Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi
Jalan Jenderal Sudirman, Senayan, Jakarta Pusat 10270
https://bima.kemdikbud.go.id

PROTEKSI ISI PROPOSAL
Dilarang menyalin, menyimpan, memperbanyak sebagian atau seluruh isi proposal ini dalam bentuk apapun kecuali oleh pengusul dan pengelola administrasi pengabdian kepada masyarakat

PROPOSAL PENELITIAN 2025
Rencana Pelaksanaan Penelitian: tahun 2025 s.d. tahun 2026

1. JUDUL PENELITIAN

Studi Eksplorasi Kohort Longitudinal Materi Genetik sebagai Kandidat Marker Diagnostik Preeklamsia Berbasis Prenatal Cell-free Fetal (cff) DNA

Bidang Fokus	Tema	Topik (jika ada)	Prioritas Riset
Kesehatan	Teknologi alat kesehatan dan diagnostik	Pengembangan in vivo diagnostic (IVD) untuk deteksi penyakit degenerative	Kesehatan

Rumpun Ilmu Level 1	Rumpun Ilmu Level 2	Rumpun Ilmu Level 3
ILMU KEDOKTERAN	ILMU KEDOKTERAN (AKADEMIK)	Ilmu Biomedik

Skema Penelitian	Strata (Dasar/Terapan/ Pengembangan)	Nilai SBK	Target Akhir TKT	Lama Kegiatan
Penelitian Fundamental - Reguler	Riset Dasar	150.000.000	3	2 Tahun

2. IDENTITAS PENGUSUL

Nama, Peran	Jenis	Program Studi/Bagian	Bidang Tugas	ID Sinta
MONICA DWI HARTANTI 0301067604 Ketua Pengusul Universitas Trisakti	Dosen	Pendidikan Dokter	Koordinator keseluruhan penelitian	6679344
LILY MARLIANY SURJADI 0307126401 Anggota Universitas Trisakti	Dosen	Profesi Dokter	Koordinator pengumpulan subyek penelitian	6727254
LAKSMI MAHARANI 0306027408 Anggota Universitas Trisakti	Dosen	Profesi Dokter	Koordinator pengambilan sampel	5996167
PUSPARINI 0328116403 Anggota Universitas Trisakti	Dosen	Pendidikan Dokter	Koordinator pemeriksaan laboratorium	5973612
ATUT CICIH MAYASARI 0313067703 Anggota Universitas Trisakti	Dosen	Profesi Dokter	Membantu koordinator dalam pengumpulan subyek penelitian	6727292
Dr. Wiwit Nurwidyaningtyas, M.Biomed 3573016211810005 Anggota Pusat Riset Biomedis, Organisasi Riset Kesehatan, BRIN	Umum	Biomedis	Membantu koordinasi pengumpulan sampel	-
Dr. Abdul Hadi Furqoni, S.	Umum	Genomik	Membantu koordinasi	-

Nama, Peran	Jenis	Program Studi/Bagian	Bidang Tugas	ID Sinta
Kep., M. Si 3528022006920001 Anggota Pusat Riset Biomedis, Organisasi Riset Kesehatan, BRIN			pemeriksaan laboratorium	
FATIMAH AZ ZAHRA 030002300118 Mahasiswa Universitas Trisakti	Mahasiswa	Pendidikan Dokter	Membantu isolasi cffDNA dan analisisnya	-
VELLA AZAHRA KUSUMA AROFAH 030002300107 Mahasiswa Universitas Trisakti	Mahasiswa	Pendidikan Dokter	Membantu pengumpulan subyek sampai tahap kedua	-

3. MITRA KERJASAMA PENELITIAN (Jika Ada)

Pelaksanaan penelitian dapat melibatkan mitra kerjasama yaitu mitra kerjasama dalam melaksanakan penelitian, mitra sebagai calon pengguna hasil penelitian, atau mitra investor

Mitra	Nama Mitra	Dana

4. LUARAN DAN TARGET CAPAIAN

Luaran Wajib

Tahun Luaran	Kategori Luaran	Jenis Luaran	Status target capaian	Keterangan
1	Artikel di Jurnal	Artikel di Jurnal Bereputasi Internasional	Accepted/Published	Minerva Obstetrics and Gynecology, https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/index.php
2	Artikel di Jurnal	Artikel di Jurnal Bereputasi Internasional	Accepted/Published	PeerJ (Q1 SCOPUS, https://peerj.com/)

5. ANGGARAN USULAN

Rencana Anggaran Biaya penelitian mengacu pada PMK dan buku Panduan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat yang berlaku.

Total RAB 2 Tahun Rp299.991.800,00

Tahun 1 Total Rp149.992.400,00

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human IL16 ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Ficoll	Unit	1	4.800.000	4.800.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Vacutainer EDTA per pack isi 50	Unit	2	100.000	200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Falcon 15 ml	Unit	10	300.000	3.000.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	PCR plates dan seals	Unit	5	100.000	500.000
Bahan	Bahan	Kit Human IL-6 ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
	Penelitian (Habis Pakai)					
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Micropipette filtered tips 100 uL box steril	Unit	2	95.000	190.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit ddPCR	Unit	1	29.693.400	29.693.400
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit qPCR	Unit	1	5.550.000	5.550.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti Human CD45-APC	Unit	1	13.500.000	13.500.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti human CD-PE	Unit	1	13.500.000	13.500.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit DNeasy	Unit	2	5.550.000	11.100.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Vacutainer non EDTA per pack isi 50	Unit	2	100.000	200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	RBC lysis buffer	Unit	1	3.000.000	3.000.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sFlt1 ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit QIAmp	Unit	2	5.550.000	11.100.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Droplet generation cartridges dan gaskets	Unit	5	250.000	1.250.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sENG ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human PIGF ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Tube 2,5 ml per pack	Unit	1	450.000	450.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Micropipette filtered tips 10 uL box steril	Unit	4	66.000	264.000
Bahan	Barang Persediaan	Biaya pengajuan etik penelitian	Unit	1	450.000	450.000
Pengumpulan Data	HR Pembantu Lapangan	Honor pembantu lapangan untuk pengumpulan data 1 orang x 30 hari	OH	30	80.000	2.400.000
Sewa Peralatan	Obyek penelitian	Sewa Flow cytometry perhari selama 10 hari	Unit	10	1.000.000	10.000.000

