

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran

DIAGNOSIS

DAN TATA LAKSANA

PRE-EKLAMPSIA



Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia

Himpunan Kedokteran Feto Maternal

2016

Disusun oleh:

1. Dr. dr. Noroyono Wibowo, SpOG (K)
2. dr. Rima Irwinda, SpOG
3. dr. Edwina Frisdiantiny
4. Prof. dr. Made Kornea Karkata, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Johannes C Mose, SpOG (K)
6. Dr. dr. Maisuri T Chalid, SpOG (K)
7. dr. Rukmono Siswishanto, SpOG (K)
8. dr. Bangun Trapsila Purwaka, SpOG (K)
9. dr. Christoffel L Tobing, SpOG (K)
10. dr. Manggala Pasca Wardhana, SpOG
11. dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar, SpOG
12. Dr. dr. Ernawati, SpOG(K)
13. Dr. dr. Aditiawarman, SpOG(K)
14. Prof. Dr. dr. Erry Gumilar, SpOG(K)

KATA PENGANTAR

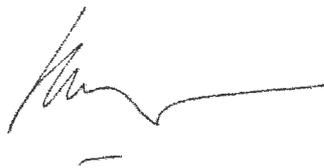
Salam sejahtera kepada seluruh SpOG Anggota POGI yang saya cintai, seperti telah kita ketahui bersama sebentar lagi kita akan memasuki era Pelayanan Kesehatan seperti yang diamanatkan oleh Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN), khususnya dibidang Kesehatan (JKN= JaminanKesehatanNasional).

Untuk itu tatacara penagihan/ klaim dari Pelayanan Kesehatan tersebut sangat tergantung dari bagaimana kita mengisi Coding INA CBG's. Coding INA CBG's tersebut berbasis dari pengembangan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) yang dijabarkan menjadi *Practical Clinical Guideline* dan dilanjutkan dengan penyusunan *Clinical Pathway* sampai dengan Algoritma.

Adalah kewajiban profesi untuk membantu Kementerian Kesehatan dalam menyusun PNPK tersebut, yang juga berfungsi sebagai Panduan dan Pedoman didalam mengelola pasien - pasien kita.

Demikianlah mudah-mudahan PNPK tentang Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia bisa berguna untuk sejawat SpOG di seluruh Indonesia.

Wassalam,



dr. Nurdadi Saleh SpOG
Ketua Umum PB POGI
(2012-2015)

KATAPENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Salam sejahtera kepada seluruh sejawat SpOG anggota POGI yang saya cintai dan hormati. Seperti telah kita ketahui hipertensi dalam kehamilan atau lebih fokus yaitu preeklampsia telah menjadi masalah kesehatan di negara kita dan berkontribusi menjadi penyebab kematian ibu yang masih tinggi di Indonesia. Preeklampsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas tinggi. Penanganan preeklampsia di Indonesia masih beragam diantara petugas kesehatan, praktisi dan rumah sakit. Keadaan ini disebabkan bukan hanya karena patogenesis preeklampsia belum diketahui dengan jelas, namun juga akibat kesiapan untuk penanganan penyakit tersebut oleh sarana dan prasarana kesehatan yang belum optimal.

Berdasarkan keadaan di atas diperlukan pedoman yang jelas dan sah serta dapat diterima oleh seluruh SpOG untuk menangani preeklampsia. Sebenarnya sejak tahun 2011 telah dibuat Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Preeklampsia, namun karena saat ini terdapat beberapa hasil riset terbaru dan rekomendasi terkini maka diperlukan revisi PNPK Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia. Perkumpulan Obstetri Ginekologi (POGI) dan Himpunan Kedokteran Feto Maternal (HKFM) telah melakukan kajian dan penyusunan PNPK ini yang digunakan untuk mengelola pasien preeklampsia dengan baik dan benar. Demikianlah besar harapan kami PNPK Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia dapat memberi manfaat bagi sejawat SpOG dan seluruh masyarakat Indonesia.

Wassalam,



Dr. dr. Poedjo Hartono SpOG (K)
Ketua Umum PB POGI
(2015-2018)

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Daftar Tabel	iii
Daftar Bagan	iv
Rekomendasi Preeklampsia Berat	v
BABI PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan	2
C. Tujuan	3
D. Sasaran	3
BABII METODOLOGI	5
A. Penelusuran kepustakaan	5
B. Penilaian – Telaah kritis pustaka	5
C. Peringkat bukti (hierarchy of evidence)	5
D. Derajat rekomendasi	5
BAB III KLASIFIKASIDAN DIAGNOSIS	6
A. Penegakkan diagnosis hipertensi	6
B. Penentuan proteinuria	7
C. Penegakkan diagnosis preeklampsia	7
D. Penegakkan diagnosis preeklampsia berat	8
BABIV PREDIKSIDAN PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA	11
A. Pencegahan primer	11
B. Pencegahan sekunder	16
1. Istirahat	16
2. Restriksi garam	17

3. Aspirin dosis rendah	17
4. Suplementasi kalsium	19
5. Suplementasi antioksidan	20
BABV PENATALAKSANAAN	24
A. Manajemen ekspektatif atau aktif	24
B. Pemberian magnesium sulfat untuk mencegah kejang	28
C. Antihipertensi	35
D. Kortikosteroid pada Sindrom HELLP	38
E. Kortikosteroid untuk pematangan paru	41
BAB VI KOMPLIKASI	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria diagnosis preeklampsia	9
Tabel 2. Faktor risiko yang dapat dinilai pada kunjungan antenatal pertama	12
Tabel 3. Faktor risiko terjadinya preeklampsia superimposed	15
Tabel 4. Klasifikasi risiko yang dapat dinilai pada kunjungan antenatal pertama	15
Tabel 5. Kriteria terminasi kehamilan pada preeklampsia berat	28
Tabel 6. Uji acak kortikosteroid pada pasien sindrom HELLP	38

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Manajemen ekspektatif preeklampsia tanpa gejala berat	26
Bagan 2. Manajemen ekspektatif preeklampsia berat	27

Rekomendasi Preeklampsia Berat

Pengukuran tekanan darah

Rekomendasi:

1. Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.
2. Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
3. Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.
4. Gunakan ukuran manset yang sesuai.
5. Gunakan bunyi korotkoff V pada pengukuran tekanan darah diastolik.

Penentuan proteinuria

Rekomendasi:

Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstik urin > 1+

Pencegahan Primer Preeklampsia

Rekomendasi:

1. Perlu dilakukan skrining risiko terjadinya preeklampsia untuk setiap wanita hamil sejak awal kehamilannya
2. Pemeriksaan skrining preeklampsia selain menggunakan riwayat medis pasien seperti penggunaan biomarker dan USG Doppler Velocimetry masih belum dapat direkomendasikan secara rutin, sampai metode skrining tersebut terbukti meningkatkan luaran kehamilan

Pencegahan Sekunder Preeklampsia

Rekomendasi:

1. Istirahat di rumah tidak di rekomendasikan untuk pencegahan primer preeklampsia
2. Tirah baring tidak direkomendasikan untuk memperbaiki luaran pada wanita hamil dengan hipertensi (dengan atau tanpa proteinuria)
3. Pembatasan garam untuk mencegah preeklampsia dan komplikasinya selama kehamilan tidak direkomendasikan
4. Penggunaan aspirin dosis rendah (75mg/hari) direkomendasikan untuk prevensi preeklampsia pada wanita dengan risiko tinggi

5. Aspirin dosis rendah sebagai pencegahan preeklampsia sebaiknya mulai digunakan sebelum usia kehamilan 20 minggu
6. Suplementasi kalsium minimal 1 g/hari direkomendasikan terutama pada wanita dengan asupan kalsium yang rendah
7. Penggunaan aspirin dosis rendah dan suplemen kalsium (minimal 1g/hari) direkomendasikan sebagai pencegahan preeklampsia pada wanita dengan risiko tinggi terjadinya preeklampsia
8. Pemberian vitamin C dan E tidak direkomendasikan untuk diberikan dalam pencegahan preeklampsia.

Manajemen Preeklampsia

Perawatan Ekspektatif pada Preeklampsia tanpa Gejala Berat

Rekomendasi:

1. Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia tanpa gejala berat dengan usia kehamilan < 37 minggu dengan evaluasi maternal dan janin yang lebih ketat
2. Perawatan poliklinik secara ketat dapat dilakukan pada kasus preeklampsia tanpa gejala berat.
3. Evaluasi ketat yang dilakukan adalah:
 - Evaluasi gejala maternal dan gerakan janin setiap hari oleh pasien
 - Evaluasi tekanan darah 2 kali dalam seminggu secara poliklinik
 - Evaluasi jumlah trombosit dan fungsi liver setiap minggu
 - Evaluasi USG dan kesejahteraan janin secara berkala (dianjurkan 2 kali dalam seminggu)
 - Jika didapatkan tanda pertumbuhan janin terhambat, evaluasi menggunakan doppler velocimetry terhadap arteri umbilikal direkomendasikan

Perawatan Ekspektatif pada Preeklampsia Berat

Rekomendasi:

1. Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia berat dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu dengan syarat kondisi ibu dan janin yang stabil
2. Manajemen ekspektatif pada preeklampsia berat juga direkomendasikan untuk melakukan perawatan di fasilitas kesehatan yang adekuat dengan tersedianya perawatan intensif bagi maternal dan neonatal
3. Bagi wanita yang melakukan perawatan ekspektatif preeklampsia berat, pemberian kortikosteroid direkomendasikan untuk membantu pematangan paru janin

4. Pasien dengan preeklampsia berat direkomendasikan untuk melakukan rawat inap selama melakukan perawatan ekspektatif

Pemberian Magnesium Sulfat pada Preeklampsia Berat

Rekomendasi:

1. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama eklampsia
2. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai profilaksis terhadap eklampsia pada pasien preeklampsia berat
3. Magnesium sulfat merupakan pilihan utama pada pasien preeklampsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadi kejang/eklampsia atau kejang berulang
4. Magnesium sulfat merupakan pilihan utama pada pasien preeklampsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadi kejang/eklampsia atau kejang berulang
5. Dosis penuh baik intravena maupun intramuskuler magnesium sulfat direkomendasikan sebagai prevensi dan terapi eklampsia
6. Evaluasi kadar magnesium serum secara rutin tidak direkomendasikan
7. Pemberian magnesium sulfat tidak direkomendasikan untuk diberikan secara rutin ke seluruh pasien preeklampsia, jika tidak didapatkan gejala pemberatan (preeklampsia tanpa gejala berat)

Pemberian Antihipertensi pada Preeklampsia Berat

Rekomendasi:

1. Antihipertensi direkomendasikan pada preeklampsia dengan hipertensi berat, atau tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg
2. Target penurunan tekanan darah adalah sistolik < 160 mmHg dan diastolik < 110 mmHg
3. Pemberian antihipertensi pilihan pertama adalah nifedipin oral *short acting*, hidralazine dan labetalol parenteral
4. Alternatif pemberian antihipertensi yang lain adalah nitogliserin, metildopa, labetalol

Pemberian Steroid pada Sindrom HELLP

Rekomendasi:

1. Pemberian kortikosteroid sebagai terapi sindrom HELLP masih belum dapat direkomendasikan sampai didapatkan bukti yang nyata

BABI

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sekitar delapan juta perempuan/tahun mengalami komplikasi kehamilan dan lebih dari setengah juta diantaranya meninggal dunia, dimana 99% terjadi di Negara berkembang. Angka kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan di Negara maju yaitu 1 dari 5000 perempuan, dimana angka ini jauh lebih rendah dibandingkan di Negara berkembang, yaitu 1 dari 11 perempuan meninggal akibat komplikasi kehamilan dan persalinan.¹

Tingginya angka kematian ibu (AKI) masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan juga mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan dan nifas.¹ AKI di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di negara Asia Tenggara. Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, AKI di Indonesia sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Tren AKI di Indonesia menurun sejak tahun 1991 hingga 2007, yaitu dari 390 menjadi 228 per 100.000 kelahiran hidup. Jika dibandingkan kawasan ASEAN, AKI pada tahun 2007 masih cukup tinggi, AKI di Singapura hanya 6 per 100.000 kelahiran hidup, Brunei 33 per 100.000 kelahiran hidup, Filipina 112 per 100.000 kelahiran hidup, serta Malaysia dan Vietnam sama-sama mencapai 160 per 100.000 kelahiran hidup. Meskipun, *Millenium development goal* (MDG) menargetkan penurunan AKI menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015, namun pada tahun 2012 SDKI mencatat kenaikan AKI yang signifikan yaitu dari 228 menjadi 359 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup.^{2,3} Peningkatan jumlah penduduk dan jumlah kehamilan berisiko turut mempengaruhi sulitnya pencapaian target ini. Berdasarkan prediksi Biro Sensus Kependudukan Amerika, penduduk Indonesia akan mencapai 255 juta pada tahun 2015 dengan jumlah kehamilan berisiko sebesar 15 -20 % dari seluruh kehamilan.^{2,4}

Tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan (30%), hipertensi dalam kehamilan (25%), dan infeksi (12%).³ WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju.⁵ Prevalensi preeklampsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18%.^{5,6} Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%.⁷ Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia, berbeda dengan insiden infeksi yang semakin menurun sesuai dengan perkembangan temuan antibiotik.

Preeklampsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Besarnya masalah ini bukan hanya karena preeklampsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca persalinan akibat disfungsi endotel di berbagai organ, seperti risiko penyakit kardiometabolik dan komplikasi lainnya.⁸⁻¹² Hasil metaanalisis

menunjukkan peningkatan bermakna risiko hipertensi, penyakit jantung iskemik, stroke dan tromboemboli vena pada ibu dengan riwayat preeklampsia dengan risiko relatif 3,7 (95% CI 2,70 –5,05), 2,16 (95% CI 1,86 – 2,52), 1,81 (95% CI 1,45 – 2,27), dan 1,79 (95% CI 1,37 – 2,33).¹³ Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklampsia, seperti berat badan lahir rendah akibat persalinan prematur atau mengalami pertumbuhan janin terhambat, serta turut menyumbangkan besarnya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Penyakit hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab tersering kedua morbiditas dan mortalitas perinatal. Bayi dengan berat badan lahir rendah atau mengalami pertumbuhan janin terhambat juga memiliki risiko penyakit metabolik pada saat dewasa.¹⁴⁻¹⁷

Penanganan preeklampsia dan kualitasnya di Indonesia masih beragam di antara praktisi dan rumah sakit. Hal ini disebabkan bukan hanya karena belum ada teori yang mampu menjelaskan patogenesis penyakit ini secara jelas^{18,19}, namun juga akibat kurangnya kesiapan sarana dan prasarana di daerah.

