

GESTOSIS, EPH

EPH GESTOSIS DALAM PERSPEKTIV

KKU
KK
618.75
Ang
E

Oleh :

dr. MUH. DIKMAN ANGSAR

Lab/UPF Obstetri & Ginekologi
Fak. Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo

EPH GESTOSIS DALAM PERSPEKTIV

PENDAHULUAN.

Hipertensi dalam kehamilan (EPH Gestosis) merupakan penyulit kehamilan yang sudah cukup tua untuk dikenal. Data tertua tentang Eclampsia ditemukan pada Kahun Papyrus, 2000 tahun sebelum Masehi. Dalam Papyrus tersebut tertulis kata-kata : " Seorang wanita hamil dapat dicegah mengigit lidahnya dengan meletakkan potongan kayu diantara kedua rahangnya ". Setelah sekian puluh abad berlalu, Hipertensi dalam kehamilan masih tetap juga dijumpai, dalam bentuknya yang sama, dengan masalah yang sama, dan dengan etiologi yang tetap belum jelas.

Dalam hubungannya dengan mencari faktor etiologi Hipertensi dalam kehamilan dikaitkan dengan pengamatan klinik, maka Gant telah menyusun hipotesis kaitan tersebut. Lihat Tabel 1.

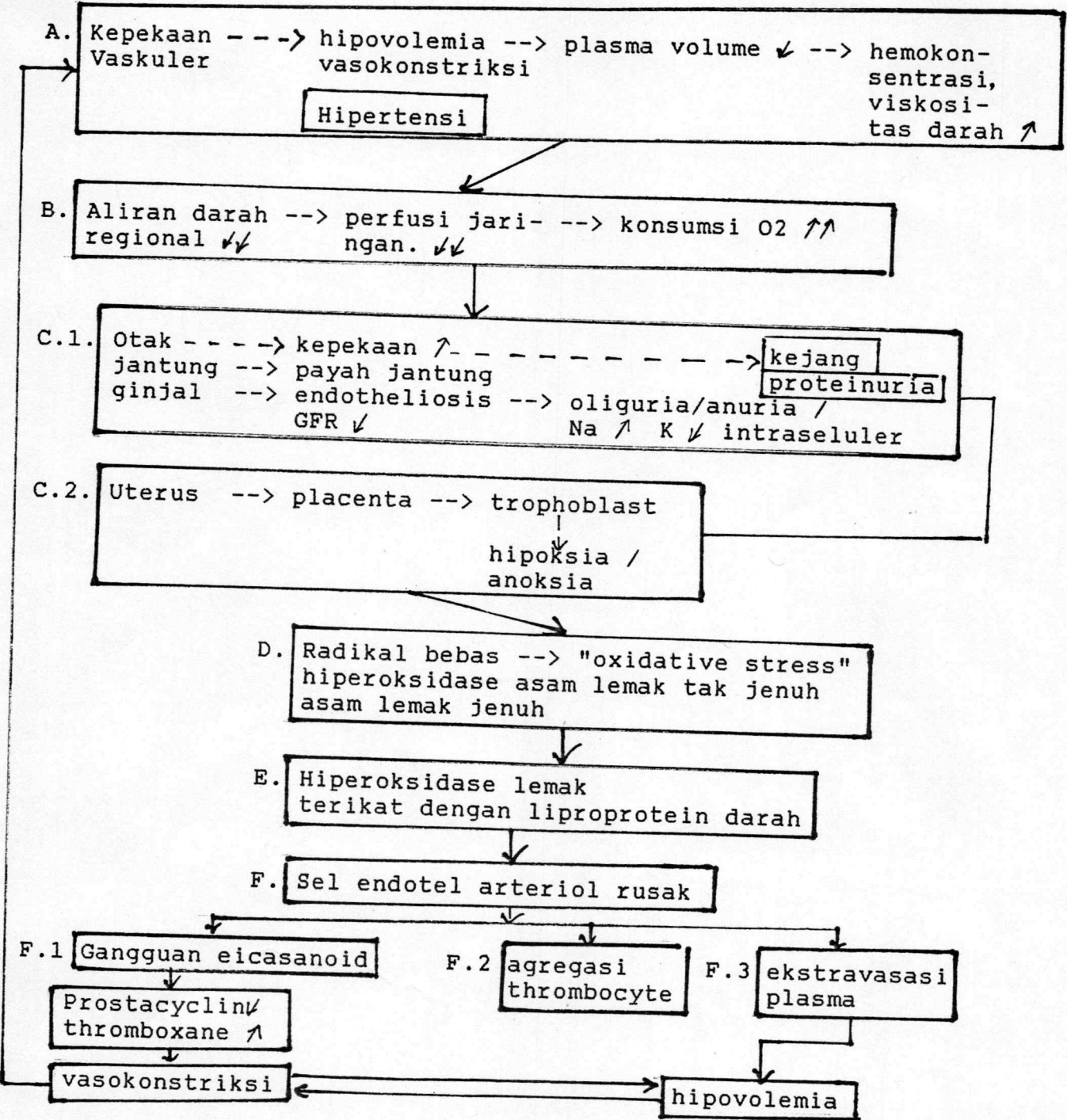
Tabel 1 Hubungan pengamatan klinik pada Preeclampsia-Eclampsia dengan kemungkinan etiologi (Gant-1980)