Tahun 2 Total Rp149.999.400,00

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti human CD-PE	Unit	1	13.500.000	13.500.000

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sENG ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Vacutainer non-EDTA per pack isi 50	Unit	2	100.000	200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human IL16 ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Tube 2,5 ml	Unit	1	455.000	455.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Human IL-6 ELISA Kit	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit qPCR	Unit	1	5.550.000	5.550.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	RBC lysis buffer	Unit	1	3.000.000	3.000.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Droplet generation cartridges dan gaskets	Unit	6	200.000	1.200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Micropipette filtered tips 10 uL box steril	Unit	6	66.000	396.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Ficoll	Unit	1	4.800.000	4.800.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sFlt1 ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	PCR plates dan seals	Unit	6	100.000	600.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit QIAmp	Unit	2	5.550.000	11.100.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti Human CD45-APC	Unit	1	13.580.000	13.580.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit DNeasy	Unit	2	5.550.000	11.100.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Falcon 15 ml	Unit	10	300.000	3.000.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit ddPCR	Unit	1	29.693.400	29.693.400
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human PlGF ELISA	Unit	1	7.769.000	7.769.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Vacutainer EDTA per pack isi 50	Unit	2	100.000	200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Micropipette filtered tips 100 uL box steril	Unit	4	95.000	380.000
Pengumpulan Data	HR Pembantu Lapangan	Honor pembantu lapangan untuk	OH	30	80.000	2.400.000

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
		pengumpulan data 1 orang x 30 hari				
Sewa Peralatan	Obyek penelitian	Sewa Flow cytometry per hari selama 10 hari	Unit	10	1.000.000	10.000.000

6. ANGGARAN PERBAIKAN

Rencana Anggaran Biaya penelitian mengacu pada PMK dan buku Panduan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat yang berlaku.

Tahun 1 Total Rp116.880.000,00

Kelompok	Komponen	Item	Satuan	Vol.	Biaya Satuan	Total
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human PlGF ELISA	Unit	1	7.700.000	7.700.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sFlt1 ELISA	Unit	1	7.700.000	7.700.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Falcon 15 ml	Unit	2	300.000	600.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	PCR plates dan seals	Unit	2	100.000	200.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti Human CD45-APC	Unit	1	11.500.000	11.500.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human IL16 ELISA	Unit	1	7.700.000	7.700.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Anti human CD146-PE	Unit	1	11.500.000	11.500.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human sENG ELISA	Unit	1	7.700.000	7.700.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit QIAmp	Unit	1	5.350.000	5.350.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit DNeasy	Unit	1	5.350.000	5.350.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit qPCR	Unit	1	5.350.000	5.350.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Ficoll	Unit	1	4.886.600	4.886.600
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit ddPCR	Unit	1	29.693.400	29.693.400
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Kit Human IL-6 ELISA	Unit	1	7.700.000	7.700.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Tube 2,5 ml per pack	Unit	1	450.000	450.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	RBC lysis buffer	Unit	1	3.000.000	3.000.000
Bahan	Bahan Penelitian (Habis Pakai)	Droplet generation cartridges dan gaskets	Unit	2	250.000	500.000

Isian Substansi Proposal

SKEMA PENELITIAN DASAR (PENELITIAN DASAR FUNDAMENTAL DAN PENELITIAN KERJA SAMA ANTAR PERGURUAN TINGGI)

Pengusul hanya diperkenankan mengisi di tempat yang telah disediakan sesuai dengan petunjuk pengisian dan tidak diperkenankan melakukan modifikasi template atau penghapusan di setiap bagian.

B. RINGKASAN

Isian ringkasan penelitian tidak lebih dari 300 kata yang berisi urgensi, tujuan, metode, dan luaran yang ditargetkan

Preeklamsia adalah komplikasi kehamilan serius yang mempengaruhi 5-10% kehamilan, menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada ibu serta janin. Deteksi dini sangat penting untuk intervensi yang tepat waktu dan efektif, namun metode deteksi saat ini memiliki keterbatasan dalam akurasi dan kemampuan prediksi. Penelitian ini **bertujuan** untuk mengeksplorasi materi genetik sebagai kandidat marker diagnostik preeklamsia melalui skrining prenatal berbasis Cell-free Fetal (cff) DNA. Dengan menggunakan pendekatan studi kohort longitudinal selama dua tahun, **metode pada penelitian** ini melibatkan ibu hamil berusia lebih dari 35 tahun yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan subjek. Pada **tahun pertama**, fokus penelitian adalah analisis cffDNA dan biomarker lain seperti sFlt1, sENG, dan mRNA pada usia kehamilan 4-10 minggu menggunakan teknologi digital droplet PCR (ddPCR). Pada **tahun kedua**, analisis serupa diulang pada usia kehamilan 38-40 minggu untuk memantau perubahan biomarker sepanjang kehamilan. Data yang diperoleh akan digunakan sebagai data dasar untuk mengembangkan model prediktif yang lebih akurat dalam mendeteksi preeklamsia secara dini, dengan harapan meningkatkan Tingkat Kesiapan Teknologi (TKT) dari **TKT2** menjadi **TKT3**. Penelitian ini mendukung **SDG 3 dan 5** dengan meningkatkan kesehatan ibu dan bayi melalui deteksi dini preeklamsia. Sejalan dengan **Asta Cita 5 dan 6**, penelitian ini berfokus pada peningkatan kesehatan masyarakat dan pengembangan teknologi. Dalam kerangka **RIRN**, penelitian ini mendukung prioritas riset kesehatan dan peningkatan kapasitas riset di Indonesia melalui penggunaan teknologi ddPCR. **Luaran** yang ditargetkan meliputi satu artikel di jurnal internasional bereputasi **Minerva Obstetric and Gynecology (Q3 SCOPUS**, https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/) tahun pertama, **PeerJ (Q1 SCOPUS**, https://peerj.com/) pada tahun kedua, disertai satu sertifikat hak cipta untuk poster penelitian setiap tahun. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman fundamental tentang preeklamsia serta pengembangan riset nasional.

