



# Preeklamsia: Pencegahan hingga Pengelolaan Berbasis Bukti

Raymond Surya,\* Rima Irwinda,\*\* Ali Sungkar\*\*

\*Residen, \*\*Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo/ Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Mekanisme pasti preeklamsia masih tidak diketahui, sering dikaitkan dengan faktor imunologi, genetik, kerentanan terhadap sindrom metabolik, inflamasi/infeksi kronik, hipertensi sebelumnya, penyakit ginjal kronik. Uji prediksi preeklamsia dapat dilakukan dengan melihat faktor risiko demografi, penemuan biofisik, ataupun kombinasi keduanya. Pencegahan preeklamsia di antaranya aspirin dosis rendah pada populasi risiko tinggi dan suplementasi kalsium pada populasi rendah asupan kalsium. Penatalaksanaan preeklamsia yang baik terdiri dari antihipertensi, magnesium sulfat, kortikosteroid, penentuan saat terminasi kehamilan, hingga metode persalinan.

**Kata kunci:** Pencegahan, prediksi, preeklamsia, tatalaksana

## ABSTRACT

The exact mechanism of preeclampsia is unknown; it is associated with immunological, genetic factor, susceptibility to metabolic syndrome, chronic inflammation/infection, history of previous hypertension, and chronic renal disease. Preeclampsia prediction test can be conducted through demographic risk factors, biophysical findings, or both. The prevention measures include low dose aspirin in high risk population and calcium supplementation in low calcium intake population. Good management of preeclampsia consists of antihypertensive, magnesium sulphate, corticosteroid, pregnancy termination, and delivery methods. **Raymond Surya, Rima Irwinda, Ali Sungkar. Preeclampsia: Prevention and Evidence-based Management**

**Keywords:** Prediction, preeclampsia, prevention, treatment

## PENDAHULUAN

Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu masalah tersering sebagai penyebab satu dari tiga mortalitas ibu di dunia. Di Amerika Serikat, 18,2% kematian maternal disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan.<sup>1,2</sup> Di Indonesia, preeklamsia menyebabkan 30-40% kematian maternal dan 30-50% kematian perinatal.<sup>3</sup>

National Institute of Health (NIH) Working Group membagi hipertensi pada kehamilan menjadi 4, yaitu hipertensi kronik, hipertensi gestasional, preeklamsia-eklamsia, serta *superimposed preeclampsia* pada hipertensi kronik.<sup>4,5</sup> The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) membagi hipertensi pada kehamilan menjadi hipertensi kronik dengan komorbid atau bukti preeklamsia, hipertensi gestasional dengan komorbid atau bukti preeklamsia, preeklamsia, dan efek hipertensi lain seperti efek hipertensi

transien, *white-coat*, dan *masked hypertensive effect*.<sup>6</sup>

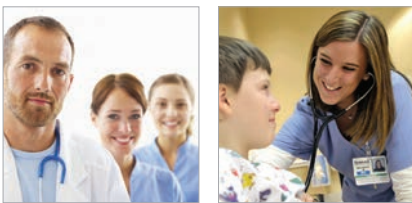
Hingga saat ini, mekanisme pasti penyebab preeklamsia masih tidak diketahui. Namun, faktor imunologi, genetik, kerentanan terhadap sindrom metabolik, inflamasi/infeksi kronik, hipertensi sebelumnya, penyakit ginjal menyebabkan interaksi tropoblas ekstrasvulus dengan sel imun desidua. Interaksi ini berpengaruh pada invasi ataupun *remodelling* arteri uteroplasenta yang pada akhirnya berdampak pada ketidakseimbangan sirkulasi uteroplasenta. Ketidakseimbangan ini mendasari kejadian dari preeklamsia. Pada preeklamsia, aktivasi sel endotel memengaruhi beberapa sistem seperti kardiorespirasi, sistem saraf pusat, ginjal, hepatic, dan hematologik. Keterlibatan sistem di atas muncul sebagai manifestasi klinis dari preeklamsia.<sup>6</sup>