| Pengamatan klinik | Inplikasi etiologik |
|---|--|
| -Terjadi terutama pada Primigravida | Faktor immunologik ? |
| -Dilaporkan terjadinya pada kehamilan abdominal | Bukan faktor uterus |
| -Terjadi pada kehamilan tanpa janin (misal: mola) | Bukan faktor janin, tetapi trophoblast penting. |
| -Frekuensi meningkat dengan bertambahnya trophoblast (misal: mola, gemelli, dsb) | Adanya ekkses trophoblast ("hyperplacentalosis"), Faktor immunologik ? |
| -Sembuh dengan lahirnya placenta | Trophoblast diperlukan |
| -Insidens meningkat pada penyakit vaskuler kronik (hipertensi esential, diabetes) | Tidak jelas Mungkin ischemia utero placenta. |
| -Predisposisi familial | Faktor genetik ? |
| -Terjadinya hanya pada manusia. | Faktor hormonal ? |

Dengan analisis hipotetik yang dibuat oleh Gant pada tahun 1980, tampaknya hal tersebut tetap relevan untuk dipakai sebagai dasar dalam mempelajari "misteri" Hipertensi dalam kehamilan ini.

PATHOGENESIS.

Meskipun etiologik hipertensi dalam kehamilan belum diketahui, namun patogenesis dasar sudah diketahui. Dibawah ini penulis mencoba menyederhanakan pola patogenesis Hipertensi dalam kehamilan, berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilaporkan dalam kepustakaan. Lihat skema 1.



Skema 1. Patogenesis Hipertensi dalam kehamilan.

Beberapa ciri HDK.

1. Vasospasme atau vasokonstriksi adalah merupakan dasar dari patogenesis Hipertensi dalam kehamilan. Vasokonstriksi menimbulkan peningkatan tahanan perifer, dan menimbulkan hipertensi.
 Dalam beberapa keadaan cardiac output tidak diadaptasikan dengan adanya hipertensi, sehingga sering cardiac output menurun, dan tidak tampak adanya hipertensi. Keadaan ini sering disebut sebagai "normotensive preeclampsia".
2. Adanya vasospasme menimbulkan pula hipoxia pada endothel setempat, terjadi kerusakan endothel, kebocoran arteriole, disertai perdarahan-perdarahan mikro pada tempat-tempat kerusakan endothel tersebut.
3. Pada hamil normal, terjadi refrakter terhadap rangsangan Angiotensin II maupun catecholamine, tetapi pada Hipertensi dalam kehamilan, tubuh menjadi sangat peka terhadap Angiotensin II maupun hormon vasoaktif. Kepekaan ini sudah terjadi 4-6 minggu sebelum timbulnya hipertensi. Keadaan ini disebabkan terganggunya keseimbangan antara kadar prostacyclin dengan thromboxane pada endothel arteriole.
 Pada Hipertensi dalam kehamilan kadar thromboxane lebih tinggi dari kadar prostacycline. Thromboxane mempunyai khasiat vasokonstriksi dan merangsang agregasi thrombocyte.

Perubahan kardiovaskuler.