C. KATA KUNCI

Isian 5 kata kunci yang dipisahkan dengan tanda titik koma (;)

Preeklamsia; Deteksi Dini; Biomarker; cffDNA; Kohort

D. PENDAHULUAN

Pendahuluan penelitian tidak lebih dari 1000 kata yang memuat, latar belakang, rumusan permasalahan yang akan diteliti, pendekatan pemecahan masalah, state-of-the-art dan kebaruan, peta jalan (road map) penelitian setidaknya 5 tahun. Sitasi disusun dan ditulis berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan.

Latar Belakang

Kelainan kromosom numerik dan struktural adalah penyebab utama cacat prenatal dan komplikasi kelahiran [1]. *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* merekomendasikan skrining prenatal dan pengujian diagnostik untuk semua wanita hamil [2]. Metode skrining non-invasif yang umum

digunakan selama trimester pertama dan kedua meliputi pengukuran *nuchal translucency (NT), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-a)*, serum α-fetoprotein (AFP), dan *unconjugated estriol (uE3)* pada trimester pertama, serta *beta-human chorionic gonadotropin (β-hCG)* pada trimester kedua [3]. Meskipun tes ini memiliki nilai prediksi positif (PPV) sekitar 95–97%, terdapat 3–5% hasil positif palsu [4]. Alternatif seperti amniosentesis dan pengambilan sampel vilus korionik plasenta memiliki risiko seperti pendarahan dan infeksi.

Fan et al. mencatat terobosan dalam sekuensing DNA menggunakan sekuensing paralel masif (MPS) untuk mengurutkan cell-free DNA dari plasma ibu [5]. *Non-invasive prenatal test (NIPT)* telah divalidasi sebagai alat efektif, terutama untuk mendeteksi trisomi 21, dan kini digunakan secara rutin sejak 2011. Cakupan NIPT telah diperluas untuk mendeteksi aneuploidi lainnya, seperti trisomi 18 dan 13, memungkinkan skrining prenatal yang lebih komprehensif [6]. Saat ini, NIPT menggunakan *cell-free fetal DNA (cffDNA)* dari darah ibu sebagai metode utama untuk mendeteksi anomali kromosom [7]. Diperkirakan 4-6 juta ibu hamil menjalani NIPT setiap tahun di seluruh dunia, dan angka ini diperkirakan akan melampaui 15 juta dalam satu dekade [8,9]. NIPT menunjukkan tingkat *false positive rate (FRP)* yang lebih rendah dan PPV yang lebih tinggi dibandingkan metode lain [10].

Fraksi DNA fetus dalam darah ibu pada usia kehamilan 11–13 minggu sekitar 10%, cukup untuk NIPT; namun, 3–5% kasus menghasilkan *"no-call"* karena fraksi DNA fetus di bawah 4% [11]. Fraksi DNA fetus dipengaruhi oleh faktor seperti kehamilan *In-Vitro Fertilization*, indeks massa tubuh (IMT) ibu, dan usia kehamilan. Sejak penemuan cffDNA dalam plasma ibu pada 1997, pemanfaatannya sebagai sumber materi genetik janin untuk diagnosis prenatal telah berkembang pesat [12]. Sebagian besar cfDNA berasal dari ibu [13], sementara proporsi janin berasal dari plasenta [14], terdeteksi sejak sekitar 5 minggu kehamilan [13] dan hanya sekitar 10% dari cfDNA pada awal kehamilan [15]. cffDNA cepat dibersihkan dari sirkulasi ibu setelah melahirkan, menawarkan potensi besar sebagai sumber materi genetik untuk diagnosis prenatal [16].

Kemajuan teknologi seperti *next-generation sequencing (NGS)* dan *digital droplet* PCR (ddPCR) memungkinkan penghitungan akurat sekuens DNA terkait kromosom dalam darah ibu, memfasilitasi pengembangan NIPT cepat untuk aneuploidi [17]. Kuantifikasi cffDNA juga bermanfaat dalam identifikasi dini risiko kehamilan lain, seperti preeklamsia dan *fetal growth restriction (FGR)*. Pengukuran cffDNA dalam darah ibu dapat digunakan sebagai metode non-invasif untuk mendeteksi dini hipertensi kehamilan, terutama melalui analisis jumlah, fragmentasi, dan metilasi DNA plasenta. Metode seperti ddPCR dan NGS semakin membuka peluang pengembangan teknologi ini dalam dunia klinis, terutama dengan kombinasi pemeriksaan cffDNA dan protein plasma seperti PlGF dan sFlt-1 untuk meningkatkan akurasi prediksi sebagai pendekatan diagnostik yang lebih sensitif.

Rumusan Permasalahan

Rumusan permasalahan terangkum sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik cffDNA dan biomarker terkait lainnya dapat diidentifikasi untuk meningkatkan keakuratan prediksi preeklamsia?
2. Apakah kombinasi cffDNA dan biomarker lain dapat memberikan wawasan baru dalam deteksi dini preeklamsia dibandingkan metode konvensional?
3. Bagaimana perubahan kadar cffDNA dan biomarker selama kehamilan mempengaruhi risiko preeklamsia?

Pendekatan Pemecahan Masalah

Pendekatan pemecahan masalah penelitian sebagi berikut:

1. Melakukan karakterisasi mendalam terhadap cffDNA dan biomarker terkait seperti PlGF, sFlt-1, sENG, IL-6, dan IL-16 melalui pengumpulan sampel darah pada dua waktu kehamilan.
2. Menggunakan teknologi ddPCR untuk menganalisis dinamika perubahan biomarker selama kehamilan.
3. Memfokuskan pada eksplorasi perubahan biomarker untuk meningkatkan pemahaman tentang mekanisme preeklamsia.