Selain masalah kedokteran, preeklampsia juga menimbulkan masalah ekonomi, karena biaya yang dikeluarkan untuk kasus ini cukup tinggi. Dari analisis yang dilakukan di Amerika memperkirakan biaya yang dikeluarkan mencapai 3 milyar dollar Amerika pertahun untuk morbiditas maternal, sedangkan untuk morbiditas neonatal mencapai 4 milyar dollar Amerika per tahun. Biaya ini akan bertambah apabila turut menghitung beban akibat dampak jangka panjang preeklampsia.¹⁹

B. Permasalahan

1. Angka kematian ibu (AKI) di Indonesia masih merupakan masalah kesehatan dan merupakan salah satu yang tertinggi di negara Asia Tenggara. Tingginya AKI mencerminkan kualitas dan aksesibilitas fasilitas pelayanan kesehatan selama hamil dan nifas.
2. AKI di Indonesia masih jauh dari target yang ingin dicapai MDG.
3. Preeklampsia/eklampsia merupakan penyebab kedua terbanyak kematian ibu setelah perdarahan. Prevalensi preeklampsia/eklampsia di negara berkembang jauh lebih tinggi dibandingkan di negara maju.
4. Belum ada keseragaman dalam melakukan penanganan preeklampsia/eklampsia.
5. Akibat yang ditimbulkan oleh preeklampsia/eklampsia bukan hanya masalah kedokteran yang kompleks baik jangka pendek maupun jangka panjang, namun juga masalah ekonomi besar.
6. Rendahnya kuantitas dan kualitas *antenatal care* (ANC) di Indonesia. Tidak adanya evaluasi skrining aktif terhadap risiko terjadinya preeklampsia sehingga upaya pencegahan preeklampsia tidak optimal menyebabkan meningkatnya morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat preeklampsia.

2. Tujuan khusus

1. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu para praktisi dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tatalaksana preeklampsia
2. Memberi rekomendasi bagi rumah sakit/penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

D. Sasaran

1. Semua tenaga medis yang terlibat dalam penanganan kasus preeklampsia, termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Panduan ini diharapkan dapat diterapkan di layanan kesehatan primer maupun rumah sakit.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Dibalik angka - Pengkajian kematian maternal dan komplikasi untuk mendapatkan kehamilan yang lebih aman. Indonesia: WHO; 2007.
2. Badan Perencanaan dan Pembangunan Nasional. Report on the achievement of millennium development goals Indonesia. Jakarta: Bappenas; 2010:67.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI: 2015.
4. census.gov. International Data Base. (Diakses pada 7 Agustus 2011); Diunduh dari: <http://www.census.gov/population/international/data/idb/country.php>
5. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. Journal of Pregnancy. 2011. (Diakses pada 8 Agustus 2011). Diunduh dari: <http://www.hindawi.com/journals/jp/2011/481095>.
6. Villar J, Betran AP, Gulmezoglu M. Epidemiological basis for the planning of maternal health services. WHO. 2001.
7. Statistics by country for preeclampsia. (Diakses pada 8 Agustus 2011). Diunduh dari: <http://www.wrongdiagnosis.com/p/preeclampsia/stats-country.htm>.
8. International Society of Nephrology. Long-term consequences of preeclampsia. (Diakses pada 8 Agustus 2011). Diunduh dari:

<http://www.theisn.org/long-term-consequences-of-preeclampsia/itemid-540>.

9. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: result from cohort study. *BMJ*. 2003;326:1-7.
10. Pampus MG, Aarnoudse JG. Long term outcomes after preeclampsia. *Clin Obs Gyn*. 2005;48:489-494.
11. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
12. Ramsay JE, Stewart F, Green IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG*. 2003;110:1029-31.
13. Belammy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
14. Ngoc NT. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ*. 2006;84:699-705.
15. Cutfield W. Metabolic consequences of prematurity. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2006;1:209-18.
16. Barker DJ. The developmental origins of well being. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2004;359:1359-66.
17. Hack M, Flannery DJ, Schulchter M. Outcomes in young adulthood of very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346:149-51.
18. Kenny L, Baker PN. Maternal pathophysiology in preeclampsia. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1999;13:59-75.
19. Preeclampsia Foundation. The cost of preeclampsia in the USA. Diunduh dari: <http://www.preeclampsia.org/statistics>.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, *Randomised Controlled Trial* (RCT), telaah sistematik, ataupun *guidelines* berbasis bukti sistematik dilakukan dengan memakai kata kunci “*preeclampsia*” dan “*eclampsia*” pada judul artikel pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, dan menghasilkan 663 artikel.

Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *TRIPDATABASE*. Pencarian mempergunakan kata kunci seperti yang tertera di atas yang terdapat pada judul artikel, dengan batasan publikasi bahasa Inggris dan dalam kurun waktu 20 tahun terakhir, didapatkan sebanyak 1159 artikel. Setelah penelaahan lebih lanjut, sebanyak 82 artikel digunakan untuk menyusun PNPK ini.

B. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap *evidence* yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh empat belas pakar dalam bidang Ilmu Obstetri Ginekologi.

C. Peringkat bukti (*hierarchy of evidence*)

Levels of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

IA metaanalisis, uji klinis

IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik

IC *all or none*

II uji klinis tidak terandomisasi

III studi observasional (kohort, kasus kontrol)

IV konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut:

- 1) Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB.
- 2) Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level IC atau II.
- 3) Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III atau IV.

BAB III

KLASIFIKASI DAN DIAGNOSIS PREEKLAMPSIA

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal.^{1,2}

A. Penegakkan Diagnosis Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.² Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik.^{1,2} Mat tensimeter sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa, namun apabila tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Laporan terbaru menunjukkan pengukuran tekanan darah menggunakan alat otomatis sering memberikan hasil yang lebih rendah.³

Berdasarkan *American Society of Hypertension* ibu diberi kesempatan duduk tenang dalam 15 menit sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah pemeriksaan. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk posisi manset setingkat dengan jantung, dan tekanan diastolik diukur dengan mendengar bunyi korotkoff V (hilangnya bunyi).^{1,3} Ukuran manset yang sesuai dan kalibrasi alat juga senantiasa diperlukan agar tercapai pengukuran tekanan darah yang tepat.³ Pemeriksaan tekanan darah pada wanita dengan hipertensi kronik harus dilakukan pada kedua tangan, dengan menggunakan hasil pemeriksaan yang tertinggi.¹

Mengurangi kesalahan pemeriksaan tekanan darah:

- Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.
- Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
- Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.
- Gunakan ukuran manset yang sesuai.
- Gunakan bunyi korotkoff V pada pengukuran tekanan darah diastolik

B. Penentuan Proteinuria

Proteinuria ditetapkan bila ekskresi protein di urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1.³ Pemeriksaan urin dipstik bukan merupakan pemeriksaan yang akurat dalam memperkirakan kadar proteinuria.^{6,7} Konsentrasi protein pada sampel urin sewaktu bergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah urin.³ Kuo melaporkan bahwa pemeriksaan kadar protein kuantitatif pada hasil dipstik positif 1 berkisar 0-2400 mg/24 jam, dan positif 2 berkisar 700-4000mg/24jam.⁶ Pemeriksaan tes urin dipstik memiliki angka positif palsu yang tinggi, seperti yang dilaporkan oleh Brown, dengan tingkat positif palsu 67-83%.⁸ Positif palsu dapat disebabkan kontaminasi duh vagina, cairan pembersih, dan urin yang bersifat basa.³ Konsensus *Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ASSHP) dan panduan yang dikeluarkan oleh *Royal College of Obstetrics and Gynecology* (RCOG) menetapkan bahwa pemeriksaan proteinuria dipstik hanya dapat digunakan sebagai tes skrining dengan angka positif palsu yang sangat tinggi, dan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin tampung 24 jam atau rasio protein banding kreatinin.⁹ Pada telaah sistematis yang dilakukan Côte dkk disimpulkan bahwa pemeriksaan rasio protein banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik.¹⁰

Mengurangi kesalahan penilaian proteinuria:

- Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstik urin > 1+

C. Penegakkan Diagnosis Preeklampsia

Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya protein

urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia, yaitu: ^{1,2,3}

1. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter
2. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
4. Edema Paru
5. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus
6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV)

D. Penegakkan Diagnosis Preeklampsia Berat

Beberapa gejala klinis meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklampsia, dan jika gejala tersebut didapatkan, akan dikategorikan menjadi kondisi pemberatan preeklampsia atau disebut dengan preeklampsia berat. Kriteria gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklampsia atau preeklampsia berat adalah salah satu dibawah ini : ^{1,2}

1. Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
2. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter
3. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
5. Edema Paru
6. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus
7. Gangguan pertumbuhan janin menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV)

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklampsia, sehingga kondisi protein urin masif (lebih dari 5 g) telah dieleminasi dari kriteria pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan lagi preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat.¹

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Preeklampsia^{1,2,3}

Kriteria Minimal Preeklampsia

Hipertensi :Tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama

Dan

Protein urin :Protein urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1

Jika tidak didapatkan protein urin, hipertensi dapat diikuti salah satu dibawah ini:

Trombositopeni :Trombosit < 100.000 / mikroliter

Gangguan ginjal :Kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya

Gangguan Liver :Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen

Edema Paru

Gejala Neurologis :Stroke, nyeri kepala, gangguan visus

Gangguan Sirkulasi :Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV)

Kriteria Preeklampsia berat (diagnosis preeklampsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klinis dibawah ini :

Hipertensi :Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama

Trombositopeni :Trombosit < 100.000 / mikroliter

Gangguan ginjal :Kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya

Gangguan Liver :Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen

Edema Paru

Gejala Neurologis :Stroke, nyeri kepala, gangguan visus

Gangguan Sirkulasi :Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV)

DAFTAR PUSTAKA

1. Task Force on Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in Pregnancy. Washington: ACOG. 2013
2. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. Journal of Obstetrics Gynecology Canada. 2014; 36(5); 416-438
3. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2014; 4(2):99-104.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cuningham FG. Hypertension in pregnancy. Journal of the American Society of Hypertension 2008;2:484-494.
5. Antonia EF, Belfort MA. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:489-95.
6. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1992;167:723-8.
7. Alto WA. No need for routine glycosuria/proteinuria screen in pregnant women. The journal of family practice. 2005;54:11.
8. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1995;35:366-9.
9. Urinalysis by dipstick for proteinuria. Guideline 2010. Diunduh dari: <http://www.3centres.com.au>
10. Côte AM, Brown MA, Lam E, Dadelszen P, Firoz T, Liston RM et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ. 2008.

BAB IV

PREDIKSI DAN PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA

Terminologi umum ‘pencegahan’ dibagi menjadi 3 (tiga) yaitu: primer, sekunder, tersier. Pencegahan primer artinya menghindari terjadinya penyakit. Pencegahan sekunder dalam konteks preeklampsia berarti memutus proses terjadinya penyakit yang sedang berlangsung sebelum timbul gejala atau kedaruratan klinis karena penyakit tersebut. Pencegahan tersier berarti pencegahan dari komplikasi yang disebabkan oleh proses penyakit, sehingga pencegahan ini juga merupakan tata laksana, yang akan dibahas pada bab selanjutnya.¹

A. PENCEGAHAN PRIMER

Perjalanan penyakit preeklampsia pada awalnya tidak memberi gejala dan tanda, namun pada suatu ketika dapat memburuk dengan cepat.¹ Pencegahan primer merupakan yang terbaik namun hanya dapat dilakukan bila penyebabnya telah diketahui dengan jelas sehingga memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklampsia masih belum diketahui.

Sampai saat ini terdapat berbagai temuan biomarker yang dapat digunakan untuk meramalkan kejadian preeklampsia, namun belum ada satu tes pun yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi.² Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik. Praktisi kesehatan diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko preeklampsia dan mengontrolnya, sehingga memungkinkan dilakukan pencegahan primer. Dari beberapa studi dikumpulkan ada 17 faktor yang terbukti meningkatkan risiko preeklampsia.³

Tabel 2. Fakto risiko yang dapat dinilai pada kunjungan antenatal pertama

Anamnesis:

- Umur > 40 tahun
- Nulipara
- Multipara dengan riwayat preeklampsia sebelumnya
- Multipara dengan kehamilan oleh pasangan baru
- Multipara yang jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih
- Riwayat preeklampsia pada ibu atau saudara perempuan
- Kehamilan multipel
- IDDM (Insulin Dependent Diabetes Melitus)
- Hipertensi kronik
- Penyakit Ginjal
- Sindrom antifosfolipid (APS)
- Kehamilan dengan inseminasi donor sperma, oosit atau embrio
- Obesitas sebelum hamil

Pemeriksaan fisik:

- Indeks masa tubuh > 35
- Tekanan darah diastolik > 80 mmHg
- Proteinuria (dipstick >+1 pada 2 kali pemeriksaan berjarak 6 jam atau secara kuantitatif 300 mg/24 jam)

Usia

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklampsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia 40 tahun atau lebih baik pada primipara (RR 1,68 95%CI 1,23 - 2,29), maupun multipara (RR 1,96 95%CI 1,34 - 2,87). Usia muda tidak meningkatkan risiko preeklampsia secara bermakna. (Evidence II, 2004).³

Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklampsia pada kehamilan kedua meningkat dengan usia ibu (1,3 setiap 5 tahun penambahan umur; $p < 0,0001$).⁴

Nulipara

Duckitt melaporkan nulipara memiliki risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,91, 95% CI 1,28 - 6,61) (Evidence II, 2004).³

Kehamilan pertama oleh pasangan baru

Kehamilan pertama oleh pasangan yang baru dianggap sebagai faktor risiko, walaupun bukan nulipara karena risiko meningkat pada wanita yang memiliki paparan rendah terhadap sperma.^{4,5}

Jarak antar kehamilan

Studi yang melibatkan 760.901 wanita di Norwegia, memperlihatkan bahwa wanita multipara dengan jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih memiliki risiko preeklampsia hampir sama dengan nulipara.³ Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklampsia semakin meningkat sesuai dengan lamanya interval dengan kehamilan pertama (1,5 setiap 5 tahun jarak kehamilan pertama dan kedua; $p < 0,0001$).⁴

Riwayat preeklampsia sebelumnya

Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut Duckit risiko meningkat hingga 7 kali lipat (RR 7,19 95%CI 5,85 - 8,83). Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk.³

Riwayat keluarga preeklampsia

Riwayat preeklampsia pada keluarga juga meningkatkan risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,90 95%CI 1,70 – 4,93). Adanya riwayat preeklampsia pada ibu meningkatkan risiko sebanyak 3.6 kali lipat (RR 3,6 95% CI 1,49 – 8,67).³

Kehamilan multipel

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklampsia hampir 3 kali lipat (RR 2.93 95%CI 2,04 – 4,21). Analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki risiko hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan duplet (RR 2,83; 95%CI 1.25 - 6.40).³ Sibai dkk menyimpulkan bahwa kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklampsia dibandingkan kehamilan normal (RR 2,62; 95% CI, 2,03 – 3,38).⁷

Donor oosit, donor sperma dan donor embrio

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklampsia adalah maladaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklampsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklampsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilnya kemungkinan terjadinya preeklampsia pada wanita hamil dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklampsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan pertama, frekuensi preeklampsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklampsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan.⁵⁸ Robillard dkk melaporkan adanya peningkatan risiko preeklampsia sebanyak 2 (dua) kali pada wanita dengan pasangan yang pernah memiliki istri dengan riwayat preeklampsia (OR 1,8; 95 % CI 95%, 2-2,6).⁷