1. Hasil penelitian secara invasiv pada sistem kardiovaskuler didapatkan, bahwa :
 1. kontraktilitas miokardium tidak terganggu.
 2. peningkatan afterload.
 3. cardiac output berbanding terbalik dengan tahanan vaskuler.
 4. obat-obat yang menurunkan tahanan vaskuler akan meningkatkan cardiac output.
 5. ventricular preload, umumnya normal atau rendah.
2. Hypovolemia terjadi pada preeclampsia dan eclampsia setelah terjadi vasospasme.
 Vasospasme merupakan kompensasi hypovolemia untuk menghindari ketidak keseimbangan antara ruang vaskuler dengan cairan intravaskuler.
3. Hemokonsentrasi terjadi akibat hypovolemia, dan berlangsung terus sampai beberapa jam dan beberapa hari setelah selesainya persalinan.
 Beberapa jam setelah persalinan, sistem vaskuler melebar (dilatasi), cairan darah meningkat, dan hematokrit menurun.

Perubahan hematologik.

1. Thrombocytopenia merupakan perubahan yang sering terjadi pada preeclampsia dan eclampsia.
2. Fibrin degradation product dalam serum meningkat. Kadar fibrinogen plasma tidak banyak berbeda dengan kehamilan normal, kecuali terjadi solutio placentae.
3. Antithrombin III menurun dan fibronectin meningkat. Keadaan ini berkaitan dengan kerusakan endothel arteriole. Thrombocytopenia yang cukup berat, sampai dibawah 100 000/ml, akan berlangsung terus yang dapat menimbulkan perdarahan-perdarahan pada otak maupun subscapuler hepar. Sebab-sebab terjadinya thrombocytopenia belum jelas. Kemungkinan adalah terjadinya pengumpulan thrombocyte pada tempat kerusakan endothel atau suatu reaksi imunologik. Belum terbukti bahwa ibu yang mengalami preeclampsia atau eclampsia dengan thrombocytopenia berat akan melahirkan janin dengan thrombocytopenia.

Perubahan pada ginjal.

1. Penurunan perfusi/ginjal dan filtrasi glomeruli dengan akibat peningkatan kadar kreatinin plasma dan asam urat. Peningkatan kadar kreatinin plasma dan asam urat merupakan gejala akhir preeclampsia. Seringkali ditemukan kadar kreatinin plasma yang sangat tinggi yaitu, 2-3 kali kadar normal wanita tidak hamil. Keadaan ini umumnya bukan akibat gangguan perfusi ginjal, tetapi memang sudah terjadi gangguan intinsik ginjal. Sering pula dijumpai acute tubular atau cortical necrosis.
2. Proteinuria merupakan gejala pada fase akhir preeclampsia, sehingga seringkali pada beberapa penderita preeclampsia sampai saat persalinan, proteinuria tidak dijumpai. Proteinuria jenis ini disebut sebagai "proteinuria nonselective", karena protein dengan molekul besar, misal : transferin dan beberapa globulin terbawa keluar dalam urine. Proteinuria akan berakhir 1 minggu setelah persalinan atau setelah terjadi normotensiv.
3. Pemeriksaan dengan elektron mikroskop menunjukkan, adanya edema pada sel-sel intraglomerular, khususnya sel-sel endothel dan sel-sel mesengial. Perubahan ini diikuti dengan deposit ptotein dibawah sel-sel endothelial. Keadaan ini disebut sebagai : "glomerular capillary endotheliosis".

Perubahan pada hepar.

1. Terjadi peningkatan hasil uji fungsi hepar.
2. Kerusakan yang sering terjadi ialah nekrosis hemorrhagik periportal.

Perdarahan pada tempat ini dapat meluas sampai dibawah kapsul hepar, membentuk hematoma subscapuler. Kerusakan pada hepar merupakan hal yang sangat berbahaya, apalagi bila disertai kerusakan organ-organ lain, terutama ginjal dan otak yang diikuti dengan thrombocytopenia dan hemolysis.

Perubahan pada otak.

1. Perubahan pada otak, penderita eclampsia, hanya diselidiki postmortem, yaitu berupa : hyperemia, anemia fokal, thrombosis dan perdarahan.
2. Aliran darah ke otak, konsumsi oksigen dan tahanan vaskuler tidak mengalami perubahan. Namun ada yang melaporkan, bahwa konsumsi oksigen otak menurun 20% meskipun aliran darah keotak tetap normal. Keadaan ini dinamakan : "histotoxic hypoxia". Dengan CT Scan terlihat gambar otak yang normal, tetapi dengan alat yang lebih canggih didapatkan 50% mengalami kelainan gambaran otak.
3. Meskipun gangguan visus sering terjadi pada preeclampsia, namun jarang terjadi kebutaan.
4. Preeclampsia/eclampsia yang disertai amaurosis pada CT Scan akan tampak gambaran hipodensitas lobus occipitalis. Kelainan ini dapat sembuh dalam waktu 1 minggu.
5. Retinal detachment dapat mengganggu visus, dan umumnya unilateral. Kesembuhan akan berlangsung dalam waktu seminggu.