State-of-the-Art

Pada tahun 1997, cffDNA pertama kali ditemukan dalam plasma ibu, membuka jalan bagi berbagai aplikasi diagnostik prenatal non-invasif [12]. Sejak awal 2000-an, cffDNA telah digunakan untuk mendeteksi kelainan kromosom janin seperti trisomi 21 melalui NIPT [18]. Keberhasilan ini menunjukkan potensi cffDNA sebagai biomarker untuk kondisi kehamilan lainnya, termasuk preeklamsia. Penelitian tahun 2016 dan 2019 mengindikasikan bahwa kadar cffDNA lebih tinggi pada kehamilan dengan komplikasi seperti preeklamsia [19,20]. Studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa cffDNA dapat digunakan untuk memprediksi risiko preeklamsia, meskipun hasilnya bervariasi [21]. Kemajuan dalam teknologi sequencing, seperti NGS dan ddPCR, telah meningkatkan akurasi dan efisiensi analisis cffDNA. Teknologi ini memungkinkan penghitungan akurat sekuens DNA spesifik janin, yang penting untuk deteksi dini preeklamsia.

Penelitian terbaru telah mulai mengintegrasikan cffDNA dengan biomarker lain seperti PlGF, sFlt-1, dan sENG untuk meningkatkan akurasi prediksi preeklamsia [22-24]. Walaupun kombinasi biomarker ini menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam model prediksi, namun umumnya menggunakan metode potong lintang atau kasus kontrol yang hanya mampu menggambarkan kondisi sesaat. Karenanya dibutuhkan penelitian kohort longitudinal sehingga dapat menggambarkan kondisi perkembangan janin secara utuh dan dapat meningkatkan keakuratan deteksi dini preeklamsia.

Kebaruan

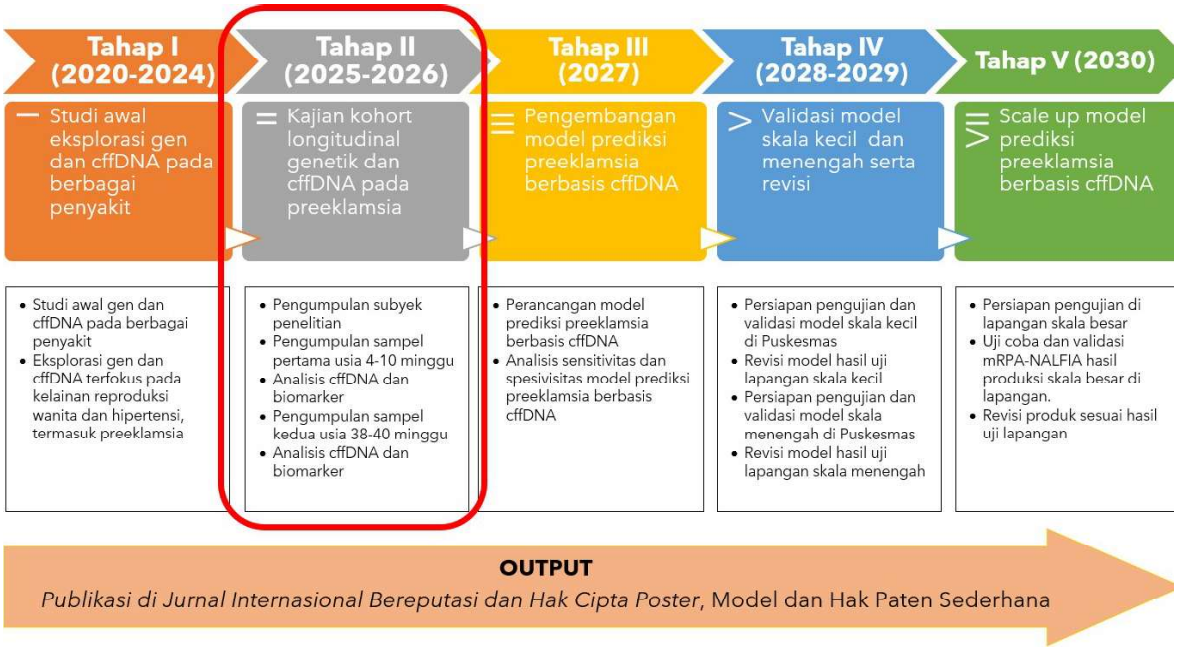
Terdapat empat kebaruan utama dari penelitian ini, yaitu:

1. Pendekatan longitudinal untuk memantau perubahan cffDNA dan biomarker genetik lainnya sepanjang kehamilan, memberikan wawasan baru tentang dinamika biomarker dalam konteks preeklamsia.
2. Integrasi teknologi canggih yaitu ddPCR memungkinkan analisis yang lebih mendalam dan akurat terhadap cffDNA dan biomarker terkait, yang belum banyak diterapkan dalam studi preeklamsia sebelumnya.
3. Fokus pada materi genetik sebagai kandidat marker diagnostik, yang dapat membuka jalan bagi pengembangan metode deteksi non-invasif baru untuk preeklamsia.
4. Populasi khusus berfokus pada ibu hamil usia >35 tahun, sehingga memberikan data spesifik yang dapat membantu memahami risiko preeklamsia dalam kelompok populasi yang lebih rentan.

Peta Jalan Penelitian

Peta jalan penelitian tertera pada gambar 1. Untuk memulai penelitian ini, tim peneliti telah melakukan studi awal pada tahun 2020 - 2021 terkait dengan eksplorasi gen [25,26] serta cffDNA [27,28], pada berbagai penyakit. Pada tahun

2022-2024, tim peneliti mulai mengeksplorasi pendekatan gen dan cffDNA yang difokuskan pada kelainan reproduksi wanita dan hipertensi, termasuk preeklamsia [29-35]. Tahun 2025-2026, tim peneliti melakukan kajian kohort longitudinal genetik dan cffDNA pada preeklamsia dalam upaya meningkatkan keakuratan deteksi dini. Tahun 2027, penelitian akan difokuskan pada pengembangan model prediksi preeklamsia berbasis cffDNA, yang dilanjutkan dengan validasi skala kecil tahun 2028 dan validasi skala besar pada tahun 2029. Tahun 2030 diharapkan model tersebut dapat digunakan secara luas sebagai alternatif metode deteksi dini preeklamsia yang lebih akurat.