## PREDIKSI

Uji prediksi preeklamsia dapat dilakukan dengan melihat faktor risiko demografi, penemuan biofisik, ataupun kombinasi keduanya. Beberapa faktor risiko preeklamsia di antaranya primiparitas, riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya, hipertensi atau penyakit ginjal kronik, riwayat trombofilia, kehamilan multipel, fertilisasi *in vitro*, riwayat keluarga preeklamsia, diabetes melitus tipe I atau II, obesitas, lupus, dan kehamilan di usia lanjut (>40 tahun).<sup>7</sup> Pengenalan faktor risiko ini memiliki nilai prediksi sedang; 37% mengalami preeklamsia awitan dini, 29% dengan awitan lanjut, serta positif palsu sekitar 5%.<sup>8</sup>

Prediksi preeklamsia dapat dilakukan dengan doppler arteri uterina. Peningkatan resistensi aliran arteri uterina memberikan gambaran gelombang abnormal. Doppler arteri uterina memberikan prediksi lebih baik pada preeklamsia awitan dini dengan *likelihood*

Alamat Korespondensi email: raymond\_s130291@yahoo.co.id



ratio (LR) positif 5 -20 dan LR negatif 0,1-0,8. Namun, studi Doppler arteri uterina tanpa memandang prediksi lain memiliki nilai prediksi rendah. Kesalahan tersering berasal dari teknik yang tergantung operator.<sup>9</sup>

*Biomarker* protein antiangiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* serta *biomarker* protein proangiogenik seperti *placenta growth factor* (PlGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dianggap berpotensi untuk prediksi preeklamsia.<sup>10</sup> Akan tetapi nilai sFlt-1 berubah 4-5 minggu sebelum muncul gejala klinis sehingga kurang berguna sebagai alat skrining.<sup>11</sup> Sedangkan PlGF mulai turun minggu ke-9 hingga 11 sebelum muncul hipertensi dan proteinuria.<sup>11</sup> Kombinasi indeks pulsatil arteri uterina, rerata tekanan arteri, *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), PlGF bebas serum, indeks massa tubuh, dan nuliparitas atau riwayat preeklamsia sebelumnya memiliki ketepatan deteksi preeklamsia awitan dini hingga 93,1% dengan LR positif 16,5 dan LR negatif 0,06.<sup>12</sup> Disarankan strategi 2 tahap untuk identifikasi kehamilan yang berisiko preeklamsia. Tahap pertama yaitu skrining pada usia kehamilan 11-13 minggu untuk prediksi preeklamsia

awitan dini. Tahap kedua pada minggu ke-30 hingga 33 untuk prediksi preeklamsia yang membutuhkan persalinan pada atau setelah usia hamil 34 minggu.<sup>13</sup>

### PENCEGAHAN

Beberapa pencegahan di antaranya *antiplatelet*, suplementasi antioksidan dengan vitamin C dan E, intervensi nutrisi lain, asupan garam, serta modifikasi gaya hidup.<sup>14</sup> Perubahan keseimbangan prostasiklin-tromboksan berpengaruh terhadap kejadian preeklamsia.<sup>12</sup> Pemberian aspirin dosis rendah (81 mg atau kurang) untuk menghalangi produksi tromboksan dapat menurunkan risiko preeklamsia sebesar 17% pada wanita risiko tinggi.<sup>15</sup> SOGC menyarankan pemberian aspirin dosis rendah (75-162 mg/hari) (rekomendasi III-B) sebelum usia 16 minggu (rekomendasi I-B) hingga melahirkan (rekomendasi I-C) untuk pencegahan preeklamsia pada populasi risiko tinggi.<sup>16</sup> Pada populasi risiko rendah, aspirin dosis rendah tidak direkomendasikan (rekomendasi I-E). Profilaktik *low molecular weight heparin* dapat diberikan pada populasi risiko tinggi dengan riwayat komplikasi plasenta (preeklamsia) untuk mencegah preeklamsia, persalinan prematur, dan/atau