Perfusi uteroplacentantal.

1. Gangguan perfusi placenta adalah akibat vasospasme dan kerusakan arteri spiralis.
Hal ini dapat dibuktikan dengan : penelitian
 - a. clearance Natrium yang disuntikkan kedalam ruang intervillous menurun 2-3 kalinya dibanding kehamilan normal.
 - b. clearance dehydro-isoandro-sterone sulfat yang dirubah dalam placenta menjadi Estradiol-17 B, menurun.
 - c. dengan untrasonography Doppler dapat dibandingkan bentuk gelombang sistolik dan distolik. Dasar pemeriksaan ini ialah mengukur kecepatan aliran darah kedalam pembuluh darah uterus, yang terlihat dalam gambaran-gambaran gelombang kecepatan pada Doppler.
Dalam keadaan normal, placenta mempunyai tahanan arterial yang rendah, dan aliran darah akan tetap mengalir meskipun pada fase diastolik. Dengan meningkatnya tahanan vaskuler di placenta, maka aliran darah pada fase diastolik menurun, (diastolik velocity menurun) dibanding fase sistolik. Dengan melihat perbedaan ini dapat diketahui bahwa terjadi penurunan aliran darah kedalam placenta.

Tabel 2. Ringkasan perubahan sistem maternal pada Hipertensi dalam kehamilan. (Wallenburg-1989)

| | |
|------------------------------|---|
| Sistem vaskuler | : Peningkatan kepekaan terhadap Angotensin II. Hipertensi Peningkatan tahanan perifer Plasma volume menurun (hipovolemia) Penurunan cardiac output Hemolysis |
| Sistem renal | : Penurunan clearance uric acid Penurunan aliran darah ginjal Penurunan fungsi glomerulus Endotheliosis pada kapiler glomerulus |
| Sistem hepatic | : Peningkatan enzim hepar |
| Sistem coagulasi thrombocyte | : Jumlah thrombocyte menurun Penurunan "life span" thrombocyte. Penurunan anti thrombin III Peningkatan faktor VIII |

PATOGENESIS HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN : SEBAGAI DASAR PENCEGAHAN DIAGNOSIS DINI, DAN TERAPI.

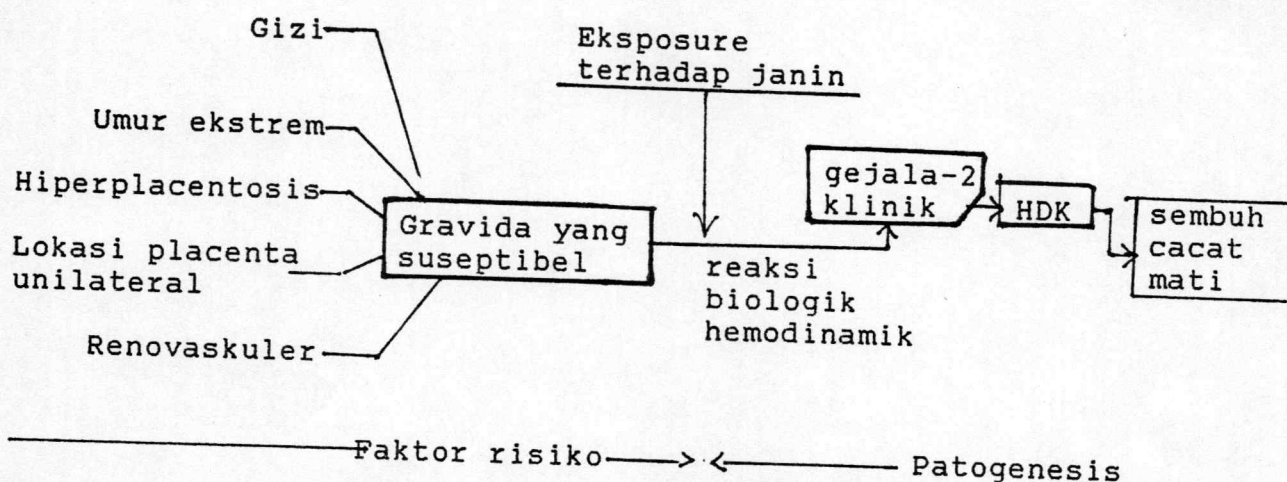
PENCEGAHAN.