Gambar 1. Peta jalan penelitian cffDNA dan biomarker pada preeklamsia. Kotak merah menandakan penelitian yang diajukan. Huruf italics menunjukkan output dari penelitian yang diajukan.

E. METODE

Isian metode atau cara untuk mencapai tujuan yang telah ditetapkan tidak lebih dari 1000 kata. Pada bagian metode wajib dilengkapi dengan diagram alir penelitian yang menggambarkan apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Format diagram alir dapat berupa file JPG/PNG. Metode penelitian harus memuat sekurang-kurangnya prosedur penelitian, hasil yang diharapkan, indikator capaian yang ditargetkan, serta anggota tim/mitra yang bertanggung jawab pada setiap tahapan penelitian. Metode penelitian harus sejalan dengen Rencana Anggaran Biaya (RAB).

Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang sebagai studi kohort longitudinal selama dua tahun (2025-2026) untuk mengeksplorasi biomarker preeklamsia menggunakan cffDNA yang akan dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta dan Laboratorium Genomik, BRIN, Cibinong, Bogor.

Subyek Penelitian

Setelah mendapatkan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, penelitian ini akan melibatkan ibu hamil berusia di atas 35 tahun. Subyek dipilih berdasarkan kesediaan mereka untuk mengikuti dua kali pengambilan darah, dengan pengecualian bagi mereka yang memiliki diabetes, penyakit

ginjal, atau infeksi aktif. Sebanyak 105 ibu hamil akan direkrut dan dibagi menjadi tiga kelompok:

1. Kelompok kontrol
   Subyek tanpa kondisi penyulit saat kehamilan, seperti hipertensi, diabetes, penyakit ginjal atau infeksi aktif, serta tidak memiliki faktor risiko preeklamsia, seperti riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya dan pada keluarga, riwayat diabetes, penyakit ginjal, obesitas, dan merokok.

2. Kelompok berisiko
   Subyek dengan faktor risiko preeklamsia, seperti riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya dan pada keluarga, riwayat hipertensi kronis, riwayat diabetes, penyakit ginjal, obesitas, dan merokok.

3. Kelompok preeklamsia
   Subyek dengan hipertensi setelah minggu ke-20 usia kehamilan dengan atau tanpa proteinuria.

Alur Penelitian

Penelitian ini akan berlangsung selama 2 tahun dengan beberapa tahapan setiap tahunnya (Gambar 2).

I. Tahun pertama

Tahun pertama penelitian terdiri dari empat tahap, yaitu:

1. Pengumpulan Subyek Penelitian
   Penelitian dimulai dengan merekrut 105 ibu hamil pada usia kehamilan 0-10 minggu sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah memberikan persetujuan tertulis, data demografi dan klinis seperti usia, paritas, kebiasaan merokok, indeks massa tubuh, tekanan darah, dan riwayat kesehatan lainnya akan dicatat.

2. Pengambilan Sampel Darah Pertama
   Pengambilan sampel dilakukan pada usia kehamilan 8-10 minggu melalui venapuncture. Dari sampel darah yang terkumpul, plasma dan serum akan dipisahkan dengan disentrifugasi selama 10 menit pada 1000 ×g. Plasma dan serum yang terkumpul akan disimpan pada suhu -80°C untuk analisis lanjut. Untuk memastikan kerahasiaan data subyek, personel laboratorium yang melakukan pengujian tidak mengetahui informasi klinis setiap subjek.

3. Analisis cffDNA
   Pada tahap ini akan dilakukan ekstraksi DNA dari hasil sorting sel trofoblast (CK+/CD45-) dengan flowcytometer [36], selanjutnya profiling cffDNA dilakukan dengan menggunakan 2 protokol, yaitu DNeasy dan QIAamp Kits, untuk memastikan akurasi. Kuantifikasi cffDNA dilakukan dengan qPCR dan ddPCR, disertai kontrol positif dan non-template.

4. Analisis Biomarker
   Serum digunakan untuk menentukan konsentrasi PlGF, sFlt1, sEng, IL-6, dan IL-16 ditentukan dengan uji imunosorben terkait enzim (ELISA). Setiap sampel akan diuji secara duplikasi untuk menghindari bias [37,38].

II. Tahun kedua

Pada tahun kedua, terdapat tiga tahap penelitian, yaitu:

1. Pengambilan Sampel Darah Kedua

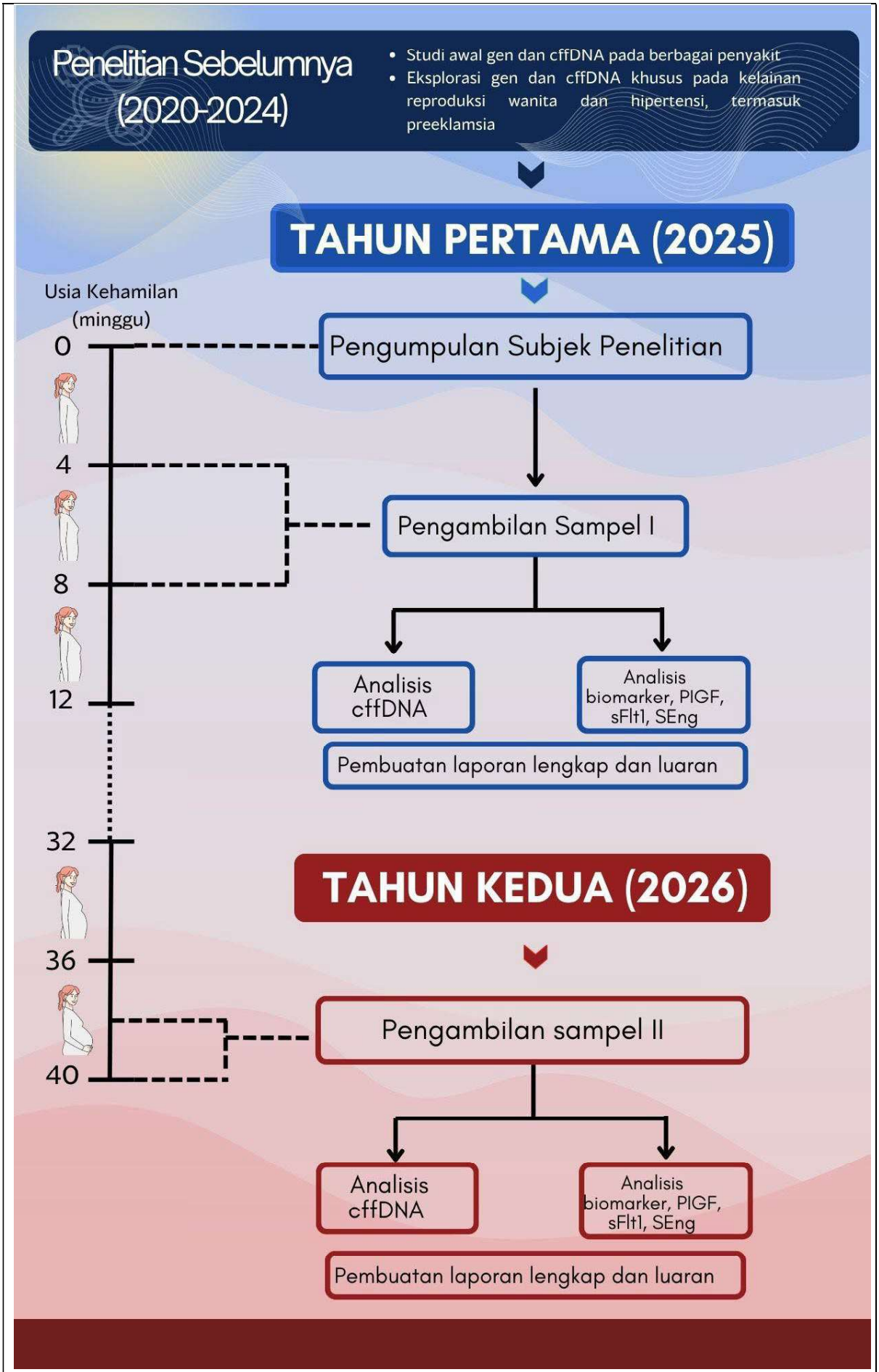
   Pengambilan sampel dilakukan pada usia kehamilan 38-40 minggu melalui venapuncture. Dari sampel darah yang terkumpul, plasma dan serum akan dipisahkan dengan disentrifugasi selama 10 menit pada 1000 ×g. Plasma dan serum yang terkumpul akan disimpan pada suhu -80°C untuk analisis lanjut. Untuk memastikan kerahasiaan data subyek, personel laboratorium yang melakukan pengujian tidak mengetahui informasi klinis setiap subjek.

2. Analisis cffDNA

   Pada tahap ini akan dilakukan ekstraksi DNA dari hasil sorting sel trofoblast (CK+/CD45-) sampel darah kedua dengan flowcytometer [36], selanjutnya sama seperti prosedur tahun sebelumnya profiling cffDNA dilakukan dengan menggunakan 2 protokol, yaitu DNeasy dan QIAamp Kits, untuk memastikan akurasi. Kuantifikasi cffDNA dilakukan dengan qPCR dan ddPCR, disertai kontrol positif dan non-template.

3. Analisis Biomarker

   Serum digunakan untuk menentukan konsentrasi PlGF, sFlt1, sEng, IL-6, dan IL-16 ditentukan dengan uji imunosorben terkait enzim (ELISA). Setiap sampel akan diuji secara duplikasi untuk menghindari bias [37,38].



Gambar 2. Diagram alir penelitian cffDNA dan biomarker genetik pada preeklamsia

Analisis Statistik

Data yang terkumpul akan dianalisis secara statistik. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* digunakan untuk menentukan distribusi data. Data yang terdistribusi normal dinyatakan sebagai mean dan simpangan baku, sementara data yang tidak terdistribusi normal dinyatakan sebagai median dan rentang interkuartil (IQR). Uji t atau *Mann-Whitney* menghitung signifikansi statistik, dan korelasi Pearson atau Spearman menentukan hubungan variabel. Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak *PRISM Statistics version 10.4.1 for Mac* [39] dan Lawstat R [40].

Hasil dan Indikator Capaian

Capaian yang diharapkan berdasarkan tahapan penelitian setiap tahun tercantum pada tabel 1 di bawah ini, beserta penanggung jawab masing-masing kegiatan dari tim peneliti. Luaran wajib adalah artikel di Jurnal Internasional Bereputasi ***Minerva Obstetric and Gynecology* (Q3 SCOPUS)** untuk tahun pertama dan ***PeerJ* (Q1 SCOPUS)** dengan status ***accepted***.

Tabel 1. Metodologi Studi Kohort Longitudinal cffDNA dan biomarker pada preeklamsia secara detail

No.	Aktivitas	Pelaksana	Bukti Luaran	Target Indikator Capaian
TAHUN I (2025)				
1	Pengumpulan subyek penelitian	LMS, LS, ACM	Jumlah subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mencapai 105 orang	Tersedia
2	Pengumpulan sampel darah pertama	MDH, FAZ, VAK	Sampel siap digunakan	Tersedia
3	Analisis cffDNA	WN, AHF	Data cffDNA setiap sampel pada tiga kelompok	Tersedia
4	Analisis Biomarker PlGF, sFlt1, sEng	MDH, FAZ, VAK	Data biomarker setiap sampel pada tiga kelompok	Tersedia
5	Pembuatan laporan lengkap dan luaran	MDH, LS, LM, ACM, FAZ, VAK, WN, AHF	Laporan lengkap	Tersedia
			Artikel di *Minerva Obstetric and Gynecology* (Q3 SCOPUS)	Accepted
			Hak Cipta poster	Tersedia
TAHUN II (2026)				
1	Pengumpulan sampel darah kedua	MDH, FAZ, VAK	Sampel siap digunakan	Tersedia