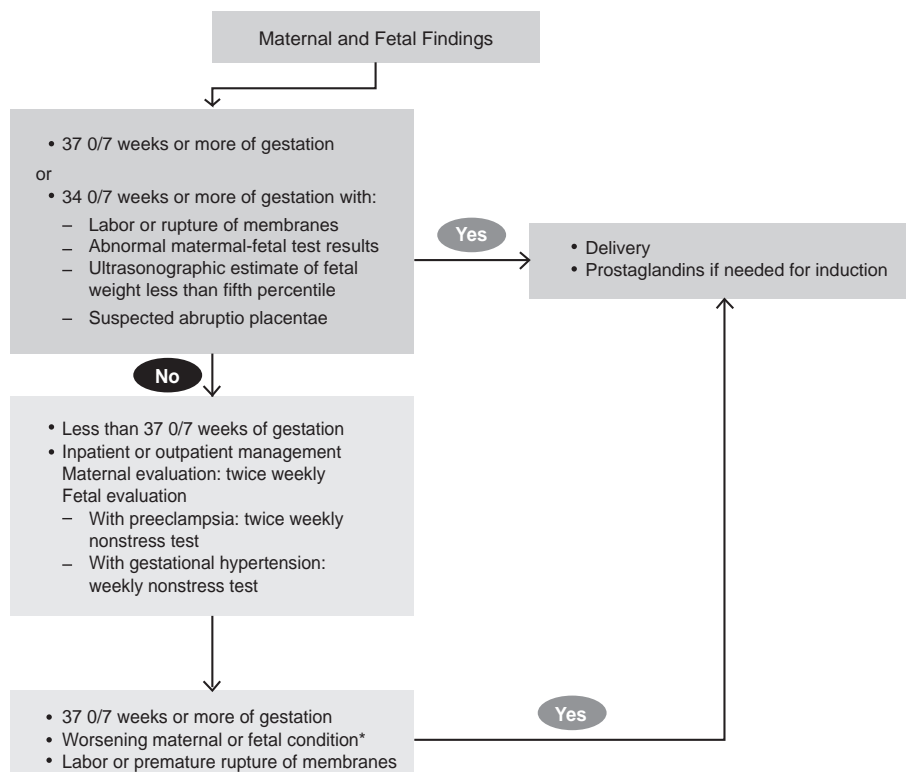
bayi kecil masa kehamilan (rekomendasi I-B). Prekursor prostaglandin (rekomendasi I-B), suplementasi magnesium (rekomendasi I-C), dan heparin dapat mencegah kejadian tromboemboli vena pada pasien risiko tinggi preeklamsia (rekomendasi I-B).<sup>6</sup>

Preeklamsia sering dikaitkan dengan stres oksidatif. Namun, ulasan sistematis Cochrane menunjukkan bahwa vitamin C dan E tidak berguna untuk pencegahan preeklamsia (risiko relatif/ RR 0,94; 95% interval kepercayaan/ IK 0,82-1,07) (rekomendasi I-E).<sup>6,17</sup> Nutrisi lain yaitu suplementasi kalsium minimal 1,5 hingga 2 gram dapat menurunkan risiko preeklamsia pada kelompok wanita defisiensi kalsium dengan asupan rendah (<600 mg/hari) (RR 0,36; 95% IK 0,20-0,65) (rekomendasi I-A).<sup>16,18</sup> Defisiensi vitamin D sering dikaitkan dengan preeklamsia. Namun, suplementasi vitamin D untuk pencegahan preeklamsia masih dipertanyakan.<sup>16</sup> Sebuah meta-analisis pada 7000 pasien memperlihatkan bahwa diuretik tidak menurunkan insidens preeklamsia (rekomendasi I-E). Selain itu, pembatasan garam tidak berpengaruh terhadap pencegahan preeklamsia (rekomendasi I-D). Pada populasi risiko rendah ataupun risiko tinggi, pembatasan kalori selama kehamilan pada wanita *overweight* (rekomendasi I-D) tidak direkomendasikan. Tirah baring ataupun pembatasan aktivitas fisik tidak digunakan untuk pencegahan primer preeklamsia dan komplikasinya.<sup>6</sup>

### MANAJEMEN

Penatalaksanaan preeklamsia terdiri dari obat antihipertensi, magnesium sulfat, kortikosteroid, saat persalinan hingga metode persalinan.

