



Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia Berat Tidak Tergantung Proteinuria

Ganot Sumulyo,* Wulan Ardhana Iswari, Tiarma Uli Pardede,*** Febriansyah Darus,***
Bintari Puspitasari,*** Sanny Santana,*** Finekri Abidin,*** Judi J Endjun*****

*Residen Obstetri dan Ginekologi FKUI, **Dokter Umum Intern Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, ***Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal terbesar, yang terjadi pada 2-3% kehamilan. Preeklampsia didefinisikan sebagai suatu sindrom yang berhubungan dengan vasospasme, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan penurunan perfusi organ yang ditandai adanya hipertensi, edema, dan proteinuria yang timbul karena kehamilan. Mengingat pentingnya penanganan dini, maka diagnosis dan penentuan beratnya preeklampsia tidak lagi bergantung hanya kepada adanya proteinuria pada onset baru hipertensi. Tatalaksana terminasi pada preeklampsia tanpa perburukan disarankan saat usia kehamilan mencapai 37 minggu atau lebih.

Kata kunci: Diagnosis, preeklampsia, proteinuria, tatalaksana

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the largest causes of maternal mortality and morbidity, occurring in approximately 2-3% of pregnancies. It is defined as a range of symptoms related to vasospasm, an increase in peripheral vascular resistance, and a decrease in organ perfusion, as evidenced by hypertension, edema, and proteinuria, related to pregnancy. Considering the significance of early management, a presence of proteinuria in new onset hypertension no longer rules out the diagnosis and determination of the severity of preeclampsia. Termination in stable preeclampsia is recommended only at a gestational age of 37 weeks or older. **Ganot Sumulyo, Wulan Ardhana Iswari, Tiarma Uli Pardede, Febriansyah Darus, Bintari Puspitasari, Sanny Santana, Finekri Abidin, Judi J Endjun.** Guide to Diagnosis and Management of Severe Preeclampsia

Keywords: Diagnosis, management, preeclampsia, proteinuria

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan kematian maternal dan perinatal pada sekitar 2-3% kehamilan.¹ Penyakit yang disebut sebagai "*disease of theories*" ini, masih sulit ditanggulangi. Insidens preeklampsia di Indonesia berkisar antara 3-10%, dengan 39,5% di antaranya menyebabkan kematian di tahun 2001 dan 55,56% di tahun 2002.^{2,3}

Preeklampsia dan eklampsia yang dikenal dengan nama toksemia gravidarum merupakan suatu sindrom yang berhubungan dengan vasospasme, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan penurunan perfusi organ yang ditandai adanya hipertensi, edema, dan proteinuria yang timbul karena kehamilan. Adanya kejang dan koma lebih mengarah pada kejadian eklampsia.⁴

Hipertensi biasanya muncul lebih awal. Untuk diagnosis preeklampsia, kenaikan tekanan sistolik harus 30 mmHg atau lebih di atas nilai normal atau mencapai 140 mmHg atau lebih. Kenaikan tekanan diastolik sebenarnya lebih dipercaya. Apabila tekanan diastolik naik 15 mmHg atau lebih, atau 90 mmHg atau lebih, maka hipertensi dapat didiagnosis. Penentuan tekanan darah dilakukan minimal 2 kali dengan selang waktu 6 jam pada keadaan istirahat.⁴

Edema adalah penimbunan cairan secara umum dan berlebihan dalam jaringan tubuh, yang diketahui dari kenaikan berat badan serta pembengkakan kaki, jari tangan, dan wajah. Kenaikan berat badan ½ kg per minggu dalam kehamilan masih dianggap normal; kenaikan 1 kg per minggu beberapa kali perlu menimbulkan kewaspadaan terhadap preeklampsia.⁴

Proteinuria berarti konsentrasi protein melebihi 0,3 g/L dalam urin 24 jam, atau pemeriksaan kualitatif menunjukkan +1 atau +2 atau 1 g/L atau lebih dalam urin yang dikeluarkan kateter atau *midstream* yang diambil minimal dua kali dengan jarak 6 jam. Biasanya proteinuria timbul lebih lambat daripada hipertensi dan edema, sehingga harus dianggap tanda serius.⁴

Diagnosis dini dalam pemeriksaan antenatal rutin serta penatalaksanaan yang cepat dan tepat penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas.