Pencegahan ialah : semua kegiatan yang ditujukan untuk menghindari terjadinya sesuatu (dalam hal ini penyakit)
Pencegahan dapat dibagi menjadi 3 tahapan yaitu :

1. Pencegahan Primer : menghindari terjadinya penyakit, dengan menghilangkan faktor risiko.
2. Pencegahan sekunder : mendeteksi dini adanya kelainan yang belum memberi gejala-gejala klinik, namun sudah terjadi proses biologik. Terapi dini pada fase ini dapat mencegah berkembangnya dan memberatnya penyakit tersebut.
3. Pencegahan tertier : melakukan kegiatan klinik pada penyakit yang sudah disertai gejala klinik untuk menyembuhkan penyakit tersebut.

Pencegahan primer :

Terjadinya Hipertensi dalam kehamilan, ialah akibat seorang wanita hamil terpapar terhadap janin. Janin merupakan "exposure" terhadap wanita hamil tersebut. Meskipun adanya exposure janin pada wanita hamil tersebut, namun tidak semua wanita hamil akan mengalami Hipertensi dalam kehamilan, tetapi hanya wanita hamil dengan risiko tertentu yang akan mengalami Hipertensi dalam kehamilan. Lihat skema 2.



Skema 2. Terjadinya Hipertensi dalam kehamilan.

Dengan memperhatikan skema 2 diatas, maka pencegahan primer Hipertensi dalam kehamilan, ialah menghilangkan exposure yang berarti menghilangkan atau mencegah kehamilan. Suatu hal yang tidak mungkin.

Pencegahan primer dapat juga dilakukan dengan menghilangkan faktor-faktor risiko. Faktor-faktor risiko yang inberent (berada dalam proses kehamilan) tentu tidak mungkin dihilangkan, namun beberapa faktor risiko yang berada diluar proses kehamilan (misal gizi), mungkin dapat diintervensi untuk pencegahan. Kesimpulannya ialah Pencegahan primer pada Hipertensi dalam kehamilan sulit dilakukan.

Pencegahan sekunder :

Untuk melakukan pencegahan sekunder, haruslah diketahui patogenesis penyakit. Dengan mengetahui patogenesis penyakit dapat diketahui mulainya terjadi perubahan-perubahan biologik, struktural, maupun fisiologik secara dini, yang belum memberi gejala-gejala klinik. Pada fase ini bila dilakukan uji yang tepat, maka diagnosis dini dapat ditegakkan. Diagnosis dini ini dapat dilakukan pada waktu pemeriksaan pranatal.

Pencegahan sekunder pada Hipertensi dalam kehamilan berarti, tidak akan menghilangkan penyakitnya, namun mencegah agar tidak terjadi penyulit yang lebih berat. Bila dapat dideteksi adanya tanda-tanda secara dini kemungkinan wanita hamil akan menjadi preeclampsia, maka tindakan pencegahan berarti mengusahakan agar wanita hamil tersebut tidak menjadi preeclampsia berat atau eclampsia.

Pada periode asimtomatik ini, maka pencegahan sekunder berarti melakukan diagnosis dini dan terapi dini.

Diagnosis dini hanya dapat ditegakkan, bila :

- a. diketahui patogenesis penyakit.
- b. ada uji biokimiawi ataupun uji klinik yang dapat mendeteksi secara dini.

Dengan melihat patogenesis Hipertensi dalam kehamilan yang sudah disederhanakan, (lihat Skema 1), maka dapat ditentukan beberapa "Titik kritik" dimana diagnosis dini dapat ditegakkan, dan mungkin dapat dipakai untuk memulai terapi dini.

TITIK KRITIK UNTUK DIAGNOSIS DINI DAN TERAPI DINI PADA HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN.

TITIK KRITIK I.

Titik kritik I ialah pada kotak A dan B (lihat skema 1). Pada fase dalam kotak A dan B tersebut, ditemukan kelainan-kelainan fisiologik dan biokimiawi yang belum memberi gejala klinik pada gravida yang akan menjadi Preeclampsia. Untuk dapat mendeteksi sedini mungkin kelainan-kelainan tersebut perlu uji kimiawi maupun uji fisiologik yang tepat, kemudian baru dilakukan terapi dini.

Deteksi dini pada titik kritik I.