Pada tekanan darah sistolik <160 mmHg atau diastolik <110 mmHg, beberapa pilihan antihipertensi di antaranya metildopa 250-500 mg/hari (maksimal 2 gram/hari), labetalol 100-400 mg/hari (maksimal 1200 mg/hari), ataupun nifedipin lepas lambat 20-60 mg / hari (maksimal 120 mg/hari) (rekomendasi I-A). Jika tekanan darah sistolik ≥160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥110 mmHg, dapat diberi labetalol 20 mg intravena, diulangi 20-80 mg/30 menit atau 1-2 mg/ menit maksimal 300 mg. Pilihan lain nifedipin tablet 5-10 mg dikunyah setiap 30 menit atau *hydralazine* intravena dimulai 5 mg diulangi 5-10 mg setiap 30 menit atau 0,5-10 mg/



Gambar 1. Manajemen hipertensi gestasional atau preeklamsia tanpa perburukan<sup>16</sup>



jam; maksimum 20 mg intravena atau 30 mg intramuskuler (rekomendasi I-A).<sup>6</sup> *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) merekomendasikan pada hipertensi berat, target tekanan darah sistolik di bawah 150 mmHg dan diastolik 80-100 mmHg. Pada hipertensi dengan komorbid, target penurunan tekanan darah ialah <140/90 mmHg.<sup>14</sup>

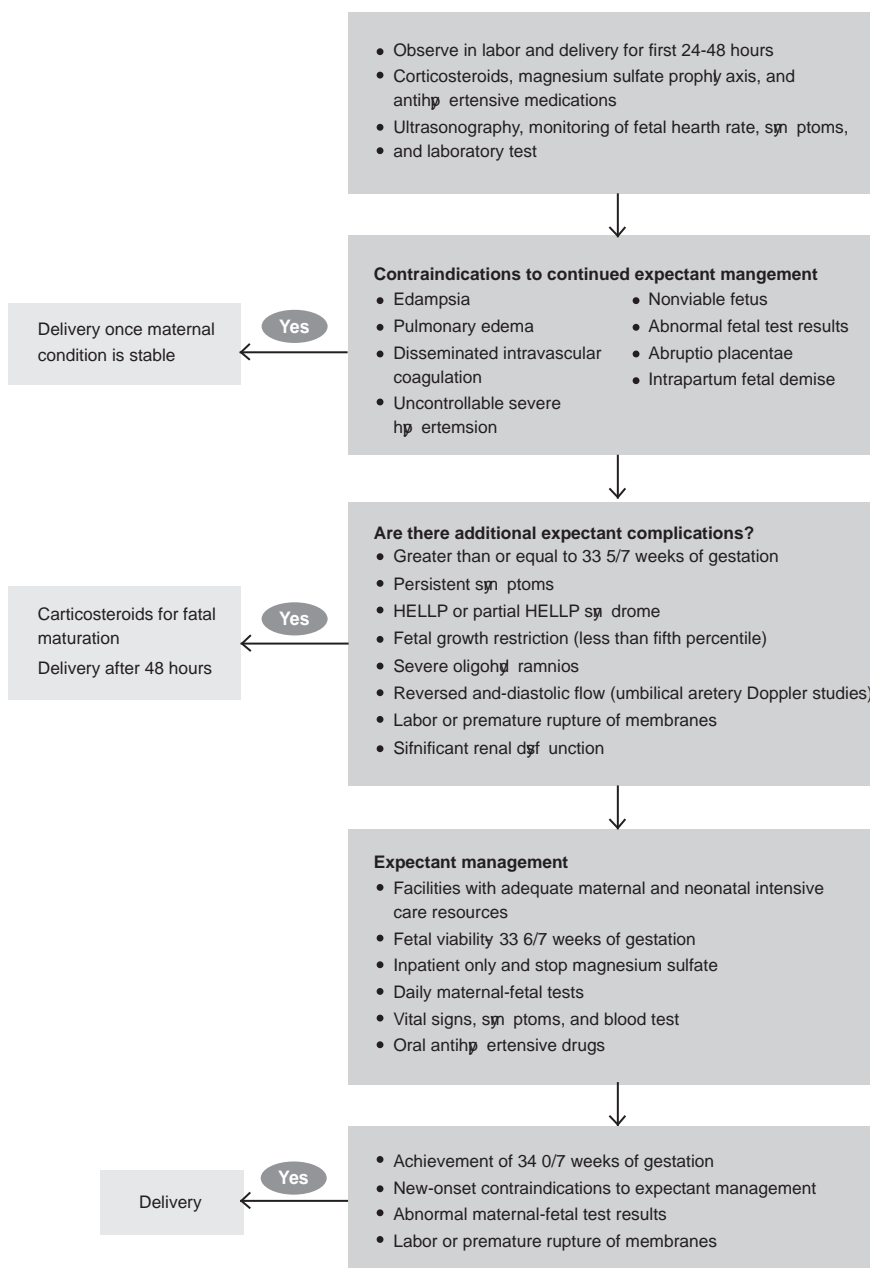
Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai lini pertama terapi eklamsia (rekomendasi I-A) ataupun profilaksis eklamsia pada