Definisi dan Epidemiologi

Preeklampsia merupakan hipertensi dalam kehamilan yang disertai dengan adanya proteinuria. Kadar protein urin ≥ 300 mg dalam 24 jam atau terbaca positif 2 (++) pada pengukuran urin pancar tengah



(midstream) dengan menggunakan *dipstick*.^{1,5,6} World Health Organization (WHO) membagi preeklampsia-eklampsia menjadi preeklampsia ringan, preeklampsia berat, *superimposed* preeklampsia pada hipertensi kronik, dan eklampsia.⁷

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan kematian maternal serta perinatal, 2-3% dari seluruh kehamilan.¹ Insidens preeklampsia di dunia sekitar 2-8% dari seluruh kehamilan. Di Amerika Serikat, prevalensi preeklampsia naik dari 3,4% pada tahun 1980 menjadi 3,8% pada tahun 2010; insidens eklampsia diperkirakan 1 per 3250 kelahiran pada tahun 1998. Di Indonesia, pendataan preeklampsi-eklampsia, terutama di tingkat nasional masih terbatas. Insidens preeklampsia di Indonesia berkisar antara 3-10%, dengan 39,5% menyebabkan kematian di tahun 2001 dan 55,56% di tahun 2002.^{2,3}

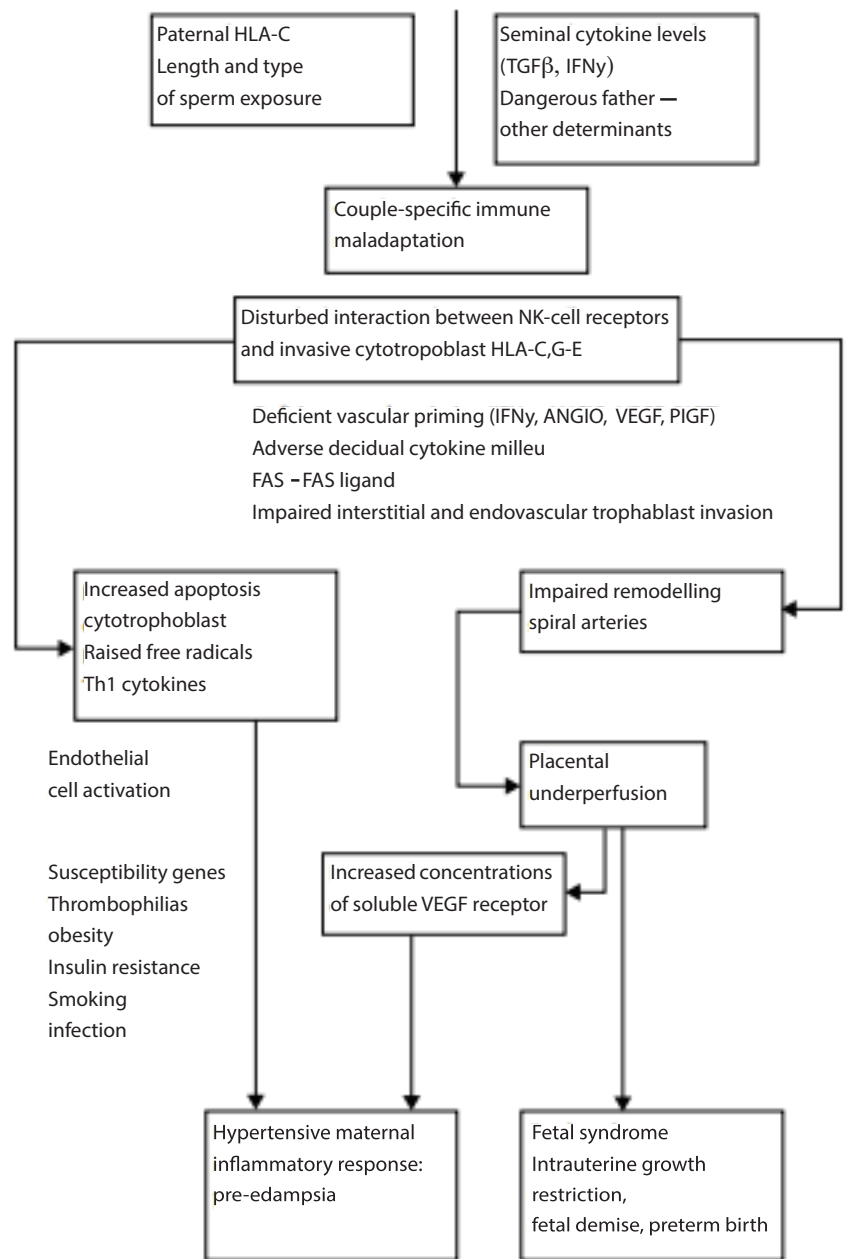
Patofisiologi

Hingga saat ini etiologi preeklampsia belum diketahui pasti.^{8,9} Beberapa teori yang diduga berkaitan dengan kejadian preeklampsia,⁹ yaitu:

