waktu persalinan untuk mencegah komplikasi berat (Miller et al., 2023; Nikuei et al., 2020; Noonan et al., 2025; L. Zhang et al., 2025). Namun, penerapan luas biomarker ini masih menghadapi kendala, termasuk variasi nilai referensi antar laboratorium, perbedaan platform assay, serta biaya pemeriksaan yang cukup tinggi. Kendala tersebut mengindikasikan perlunya standardisasi dan adaptasi lokal untuk memastikan pemanfaatan klinis yang optimal.

Kemajuan Pendekatan Omics: Metabolomik dan Proteomik sebagai Arah Baru

Kemajuan teknologi omics membuka peluang penelitian baru dalam memahami dan memprediksi PE. Pendekatan metabolomik memungkinkan analisis menyeluruh terhadap profil metabolit dalam darah maupun urin, sehingga perubahan biokimia yang mendahului gejala klinis dapat terdeteksi (Y. Zhang et al., 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa calon ibu yang kemudian mengalami PE cenderung memiliki pola metabolit yang khas, seperti perubahan kadar asam amino, lipid, atau metabolit terkait stres oksidatif. Perubahan ini sering muncul sejak trimester pertama, menjadikan metabolomik sebagai pendekatan potensial untuk skrining awal (Rani Agarwal et al., 2022). Penggunaan urin sebagai sampel juga memberi keuntungan karena sifatnya yang non-invasif dan praktis (Leal et al., 2025).

Sementara itu, proteomik memperluas pemahaman mengenai perubahan protein dalam plasenta maupun sirkulasi maternal. Protein yang terlibat dalam inflamasi, imunitas, koagulasi, dan perbaikan jaringan ditemukan mengalami deregulasi pada PE (Lim et al., 2024). Profil ekspresi protein ini dapat membantu membedakan subtype PE maupun tingkat keparahannya. Kombinasi beberapa protein dalam satu model prediksi juga menunjukkan peningkatan akurasi dibandingkan penggunaan biomarker tunggal. Kendati demikian, teknologi omics memerlukan fasilitas laboratorium yang canggih, biaya tinggi, dan keahlian analisis data khusus. Validasi temuan pada populasi yang lebih beragam masih sangat diperlukan sebelum dapat diterapkan secara klinis.

Biomarker Genetik dan Epigenetik: Pemahaman Mendalam Mekanisme Molekuler

Perkembangan penelitian biomarker genetik dan epigenetik semakin menyoroti potensi pendekatan ini dalam deteksi awal PE. Pemeriksaan DNA, RNA bebas sel (cell-free RNA), dan mikroRNA (miRNA) memungkinkan identifikasi perubahan molekuler pada plasenta yang terjadi jauh sebelum PE terdiagnosis secara klinis (Zhou et al., 2023). Beberapa miRNA yang berperan dalam angiogenesis, proliferasi trofoblas, dan metabolisme oksidatif dilaporkan menunjukkan perubahan signifikan pada trimester pertama pada ibu yang kemudian mengembangkan PE. Hal ini menjadikan miRNA sebagai kandidat kuat untuk biomarker prediktif (Ogoyama et al., 2022).

Studi epigenetik juga melaporkan perubahan metilasi DNA pada gen-gen yang mengatur fungsi imun dan angiogenik, kemungkinan deteksi melalui “tanda epigenetik” yang muncul sejak awal kehamilan (S. Liu et al., 2023; Zaki-Dizaji et al., 2025). Namun, pendekatan genetik dan epigenetik masih berada pada tahap penelitian karena tingginya kompleksitas teknologi yang dibutuhkan, biaya analisis, serta kebutuhan validasi berskala besar sebelum dapat diimplementasikan secara klinis.