2	Analisis cffDNA	WN, AHF	Data cffDNA setiap sampel pada tiga kelompok	Tersedia
3	Analisis Biomarker PlGF, sFlt1, sEng	MDH, FAZ, VAK	Data biomarker setiap sampel pada tiga kelompok	Tersedia
4	Pembuatan laporan lengkap dan luaran	MDH, LS, LM ACM, FAZ, VAK, WN, AHF	Laporan lengkap	Tersedia
			Artikel di *PeerJ* (Q1 SCOPUS)	Accepted
			Hak Cipta poster	Tersedia

MDH: Monica Dwi Hartanti, LS: Lily Marliany Surjadi, LM: Laksmi Maharani, ACM: Atut Cicih Mayasari, FAZ: Fatimah Az Zahra, VAK: Vella Azahra Kusuma Arofah
WN: Wiwit Nurwidyaningtyas, AHF: Abdul Hadi Furqoni.

F. HASIL YANG DIHARAPKAN

Jelaskan hasil yang diharapkan atau luaran yang dijanjikan dari penelitian

Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Publikasi Ilmiah:
   Publikasi artikel di jurnal internasional bereputasi ***Minerva Obstetric and Gynecology*** **(Q3 SCOPUS**, https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/) tahun pertama dan ***PeerJ*** **(Q1 SCOPUS**, https://peerj.com/) pada tahun kedua dengan status accepted yang merupakan luaran wajib per tahun.

2. Sertifikat Hak Cipta:
   Mendapatkan sertifikat hak cipta untuk poster penelitian yang memvisualisasikan temuan dan metodologi penelitian sebagai luaran tambahan per tahun.

3. Identifikasi Pola Biomarker:
   Mengungkap pola perubahan cffDNA dan biomarker seperti PlGF, sFlt1, dan sEng yang dapat memprediksi risiko preeklamsia secara dini.

4. Pengembangan Dasar Model Prediksi:
   Menyediakan data dasar untuk pengembangan model prediksi preeklamsia yang lebih akurat dan dapat diandalkan.

5. Kontribusi terhadap Praktik Klinis:
   Memberikan wawasan baru yang dapat diterapkan dalam praktik klinis untuk meningkatkan pengelolaan dan deteksi dini preeklamsia.

6. Peningkatan Pemahaman Ilmiah:
   Memperdalam pemahaman tentang mekanisme biomarker genetik dalam perkembangan preeklamsia, yang dapat membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut.

7. Kontribusi terhadap Masyarakat:
   Memberikan pengetahuan baru akan adanya alternatif deteksi dini preeklamsia yang lebih akurat dibandingkan pemeriksaan yang ada saat ini.

G. JADWAL PENELITIAN

Jadwal penelitian disusun berdasarkan pelaksanaan penelitian dan disesuaikan berdasarkan lama tahun pelaksanaan penelitian

[

Tahun ke-1

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Pengumpulan subyek penelitian												
2	Pengumpulan sampel darah pertama												
3	Analisis cffDNA												
4	Analisis Biomarker PIGF, sFlt1, sEng												
5	Pembuatan laporan lengkap dan luaran												

Tahun ke-2

No	Nama Kegiatan	Bulan											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Pengumpulan sampel darah kedua												
2	Analisis cffDNA												
3	Analisis Biomarker PIGF, sFlt1, sEng												
4	Pembuatan laporan lengkap dan luaran												

]

H. DAFTAR PUSTAKA

Sitasi disusun dan ditulis berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada usulan penelitian yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

[1] Montazerinezhad S, Emamjomeh A, Hajieghrari B. Chromosomal abnormality, laboratory techniques, tools and databases in molecular Cytogenetics. Mol Biol Rep. 2020;47(11):9055–73.

[2] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Committee on Genetics; Society for Maternal- Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol. 2020;136:e48–e69

[3] Park JE, Kang KM, Kim H, Jang HY, Go M, Yang SH, et al. Cell-Free Fetal DNA Screening Analysis in Korean Pregnant Women: Six Years of Experience and a Retrospective Study of 9327 Patients Analyzed from 2017 to 2022. J Pers Med. 2023;13(10):1468.

[4] Bayón JC, Orruño E, Portillo MI, Asua J. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of

Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis. Cost Eff Resour Alloc. 2019;17:6.

[5] Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. PNAS. 2008;105(42):16266–71.

[6] Kwan AHW, Gil MM, Xue S, Kwok YKY, Lau D, Fung J, et al. Cell-free DNA test for fetal chromosomal abnormalities in multiple pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(9):1799–807.

[7] Li J, Lu J, Su F, Yang J, Ju J, Lin Y, et al. Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Disorders Through Bayesian- and Haplotype-Based Prediction of Fetal Genotype. Front Genet. 2022;13:911369.

[8] Green ED, Rubin EM, Olson MV. Future DNA Sequencing. Nature. 2017;550:179–81.

[9] Bianch DW, Chiu RWK. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. N. Engl. J. Med. 2018;379:464–73.

[10] Livergood MC, LeChien KA, Trudell AS. Obesity and cell-free DNA "no calls": Is there an optimal gestational age at time of sampling? Am. J. Obstet. Gynecol. 2017;216:413.e411–413.e419.

[11] Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood during screening for aneuploidies: An updated meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017;50:302–14.

[12] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet (London, England). 1997;350(9076):485–7.

[13] Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Human Genet. 1998; 62:768–75.

[14] Jiang F, Yang X, He X, Yang M. Circulating DNA, a Potentially Sensitive and Specific Diagnostic Tool for Future Medicine. Dose-response : a publication of International Hormesis Society, 2019;17(4):1559325819891010.

[15] Ju J, Li J, Liu S, Zhang H, Xu J, Lin Y, et al. Estimation of cell-free fetal DNA fraction from maternal plasma based on linkage disequilibrium information. NPJ Genom Med. 2021:6(1):85.