- Iskemia plasenta
- *General vasospasm*
- Abnormalitas hemostasis diikuti dengan aktivasi sistem koagulasi
- Kerusakan endotel vaskular
- Abnormalitas *nitric oxide* (NO) dan metabolisme lipid
- Aktivasi leukosit
- Perubahan sitokin yang berkaitan dengan resistensi insulin

Plasenta menerima aliran darah dari beberapa arteri uteroplasenta yang terbentuk dari migrasi interstitial dan trofoblas endovaskular ke dinding arteriol spiralis. Perubahan ini menyebabkan arteri uteroplasenta memiliki resistensi rendah, tekanan rendah, dan aliran tinggi. Pada kehamilan normal, trofoblas menginduksi perubahan pembuluh darah dari ruang intervili hingga arteriol spiralis awal. Perubahan ini dua tahap, yaitu konversi segmen desidua pada arteriol spiralis oleh migrasi trofoblas endovaskular pada trimester pertama dan segmen miometrium pada trimester kedua.⁹

Pada kehamilan dengan preeklampsia, respons plasentasi pembuluh darah ibu tidak adekuat. Perubahan pembuluh darah hanya ditemukan



Bagan 1. Hipotesis penyebab dan patogenesis preeklampsia¹⁰ (TGF=transforming growth factor; IFN=interferon; VEGF=vascular endothelial growth factor; PLGF=placental like growth factor; ANGIO=angiopoietin 2)

pada segmen desidua arteri uteroplasenta, sedangkan segmen miometrium arteriol spiralis terus menunjukkan karakteristik muskuloelastiknya, sehingga sangat responsif terhadap pengaruh hormon.⁹

Kejadian iskemia plasenta yang menimbulkan gejala klinis preeklampsia dikatakan berkaitan dengan produksi faktor plasenta yang memasuki sirkulasi ibu, sehingga menyebabkan disfungsi sel endotel. Plasenta menghasilkan protein, yaitu *soluble fms-like*

tyrosine kinase 1 (sFlt-1). Protein ini bekerja dengan berikatan di reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serta *placental like growth factor* (PLGF). Jika kadar protein ini meningkat dalam sirkulasi ibu, kadar VEGF dan PLGF bebas menurun. Hal ini menyebabkan disfungsi sel endotel. Biasanya kadar sFlt-1 meningkat di dalam serum ibu dan plasenta pada preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. Peningkatan kadar sFlt-1 berkaitan dengan derajat penyakit.⁹



Pada kehamilan, produksi prostanoid meningkat pada jaringan ibu dan fetoplasenta. Prostaglandin dihasilkan oleh endotel pembuluh darah serta korteks ginjal. Prostaglandin merupakan vasodilator kuat dan inhibitor agregasi trombosit. Sedangkan tromboksan A₂ (TXA₂) dihasilkan oleh trombosit dan trofoblas, merupakan vasokonstriktor kuat dan agregator trombosit. Ketidakseimbangan produksi prostanoid atau katabolisme ini berkaitan dengan preeklampsia. Peroksida lipid dan radikal bebas juga berkaitan dengan patogenesis preeklampsia.⁹

Diagnosis

■ Hipertensi:

- Sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg pada dua kesempatan berjarak 4 jam dengan di antaranya pasien dalam keadaan istirahat (kecuali terapi antihipertensi dimulai sebelum saat ini). Ditemukan pada usia kehamilan 20 minggu pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal.
- Sistolik >160 mmHg atau diastolik >110 mmHg, hipertensi dikonfirmasi segera agar dapat diberi terapi antihipertensi
- Trombositopenia (jumlah trombosit <100.000).
- Gangguan fungsi hati (peningkatan enzim transaminase hati dua kali konsentrasi normal), nyeri kuadran kanan atas persisten berat atau nyeri epigastrium tidak responsif terhadap pengobatan dan tidak ada diagnosis alternatif, atau keduanya.
- Insufisiensi ginjal (peningkatan kreatinin serum lebih besar dari 1,1 mg/dL, atau dua kali lipat dari kreatinin serum *baseline* laboratorium rumah sakit yang bersangkutan tanpa penyakit ginjal lainnya).
- Edema paru.
- Timbulnya *onset* gejala neurologis seperti nyeri kepala atau gangguan visual.¹¹