Peningkatan kepekaan vaskuler.

Banyak cara yang telah ditemukan untuk menentukan kepekaan vaskuler secara dini. Suatu uji yang baik harus : sensitip, spesifik dan mempunyai predictive value yang tinggi. Dibawah ini akan diketengahkan beberapa uji yang pernah dipakai untuk mendeteksi secara dini adanya kepekaan vaskuler.

1. Cold Pressor test (Hines; Brown; 1933)
2. Flicker Fusion test (Krasno dan Ivy; 1960)
3. Isometric exercise test (Degani 1985)
4. Roll-over test (Supin pressor test) (Gant 1974)
5. Infuse Catetholamine (Raab et al 1956; Zuspan et al 1964)
6. Infuse vasopressin (Dieckmann dan Michel 1937; Scholaert dan Lambillon 1937) dan lain-lain.

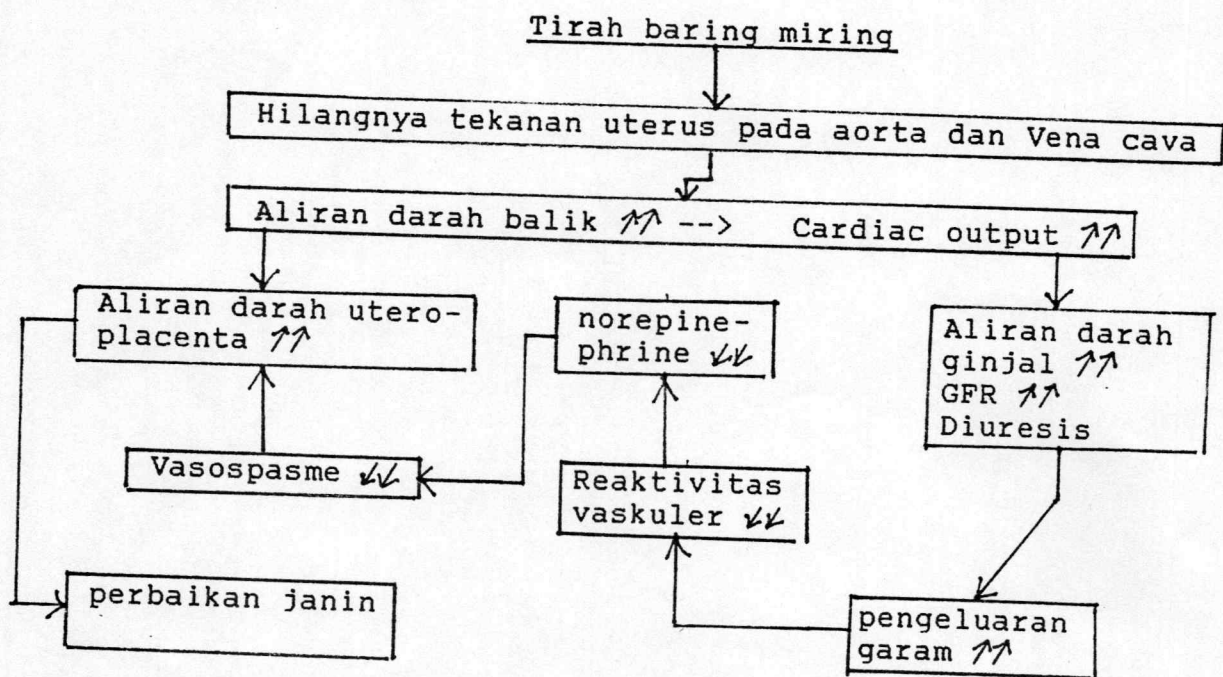
Terapi dini pada Titik Kritik I.

Terapi dini pada titik kritik I ialah terapi dini pada kelainan yang dijumpai berupa : peningkatan kepekaan vaskuler, hipovolemia, hemokonsentrasi, dan peningkatan viskositas darah. Tanda-tanda kelainan ini merupakan satu rangkaian peristiwa, sehingga satu jenis terapi dapat memperbaiki atau menghilangkan kelainan-kelainan tersebut.

1. Hipovolemia -----> hipervolemia (normovolemia)

1.1. Tirah baring kesatu sisi.

Dasar fisiologi dari tirah baring miring ialah, bahwa dengan posisi tersebut maka desakan uterus pada aorta dan vena cava akan berkurang, sehingga aliran darah balik ke jantung akan meningkat. Lihat Skema 3.