Obesitas sebelum hamil dan Indeks Massa Tubuh (IMT) saat pertama kali ANC

Obesitas merupakan faktor risiko preeklampsia dan risiko semakin besar dengan semakin besarnya IMT.⁹ Obesitas sangat berhubungan dengan resistensi insulin, yang juga merupakan faktor risiko preeklampsia.¹⁰ Obesitas meningkatkan risiko preeklampsia sebanyak 2,47 kali lipat (95% CI, 1,66 – 3,67), sedangkan wanita dengan IMT sebelum hamil > 35 dibandingkan dengan IMT 19-27 memiliki risiko preeklampsia 4 kali lipat (95% CI, 3,52-5,49).³

Pada studi kohort yang dilakukan oleh Conde-Agudelo dan Belizan pada 878.680 kehamilan, ditemukan fakta bahwa frekuensi preeklampsia pada kehamilan di populasi wanita yang kurus (BMI < 19,8) adalah 2,6% dibandingkan 10,1% pada populasi wanita yang gemuk (BMI > 29,0).¹¹

DMTI (Diabetes Mellitus Tergantung Insulin)

Kemungkinan preeklampsia meningkat hampir 4 kali lipat bila diabetes terjadi sebelum hamil (RR 3.56; 95% CI 2,54 - 4,99) (n=56.968).^{3,10}

Penyakit Ginjal

Semua studi yang diulas oleh Duckitt risiko preeklampsia meningkat sebanding dengan keparahan penyakit pada wanita dengan penyakit ginjal.³

Sindrom antifosfolipid

Dari 2 studi kasus kontrol yang diulas oleh Duckitt menunjukkan adanya antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus atau keduanya) meningkatkan risiko preeklampsia hampir 10 kali lipat (RR 9,72 ; 95% CI 4,34 - 21,75).³

Hipertensi kronik

Chappell dkk meneliti 861 wanita dengan hipertensi kronik, didapatkan insiden preeklampsia *superimposed* sebesar 22% (n=180) dan hampir setengahnya adalah preeklampsia onset dini (< 34 minggu) dengan keluaran maternal dan perinatal yang lebih buruk. Chappel juga menyimpulkan bahwa ada 7 faktor risiko yang dapat dinilai secara dini sebagai prediktor terjadinya preeklampsia *superimposed* pada wanita hamil dengan hipertensi kronik yaitu seperti yang tertera pada tabel 3.¹²

Tabel 3. Fakto risiko terjadinya preeklampsia *superimposed*

- Riwayat preeklampsia sebelumnya
- Penyakit ginjal kronis
- Merokok
- Obesitas
- Diastolik > 80 mmHg
- Sistolik > 130 mmHg

Faktor risiko yang telah diidentifikasi dapat membantu dalam melakukan penilaian risiko kehamilan pada kunjungan awal antenatal. Berdasarkan hasil penelitian dan panduan Internasional terbaru kami membagi dua bagian besar faktor risiko yaitu risiko tinggi / mayor dan risiko tambahan / minor.^{13,14,15}

Tabel 4 .Klasifikasi risiko yang dapat dinilai pada kunjungan antenatal pertama

Risiko Tinggi

- Riwayat preeklampsia
- Kehamilan multipel
- Hipertensi kronis
- Diabetes Mellitus tipe 1 atau 2
- Penyakit ginjal
- Penyakit autoimun (contoh: *systemic lupus erythematosus*, *antiphospholipid syndrome*)

Risiko Sedang

- Nulipara
- Obesitas (Indeks masa tubuh > 30 kg/m²)
- Riwayat preeklampsia pada ibu atau saudara perempuan
- Usia ≥ 35 tahun
- Riwayat khusus pasien (interval kehamilan > 10 tahun)

Pemeriksaan Doppler Ultrasonografi

Untuk memprediksi preeklampsia, pemeriksaan Doppler pada kelompok risiko rendah dengan indeks resistensi > 0,58 atau > persentil 90 - 95 menunjukkan *likelihood ratio* (LR) 4,2 (95% CI 3,6 – 5,1) dan 0,6 (95% CI 0,5 – 0,7) untuk hasil positif dan negatif. Adanya *notching* diastolik atau bilateral menunjukkan LR 3,5 (95% CI 3,1–3,9) dan 6,6 (95% CI 5,8 – 7,4) untuk hasil positif dan 0,8 (95% CI 0,7–0,8) untuk hasil negatif. Sedangkan pada kelompok risiko tinggi, indeks resistensi > 0,58 atau > persentil 90 - 95 menunjukkan LR 2,7 (95% CI 2,4 – 3,1) untuk hasil positif, dan 0,4 (95% CI 0,3– 0,5) untuk hasil negatif. Adanya *notching* diastolik atau bilateral menunjukkan LR 2,4 (95% CI 1,9 – 3,1)

dan 2,8 (95% CI 1,6 – 4,8) untuk hasil positif dan 0,6 (95% CI 0,5– 0,7) untuk hasil negatif.¹¹ Berdasarkan Cochrane, pemeriksaan Doppler utero - plasenta tidak menunjukkan perbedaan mortalitas perinatal (RR 1,61; 95% CI 0,48 – 5,39), hipertensi pada ibu (RR 1,08; 95% CI 0,87 – 1,33), bayi lahir mati (RR 1,44; 95% CI 0,39 – 5,49), kematian neonatal (RR 2,39; 95% CI 0,39 – 14,83), kebutuhan perawatan khusus neonatal atau unit intensif (RR 1,12; 95% CI 0,92 – 1,37), persalinan prematur (RR 0,92; 95% CI 0,51 – 1,65), pertumbuhan janin terhambat (RR 0,98; 95% CI 0,64 – 1,50), resusitasi neonatal (RR 0,94; 95% CI 0,75 – 1,91), skor apgar < 7 pada menit kelima (1,08; 95% CI 0,48 – 2,45) dan seksio sesarea (RR 1,09; 95% CI 0,91 – 1,29).¹⁶

Penelitian kohort menunjukkan *pulsality index* (PI) arteri uterina pada usia kehamilan 11 - 13⁺⁶ minggu diatas persentil 90, ditemukan pada 77% pasien preeklampsia onset dini dan 27% pada preeklampsia onset lanjut, sedangkan persisten PI arteri uterina > persentil 90 pada usia kehamilan 21 - 24⁺⁶ weeks ditemukan pada 94% kasus preeklampsia onset dini dan 37% pasien yang tidak menderita preeklampsia.¹⁷

Rekomendasi

- Perlu dilakukan skrining risiko terjadinya preeklampsia untuk setiap wanita hamil sejak awal kehamilannya

Level evidence IIb, Rekomendasi C

- Pemeriksaan skrining preeklampsia selain menggunakan riwayat medis pasien seperti penggunaan biomarker dan USG Doppler Velocimetry masih belum dapat direkomendasikan secara rutin, sampai metode skrining tersebut terbukti meningkatkan luaran kehamilan

Level evidence IIb, Rekomendasi C

B. PENCEGAHAN SEKUNDER

1. Istirahat

Berdasarkan telaah 2 studi kecil yang didapat dari Cochrane, istirahat di rumah 4 jam/hari bermakna menurunkan risiko preeklampsia dibandingkan tanpa pembatasan aktivitas (RR 0,05; 95% CI 0,00 – 0,83). Istirahat dirumah 15 menit 2x/hari ditambah suplementasi nutrisi juga menurunkan risiko preeklampsia ((0,12; 95% CI 0,03 – 0,51). Dari 3 studi yang dilakukan telaah, didapatkan hasil tidak ada perbedaan kejadian eklampsia (RR 0,33; 95% CI 0,01 – 7,85), kematian perinatal (RR 1,07; 95% CI 0,52 – 2,19), perawatan intensif (RR 0,75; 95% CI 0,49 – 1,17) pada kelompok yang melakukan tirah baring di rumah dibandingkan istirahat di rumah sakit pada pasien preeklampsia.¹⁸

Rekomendasi:

1. Istirahat di rumah tidak di rekomendasikan untuk pencegahan primer preeklampsia
2. Tirah baring tidak direkomendasikan untuk memperbaiki luaran pada wanita hamil dengan hipertensi (dengan atau tanpa proteinuria).

Level evidence III, Rekomendasi C

2. Restriksi Garam

Dari telaah sistematik 2 penelitian yang melibatkan 603 wanita pada 2 RCT menunjukkan restriksi garam (20 – 50 mmol/hari) dibandingkan diet normal tidak ada perbedaan dalam mencegah preeklampsia (RR 1,11; 95% CI 0,49 – 1,94), kematian perinatal (RR 1,92; 95% CI 0,18 – 21,03), perawatan unit intensif (RR 0,98; 95% CI 0,69 – 1,40) dan skor apgar < 7 pada menit kelima (RR 1,37; 95% CI 0,53 – 3,53).¹⁹

Rekomendasi:

Pembatasan garam untuk mencegah dan komplikasinya selama kehamilan tidak direkomendasikan.

Level evidence II, Rekomendasi C

3. Aspirin dosis rendah

Berbagai *Randomized Controlled Trial* (RCT) menyelidiki efek penggunaan aspirin dosis rendah (60-80 mg) dalam mencegah terjadinya preeklampsia.⁵ Beberapa studi menunjukkan hasil penurunan kejadian preeklampsia pada kelompok yang mendapat aspirin.

Agen antiplatelet vs plasebo atau tanpa pengobatan untuk pencegahan primer preeklampsia dan komplikasinya

Berdasarkan data Cochrane yang menganalisis 59 uji klinis (37.560 subyek), didapatkan penurunan risiko preeklampsia sebanyak 17% pada kelompok yang mendapat agen antiplatelet (46 uji klinis, 32.891 subyek, RR 0,83, CI 95% 0,77 - 0,89, NNT 72 (52, 119)). Peningkatan yang nyata dijumpai pada kelompok dengan risiko yang tinggi (perbedaan risiko (RD) -5,2%, NNT 19 (13, 34) dibandingkan kelompok risiko sedang (RD -0,84 (-1,37, -0,3), NNT 119 (73, 333). Dibandingkan penggunaan aspirin dosis 75 mg atau kurang, penggunaan agen antiplatelet dosis yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan yang nyata risiko preeklampsia. Dua puluh satu studi (26.984 wanita) mengevaluasi penggunaan aspirin dosis 75 mg atau kurang, didapatkan risiko relatif sebesar 0,88 (95% CI 0,81 – 0,95). Sebanyak 17 studi (3061 wanita) mengevaluasi penggunaan aspirin dosis > 75 mg/hari, didapatkan risiko relatif sebesar 0,64 (95% CI 0,51 – 0,80). Tidak ada studi yang langsung membandingkan pemberian aspirin dengan dosis yang berbeda.²⁰

Pemberian antiplatelet berhubungan dengan penurunan risiko relatif persalinan preterm sebesar 8% (29 uji klinis, 31.151 subyek, RR 0,92, CI 95% 0,88 - 0,97); NNT 72 (52, 119), kematian janin atau neonatus sebesar 14% (40 uji klinis, 33.098 subyek, RR 0,86, CI 95% 0,76 - 0,98), NNT 243 (131, 1.1666), dan bayi kecil masa kehamilan sebesar 10% (36 uji klinis, 23.638 wanita, RR 0,90, CI 95% 0,83 - 0,98). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok perlakuan dan pembandingan untuk hasil luaran yang lain, seperti eklampsia, kematian maternal, angka seksio sesarea, induksi persalinan, berat badan lahir < 2500 g, perawatan bayi di unit perawatan khusus, perdarahan intraventrikuler dan perdarahan lainnya pada neonatal.²⁰

Agen antiplatelet vs plasebo atau tanpa pengobatan untuk pencegahan sekunder preeklampsia dan komplikasinya pada pasien dengan hipertensi dalam kehamilan

Dari studi – studi yang dilakukan telaah didapatkan penurunan risiko preeklampsia sebesar 40% (RR 0,60; 95% CI 0,45 – 0,78), persalinan preterm < 37 minggu sebesar 13% (RR 0,87; 95% CI 0,75 – 0,99) dan berat badan bayi lahir < 2500 g (RR 0,24; 95% CI 0,09 – 0,65).²⁰

Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada risiko kematian janin, neonatal atau bayi (RR 1,02, 95% CI 0,72 – 1,45), bayi kecil masa kehamilan (RR 0,76, 95% CI 0,52 – 1,10) dan angka seksio sesarea (RR 0,87; 95% CI 0,31 – 2,46).²⁰

Untuk mencegah atau memperlambat onset preeklampsia, aspirin diberikan sebelum implantasi dan invasi trofoblas komplit. Pada telaah ini, hanya sedikit bukti yang menunjukkan perbedaan pemberian aspirin sebelum dan setelah 20 minggu.

Aspirin dosis yang lebih tinggi terbukti lebih efektif, namun risiko yang ditimbulkan lebih tinggi, sehingga memerlukan evaluasi yang ketat.²⁰

Kesimpulan:

1. Penggunaan aspirin dosis rendah untuk pencegahan primer berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia, persalinan preterm, kematian janin atau neonatus dan bayi kecil masa kehamilan, sedangkan untuk pencegahan sekunder berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia, persalinan preterm < 37 minggu dan berat badan lahir < 2500 g
2. Efek preventif aspirin lebih nyata didapatkan pada kelompok risiko tinggi
3. Belum ada data yang menunjukkan perbedaan pemberian aspirin sebelum dan setelah 20 minggu
4. Pemberian aspirin dosis tinggi lebih baik untuk menurunkan risiko preeklampsia, namun risiko yang diakibatkannya lebih tinggi.