Sebelumnya, salah satu kriteria preeklampsia adalah proteinuria yang didefinisikan sebagai ekskresi >300mg protein dalam urin 24 jam atau rasio protein/kreatinin minimal 0,3 (masing-masing diukur sebagai mg/dL). Metode *dipstick* tidak lagi disarankan untuk diagnostik kecuali pendekatan lain tidak tersedia. Protein 1+ dianggap sebagai *cut off* untuk diagnosis

proteinuria.¹¹ Saat ini, diagnosis preeklampsia berat tidak lagi tergantung pada adanya proteinuria. Manajemen preeklampsia tanpa proteinuria tidak boleh ditunda. *Task Force on Hypertension in Pregnancy* juga menyarankan untuk mengeliminasi kriteria proteinuria masif, yang didefinisikan sebagai proteinuria >5 g, karena kurangnya bukti bahwa kuantitas protein berhubungan dengan luaran kehamilan dengan preeklampsia.¹¹ Pertumbuhan janin terhambat juga bukan lagi indikasi preeklampsia berat mengingat tatalaksana PJT pada kehamilan dengan atau tanpa preeklampsia tidak berbeda.¹¹

Pencegahan

Pemberian antioksidan vitamin C dan E dianggap tidak efektif. Suplementasi kalsium mungkin berguna pada populasi dengan asupan kalsium yang rendah. Aspirin dosis rendah (60 sampai 80 mg) dapat dimulai pada akhir trimester pertama mungkin sedikit mengurangi risiko preeklampsia. Tirah baring dan pembatasan garam tidak terbukti bermanfaat.¹¹

Manajemen

Beberapa perubahan terbaru dalam manajemen preeklampsia, yaitu:

1. Waktu terminasi: Pada pasien preeklampsia tanpa tanda perburukan, dapat diterminasi pada usia kehamilan 37 minggu lengkap.
2. Manajemen post-partum: agen antiinflamasi nonsteroid dapat meningkatkan tekanan darah dan harus diganti dengan analgesik lain pada pasien dengan hipertensi selama lebih dari 1 hari postpartum.¹¹

Beberapa rekomendasi dalam menangani preeklampsia ataupun hipertensi dalam kehamilan:¹¹

1. Pemantauan ketat pada pasien hipertensi gestasional atau preeklampsia tanpa perburukan, dengan penilaian serial gejala ibu dan gerakan janin (setiap hari oleh pasien), pengukuran serial tekanan darah (dua kali seminggu), serta penilaian jumlah trombosit dan enzim hati (mingguan)
2. Untuk pasien hipertensi gestasional, pemantauan tekanan darah setidaknya sekali seminggu dengan penilaian proteinuria
3. Untuk pasien hipertensi gestasional ringan atau preeklampsia dengan tekanan

darah terus-menerus kurang dari 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik, obat antihipertensi tidak disarankan.

4. Pasien hipertensi gestasional atau preeklampsia tanpa tanda perburukan tidak perlu tirah baring.
5. Untuk pasien preeklampsia tanpa tanda perburukan, USG disarankan untuk menilai pertumbuhan janin dan uji antenatal untuk menilai status janin.
6. Jika terdapat tanda bukti pertumbuhan janin terhambat, dianjurkan penilaian fetoplasenta yang mencakup *velocimetry* arteri Doppler sebagai uji antenatal tambahan.
7. Untuk pasien preeklampsia dengan tekanan darah sistolik kurang dari 160 mmHg dan diastolik kurang dari 110 mmHg dan tanpa gejala, magnesium sulfat untuk pencegahan eklampsia tidak disarankan.
8. Untuk pasien preeklampsia berat pada atau di luar 34 minggu lengkap kehamilan, dan pada kondisi ibu atau janin tidak stabil terlepas dari usia kehamilan, dianjurkan persalinan setelah stabilisasi ibu.
9. Untuk pasien preeklampsia berat kurang dari 34 minggu lengkap kehamilan dengan kondisi ibu dan janin stabil, dianjurkan kehamilan dilanjutkan, persalinan hanya pada fasilitas perawatan intensif ibu dan bayi yang memadai.
10. Untuk pasien preeklampsia berat, manajemen konservatif kehamilan pada 34 minggu atau kurang dari usia kehamilan, kortikosteroid dianjurkan untuk kematangan paru janin.
11. Untuk pasien preeklampsia dengan hipertensi berat selama kehamilan (sistolik tekanan darah minimal 160 mmHg atau diastolik minimal 110 mmHg berkelanjutan), dianjurkan terapi antihipertensi.
12. Untuk pasien preeklampsia, keputusan terminasi kehamilan tidak harus didasarkan pada jumlah proteinuria atau perubahan jumlah proteinuria.
13. Untuk pasien preeklampsia berat dan janin belum *viable*, terminasi kehamilan dianjurkan setelah stabilisasi ibu. Manajemen konservatif kehamilan tidak dianjurkan.
14. Kortikosteroid disarankan diberikan dan terminasi kehamilan ditangguhkan selama 48 jam jika kondisi ibu dan janin tetap stabil pada pasien preeklampsia berat