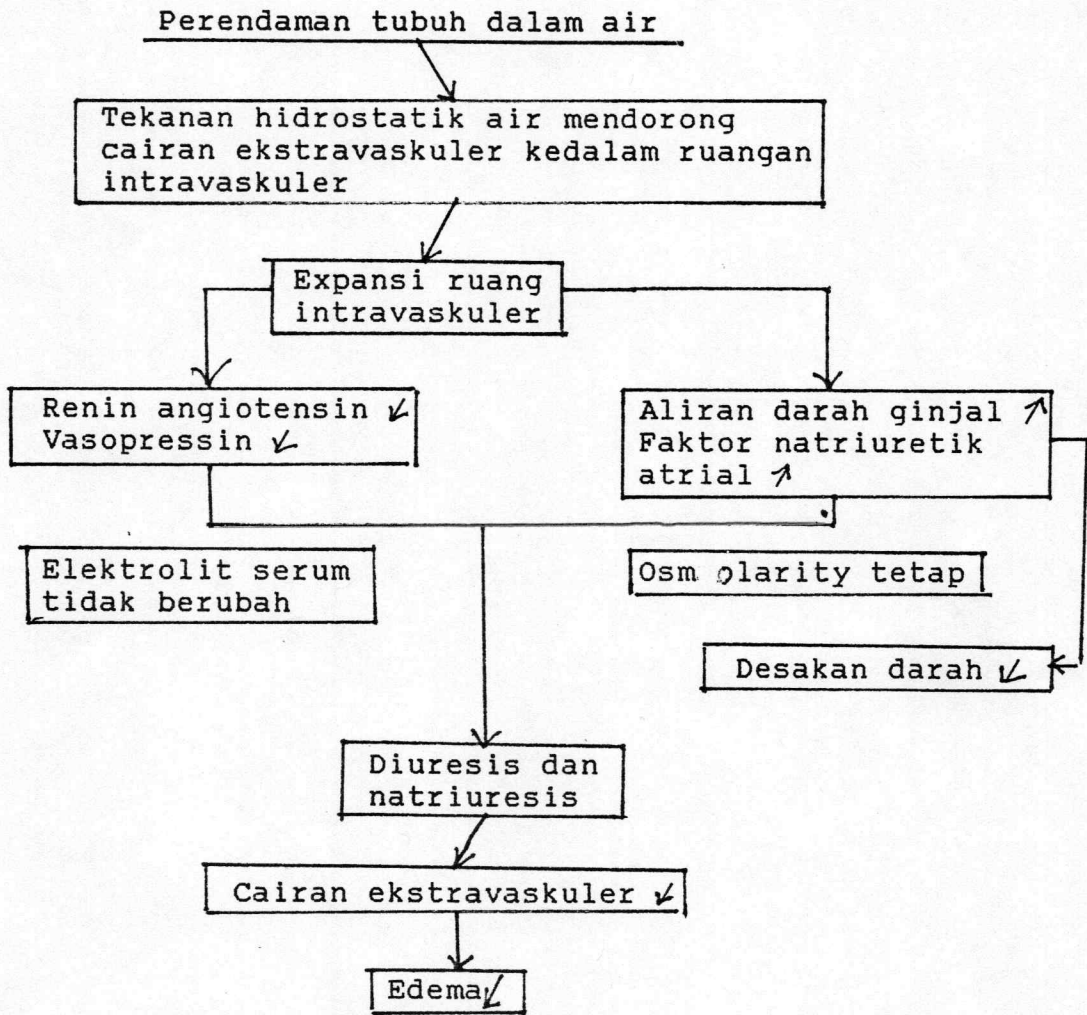


Skema 3. Hemodinamik pada tirah baring miring.

1.2. Merendam tubuh didalam air.

Untuk menghilangkan edema, atau meningkatkan volume intravaskuler dan menurunkan cairan ekstra vaskuler, selain dengan tirah baring miring dapat dilakukan dengan metode perendaman dalam air.

Perendaman dapat dilakukan dengan cara duduk dalam bak mandi dengan kedua tungkai lurus kedepan. Air diisi setinggi pinggang dengan suhu 32 lebih kurang 0,5 C dan perendaman badan dilakukan selama 1 jam. Perendaman badan dapat juga dilakukan dengan tangki khusus, dimana Ibu harus duduk sambil tungkai tergantung kebawah, dan air diisi sampai pundak, dengan suhu dan waktu perendaman yang sama. Cara ini menghasilkan diureseis dan penurunan desakan darah yang jauh lebih besar dibanding dengan istirahat tirah baring. Perendaman badan sampai pundak lebih efektif hasilnya dibanding perendaman sampai pinggang saja. Lihat Skema 4.