Rekomendasi:

1. Penggunaan aspirin dosis rendah (75mg/hari) direkomendasikan untuk prevensi preeklampsia pada wanita dengan risiko tinggi

Level evidence II, Rekomendasi A

2. Aspirin dosis rendah sebagai prevensi preeklampsia sebaiknya mulai digunakan sebelum usia kehamilan 20 minggu

Level evidence III, Rekomendasi C

4. Suplementasi kalsium

Suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan kejadian hipertensi dan preeklampsia, terutama pada populasi dengan risiko tinggi untuk mengalami preeklampsia dan yang memiliki diet asupan rendah kalsium. Suplementasi ini tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada populasi yang memiliki diet kalsium yang adekuat. Tidak ada efek samping yang tercatat dari suplementasi ini.²¹

Hasil metaanalisis dari 13 uji klinis yang melibatkan 15.730 pasien didapatkan rerata risiko peningkatan tekanan darah menurun dengan suplementasi kalsium (1,5 – 2 g kalsium elemental/hari) bila dibandingkan dengan plasebo (12 uji klinis, 15.470 pasien: RR 0,65, CI 95% 0,53 – 0,81). Terdapat juga penurunan pada rerata risiko kejadian preeklampsia yang berkaitan dengan suplementasi kalsium (13 uji klinis, 15.730 wanita: RR 0,45, CI 95% 0,31 – 0,65). Efek ini terlihat lebih besar pada wanita dengan asupan kalsium yang rendah (<900 mg/hari) (8 uji klinis, 10.678 pasien: RR 0,36, CI 95% 0,20 – 0,65) dan yang memiliki risiko tinggi (5 uji klinis, 587 pasien: RR 0,22, CI 95% 0,12 – 0,42).²¹

Risiko rerata untuk persalinan preterm juga turun pada kelompok perlakuan yang mendapatkan kalsium (11 uji klinis, 15.275 pasien: RR 0,76, CI 95% 0,60 – 0,97) dan pada wanita yang berisiko tinggi mengalami preeklampsia (568 pasien: RR 0,45, CI 95% 0,24 – 0,83).²¹

Hasil luaran terkait morbiditas dan mortalitas ibu menunjukkan penurunan (4 uji klinis, 9732 pasien; RR 0,80, CI 95% 0,65 – 0,97). Satu uji klinis melaporkan efek pemberian kalsium terhadap tekanan darah pada masa kanak-kanak. Dari uji klinis tersebut didapatkan tekanan darah sistolik lebih besar dari persentil 95 pada masa kanak-kanak, lebih sedikit ditemukan pada kelompok perlakuan (514 anak-anak: RR 0,59, CI 95% 0,39 – 0,91).²¹

Rekomendasi:

1. Suplementasi kalsium minimal 1 g/hari direkomendasikan terutama pada wanita dengan asupan kalsium yang rendah
2. Penggunaan aspirin dosis rendah dan suplemen kalsium (minimal 1g/hari) direkomendasikan sebagai prevensi preeklampsia pada wanita dengan risiko tinggi terjadinya preeklampsia

Level evidence I, Rekomendasi A

5. Suplementasi antioksidan

Cochrane melakukan metaanalisis 10 (sepuluh) uji klinis yang melibatkan 6533 wanita. Sebagian besar uji klinis menggunakan antioksidan kombinasi vitamin C (1000 mg) dan E (400 IU). Kesimpulan yang didapatkan adalah pemberian antioksidan tersebut tidak memberikan perbedaan bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol pada kejadian preeklampsia (RR 0,73, CI 95% 0,51 -1,06; 9 uji klinis, 5446 wanita) atau terhadap luaran primer lainnya, seperti preeklampsia berat (RR 1,25, CI 95% 0,89 - 1,76; 2 uji klinis, 2495 wanita), kelahiran preterm (sebelum 37 minggu) (RR 1,10, CI 95% 0,99 - 1,22; 5 uji klinis, 5198 wanita), bayi kecil masa kehamilan (RR 0,83, CI 95% 0,62 - 1,11; 5 uji klinis, 5271 bayi) dan mortalitas perinatal (RR 1,12, CI 95% 0,81 - 1,53; 4 uji klinis, 5144 bayi).²² Wanita yang mendapat suplementasi antioksidan cenderung membutuhkan antihipertensi (RR 1,77, CI 95% 1,22 - 2,57; 2 uji klinis, 4272 wanita) dan terapi rawat inap untuk hipertensi selama antenatal (RR 1,54 CI 95% 1,00 - 2,39; 1 uji klinis, 1877 wanita).²²

Suplementasi vitamin C (1000 mg) dan E dosis tinggi (400 IU)

Conde-Agudelo, dkk mempublikasikan ulasan sistematik yang dilakukan dengan menggunakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)—panduan metaanalisis untuk uji klinis acak—terhadap penelitian yang menggunakan vitamin C (1000 mg) dan vitamin E (400 IU) sebagai intervensi untuk mencegah terjadinya preeklampsia atau hal lain yang terkait dengan preeklampsia.²²

Dari 9 penelitian yang melibatkan 19.810 pasien, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap risiko terjadinya preeklampsia antara kelompok vitamin dan plasebo (9,6% vs 9,6%; RR 1,00, CI 95% 0,92 – 1,09). Hasil yang hampir sama juga didapatkan apabila analisa subgrup dilakukan hanya pada kelompok wanita dengan risiko rendah/ sedang terhadap kejadian preeklampsia (6,5% vs 6%; RR 1,08, CI 95%, 0,95 – 1,23) atau tinggi (16,3% vs 17,2%; RR 0,95, CI 95%, 0,85 - 1,06).²² Sementara itu, wanita yang mendapatkan suplemen vitamin C (1000 mg) dan E (400 IU), dibandingkan dengan kelompok plasebo, memiliki risiko yang tinggi mengalami hipertensi gestasional (21,5% vs 19,4%, RR 1,11, CI 1,05 - 1,1) dan kebutuhan penggunaan antihipertensi (3,5% vs

2%; RR 1,77, CI 95%, 1, 22 - 2,57), Jumlah yang perlu diperiksa (NNT for harm) 66, CI 95%, 30-235, 2 penelitian, 4272 subyek). Peningkatan ini signifikan secara statistik baik pada wanita dengan risiko rendah/sedang (RR 1,10; CI 95%, 1,04 - 1,17) maupun pada kelompok dengan risiko tinggi (RR 1,16; CI 95%, 1,00 - 1,34).²²

WHO melakukan uji klinis acak terkontrol pada wanita hamil usia gestasi 14-22 minggu dengan risiko tinggi preeklampsia dan status nutrisi yang rendah. Intervensi berupa pemberian vitamin C 1000 mg dan vitamin E 400 IU kepada kelompok perlakuan dan plasebo kepada kelompok pembandingan yang dikonsumsi setiap hari sampai bayi lahir. Dari analisis hasil penelitian didapatkan pemberian vitamin antioksidan tidak berhubungan dengan penurunan kejadian preeklampsia (RR 1,0; CI 95% 0,9 - 1,3), eklampsia (RR 1,5; CI 95% 0,3 - 8,9), atau hipertensi gestasional (RR 1,2; CI 95% 0,9 - 1,7). Pemberian suplemen antioksidan juga tidak berhubungan dengan berat lahir bayi rendah (RR 0,9; CI 95% 0,8 - 1,1), bayi kecil masa kehamilan (RR 0,9; CI 95% 0,8 - 1,1), ataupun kematian perinatal (RR 0,8; CI 95% 0,6 - 1,2).²³

Kesimpulan:

1. Pemberian vitamin C dan E dosis tinggi tidak menurunkan risiko hipertensi dalam kehamilan, preeklampsia dan eklampsia, serta berat lahir bayi rendah, bayi kecil masa kehamilan atau kematian perinatal.

Rekomendasi:

1. Pemberian vitamin C dan E tidak direkomendasikan untuk diberikan dalam pencegahan preeklampsia.

Level of evidence Ia, Rekomendasi A

Daftar Pustaka

1. Dekker G, Sibai BM. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
2. Dekker A, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
3. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:549-50.
4. Dekker G, Robillard PY. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of praternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003;59:245-51.
5. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
6. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1241-3.
7. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al.

- Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-42.
8. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002;359:673-4.
 9. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14:368-74.
 10. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*
 11. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1367-91.
 12. Chappell LC, Enve S, Seed P, Briley Pregnancy, Lucilla Poston, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension: A Prospective Study. *Hypertension*. 2008; 51: 1002-1009.
 13. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80.
 14. LeFevre ML. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014; 161:819-826
 15. Perez-cuevaz R, Fraser W, Reyes H, Reinharz D, Daftari A, Heinz CS, et al. Critical pathway for the management of preeclampsia and severe preeclampsia in institutionalized health care settings. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2003;3:1-15.
 16. T Stampalija, G Gyte, Z Alfirevic. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane database of systematic review*. 2010(9).
 17. S Jeltsje, K Rachel, Morris, Gerben ter Riet, Mol Ben, van der Post J, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6).
 18. S Meher, L Duley. Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Review*. 2011 (10).
 19. L Duley, DJ Henderson-Smart, S Meher. Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications (Review). *Cochrane Review*. 2010 (1).
 20. L Duley, DJ Henderson-Smart, S Meher, JF King. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (10).
 21. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy

for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane database of systematic reviews. 2010 (8).

22. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamin C and E during pregnancy for prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:503e1-12.
23. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1)
24. Task Force on Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in Pregnancy*. Washington: ACOG. 2013
25. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics Gynecology Canada*. 2014; 36(5); 416-438

BAB V

PENATALAKSANAAN

A. MANAJEMEN EKSPERIMENTAL ATAU AKTIF

Tujuan utama dari manajemen ekspektatif adalah untuk memperbaiki luaran perinatal dengan mengurangi morbiditas neonatal serta memperpanjang usia kehamilan tanpa membahayakan ibu. ¹ Odendaal, dkk melakukan uji kontrol acak (*Randomized Controlled Trial/RCT*) pada pasien dengan preeklampsia berat yang mendapat terapi ekspektatif. Dari uji tersebut didapatkan hasil tidak terdapat peningkatan komplikasi pada ibu, sebaliknya dapat memperpanjang usia kehamilan (rata-rata 7,1 hari), mengurangi kebutuhan ventilator pada neonatus (11% vs 35%), dan mengurangi komplikasi total pada neonatal (33% vs 75%).¹

Uji kontrol acak yang dilakukan Sibai, dkk pada pasien preeklampsia berat pada usia kehamilan 28 – 32 minggu juga mendapatkan hasil yang kurang lebih sama. Pada uji tersebut tidak didapatkan peningkatan komplikasi maternal, sebaliknya dapat memperpanjang usia kehamilan (rata-rata 15,4 vs 2,6 hari), berkurangnya lama perawatan neonatus di perawatan intensif (20,2 vs 36,6 hari) dan mengurangi insiden sindrom gawat napas (*respiratory distress syndrome/RDS*) (22,4% vs 50,5%) pada kelompok yang mendapat terapi ekspektatif. Berat lahir rata – rata pada kelompok ini lebih besar dan bermakna secara statistik (1622g vs 1233g), akan tetapi insiden bayi kecil masa kehamilan juga lebih tinggi bermakna (30% vs 11%).¹

Berdasarkan telaah Cochrane Database, tidak didapatkan perbedaan bermakna komplikasi gagal ginjal (RR 0,30, 95% CI 0,01 – 6,97), sindroma HELLP (RR 0,53, 95% CI 0,05 – 5,68), angka seksio sesar (RR 1,06, 95% CI 0,88 – 1,26), solusio plasenta (RR 0,80, 95% CI 0,42 – 5,41), kematian perinatal (RR 1,50, 95% CI 0,42 – 5,41), dan jumlah bayi yang membutuhkan ventilator (RR 3,15, 95% CI 0,75 – 13,25) pada manajemen ekspektatif dibandingkan aktif pada pasien preeklampsia berat sebelum hamil aterm.²

Perbedaan yang bermakna ditemukan pada kejadian pertumbuhan janin terhambat (RR 0,36, 95% CI 0,14 – 0,99), penyakit membran hialin (RR 2,30, 95% CI 1,39 – 3,81), *necrotizing enterocolitis* (RR 5,54, 95% CI 1,04 – 29,56), kebutuhan perawatan intensif untuk neonatus (RR 1,32, 95% CI 1,13 – 1,55), lama perawatan di unit perawatan intensif (RR 16,40, 95% CI 10,02 – 22,78) dan usia kehamilan saat bersalin (RR – 15,77, 95% CI – 20,19 - 11,36).²

Data mengenai luaran maternal dan perinatal pada pasien preeklampsia berat < 25 minggu masih terbatas, Dari 115 pasien, dilaporkan kematian perinatal berkisar antara 71 – 100%.²

Studi prospektif acak dan samar ganda pada 218 wanita dengan preeklampsia pada usia kehamilan 26-34 minggu yang mendapat betametason (n = 110) atau plasebo (n = 108), didapatkan hasil pengurangan yang bermakna kejadian sindrom gawat napas pada kelompok betametason (RR 0.53;

95% CI 0.35, 0.82) Studi ini juga menunjukkan pengurangan risiko perdarahan intraventricular (RR 0.35; 95% CI 0.15, 0.86), infeksi neonatal (RR 0.39; 95% CI 0.39, 0.97), dan kematian neonatal (RR 0.5; 95% CI 0.28, 0.89). Pada kedua kelompok tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna komplikasi pada ibu. ³

KESIMPULAN:

Manajemen ekspektatif tidak meningkatkan kejadian morbiditas maternal seperti gagal ginjal, sindrom HELLP, angka seksio sesar, atau solusio plasenta. Sebaliknya dapat memperpanjang usia kehamilan, serta mengurangi morbiditas perinatal seperti penyakit membran hialin, *necrotizing enterocolitis*, kebutuhan perawatan intensif dan ventilator serta lama perawatan. Berat lahir bayi rata – rata lebih besar pada manajemen ekspektatif, namun insiden pertumbuhan janin terhambat juga lebih banyak.

Pemberian kortikosteroid mengurangi kejadian sindrom gawat napas, perdarahan intraventricular, infeksi neonatal serta kematian neonatal.

Perawatan Ekspektatif Pada Preeklampsia tanpa Gejala Berat

REKOMENDASI:^{4,5}

1. Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia tanpa gejala berat dengan usia kehamilan kurang dari 37 minggu dengan evaluasi maternal dan janin yang lebih ketat

Level evidence II, Rekomendasi C

2. Perawatan poliklinis secara ketat dapat dilakukan pada kasus preeklampsia tanpa gejala berat.

Level evidence IIIb, Rekomendasi B

3. Evaluasi ketat yang dilakukan adalah:

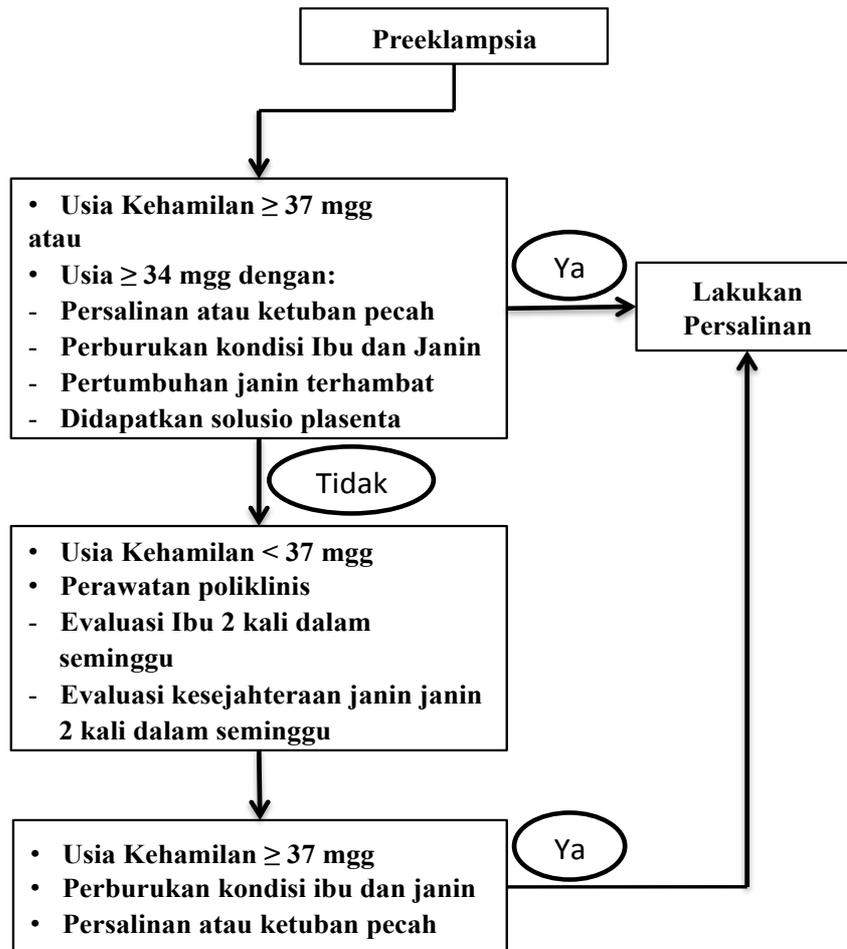
- Evaluasi gejala maternal dan gerakan janin setiap hari oleh pasien
- Evaluasi tekanan darah 2 kali dalam seminggu secara poliklinis
- Evaluasi jumlah trombosit dan fungsi liver setiap minggu