dan janin *viable* di usia kehamilan kurang dari 34 minggu lengkap dengan salah satu dari berikut:

- Ketuban pecah dini *preterm*
 - *In partu*
 - Jumlah trombosit rendah (<100.000)
 - Kadar enzim hati abnormal terus-menerus (dua kali atau lebih dari nilai normal)
 - Pertumbuhan janin terganggu (kurang dari persentil lima)
 - Oligohidramnion berat (AFI <5 cm)
 - *Reverse end diastolic* pada studi Doppler arteri umbilikalis
 - *Onset* baru disfungsi ginjal
15. Kortikosteroid disarankan diberikan jika janin *viable* dan pada usia kehamilan kurang dari 34 minggu lengkap, tetapi terminasi kehamilan tidak dapat ditunda setelah kondisi ibu stabil tanpa memandang usia kehamilan atau untuk

pasien preeklampsia berat yang disertai:

- Hipertensi berat tak terkontrol
 - Eklampsia
 - Edema paru
 - Solusio plasenta
 - *Disseminated intravascular coagulation*
 - Kematian janin intrapartum
16. Untuk pasien preeklampsia, cara persalinan disarankan tidak perlu sesar. Cara terminasi kehamilan harus ditentukan oleh usia kehamilan, presentasi janin, status serviks, dan kondisi janin dan ibu.
17. Untuk pasien preeklampsia berat, dianjurkan administrasi magnesium sulfat intra- dan post-partum untuk mencegah eklampsia.
18. Untuk pasien preeklampsia yang menjalani sesar, dianjurkan administrasi intraoperatif magnesium sulfat secara parenteral untuk mencegah eklampsia.
19. Untuk pasien hipertensi gestasional,

preeklampsia, atau preeklampsia *superimposed*, tekanan darah disarankan dipantau di rumah sakit atau pengawasan rawat jalan dilakukan minimal 72 jam post-partum, hingga 10 hari pada pasien yang bergejala.¹¹

SIMPULAN

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan kematian maternal dan perinatal. Diagnosis dini dalam pemeriksaan antenatal dan natal rutin serta penatalaksanaan yang cepat dan tepat penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas. Proteinuria saat ini sudah tidak terlalu penting untuk diagnosis. Tatalaksana terminasi untuk preeklampsia tanpa tanda perburukan, disarankan saat usia kehamilan telah mencapai 37 minggu lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:62.e1-10.
2. Opatasari C, Andayasari L. Parity, education level and risk for pre-eclampsia in selected hospitals in Jakarta. *Health Science Indones.* 2013;1:35-9.
3. Sulistyowati S, Abadi A, Wijati. Low class Ib (HLA-G/Qa-2) MHC protein expression againsts Hsp-70 and VCAM-1 profile on preeclampsia. *Indones J Obstet Gynecol.* 2010;34-3:103-7.
4. NICE. Pre-eclampsia pathways [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 20]. Available from: pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-in-pregnancy.
5. U.S. Department of Health and Human Services. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NH Publication; 2004. p. 49-53.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed. USA: McGrawHill; 2014. p. 728-79.
7. WHO. Buku saku pelayanan kesehatan ibu di fasilitas kesehatan dasar dan rujukan. Jakarta; 2013. p. 4,8,111-5.
8. Arias F, Daftary SN, Bhide AG. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Arias F, Daftary SN, Bhide AG, editors. *Practical guide to high-risk pregnancy and delivery: A South Asian perspective.* 3rd ed. New Delhi: Elsevier; 2008. p. 397-435.
9. Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 780-824.
10. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
11. ACOG. Hypertension in pregnancy. Washington: the American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. p. 22