wanita preeklamsia berat atau dengan tanda perburukan (rekomendasi I-A). Dosis magnesium sulfat dapat dimulai dengan 4 gram intravena sebagai dosis *loading* diikuti 1 gram/jam (rekomendasi I-A). Pada hipertensi gestasional atau kronik, magnesium sulfat berguna untuk neuroproteksi fetus dari ancaman persalinan prematur (dalam 24 jam) pada kehamilan  $\leq 31+6$  minggu (rekomendasi I-A). Pemberian magnesium sulfat untuk neuroproteksi tidak diperkenankan menunda persalinan atas indikasi emergensi maternal atau fetus (rekomendasi III-E). Jika pasien

memiliki kontraindikasi terhadap magnesium sulfat, alternatifnya fenitoin dan benzodiazepin (rekomendasi I-E).<sup>6</sup>

Kortikosteroid antenatal dapat dipertimbangkan pada seluruh wanita preeklamsia (rekomendasi I-A) atau hipertensi gestasional (rekomendasi III-E) usia kehamilan  $\leq 34+6$  minggu yang diperkirakan akan bersalin dalam 7 hari. Dosis tambahan jika risiko tinggi persalinan prematur dengan pemberian kortikosteroid terakhir 7 hari atau lebih (rekomendasi I-C).<sup>6</sup> RCOG merekomendasikan pemberian kortikosteroid pada usia kehamilan 35-36 minggu.<sup>14</sup>

Saat persalinan pada hipertensi dalam kehamilan berbeda-beda tergantung klasifikasi hipertensi. Pada hipertensi kronik tanpa komplikasi, persalinan dapat dipertimbangkan pada usia 38+0 hingga 39+6 minggu (rekomendasi II-B); pada hipertensi gestasional, kehamilan dapat dipertahankan hingga 37+0 minggu (rekomendasi I-B). Pada preeklamsia tanpa perburukan, manajemen ekspektatif dapat ditawarkan pada usia hamil 24+0 hingga 33+6 minggu dengan syarat kemampuan perinatal dalam mengelola bayi prematur (rekomendasi I-B). Pada usia kehamilan 34+0 hingga 36+6 minggu, tidak ada bukti cukup terhadap kelebihan dan kerugian manajemen ekspektatif (rekomendasi III-L). Pada saat 37+0 minggu atau lebih, persalinan sangat direkomendasikan (rekomendasi I-A). Pada preeklamsia dengan perburukan, persalinan dapat dilakukan tanpa memandang usia kehamilan (rekomendasi III-C). Pada pasien dengan komplikasi sindrom HELLP, persalinan dianjurkan pada  $\geq 35$  minggu (rekomendasi II-2B).<sup>6</sup> Petunjuk ACOG menyebutkan beberapa indikasi maternal untuk mengakhiri kehamilan yaitu hipertensi berat berulang, preeklamsia perburukan, insufisiensi ginjal progresif (kreatinin serum >1,1 mg/dL tanpa penyakit ginjal), trombositopenia persisten atau sindrom *haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count* (HELLP), edema paru, eklamsia, curiga solusio plasenta, ataupun ketuban pecah. Sementara itu, indikasi fetal untuk terminasi di antaranya pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion persisten (indeks cairan amnion maksimum <2 cm), profil biofisik 4/10 atau kurang pada 2 kali pemeriksaan dengan jarak 6 jam, aliran diastolik *reversed end* pada arteri umbilikal,