Level evidence II, Rekomendasi C

- Evaluasi USG dan kesejahteraan janin secara berkala (dianjurkan 2 kali dalam seminggu)
- Jika didapatkan tanda pertumbuhan janin terhambat, evaluasi menggunakan doppler velocimetry terhadap arteri umbilikal direkomendasikan

Level evidence II, Rekomendasi A

Bagan 1. Manajemen Ekspektatif Preeklampsia tanpa Gejala Berat⁴



Perawatan Ekspektatif Pada Preeklampsia Berat

REKOMENDASI:^{4,5}

1. Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia berat dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu dengan syarat kondisi ibu dan janin stabil.
2. Manajemen ekspektatif pada preeklampsia berat juga direkomendasikan untuk melakukan perawatan di fasilitas kesehatan yang adekuat dengan tersedia perawatan intensif bagi maternal dan neonatal

Level evidence II, Rekomendasi A

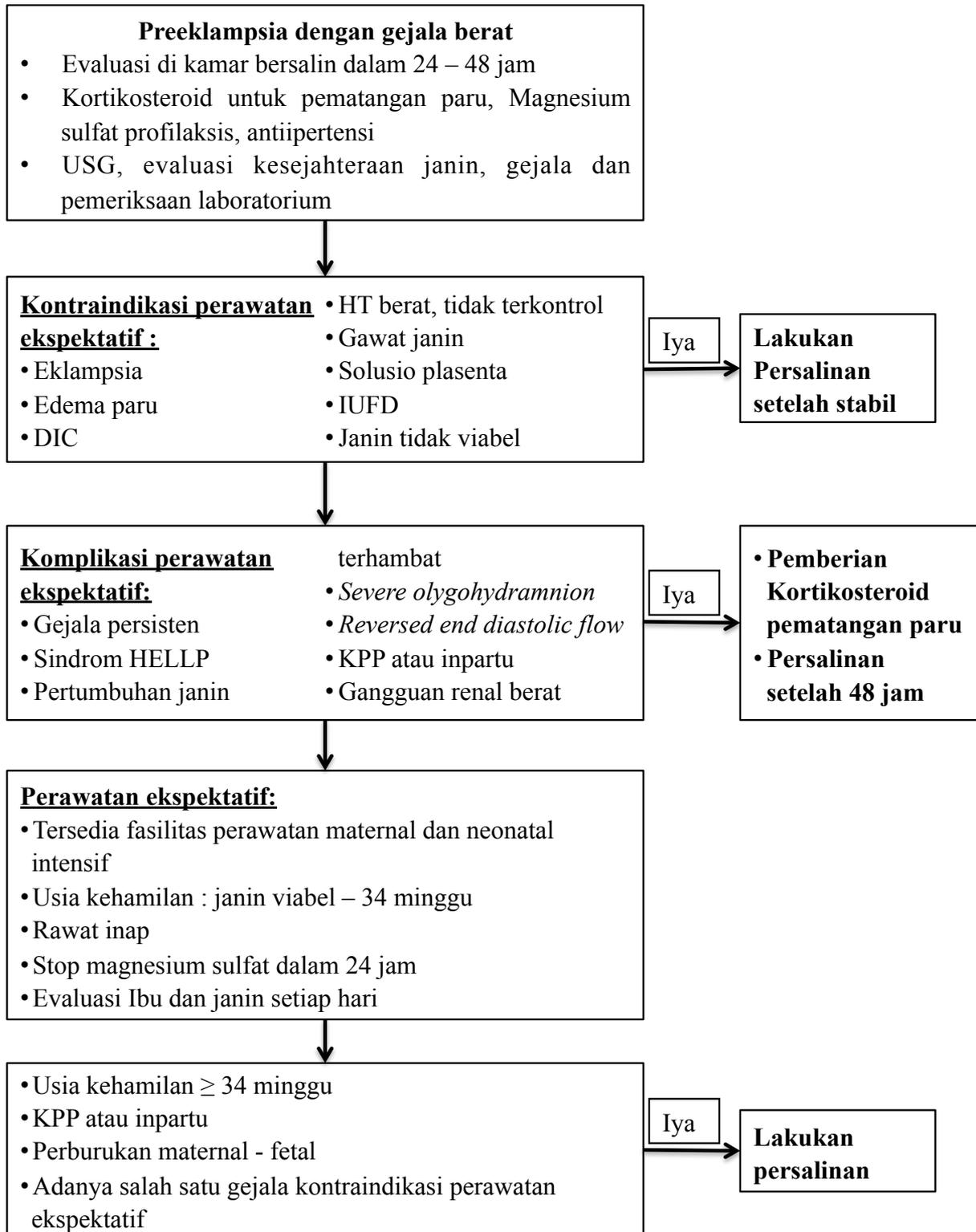
3. Bagi wanita yang melakukan perawatan ekspektatif preeklampsia berat, pemberian kortikosteroid direkomendasikan untuk membantu pematangan paru janin

Level evidence I, Rekomendasi A

4. Pasien dengan preeklampsia berat direkomendasikan untuk melakukan rawat inap selama melakukan perawatan ekspektatif

Level evidence III, Rekomendasi B

Bagan 2. Manajemen Ekspektatif Preeklampsia Berat⁴



Tabel 5. Kriteria terminasi kehamilan pada preeklampsia berat⁴

Terminasi kehamilan	
Data maternal	Data janin
Hipertensi berat yang tidak terkontrol	Usia kehamilan 34 minggu
Gejala preeklampsia berat yang tidak berkurang (nyeri kepala, pandangan kabur, dsbnva)	Pertumbuhan janin terhambat
Penurunan fungsi ginjal progresif	Oligohidramnion persisten
Trombotopenia persisten atau HELLP Syndrome	Profil biofisik < 4
Edema paru	Deselerasi variabel dan lambat pada NST
Eklampsia	Doppler a. umbilikalis: <i>reversed end diastolic flow</i>
Solusio Plasenta	Kematian janin
Persalinan atau ketuban pecah	

B. PEMBERIAN MAGNESIUM SULFAT UNTUK MENCEGAH KEJANG

Sejak tahun 1920-an, magnesium sulfat sudah digunakan untuk eklampsia di Eropa dan Amerika Serikat.⁶ Tujuan utama pemberian magnesium sulfat pada preeklampsia adalah untuk mencegah dan mengurangi angka kejadian eklampsia, serta mengurangi morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal.⁷

Cara kerja magnesium sulfat belum dapat dimengerti sepenuhnya. Salah satu mekanisme kerjanya adalah menyebabkan vasodilatasi melalui relaksasi dari otot polos, termasuk pembuluh darah perifer dan uterus, sehingga selain sebagai antikonvulsan, magnesium sulfat juga berguna sebagai antihipertensi dan tokolitik. Magnesium sulfat juga berperan dalam menghambat reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) di otak, yang apabila teraktivasi akibat asfiksia, dapat menyebabkan masuknya kalsium ke dalam neuron, yang mengakibatkan kerusakan sel dan dapat terjadi kejang.⁶

Magnesium sulfat vs plasebo atau tanpa antikonvulsan

Duley, dkk melakukan telaah sistematik 6 penelitian dengan melibatkan 11.444 wanita yang membandingkan magnesium sulfat dengan plasebo atau tanpa antikonvulsan. Dari telaah tersebut didapatkan hasil pemberian magnesium sulfat berhubungan dengan penurunan risiko eklampsia (RR 0,41; 95% CI 0,29-0,58, NNT 102; 95% CI 72 – 173)⁶

Hasil metaanalisis Witkin, dkk dari 14 RCT dan 5 studi retrospektif yang membandingkan efektifitas pemberian magnesium sulfat dibandingkan plasebo, menunjukkan pada pasien preeklampsia berat kejang terjadi pada 0,9% pasien yang mendapat magnesium sulfat dibandingkan 2,8% pada kelompok kontrol (RR 0.31; 95% CI: 0.13 - 0.72)⁸

Magpie melakukan penelitian pada 5055 wanita yang diberikan magnesium sulfat dan 5055 wanita yang diberikan plasebo.⁹ Dari kelompok perlakuan, sebanyak 785 wanita menghentikan pengobatan, dimana hampir 50%nya disebabkan karena efek samping. Pada kelompok kontrol sebanyak 631 subjek menghentikan pengobatan, dimana paling banyak disebabkan akibat oliguria atau gagal ginjal (148) dan efek samping (118).⁹ Dari studi ini didapatkan hasil pengurangan yang bermakna kejadian

eklampsia pada wanita yang mendapatkan magnesium sulfat dibandingkan plasebo (0,8% vs 1,9%; $p < 0,0001$). Efek ini ditemukan lebih bermakna pada wanita di Negara berkembang (RR 0,67; 95% CI 0,19 – 2,37)⁹

Hasil metaanalisis Witkin, dkk dari 14 RCT dan 5 studi retrospektif yang membandingkan efektifitas pemberian magnesium sulfat dibandingkan plasebo, menunjukkan kejang berulang terjadi pada 9,4% pasien eklampsia yang diberikan magnesium sulfat dibandingkan 23,1% pada kelompok Kontrol⁸

Efek magnesium sulfat pada morbiditas dan mortalitas maternal

Dari telaah sistematik dari 6 penelitian yang dilakukan oleh Duley, dkk, 2 diantaranya melaporkan tentang morbiditas dan mortalitas maternal. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada morbiditas maternal (RR 1,08 ; 95% CI 0,89 – 1,32), seperti gagal ginjal, gagal hepar dan koagulopati, serta lama perawatan di rumah sakit. Sebanyak 3 kasus (0,05%) kejadian serebrovaskular ditemukan diantara 6343 wanita yang mendapat magnesium sulfat, sedangkan dari 6330 orang di kelompok plasebo ditemukan 6 kasus (0,09%)^{5,7,10} Pemberian magnesium sulfat berhubungan dengan penurunan risiko solusio plasenta (RR 0,64, 95% CI 0,50 – 0,83) dan sedikit peningkatan risiko seksio sesarea (RR 1,05, 95% CI 1,01 – 1,10). Kebutuhan terapi antihipertensi berkurang pada kelompok magnesium sulfat dibandingkan plasebo atau tanpa antikonvulsan (RR 0,97; 95% CI 0,95 – 0,99). Pemberian magnesium sulfat tidak terbukti memiliki efek pada risiko induksi persalinan (RR 0,99, 95% CI 0,94 – 1,04), perdarahan post partum (RR 0,96, 95% CI 0,88 – 1,05) dan plasenta manual (RR 0,90, 95% CI 0,72 – 1,12). Risiko kematian berkurang sebesar 46% pada wanita yang mendapatkan magnesium sulfat meskipun tidak bermakna secara statistik (RR 0,54, 95% CI 0,26 – 1,10).⁶ Pada studi Magpie, didapatkan 11 kematian maternal pada kelompok magnesium sulfat dan 20 kematian pada kelompok plasebo, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna (RR = 0,55; 95% CI 0,26 – 1,14). Tiga kematian pada kelompok plasebo disebabkan karena gagal ginjal, emboli paru dan infeksi.^{7,9}

Efek magnesium sulfat pada morbiditas dan mortalitas perinatal

Penggunaan magnesium sulfat pada preeklampsia berat tidak berpengaruh pada kejadian kematian perinatal (RR = 1,03; 95% CI 0,87 – 1,22). Penggunaan magnesium sulfat juga tidak berpengaruh pada skor apgar < 7 pada menit 5, distress pernapasan, kebutuhan intubasi, hipotoni dan lama perawatan khusus untuk neonatus. Tidak terdapat perbedaan bermakna mengenai morbiditas Neonatal^{6,7}

Efek samping dan toksisitas magnesium sulfat

Penggunaan magnesium sulfat berhubungan dengan efek samping minor yang lebih tinggi seperti rasa hangat, *flushing*, muntah, kelemahan otot, ngantuk, dan iritasi dari lokasi injeksi. Dari uji acak dilaporkan kejadian efek samping terjadi pada 15 – 67% kasus. Efek samping ini merupakan penyebab utama wanita menghentikan pengobatan.^{6,7}

Toksisitas terjadi pada 1% wanita yang mendapat magnesium sulfat dibandingkan 0,5% pada plasebo, namun tidak ada bukti nyata perbedaan risiko hilangnya atau berkurangnya refleks tendon ((RR 1,00; 95% CI 0,70 - 1,42). Meskipun depresi napas dan masalah pernapasan jarang ditemukan, risiko relatif meningkat pada kelompok yang diberikan magnesium sulfat (RR 1,98; 95% CI 1,24 – 3,15). Seperempat dari wanita yang mendapat magnesium sulfat memiliki efek samping (RR 5,26; 95% CI 4,59 – 6,03), dimana yang terbanyak adalah flushing.⁶ Jika mengatasi terjadinya toksisitas, kalsium glukonas 1 g (10 ml) dapat diberikan perlahan selama 10 Menit¹¹

Waktu, durasi, dosis dan rute administrasi

Belum ada kesepakatan dari penelitian yang telah dipublikasi mengenai waktu yang optimal untuk memulai magnesium sulfat, dosis (*loading* dan pemeliharaan), rute administrasi (intramuskular atau intravena) serta lama terapi.⁷

Guideline RCOG merekomendasikan dosis loading magnesium sulfat 4 g selama 5 – 10 menit, dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 1-2 g/jam selama 24 jam post partum atau setelah kejang terakhir, kecuali terdapat alasan tertentu untuk melanjutkan pemberian magnesium sulfat. Pemantauan produksi urin, refleks patella, frekuensi napas dan saturasi oksigen penting dilakukan saat memberikan magnesium sulfat. Pemberian ulang 2 g bolus dapat dilakukan apabila terjadi kejang berulang.¹¹ Pada penelitian Magpie, membandingkan pemberian magnesium sulfat regimen intravena, dosis loading 4-6 g, dan pemeliharaan 1-2 g/jam, dengan dosis loading intravena dan pemeliharaan intramuskular. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil yang lebih tinggi bermakna kejadian efek samping pada pemberian intramuskular (28% vs 5%) sehingga kebanyakan wanita menghentikan obat lebih awal. Dari studi tersebut juga didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok dalam mencegah kejang^{6,7}

Dayicioglu, dkk mengevaluasi kadar magnesium dalam serum dan efektivitas dosis standar magnesium sulfat (4,5 g dosis *loading* dalam 15 menit dilanjutkan dengan 1,8 g/ jam) pada 183 wanita dengan preeklampsia. Dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kegagalan pengobatan dan indeks massa tubuh atau dengan kadar magnesium. Begitu pula dengan hubungan antara kadar magnesium serum dengan kreatinin serum, atau bersihan kreatinin.⁷ Dari penelitian ini disimpulkan eklampsia tidak berhubungan dengan indeks massa tubuh atau kadar magnesium plasma yang bersirkulasi.⁷

Magnesium Sulfat vs anti kejang lainnya

Magnesium sulfat vs Diazepam

Cochrane collaboration melakukan telaah sistematik penggunaan magnesium sulfat dibandingkan diazepam pada pasien eklampsia. Dari telaah tersebut didapatkan hasil penggunaan magnesium sulfat dibandingkan diazepam mengurangi mortalitas maternal (7 studi, 1396 subjek, RR 0,59, 95% CI 0,38 – 0,92) dan kejang berulang (RR 0,43, 95% CI 0,33 – 0,55). Penggunaan magnesium sulfat dan

diazepam tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kejadian stroke (RR 0,62, 95% CI 0,32 – 1,18) atau kebutuhan perawatan intensif (RR 0,80, 95% CI 0,59 – 1,07). Morbiditas maternal tidak didapatkan pula perbedaan bermakna antara penggunaan magnesium sulfat dan diazepam, yaitu: ¹⁰

1. Gagal ginjal (5 studi, 1164 subjek, RR 0,85, 95% CI 0,53 – 1,36)
2. Gagal hepar (2 studi, 974 subjek, RR 1,00, 95% CI 0,48 – 2,07)
3. Koagulopati/DIC (4 studi, 1036 subjek, RR 0,89, 95% CI 0,56 – 1,41)
4. Depresi napas (3 studi, 1025 subjek, RR 0,86, 95% CI 0,57 – 1,30)
5. Edema paru (3 studi, 1013 subjek, RR 0,86, 95% CI 0,35 – 2,07)
6. Pneumonia (4 studi, 1125 subjek, RR 0,64, 95% CI 0,31 – 1,33)
7. Henti jantung (4 studi, 1085 subjek, RR 0,80, 95% CI 0,41 – 1,54)

Hasil luaran untuk janin juga tidak didapatkan perbedaan bermakna pada penggunaan magnesium sulfat dibandingkan diazepam.