Biomarker Inflamasi dan Imunologis: Memperluas Pemahaman Patofisiologi

PE telah lama dipahami sebagai kondisi yang melibatkan disfungsi sistem imun maternal dalam merespons antigen janin. Biomarker inflamasi dan imunologis menjadi fokus penelitian dengan temuan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan C-reactive protein (CRP) pada ibu yang kemudian mengalami PE (Puttaiah et al., 2024). Hal ini memperkuat dugaan bahwa inflamasi sistemik dan disregulasi imun memainkan peran penting dalam fase awal perkembangan penyakit. Selain itu, perubahan pada populasi sel imun seperti natural killer (NK) cells dan T-regulatory cells juga telah diamati pada kelompok berisiko tinggi (Palm et al., 2024). Analisis jaringan plasenta mengungkapkan pola infiltrasi sel imun yang tidak normal. Namun, karena biomarker inflamasi dapat meningkat pada berbagai kondisi non-spesifik seperti infeksi, biomarker ini dinilai lebih bermanfaat

Biomarker Kardiovaskular: Menegaskan Hubungan PE dengan Risiko Penyakit Jantung

Biomarker kardiovaskular, seperti BNP dan NT-proBNP, mencerminkan pemahaman yang berkembang bahwa PE tidak hanya bersifat plasentasi abnormal, tetapi juga sindrom multisistem yang mempengaruhi fungsi kardiovaskular ibu (Nguyen et al., 2022). Kadar kedua biomarker ini terbukti meningkat pada PE, terutama pada bentuk early-onset yang berat. Peningkatan NT-proBNP tidak hanya mencerminkan status klinis saat ini tetapi juga dapat menjadi indikator risiko jangka panjang terhadap penyakit kardiovaskular pada ibu setelah persalinan (Garrido-Giménez et al., 2023; Marek-Iannucci et al., 2023). Meskipun demikian, rendahnya spesifisitas membuat biomarker ini lebih sesuai sebagai pelengkap dalam model prediktif daripada sebagai alat skrining mandiri.

Integrasi Biomarker dengan Machine Learning

Salah satu terobosan terbaru dalam deteksi dini PE adalah pemanfaatan machine learning (ML) untuk mengintegrasikan berbagai biomarker dan data klinis maternal. Studi terbaru menunjukkan bahwa model ML mampu mengolah kombinasi biomarker angiogenik, metabolomik, inflamasi, dan parameter laboratorium rutin untuk meningkatkan akurasi prediksi dibandingkan metode statistik tradisional (Ansbacher-Feldman et al., 2022; Chen et al., 2025). ML dapat mengenali pola non-linier yang kompleks, yang sulit dideteksi oleh pendekatan konvensional. Beberapa model bahkan mencapai sensitivitas dan spesifisitas tinggi dalam memprediksi early-onset PE (M. Liu et al., 2022; Qiao et al., 2025). Namun, tantangan seperti risiko overfitting, kebutuhan dataset besar, dan kurangnya validasi eksternal lintas populasi masih membatasi penerapannya secara klinis.

4. KESIMPULAN

Tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa rasio sFlt-1/PlGF merupakan biomarker paling kuat dan paling matang untuk deteksi dini preeklampsia, dengan performa diagnostik dan prediktif yang konsisten tinggi di berbagai studi dan populasi. Meskipun demikian, sifat PE yang heterogen menegaskan bahwa satu biomarker tunggal belum mampu menangkap seluruh kompleksitas biologis penyakit ini. Temuan terbaru menekankan pentingnya pendekatan multiparameter, termasuk integrasi biomarker proteomik, imunologis, kardiovaskular, serta data klinis maternal, yang terbukti meningkatkan akurasi prediksi pada trimester awal. Model prediksi berbasis machine learning juga menunjukkan potensi besar dalam menggabungkan berbagai biomarker dan mendeteksi pola non-linier yang tidak teridentifikasi oleh metode konvensional.