Gambar 2. Manajemen preeklamsia dengan perburukan pada usia kehamilan <math>< 34</math> minggu<sup>16</sup>



deselerasi lambat atau variabel berulang, dan kematian janin.<sup>16</sup>

Metode persalinan ditentukan melalui usia gestasi, presentasi fetus, status serviks, dan kondisi maternal-fetal. Persalinan per vaginam bukan kontraindikasi pada hipertensi dalam kehamilan, kecuali terdapat indikasi obstetrik persalinan secara sesar (rekomendasi II-2B). Namun, jika usia kehamilan jauh dari aterm, wanita hipertensi dengan bukti gawat janin sebaiknya melakukan persalinan

dengan sesar emergensi (rekomendasi II-2B). Pada saat persalinan, terapi antihipertensi tetap diberikan untuk menjaga tekanan darah <160/110 mmHg (rekomendasi II-2B). Ergometrin maleat tidak dianjurkan pada wanita hipertensi dalam kehamilan (rekomendasi II-3D).<sup>6</sup>

Gambar 1 dan 2 memperlihatkan manajemen hipertensi gestasional dan preeklamsia dengan perburukan berdasarkan rekomendasi ACOG.

#### SIMPULAN

Prediksi preeklamsia dapat dilakukan dengan melihat faktor risiko demografi, penemuan biofisik, ataupun kombinasi keduanya. Aspirin dosis rendah dan suplementasi kalsium dapat diberikan untuk pencegahan preeklamsia pada populasi khusus. Manajemen terbaik preeklamsia ialah dengan memperhatikan indikasi maternal ataupun fetal untuk penentuan keputusan persalinan.

#### LAMPIRAN

##### Kualitas penilaian bukti

I: Bukti didapat dari sedikitnya satu uji coba bebas acak

II-1: Bukti didapat dari uji coba terkontrol dengan desain baik tanpa bebas acak

II-2: Bukti didapat dari kohort dengan desain baik atau kasus kontrol

II-3: Bukti didapat dari perbandingan waktu atau tempat dengan atau tanpa intervensi

III: Opini dari ahli berdasarkan pengalaman klinisi, studi deskriptif, laporan ahli

##### Klasifikasi rekomendasi

A: Terdapat bukti baik untuk merekomendasikan pencegahan klinis

B: Terdapat bukti cukup untuk merekomendasikan pencegahan klinis

C: Bukti yang ada masih diperdebatkan dan tidak dapat membuat rekomendasi pencegahan klinis

D: Terdapat bukti cukup untuk merekomendasikan pertentangan terhadap pencegahan klinis

E: Terdapat bukti kuat untuk merekomendasikan pertentangan terhadap pencegahan klinis

L: Tidak cukup bukti untuk membuat rekomendasi

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):113–8.
2. Janani F, Changae F. Seasonal variation in the prevalence of preeclampsia. *J Fam Med Prim Care.* 2017;6(4):766–9.
3. Sulistyowati S. Early and late onset preeclampsia: What did really matter? *J Gynecol Womens Health.* 2017;5(4):1–3.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):1–22.
5. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med.* 2009;3(1):1–5.
6. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2014;36(5):416–41.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565.
8. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104–10.
9. Nossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2008;178(6):701–11.
10. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation [Internet].* 2011 Jun 21 [cited 2018 Aug 30];123(24). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148781/>
11. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83.
12. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009;53(5):812–8.
13. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int [Internet].* 2014 [cited 2018 Aug 21];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127237/>
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy [Internet]. London: RCOG Press; 2010 [cited 2018 Aug 21]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/>
15. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
17. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004227.
18. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD001059.