- Lahir mati (5 studi, 799 bayi, RR 0,97, 95% CI 0,70 – 1,34)
- Mortalitas perinatal (4 studi, 788 bayi, RR 1,04, 95% CI 0,81 – 1,34)
- Mortalitas neonatal (4 studi, 759 bayi, RR 1,18, 95% CI 0,75 – 1,84)

Pemberian magnesium sulfat mengurangi kebutuhan untuk intubasi (2 studi, 591 bayi, RR 0,67, 95% CI 0,45 – 1,00) dan skor apgar kurang dari 7 pada menit 1 (2 studi, 597 bayi, RR 0,75, 95% CI 0,65 – 0,87) serta pada menit ke lima (3 studi, 643 bayi, RR 0,70, 95% CI 0,54 – 0,90)¹⁰. Duley, dkk melakukan telaah sistematis pada 7 penelitian (1441 wanita) yang membandingkan magnesium sulfat dan diazepam. Dari telaah sistematis tersebut didapatkan magnesium sulfat berhubungan dengan berkurangnya risiko kejang berulang (RR 0,44; 95% CI 0,34 – 0,57), kematian maternal (RR 0,59; 95% CI 0,37 – 0,94), skor Apgar < 7 pada menit ke 5 (RR 0,72; 95% CI 0,55 – 0,94) dan lama perawatan bayi di ruang perawatan khusus > 7 hari (RR 0,66; 95% CI 0,46 – 0,95).⁶ Dari beberapa RCT yang membandingkan penggunaan magnesium sulfat dibandingkan dengan diazepam, fenitoin, atau lytic cocktail, didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna pada penggunaan magnesium sulfat terhadap berkurangnya angka kejadian kejang berulang (RR 0,41, 95% CI 0,32 – 0,51) dan kematian maternal (RR 0,62, 95% CI 0,39 – 0,99) dibandingkan dengan pemakaian anti konvulsan lainnya. Angka kejadian pneumonia, kebutuhan ventilator dan perawatan intensif juga ditemukan lebih sedikit pada penggunaan magnesium sulfat ¹²

Magnesium sulfat vs Nimodipin

Belfort, dkk membandingkan penggunaan magnesium sulfat dengan nimodipin, yang merupakan *calcium channel blocker* dengan efek vasodilatasi serebral. Dari hasil penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna pengurangan kejadian eklampsia pada kelompok magnesium sulfat (0 dari 831 vs 9 dari 819 pada nimodipin; p=0,01) ¹² Telaah sistematis yang dilakukan oleh Duley juga menunjukkan kejadian kejang yang lebih rendah pada penggunaan magnesium sulfat (RR 0,33; 95% CI 0,14 –

1,77)⁶

Magnesium sulfat vs Fenitoin

Berdasarkan Cochrane collaboration yang membandingkan magnesium sulfat dan fenitoin, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada mortalitas maternal (RR 0,50; 95% CI 0,24 – 1,05), kejadian serebrovaskular (RR 0,54; 95% CI 0,20 – 1,46), gagal ginjal (RR 1,52; 95% CI 0,98 – 2,36), gagal hepar (RR 1,50; 95% CI 0,54 – 4,16), henti jantung (RR 1,16; 95% CI 0,39 – 3,43), sindroma HELLP (RR 0,88; 95% CI 0,06 – 13,54), koagulopati (RR 0,88; 95% CI 0,66 – 1,16), depresi napas (RR 0,71; 95% CI 0,46 – 1,09), edema paru (RR 0,92; 95% CI 0,45 – 1,89), hemodialisis (RR 1,00; 95% CI 0,07 – 15,12), seksio sesarea (RR 0,94; 95% CI 0,86 – 1,03), lama persalinan > 8 jam (RR 1,19; 95% CI 0,85 – 1,67), dan perdarahan saat persalinan > 500 ml (RR 0,98; 95% CI 0,74 – 1,30). Sebaliknya pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna terjadinya kejang berulang (RR 0,34; 95% CI 0,24 – 0,49), pneumonia (RR 0,44; 95% CI 0,24 – 0,79), kebutuhan perawatan intensif (RR 0,47; 95% CI 0,50 – 0,89), serta penggunaan ventilator RR 0,68 (95% CI 0,50 – 0,91)¹³. Pada kelompok magnesium sulfat, terdapat penurunan risiko kejang pada antepartum (RR 0,31; 95% CI 0,19 – 0,53), postpartum (RR 0,43; 95% CI 0,15 – 1,20), atau gabungan (RR 0,40; 95% CI 0,21 – 0,75)¹³.

Telaah sistematik yang dilakukan oleh Duley menunjukkan 2 penelitian (2241 wanita) yang membandingkan magnesium sulfat dan fenitoin memberikan hasil magnesium sulfat mengurangi risiko eklampsia lebih baik (RR 0,05; 95% CI 0,00 – 0,84) dan kejang berulang (RR 0,31; 95% CI 0,20 – 0,47), namun meningkatkan risiko seksio sesarea (RR 1,21; 95% CI 1,05 – 1,41)⁶. Tidak ada perbedaan nyata antara kelompok pengobatan pada kejadian lahir mati (RR 0,83; 95% CI 0,61 – 1,13), kematian perinatal (RR 0,85; 95% CI 0,67 – 1,09) neonatal (RR 0,95; 95% CI 0,59 – 1,53)¹¹. Wanita yang mendapat magnesium sulfat dibandingkan fenitoin lebih sedikit menyebabkan skor apgar bayi < 8 pada menit pertama (RR 0,78; 95% CI 0,66 – 0,93; 1 studi, 518 bayi), namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada skor apgar pada menit kelima (RR 0,86; 95% CI 0,52 – 1,43)¹³. Bayi yang dilahirkan dari wanita yang mendapat magnesium sulfat lebih sedikit memerlukan perawatan khusus pada unit perawatan neonatal (RR 0,73; 95% CI 0,58 – 0,91) dan lama perawatan khusus lebih dari 7 hari (RR 0,53; 95% CI 0,33 – 0,86), serta menurunkan risiko kematian di ruang perawatan lebih dari 7 hari (RR 0,77; 95% CI 0,63 – 0,95)¹³.

Dari hasil – hasil penelitian diatas disimpulkan penggunaan profilaksis magnesium sulfat berhubungan dengan pengurangan yang bermakna kejadian eklampsia (RR 0,39, 95% CI 0,28 – 0,55)^{7,10,12,13}

KESIMPULAN

1. Pemberian magnesium sulfat bermakna dalam mencegah kejang dan kejang berulang dibandingkan pemberian plasebo.

2. Pemberian magnesium sulfat tidak mempengaruhi morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal.
3. Efek samping minor kadang dijumpai pada penggunaan magnesium sulfat, dimana yang terbanyak ditemukan adalah *flushing*.
4. Tidak ditemukan perbedaan kejadian toksisitas akibat pemberian magnesium sulfat dibandingkan plasebo.
5. Penghentian pengobatan lebih sering terjadi pada pemberian magnesium sulfat intramuskular. Hal ini disebabkan karena alasan nyeri pada lokasi suntikan.
6. Belum ada kesepakatan dari penelitian yang telah dipublikasi mengenai waktu yang optimal untuk memulai magnesium sulfat, dosis (*loading* dan pemeliharaan), rute administrasi (intramuskular atau intravena) serta lama terapi.
7. Pemberian magnesium sulfat lebih baik dalam mencegah kejang atau kejang berulang dibandingkan antikonvulsan lainnya.
8. Mortalitas maternal ditemukan lebih tinggi pada penggunaan diazepam dibandingkan magnesium sulfat.
9. Tidak ditemukan perbedaan bermakna morbiditas maternal dan perinatal serta mortalitas perinatal antara penggunaan magnesium sulfat dan antikonvulsan lainnya.

REKOMENDASI

1. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama eklampsia
2. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai profilaksis terhadap eklampsia pada pasien preeklampsia berat

Level evidence I, Rekomendasi A

3. Magnesium sulfat merupakan pilihan utama pada pasien preeklampsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadinya kejang/eklampsia atau kejang berulang
4. Magnesium sulfat merupakan pilihan utama pada pasien preeklampsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadinya kejang/eklampsia atau kejang berulang

Level evidence Ia, Rekomendasi A

5. Dosis penuh baik intravena maupun intramuskuler magnesium sulfat direkomendasikan sebagai prevensi dan terapi eklampsia

Level evidence II, Rekomendasi A

6. Evaluasi kadar magnesium serum secara rutin tidak direkomendasikan

Level evidence I, Rekomendasi C

7. Pemberian magnesium sulfat tidak direkomendasikan untuk diberikan secara rutin ke seluruh pasien preeklampsia, jika tidak didapatkan gejala pemberatan (preeklampsia tanpa gejala berat)

Level evidence III, Rekomendasi C

C. ANTIHIPERTENSI

Keuntungan dan risiko pemberian antihipertensi pada hipertensi ringan - sedang (tekanan darah 140 – 169 mmHg/90 – 109 mmHg), masih kontroversial. *European Society of Cardiology (ESC) guidelines 2010* merekomendasikan pemberian antihipertensi pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg pada wanita dengan hipertensi gestasional (dengan atau tanpa proteinuria), hipertensi kronik superimposed, hipertensi gestasional, hipertensi dengan gejala atau kerusakan organ subklinis pada usia kehamilan berapa pun. Pada keadaan lain, pemberian antihipertensi direkomendasikan bila tekanan darah $\geq 150/95$ mmHg¹⁴

Metaanalisis RCT yang dilakukan oleh Magee, dkk menunjukkan pemberian antihipertensi pada hipertensi ringan menunjukkan penurunan insiden hipertensi berat dan kebutuhan terapi antihipertensi tambahan¹⁵ Hipertensi akut yang berat berhubungan dengan komplikasi organ vital seperti infark miokard, stroke, gagal ginjal, insufisiensi uteroplasenta dan solusio plasenta¹⁶

Dari penelitian yang ada, tidak terbukti bahwa pengobatan antihipertensi dapat mengurangi insiden pertumbuhan janin terhambat, solusio plasenta, *superimposed* preeklampsia atau memperbaiki luaran perinatal. Dari hasil metaanalisis menunjukkan pemberian anti hipertensi meningkatkan kemungkinan terjadinya pertumbuhan janin terhambat sebanding dengan penurunan tekanan arteri rata-rata. Hal ini menunjukkan pemberian antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah memberikan efek negatif pada perfusi uteroplasenta. Oleh karena itu, indikasi utama pemberian obat antihipertensi pada kehamilan adalah untuk keselamatan ibu dalam mencegah penyakit serebrovaskular.¹⁴ Meskipun demikian, penurunan tekanan darah dilakukan secara bertahap tidak lebih dari 25% penurunan dalam waktu 1 jam. Hal ini untuk mencegah terjadinya penurunan aliran darah uteroplasenter¹⁷

Dari hasil metaanalisis 22 studi didapatkan hasil diantara wanita yang mendapat terapi antihipertensi terdapat kecenderungan peningkatan kejadian berat lahir kecil masa kehamilan (OR 0.76, 95% CI 0.57, 1.02), penurunan risiko hipertensi berat (BP 160/100 \pm 110 mmHg) (OR 0.34, 95% CI 0.26, 0.45), perawatan maternal di rumah sakit (OR 0.41, 95% CI 0.28, 0.61) dan proteinuria saat persalinan (OR 0.71, 95% CI 0.57, 0.90), serta sindrom gawat napas pada neonatal (OR 0.27, 95% CI 0.13, 0.54)¹⁸

Calcium Channel Blocker

Calcium channel blocker bekerja pada otot polos arteriolar dan menyebabkan vasodilatasi dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel. Berkurangnya resistensi perifer akibat pemberian *calcium channel blocker* dapat mengurangi *afterload*, sedangkan efeknya pada sirkulasi vena hanya minimal. Pemberian *calcium channel blocker* dapat memberikan efek samping maternal, diantaranya takikardia, palpitasi, sakit kepala, flushing, dan edema tungkai akibat efek lokal mikrovaskular serta

retensi cairan.¹⁶

Nifedipin merupakan salah satu *calcium channel blocker* yang sudah digunakan sejak dekade terakhir untuk mencegah persalinan preterm (tokolisis) dan sebagai antihipertensi. Berdasarkan RCT, penggunaan nifedipin oral menurunkan tekanan darah lebih cepat dibandingkan labetalol intravena, kurang lebih 1 jam setelah awal pemberian. Nifedipin selain berperan sebagai vasodilator arteriolar ginjal yang selektif dan bersifat natriuretik, dan meningkatkan produksi urin. Dibandingkan dengan labetalol yang tidak berpengaruh pada indeks kardiak, nifedipin meningkatkan indeks kardiak yang berguna pada preeklampsia berat¹⁶ Regimen yang direkomendasikan adalah 10 mg kapsul oral, diulang tiap 15 – 30 menit, dengan dosis maksimum 30 mg. Penggunaan berlebihan *calcium channel blocker* dilaporkan dapat menyebabkan hipoksia janin dan asidosis. Hal ini disebabkan akibat hipotensi relatif setelah pemberian *calcium channel blocker*¹⁶