Untuk implementasi klinis, diperlukan standarisasi metode pengukuran, penetapan nilai ambang berbasis populasi, serta uji prospektif berskala besar untuk mengevaluasi dampak skrining terhadap luaran maternal dan perinatal. Secara keseluruhan, rasio sFlt-1/PlGF layak menjadi komponen utama skrining dini, sementara penelitian lanjutan perlu difokuskan pada pengembangan panel biomarker komprehensif dan model prediksi dinamis yang mampu meningkatkan akurasi identifikasi risiko preeklampsia pada berbagai populasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansbacher-Feldman, Z., Syngelaki, A., Meiri, H., Cirkin, R., Nicolaides, K. H., & Louzoun, Y. (2022). Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 60(6), 739–745. <https://doi.org/10.1002/uog.26105>
- Chen, Q., Qian, Y., Feng, M., Zhang, H., & Xie, H. (2025). Integrating urine metabolomic biomarkers and machine learning algorithms to predict preeclampsia. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 1103. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03337-1>
- Chiang, Y., Seow, K., & Chen, K. (2024). The Pathophysiological , Genetic , and Hormonal Changes in Preeclampsia : A Systematic Review of the Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences Review*, 1–23.
- Garrido-Giménez, C., Cruz-Lemini, M., Álvarez, F. V, Nan, M. N., Carretero, F., Fernández-Oliva, A., Mora, J., Sánchez-García, O., García-Osuna, Á., Alijotas-Reig, J., Llurba, E., & on behalf of the EuroPE Working Group. (2023). Predictive Model for Preeclampsia Combining sFlt-1, PlGF, NT-proBNP, and Uric Acid as Biomarkers. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 2, p. 431). <https://doi.org/10.3390/jcm12020431>

- Jena, M. K., Sharma, N. R., Petitt, M., Maulik, D., & Nayak, N. R. (2020). Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*, 10(6), 1–25. <https://doi.org/10.3390/biom10060953>
- Kalarani, I. B., Veerabathiran, R., & Mohammed, V. (2022). The role of biomarkers in early prediction and molecular mechanisms of preeclampsia. *European Journal of Translational and Clinical Medicine*, 5(2), 57–66. <https://doi.org/10.31373/ejtcmm/156837>
- Leal, C. R. V., Botezelli, H., Las Casas, J. F. do C., Simões E Silva, A. C., & Reis, F. M. (2025). Urinary biomarkers of preeclampsia: An update. *Advances in Clinical Chemistry*, 124, 197–211. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2024.11.002>
- Lim, J. H., Lim, J. M., Lee, H. M., Lee, H. J., Kwak, D. W., Han, Y. J., Kim, M. Y., Jung, S. H., Kim, Y. R., Ryu, H. M., & Kim, K. P. (2024). Systematic Proteome Profiling of Maternal Plasma for Development of Preeclampsia Biomarkers. *Molecular & Cellular Proteomics*, 23(9), 100826. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2024.100826>
- Liu, M., Yang, X., Chen, G., Ding, Y., Shi, M., Sun, L., Huang, Z., Liu, J., Liu, T., Yan, R., & Li, R. (2022). Development of a prediction model on preeclampsia using machine learning-based method: a retrospective cohort study in China. *Frontiers in Physiology*, 13, 896969. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.896969>
- Liu, S., Fu, H., Ray, M., Heinsberg, L. W., Conley, Y. P., Anderson, C. M., Hubel, C. A., Roberts, J. M., Jeyabalan, A., Weeks, D. E., & Schmella, M. J. (2023). A longitudinal epigenome-wide association study of preeclamptic and normotensive pregnancy. *Epigenetics Communications*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s43682-022-00014-w>
- Macedo, T. C. C., Montagna, E., Trevisan, C. M., Zaia, V., de Oliveira, R., Barbosa, C. P., Laganà, A. S., & Bianco, B. (2020). Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 248, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.043>
- Marek-Iannucci, S., Oliveros, E., Brailovsky, Y., Pirlamarla, P., Roman, A., & Rajapreyar, I. N. (2023). Natriuretic peptide biomarkers in the imminent development of preeclampsia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1203516. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1203516>
- Miller, J. J., Higgins, V., Melamed, N., Hladunewich, M., Ma, L., Yip, P. M., & Fu, L. (2023). Clinical Validation of the sFlt-1:PlGF Ratio as a Biomarker for Preeclampsia Diagnosis in a High-Risk Obstetrics Unit. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(3), 457–468. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad003>
- Nguyen, T. X., Nguyen, V. T., Nguyen-Phan, H. N., & Hoang, B. B. (2022). Serum Levels of NT-Pro BNP in Patients with Preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*, 15, 43–51. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S360584>
- Nikuei, P., Rajaei, M., Roozbeh, N., Mohseni, F., Poordarvishi, F., Azad, M., & Haidari, S. (2020). Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC*

- Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2>
- Noonan, S. B., Brennecke, S. P., & Jones, G. D. (2025). Predicting Preeclampsia in Gestational Diabetes Mellitus Using the sFlt-1/PlGF Ratio. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(10), e3343–e3352. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf069>
- Ogoyama, M., Takahashi, H., Suzuki, H., Ohkuchi, A., Fujiwara, H., & Takizawa, T. (2022). Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Cells*, 11(15). <https://doi.org/10.3390/cells11152428>
- Palm, K., Cluver, C., Langenegger, E., Tong, S., Walker, S., Imberg, H., Hastie, R., & Bergman, L. (2024). Circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines in preeclampsia with varying disease severity. *Pregnancy Hypertension*, 38, 101168. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2024.101168>
- Puttaiah, A., Kirthan, J. P. A., Sadanandan, D. M., & Somannavar, M. S. (2024). Inflammatory markers and their association with preeclampsia among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Biochemistry*, 129, 110778. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2024.110778>
- Qiao, L., Zhang, Y., Wang, J., Wu, X., Zhang, C., Xue, Y., Cao, J., Jin, J., Wang, T., Li, J., & Liang, Y. (2025). Machine learning-based prediction of preeclampsia using first-trimester inflammatory markers and red blood cell indices. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 1083. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-08147-1>
- Rana, S., Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2022). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), S1019–S1034. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022>
- Rani Agarwal, N., Kachhawa, G., Oyeyemi, B. F., & Bhavesh, N. S. (2022). Metabolic profiling of serum and urine in preeclampsia and gestational diabetes in early pregnancy. *Medicine in Drug Discovery*, 16, 100143. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medidd.2022.100143>
- Rybak-krzyszkowska, M., Staniczek, J., Kondracka, A., Bogusławska, J., Kwiatkowski, S., Tomasz, G., Strus, M., & Wojciech, G. (2023). From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia — A Comprehensive Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences Review*, 1–19. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms241713252>
- Tariq, M., Shaheen, G., David, M., Jahan, S., Afsar, T., Husain, F. M., Amor, H., & Razak, S. (2025). Evaluation of oxidative stress markers and the angiogenic factors in preeclampsia and associated features. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 1006. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-08165-z>
- Yang, M., Wang, M., & Li, N. (2024). Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(5), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07393-6>
- Zaki-Dizaji, M., Ebrahimi, A., Saeedinia, R., & Heidary, Z. (2025). Epigenetic landscape of placental tissue in preeclampsia: a systematic review of DNA methylation profiles.

BMC Pregnancy and Childbirth, 25(1), 953. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07950-0>

- Zhang, L., Li, W., Chi, X., Sun, Q., Li, Y., Xing, W., & Ding, G. (2025). Predictive performance of sFlt-1, PlGF and the sFlt-1/PlGF ratio for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 54(4), 102925. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2025.102925>
- Zhang, Y., Sylvester, K. G., Jin, B., Wong, R. J., Schilling, J., Chou, C. J., Han, Z., Luo, R. Y., Tian, L., Ladella, S., Mo, L., Marić, I., Blumenfeld, Y. J., Darmstadt, G. L., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., Whitin, J. C., Cohen, H. J., McElhinney, D. B., & Ling, X. B. (2023). Development of a Urine Metabolomics Biomarker-Based Prediction Model for Preeclampsia during Early Pregnancy. *Metabolites*, 13(6), 1–13. <https://doi.org/10.3390/metabo13060715>
- Zhou, S., Li, J., Yang, W., Xue, P., Yin, Y., Wang, Y., Tian, P., Peng, H., Jiang, H., Xu, W., Huang, S., Zhang, R., Wei, F., Sun, H.-X., Zhang, J., & Zhao, L. (2023). Noninvasive preeclampsia prediction using plasma cell-free RNA signatures. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229(5), 553.e1-553.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.05.015>