[16] Sender R, Noor E, Milo R, Dor Y. What fraction of cellular DNA turnover becomes cfDNA?. eLife. 2024;12:RP89321.

[17] Bhatti G, Romero R, Gomez-Lopez N, Chaiworapongsa T, Than NG, et al. The amniotic fluid proteome changes with term labor and informs biomarker discovery in maternal plasma. Scientific reports. 2023;13(1):3136.

[18] Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. Semin Fetal Neonatal Med. 2014;19(3):183–7.

[19] Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. Journal of clinical medicine. 2016;8(10):1625.

[20] O'Gorman N, Nicolaides KH, Poon LC. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. Women's health (London, England), 2016;12(2):199–207.

[21] Kim SY, Park SY, Ryu HM, Han YJ, Choi JS, Kim HJ. Early Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy Using Cell-Free Fetal DNA, Cell-Free Total DNA, and Biochemical Markers. Fetal Diagnosis and Therapy. 2016;40(4): 255–62.

[22] Sorbini M, Vaisitti T, Carradori T, Deaglio S, Togliatto GM. Technical Advances in Circulating Cell-Free DNA Detection and Analysis for Personalized Medicine in Patients' Care. Biomolecules. 2025;14(4):498.

[23] Becking EC, Bekker MN, Sistermans EA, Schuit E, Crombag NM, Bax CJ, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in noninvasive prenatal testing and adverse pregnancy outcomes: a nationwide retrospective cohort study of 56,110 pregnant women. AJOG. 2023;231(2):244.e1-244.e18.

[24] Norton ME, MacPherson C, Demko Z, Egbert M, Malone F, Wapner RJ, et al. Obstetrical, perinatal and genetic outcomes assosiated with nonreportable prenatal cell-free DNA screening results. AJOG. 2023;229(3):300-e1.

[25] **Hartanti MD**, Rosario R, Hummitzsch K, Bastian NA, Hatzirodos N, Bonner W, et al. Could perturbed fetal development of the ovary contribute to the development of polycystic ovary syndrome in later life? PloS one. 2020;15(2): e0229351.

[26] Liu M, Hummitzsch K, **Hartanti MD**, Rosario R, Bastian NA, Hatzirodos N, et al. Analysis of expression of candidate genes for polycystic ovary syndrome in adult and fetal human and fetal bovine ovaries†. Biol Reprod. 2020;103(4):840–53.

[27] Yudianto A, Kurniawan A, Koesbardiati T, Faisol A, Setiawan F, Furqoni AH, et al. The application of cell-free fetal DNA (cff-DNA) and siblings DNA methods in the process of paternity test through codis Str loci (CSF1PO, THO1, TPOX, and vWA). Afr J Infect Dis. 2021;16(1):6–12.

[28] Sosiawan A, Kurniati M, Pramono RMC, Mulyawan I, Furqoni AH, Nuraini I, et al. The Role of Cell-Free Fetal DNA as a Preventative Attempt to Decrease the Severity of Genetic Disorders: A Review. Med Legal Update. 2021;21(2):18-20.

[29] Yudianto A, Kurniawan A, Setiawan F, Furqoni AH, Rizky BN. Paternity test through kinship analysis and cell free fetal DNA (cff-DNA) as a forensic identification technique. J Int Dent Med Res. 2022;15(4):1434-41.

[30] Azumah R, Liu M, Hummitzsch K, Bastian NA, **Hartanti MD**, Irving-Rodgers HF, et al. Candidate genes for polycystic ovary syndrome are regulated by TGFβ in the bovine foetal ovary. Hum Reprod. 2022;37(6):1244–54.

[31] Azumah R, Hummitzsch K, **Hartanti MD**, St John JC, Anderson RA, Rodgers RJ. Analysis of upstream regulators, networks, and pathways associated with the expression patterns of polycystic ovary syndrome candidate genes during fetal ovary development. Front Genet. 2022;12:762177.

[32] Liu M, Bastian NA, **Hartanti MD**, Hummitzsch K, Irving-Rodgers HF, Anderson RA, et al. Expression of PCOS candidate genes in bovine fetal and adult ovarian somatic cells. Reprod Fertil. 2022;3(4):273–86.

[33] Kogoya A, **Hartanti MD**. Correlations of expression of KLF5, FHIT and DLG2 with cervical cancer. In: Z. B. Pambuko et al. (eds.). BISHSS 2023: Proceedings of 5th Borobudur International Symposium on Humanities and Social Science; 2024 Dec 13; Magelang, Central Java, Indonesia. Dordrecht, the Netherlands: Atlantis Press; 2024. p.1302-09.

[34] Yohana Y, Faradilla MA, Meiyanti M, **Hartanti MD**, Margo E, Anastasya KS. mRNA Relative Expression Catalase in Hypertension. Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi. 2024;12(2):1821-27

[35] Mukminah A, Sargowo D, Rahardjo B, Sujarwoto S, Nurwidyaningtyas W. New detection methods of early-onset preeclampsia in pregnant women with cardiovascular disease risk factors. Bali Med J. 2024;13(3):1084-89.

[36] Doffini A, Forcato C, Mangano C, et al. Isolation of single circulating trophoblast from maternal circulation for noninvasive fetal copy number variant profiling. Prenat Diagn. 2023;43(1):14-27.

[37] Rădulescu C, Bacârea A, Huțanu A, Gabor R, Dobreanu M. Placental growth factor, soluble fms-Like tyrosine kinase 1, soluble endoglin, IL-6, and IL-16 as biomarkers in preeclampsia. Mediators Inflamm. 2016;3027363.

[38] Cim N, Kurdoglu M, Ege S, Yoruk I, Yaman G, Yildizhan R. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(13):1602–7.

[39] (n.d.). GraphPad Prism version 10.4.1 for Mac, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com

[40] Hui W, Gel YR, Gastwirth JL. Lawstat: An R Package for Law, Public Policy and Biostatistics. J Stat Softw. 2008;28(3):1–26.