Studi melaporkan efektivitas dan keamanan *calcium channel blocker* nifedipin 10 mg tablet dibandingkan dengan kapsul onset cepat dan kerja singkat untuk pengobatan wanita dengan hipertensi berat akut (>170/110 mmHg) pada pertengahan kehamilan. Nifedipin kapsul menurunkan tekanan darah lebih besar dibandingkan nifedipin tablet. Dosis kedua nifedipin dibutuhkan 2x lebih sering pada penggunaan nifedipin tablet ($P = 0.05$), namun lebih sedikit wanita yang mengalami episode hipotensi dengan tablet ($P = 0.001$). Gawat janin tidak banyak dijumpai pada penggunaan nifedipin kapsul ataupun tablet. Kesimpulannya nifedipin tablet walaupun onsetnya lebih lambat, namun sama efektif dengan kapsul untuk pengobatan cepat hipertensi berat.¹⁴

Kombinasi nifedipin dan magnesium sulfat menyebabkan hambatan neuromuskular atau hipotensi berat, hingga kematian maternal¹⁶ Nikardipin merupakan *calcium channel blocker* parenteral, yang mulai bekerja setelah 10 menit pemberian dan menurunkan tekanan darah dengan efektif dalam 20 menit (lama kerja 4 -6 jam). Efek samping pemberian nikardipin tersering yang dilaporkan adalah sakit kepala.¹⁶ Dibandingkan nifedipin, nikardipin bekerja lebih selektif pada pembuluh darah di miokardium, dengan efek samping takikardia yang lebih rendah. Laporan yang ada menunjukkan nikardipin memperbaiki aktivitas ventrikel kiri dan lebih jarang menyebabkan iskemia jantung¹⁶ Dosis awal nikardipin yang dianjurkan melalui infus yaitu 5 mg/jam, dan dapat dititrasi 2.5 mg/jam tiap 5 menit hingga maksimum 10 mg/jam atau hingga penurunan tekanan arterial rata –rata sebesar 25% tercapai. Kemudian dosis dapat dikurangi dan disesuaikan sesuai dengan respon.¹⁶

Efek penurunan tekanan darah pada hipertensi berat dan efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan nikardipin dan labetalol adalah sama, meskipun penggunaan nikardipin menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih besar bermakna¹⁴

Beta-blocker

Atenolol merupakan *beta-blocker* kardioselektif (bekerja pada reseptor P1 dibandingkan P2). Atenolol dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat, terutama pada digunakan untuk jangka waktu yang lama selama kehamilan atau diberikan pada trimester pertama, sehingga penggunaannya dibatasi pada keadaan pemberian anti hipertensi lainnya tidak efektif.¹⁶

Berdasarkan Cochrane database penggunaan *beta-blocker* oral mengurangi risiko hipertensi berat (RR 0.37; 95% CI 0.26-0.53; 11 studi; n = 1128 wanita) dan kebutuhan tambahan obat antihipertensi lainnya (RR 0.44; 95% CI 0.31-0.62; 7 studi; n = 856 wanita). *Beta-blocker* berhubungan dengan meningkatnya kejadian bayi kecil masa kehamilan (RR 1.36; 95% CI 1.02-1.82; 12 studi; n = 1346 wanita).¹⁴

Metildopa

Metildopa, agonis reseptor alfa yang bekerja di sistem saraf pusat, adalah obat antihipertensi yang paling sering digunakan untuk wanita hamil dengan hipertensi kronis. Digunakan sejak tahun 1960, metildopa mempunyai *safety margin* yang luas (paling aman). Walaupun metildopa bekerja terutama pada sistem saraf pusat, namun juga memiliki sedikit efek perifer yang akan menurunkan tonus simpatis dan tekanan darah arteri. Frekuensi nadi, *cardiac output*, dan aliran darah ginjal relatif tidak terpengaruh. Efek samping pada ibu antara lain letargi, mulut kering, mengantuk, depresi, hipertensi postural, anemia hemolitik dan *drug-induced hepatitis*."

Metildopa biasanya dimulai pada dosis 250-500 mg per oral 2 atau 3 kali sehari, dengan dosis maksimum 3 g per hari. Efek obat maksimal dicapai 4-6 jam setelah obat masuk dan menetap selama 10-12 jam sebelum diekskresikan lewat ginjal. Alternatif lain penggunaan metildopa adalah intra vena 250-500 mg tiap 6 jam sampai maksimum 1 g tiap 6 jam untuk krisis hipertensi. Metildopa dapat melalui plasenta pada jumlah tertentu dan disekresikan di ASI¹⁹

Kesimpulan:

1. Indikasi utama pemberian obat antihipertensi pada kehamilan adalah untuk keselamatan ibu dalam mencegah penyakit serebrovaskular.
2. Pemberian antihipertensi berhubungan dengan pertumbuhan janin terhambat sesuai dengan penurunan tekanan arteri rata – rata

Rekomendasi:

1. Antihipertensi direkomendasikan pada preeklampsia dengan hipertensi berat, atau tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg

Level evidence II, Rekomendasi A

2. Target penurunan tekanan darah adalah sistolik < 160 mmHg dan diastolik < 110 mmHg
3. Pemberian antihipertensi pilihan pertama adalah nifedipin oral *short acting*, hidralazine dan labetalol parenteral

Level evidence I, Rekomendasi A

4. Alternatif pemberian antihipertensi yang lain adalah nitogliserin, metildopa, labetalol

*Level evidence I, Rekomendasi B***D. Kortikosteroid pada Sindrom HELLP**

Sibai melakukan telaah terhadap beberapa uji acak yang membandingkan pemberian kortikosteroid dengan plasebo, dan didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 6. Uji acak kortikosteroid pada pasien sindrom HELLP

Peneliti	Deksametason (n)	Kontrol (n)	Hasil penelitian
Megann, dkk	12	13	Perbaikan kadar trombosit, SGPT, LDH
Megann, dkk	20	20	dan tekanan darah arteri rata – rata
Vigil-De	17	17	Perbaikan kadar trombosit
Yalsin, dkk	15	15	Perbaikan kadar trombosit, SGOT,
Isler, dkk	19	21	Perbaikan SGOT, LDH, tekanan darah arteri

Di bawah ini efek pemberian kortikosteroid yang terdapat di Cochrane Library.

Efek pada maternal**Kematian ibu**

Dari 4 studi (362 wanita) didapatkan hasil tidak ada perbedaan pada mortalitas maternal antara kelompok deksametason dan plasebo (RR 0,95; 95% CI 0,28 – 3,21).

Kematian perinatal/ neonatus

Dua penelitian (58 subjek) melaporkan tentang kematian perinatal/ neonatus. (Magann 1994; Van Runnard 2006). Tidak terdapat perbedaan yang jelas dalam hal kematian perinatal/ neonatus antara dua kelompok ketika pemberian kortikosteroid diberikan sebelum persalinan (RR 0,64, 95% CI 0,21 - 1,97).

Hematoma/ ruptur/ gagal hepar pada ibu

Dua penelitian (91 wanita) melaporkan kejadian hematoma/ruptur/gagal hepar pada kedua kelompok, dan tidak didapatkan perbedaan bermakna (RR 0,22;95% CI 0,03 – 1,83).

Edema paru

Tidak ada perbedaan dalam kejadian edema paru pada 3 penelitian (RR 0,77;95% CI 0,24 – 2,48).

Gagal ginjal

Dari telaah terhadap 3 penelitian (297 wanita) didapatkan hasil tidak ada perbedaan komplikasi gagal ginjal (RR 0,69;95%CI 0,39 – 1,22).

Eklampsia

Hanya satu penelitian (132 wanita) dengan pemberian kortikosteroid sebelum maupun sesudah persalinan yang menilai tentang kejadian eklampsia. Tidak ditemukan perbedaan pada 2 kelompok (RR 0,80;95% CI 0,34 – 1,90).

Seksio sesarea dan persalinan elektif (termasuk induksi persalinan)

Dari dua penelitian (46 wanita) tidak ada perbedaan jumlah seksio sesarea atau persalinan elektif (RR 1,01;95% CI 0,79 – 1,29).

Lama perawatan di Rumah Sakit atau kamar bersalin

Lima penelitian (354 wanita) menilai lama tinggal di Rumah Sakit atau kamar bersalin. Tidak terdapat perbedaan secara keseluruhan lama perawatan di rumah sakit atau kamar bersalin (*mean difference* (MD) -1.15, 95% CI - 2.77 to 0.46).

Kebutuhan dialisa

Satu penelitian menunjukkan tidak ada bukti perbedaan kebutuhan dialisis pada wanita yang mendapatkan kortikosteroid sebelum persalinan (RR 3,00, 95% CI 0,13- 70,83).

Solusio plasenta

Pada satu penelitian (31 wanita) menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok yang menerima kortikosteroid sebelum persalinan maupun yang tidak (RR 1,07, 95% CI 0,07 – 15,57).

Efek pada bayi

Sindrom gawat napas dengan/ tanpa ventilator

Tidak ada perbedaan antara dua kelompok dalam hal kejadian sindrom gawat napas pada dua penelitian (58 neonatus) (RR 0.95, 95% CI 0.45 - 2.03).

Perdarahan intraserebral

Dari dua penelitian (58 neonatus) didapatkan tidak ada perbedaan pada kedua kelompok (RR 2,31;95% CI 0,58 - 9,28).

Necrotizing enterocolitis

Pada satu penelitian (33 neonatus) menunjukkan tidak ada perbedaan antara kedua kelompok (RR 0,21;95% CI 0,01 – 4,10).

Usia kehamilan saat persalinan

Tidak ada perbedaan usia kehamilan saat persalinan pada 2 kelompok (Mean Difference -0.30, 95% CI -1,30 - 0,70).

Retinopathy of prematurity/retrolental fibroplasia

Pada satu penelitian (25 neonatus) menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara 2 kelompok (RR 0,36;95% CI 0,02 - 8,05).

Apgar Skor pada menit ke-5 kurang dari 7

Tidak ada perbedaan pada dua penelitian (58 neonatus) (RR 0,89;95% CI 0,27 - 2,95).

Perawatan di Rumah Sakit atau Unit Perawatan Intensif

Tidak ada perbedaan pada kedua kelompok (Mean Difference -3,80 (95% CI -19,60 – 12,00).

Pertumbuhan dan lingkaran kepala janin

Satu penelitian (33 janin) menilai efek jangka panjang dari pemberian kortikosteroid sebelum persalinan pada pertumbuhan dan perkembangan bayi pada usia 24 bulan. Tidak ada perbedaan ukuran lingkaran kepala kurang dari 2 SD (RR 5,00;95% CI 0,27 - 92,62).

Lama kebutuhan ventilasi mekanik

Tidak ada ditemukan perbedaan pada kedua kelompok (MD 0,80;95% CI -9,10 - 10,70).

Kadar trombosit

Terdapat perbedaan kadar trombosit pada wanita yang diberikan kortikosteroid dibandingkan yang tidak (plasebo atau tidak diberikan kortikosteroid) (MD 0,67;95% CI 0,24 – 1,10). Tidak ada perbedaan jumlah trombosit jika kortikosteroid diberikan setelah persalinan (SMD 0.47; 95%CI -0,21 – 1,16). Sebaliknya pada kelompok yang diberikan kortikosteroid sebelum persalinan, terdapat bukti efek pada jumlah trombosit (SMD 0,80;95% CI 0,25 – 1,35).

Penurunan tekanan darah diastolik atau tekanan darah arteri rata-rata (MAP)

Dua penelitian (56 wanita) menilai efek pemberian kortikosteroid sebelum persalinan pada tekanan darah. Magann 1994 dan Van Runnard 2006 melaporkan tidak ada perbedaan pada perubahan MAP (unit/jam) dan rata-rata tekanan darah diastolik (mmHg) diantara kedua kelompok (SMD -0.26;95% CI -0,79 - 0,27).

Perubahan produksi urin

Hanya terdapat satu penelitian (25 wanita) yang mengukur efek deksametason pada produksi urin pada wanita dengan sindroma HELLP. Magann 1994 menunjukkan perbedaan antara pasien yang diberikan deksametason dibandingkan kelompok kontrol dengan (MD 3.49;95% CI 1,83 - 5,15)

Deksametason vs Betametason

Tidak ada laporan mengenai morbiditas dan mortalitas ibu pada kedua kelompok. Dari kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan angka seksio sesarea (RR 0,79;95% CI 0,47 – 1,33), lama perawatan ibu di rumah sakit (MD -7.50;95% CI -24,29 - 9,29), usia kehamilan saat persalinan (MD

-0.60;95% CI -3,35 – 2,15).

Dari kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan pada morbiditas (RR 0,64;95% CI 0,27 – 1,48) dan mortalitas perinatal/neonatus (RR 0,95;95% CI 0,15 – 6,17), sindroma gawat napas (RR 0,55;95% CI 0,19 – 1,60), sepsis neonatorum atau infeksi (RR 4,78, 95%CI 0,24 - 94,12), skor apgar < 7 pada menit kelima (RR 0,95; 95% CI 0,22 – 4,21), lama perawatan di unit perawatan intensif atau rumah sakit (MD -5.40;95% CI -18,86 – 8,06), kebutuhan ventilator (RR 0,55, 95% CI 0,19 – 1,60).

Waktu perubahan jumlah trombosit

Terdapat perbedaan antara kelompok yang mendapatkan deksametason dan betametason dalam waktu perubahan jumlah trombosit. Deksametason lebih baik dibandingkan betametason walaupun terdapat heterogenitas yang tinggi pada hasil ini (76 wanita) (MD 6,02;95% CI 1,71 - 10,33).

Kesimpulan:

1. Pemberian kortikosteroid pada sindrom HELLP dapat memperbaiki kadar trombosit, SGOT, SGPT, LDH, tekanan darah arteri rata –rata dan produksi urin.
2. Pemberian kortikosteroid post partum tidak berpengaruh pada kadar trombosit.
3. Pemberian kortikosteroid tidak berpengaruh pada morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal/neonatal.
4. Deksametason lebih cepat meningkatkan kadar trombosit dibandingkan betametason

Rekomendasi:

1. Pemberian kortikosteroid sebagai terapi sindrom HELLP masih belum dapat direkomendasikan sampai didapatkan bukti yang nyata terjadinya penurunan morbiditas maternal

Level evidence III, Rekomendasi C

E. Kortikosteroid untuk Pematangan Paru

Di bawah ini merupakan hasil metaanalisis yang dilakukan Roberts dan Dalziel terhadap 21 RCT pemberian kortikosteroid pada persalinan preterm.²⁰

Kortikosteroid antenatal vs plasebo atau tanpa pengobatan

Luaran Maternal

Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kematian maternal (RR 0,98; 95% CI 0,06 – 15,5), korioamnionitis (RR 0,91; 95% CI 0,70 – 1,18) atau sepsis puerperal (RR 1,35; 95% CI 0,93 – 1,95), dan hipertensi (RR 1,00; 95% CI 0,36 – 2,76).²⁰

Luaran Janin atau Neonatus

Pemberian kortikosteroid antenatal berhubungan dengan penurunan kematian janin dan neonatal total (RR 0,77; 95%CI 0,67 – 0,89). Penurunan nyata lebih dijumpai pada kematian neonatal (RR 0,69;

95% CI 0,58 – 0,81). Kejadian sindrom gawat napas (*respiratory distress syndrome/RDS*) total juga dijumpai pada pemberian kortikosteroid (RR 0,66; 95% CI 0,59 – 0,73), RDS sedang hingga berat (RR 0,55; 95% CI 0,43 – 0,71), perdarahan serebroventrikular (RR 0,54; 95% CI 0,43 – 0,69) dan perdarahan serebrovaskular berat (RR 0,28; 95% CI 0,16 – 0,50), serta insiden *necrotizing enterocolitis* (RR 0,46; 95% CI 0,29 – 0,74), lebih sedikit bayi yang mengalami infeksi sistemik pada 48 jam pertama setelah lahir (RR 0,56; 95% CI 0,38 – 0,85), kebutuhan menggunakan ventilasi mekanik/*continuous positive airways support* (CPAP) (RR 0,69; 95% CI 0,53 – 0,90), berkurangnya lama penggunaan ventilasi mekanik/CPAP (MD -3,7 hari; 95% CI -5,51 - -0,21) serta kebutuhan surfaktan (RR 0,72; 95% CI 0,51 – 1,03).²⁰

Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara pemberian kortikosteroid dan kontrol pada penyakit paru kronik (RR 0,86; 95% CI 0,61 – 1,22) atau berat badan (MD -17,48 gram; 95% CI -62,08 – -27,13).²⁰

Luaran Bayi

Pemberian kortikosteroid berhubungan dengan penurunan kejadian keterlambatan perkembangan pada masa kanak-kanak (RR 0,49; 95% CI 0,24 – 1,00) dan *cerebral palsy* (RR 0,60; 95% CI 0,34 – 1,03).²⁰

Tidak ditemukan perbedaan bermakna kematian pada masa kanak – kanak (RR 0,68; 95% CI 0,36 – 1,27) atau keterlambatan perkembangan neurologis (RR 0,64; 95% CI 0,14 – 2,98).²⁰

Kortikosteroid antenatal vs plasebo atau tanpa pengobatan (berdasarkan usia kehamilan saat persalinan)

Kematian neonatal berkurang bermakna jika kortikosteroid diberikan pada bayi yang lahir sebelum 32 minggu (RR 0,59; 95% CI 0,43 – 0,80), sebelum 34 minggu (0,69; 95% CI 0,52 – 0,92) dan sebelum 36 minggu (RR 0,68; 95% CI 0,50 – 0,92), namun tidak bermakna apabila diberikan sebelum 28 minggu ((RR 0,79; 95% CI 0,56 – 1,12).²⁰

RDS berkurang bermakna jika kortikosteroid diberikan pada bayi yang lahir sebelum 30 minggu (RR 0,67; 95% CI 0,52 – 0,87), sebelum 32 minggu (RR 0,56; 95% CI 0,45 – 0,71), sebelum 34 minggu (RR 0,58; 95% CI 0,47 – 0,72) dan sebelum 36 minggu (RR 0,54; 95% CI 0,41 – 0,72), namun tidak bermakna apabila diberikan sebelum 28 minggu (RR 0,79; 95% CI 0,53 – 1,18).²⁰

Kortikosteroid antenatal vs plasebo atau tanpa pengobatan (berdasarkan interval waktu pemberian dan persalinan)

Kematian neonatal berkurang bermakna pada janin yang diberikan kortikosteroid lahir sebelum 24 jam setelah dosis pertama (RR 0,53; 95% CI 0,29 – 0,96) dan sebelum 48 jam (RR 0,49; 95% CI 0,30 – 0,81), namun tidak bermakna jika lahir setelah 7 hari dosis pertama (RR 1,45; 95% CI 0,75 – 2,80). RDS berkurang bermakna jika persalinan terjadi sebelum 48 jam (RR 0,63; 95% CI 0,43 – 0,93) dan antara 1-7 hari setelah dosis pertama (RR 0,46; 95% CI 0,35 – 0,60), namun tidak bermakna jika

persalinan terjadi sebelum 24 jam (RR 0,87; 95% CI 0,66 – 1,15) dan setelah 7 hari (RR 2,01; 95% CI 0,37 – 10,86).²⁰

Kortikosteroid antenatal vs plasebo atau tanpa pengobatan (berdasarkan ada tidaknya hipertensi dalam kehamilan)

Bayi yang lahir dari kehamilan dengan penyulit hipertensi, dan diberikan kortikosteroid, memiliki penurunan risiko bermakna kematian neonatal (RR 0,50; 95% CI 0,29 – 0,87), RDS (RR 0,50; 95% CI 0,35 – 0,72) dan perdarahan serebroventrikular (RR 0,38; 95% CI 0,17 – 0,87).²⁰

Kortikosteroid antenatal vs plasebo atau tanpa pengobatan (berdasarkan tipe kortikosteroid)

Baik deksametason maupun betametason menurunkan bermakna kematian janin dan neonatal, kematian neonatal, RDS dan perdarahan serebrovaskular. Pemberian betametason (RR 0,56; 95% CI 0,48 – 0,65) memberikan penurunan RDS yang lebih besar dibandingkan deksametason (RR 0,80; 95% CI 0,68 – 0,93).²⁰ Deksametason menurunkan risiko perdarahan intraventrikuler dibandingkan betametason (RR 0,44; 95% CI 0,21 – 0,92).²¹

Pemberian ulangan kortikosteroid

Dosis ulangan kortikosteroid dibandingkan plasebo/tanpa pengobatan

Pemberian kortikosteroid ulangan (jarak 1 minggu atau lebih) berhubungan dengan penurunan bermakna RDS (0,82; 95% CI 0,72 – 0,93), penyakit paru berat (RR 0,60; 95% CI 0,48 – 0,75), morbiditas berat pada janin (RR 0,79; 95% CI 0,67 – 0,93), dan korioamnionitis (RR 1,23; 95% CI 0,95 – 1,59) serta sepsis puerpuralis (RR 0,76; 95% CI 0,42 – 1,36).²²

Kesimpulan:

1. Pemberian kortikosteroid antenatal berhubungan dengan penurunan mortalitas janin dan neonatal, RDS, kebutuhan ventilasi mekanik/CPAP, kebutuhan surfaktan dan perdarahan serebrovaskular, *necrotizing enterocolitis* serta gangguan perkembangan neurologis.
2. Pemberian kortikosteroid tidak berhubungan dengan infeksi, sepsis puerpuralis dan hipertensi pada ibu.
3. Pemberian deksametason maupun betametason menurunkan bermakna kematian janin dan neonatal, kematian neonatal, RDS dan perdarahan serebrovaskular. Pemberian betametason memberikan penurunan RDS yang lebih besar dibandingkan deksametason..

Rekomendasi:

1. Kortikosteroid diberikan pada usia kehamilan \leq 34 minggu untuk menurunkan risiko RDS dan mortalitas janin serta neonatal

Level evidence Ia, Rekomendasi A

DAFTAR PUSTAKA

1. Baha M. Sibai JRB. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:514e.-e9.
2. Churchill D DL. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia before term (Review). *Cochrane database.* 2010:1-19.
3. Antonio E. Frias MAB. Post Magpie: how should we be managing severe preeclampsia? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:489 - 95.
4. Task Force on Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologist. *Hypertension in Pregnancy.* Washington: ACOG. 2013
5. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group, Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics Gynecology Canada.* 2014: 36(5); 416-438
6. Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2005;19(1):57-74.
7. Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2005;48 478-88.
8. Witlin AG SB. Magnesium sulphate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1998;92(5):883-9.
9. Group TMtC. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2002;359(1877-90).
10. Duley L H-SD, Walker GJA, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2010(12).
11. RCOG. *The management of severe preeclampsia/eclampsia.* 2006.
12. Duley L GIA, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2010(11).
13. Duley L H-SD, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2010(10).
14. Montan S. Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:111-5.
15. LA Magee MO, P von Dadelszen. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ.* 1999;318:1332-6.
16. Alex C. Vidaeff, Mary A. Carroll SMR. Acute hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33:S307-S12.
17. Meyerson Park UCB. Management of preeclampsia. *Hospital Physician.* 2007:25-32.
18. Magee LA. Antihypertensives. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.*

2001;15:827-45.

- 19.P. SCOTT BARRILLEAUX JNM. Hypertension therapy during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2002;45:22-34.
- 20.D Robert, S Dalziel. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (review). *Cochrane database of systematic review*. 2006(3).
- 21.FC Brownfoot, CA Crowther, P Middleton. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (review). *Cochrane database of systematic review*. 2008(4).
- 22.CA Crowther, JE Harding. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease (Review). *Cochrane database of systematic review*. 2007(4).

BAB VI KOMPLIKASI

Hipertensi gestasional dan preklampsia/eklampsia berhubungan dengan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular pada masa yang akan datang.¹ Pada tahun 1995, Nissel mendapatkan riwayat kehamilan dengan komplikasi hipertensi dibandingkan dengan kelompok kontrol, berhubungan dengan risiko hipertensi kronik 7 tahun setelahnya.² Penelitian yang dilakukan oleh Jose, dkk menunjukkan kejadian hipertensi 10 tahun setelahnya terdapat pada 43,1% wanita dengan riwayat preklampsia dibandingkan 17,2% pada kelompok kontrol (OR 3,32; 95% CI 2,26 – 4,87).

Shammas dan Maayah menemukan mikroalbuminuria yang nyata dan risiko penyakit kardiovaskular pada 23 % wanita dengan preklampsia dibandingkan 3% pada wanita dengan tekanan darah normal selama kehamilan.² Irgens, dkk melakukan studi kohort retrospektif pada 626.272 kelahiran hidup di Norway antara tahun 1967 – 1992. Dari studi tersebut didapatkan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular pada wanita dengan preklampsia 8,12 x lebih tinggi dibandingkan kontrol (wanita tanpa riwayat preklampsia).²

Brenda, dkk melakukan penelitian kohort retrospektif dengan jumlah total subjek 3593, yang terdiri dari 1197 kontrol, 1197 hipertensi gestasional dan 1199 preklampsia/eklampsia. Dibandingkan kelompok kontrol, kelompok dengan hipertensi gestasional menunjukkan risiko hipertensi yang lebih besar (OR 2,67; 95% CI 1,74 – 3,51, $p < 0,001$). Pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kejadian stroke (OR 2,23; 95% CI 0,59 – 9,98), angina (OR 1,11; 95% CI 0,58 – 1,81), infark miokard (OR 0,74; 95% CI 0,32 – 1,63), trombosis vena dalam (*Deep vein thrombosis*) (OR 0,74; 95% CI 0,35 – 1,20) dan penyakit ginjal (OR 0,85; 95% CI 0,22 – 1,82). Pada kelompok preklampsia/eklampsia juga menunjukkan perbedaan kejadian hipertensi apabila dibandingkan kontrol (OR 3,02; 95% CI 2,82 – 5,61, $p < 0,001$). Namun, pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kejadian stroke (OR 3,39; 95% CI 0,95 – 12,2), angina (1,59; 95% CI 0,95 – 2,73), infark miokard (0,74; 95% CI 0,35 – 1,63), DVT (OR 0,78; 95% CI 0,42 – 1,34), dan penyakit ginjal (OR 2,17; 95% CI 1,01-5,65). Kematian akibat sebab apapun (*incident rate ratio* 1,13; 95% CI 0,84 – 1,65) atau akibat penyakit jantung iskemik (IRR 1,98; 95% CI 0,90 – 4,21) pada kedua kelompok juga ditemukan tidak ada perbedaan bermakna. Hal yang berbeda didapatkan pada kematian yang disebabkan oleh penyakit serebrovaskular ditemukan perbedaan pada kedua kelompok (IRR 2,44; 95% CI 1,04 – 12,4).¹

Leanne, dkk melakukan telaah sistematik dan meta-analisis sejumlah penelitian yang menilai luaran jangka panjang pasca preklampsia. Dari telaah dan sistematik tersebut didapatkan hasil wanita dengan riwayat preklampsia memiliki risiko relatif menderita hipertensi sebesar 3,70 (95% CI 2,70 – 5,05) dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat preklampsia. Dua penelitian (2106 wanita)

meneliti hubungan hipertensi dalam kehamilan dan hipertensi di masa depan; 454 wanita yang menderita hipertensi dalam kehamilan, 300 kejadian hipertensi terjadi dalam waktu 10,8 tahun. Risiko relatif insiden hipertensi pada wanita dengan hipertensi dalam kehamilan adalah 3,39 (95% CI 0,82 – 13,92; p=0,0006). Risiko kardiovaskular meningkat sebesar 1,66 (95% CI 0,62 – 4,41). Delapan penelitian menganalisis kejadian penyakit jantung iskemik; Risiko relatif penyakit jantung iskemik pada wanita dengan riwayat preeklampsia 2x lebih besar dibandingkan wanita tanpa riwayat preeklampsia (RR 2,16; 95% CI 1,86 – 2,52). Risiko ini tidak berbeda pada primipara (RR 1,89; 95% CI 1,40 – 2,55) ataupun wanita yang menderita preeklampsia pada tiap kehamilannya (RR 2,23; 95% CI 1,21 – 4,09). Preeklampsia sebelum usia kehamilan 37 minggu juga meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik hampir 8x (RR 7,71; 95% CI 4,40 – 13,52), dan wanita dengan preeklampsia berat memiliki risiko yang lebih tinggi (RR 2,86; 95% CI 2,25 – 3,65) dibandingkan preeklampsia ringan (RR 1,92; 95% CI 1,65 – 2,24).³

Dari metaanalisis 4 penelitian menunjukkan wanita dengan preeklampsia memiliki risiko stroke sebesar 1,81 (95% CI 1,45 – 2,27) dan DVT (RR 1,19; 95% CI 1,37 – 2,33) dibandingkan kontrol.³

Empat penelitian menunjukkan risiko relatif menderita kanker payudara pada wanita dengan riwayat preeklampsia adalah 1,04 (95% CI 0,78 – 1,39), sedangkan kejadian kanker lain adalah 0,96 (95% CI 0,73 – 1,27), namun hal ini tidak berbeda bermakna.³

Dari empat penelitian menunjukkan wanita dengan preeklampsia memiliki peningkatan risiko kematian oleh sebab apapun dibandingkan kontrol (RR 1,49; 95% CI 1,05 – 2,14; p<1,00001), dimana preeklampsia < 37 minggu memiliki risiko relatif yang lebih tinggi 2,71 (95% CI 1,99 – 3,68).³

Kesimpulan:

1. Wanita dengan riwayat preeklampsia memiliki risiko penyakit kardiovaskular, 4x peningkatan risiko hipertensi dan 2x risiko penyakit jantung iskemik, stroke dan DVT di masa yang akan datang.
2. Risiko kematian pada wanita dengan riwayat preeklampsia lebih tinggi, termasuk yang disebabkan oleh penyakit serebrovaskular.

Level of evidence I a

Daftar Pustaka

1. Brenda J Wilson MSW, Gordon J Prescott, Sarah Sunderland, Doris M Campbell, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *bmjcom*. 2003;326(845).
2. Marielle G. Van Pampus JGA. Long term outcomes after preeclampsia. *Clin Obstet and Gynecol*. 2005;48(2):489-94.
3. Leanne Bellamy JPC, Aroon D Hingorani, David J Williams. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *bmjcom*.