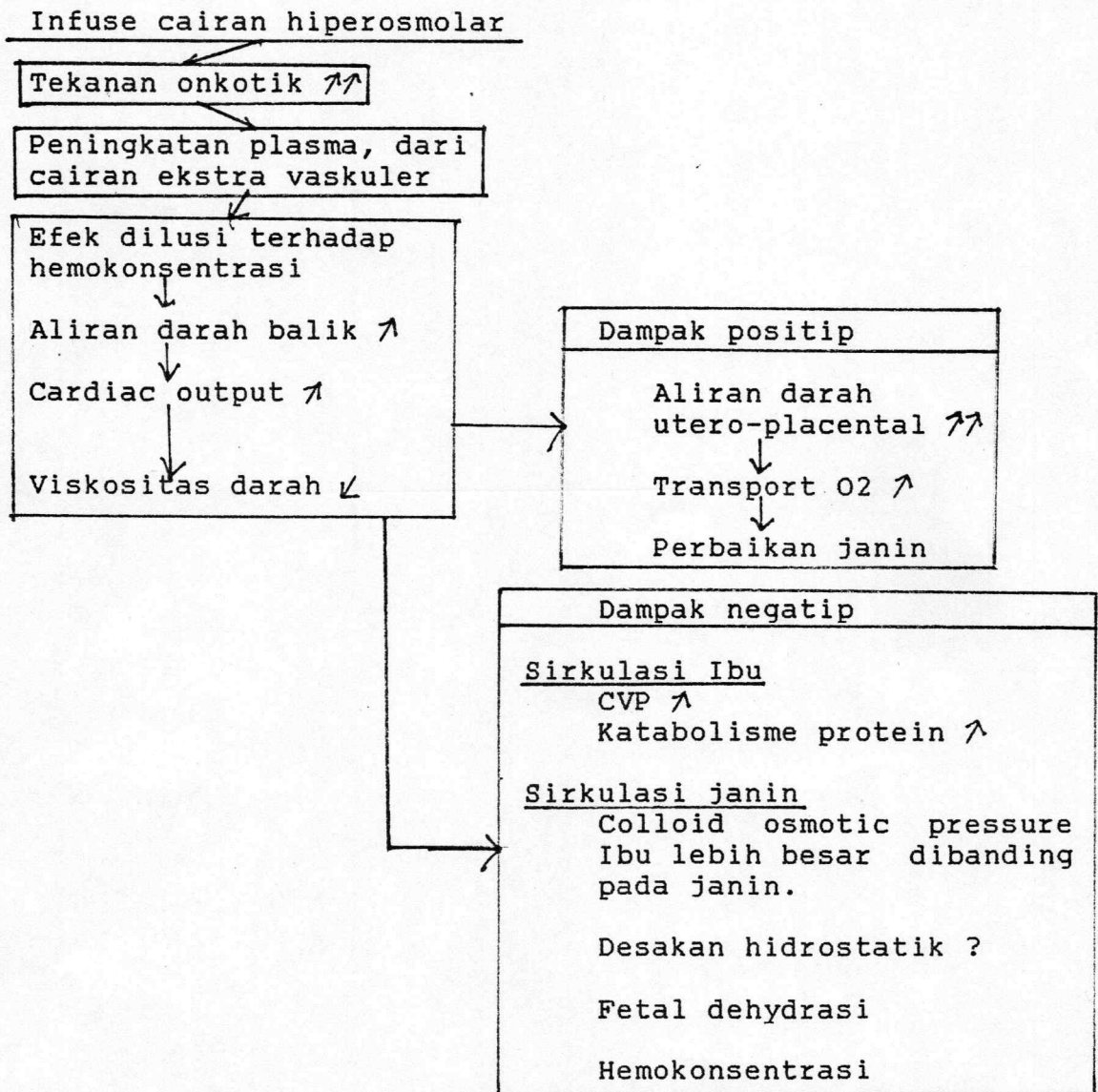


Skema 4. Perubahan hemodinamik ketika dilakukan perendaman badan.

1.3. Oncotic-osmotic therapy.

Pengobatan yang dipakai ialah pemberian cairan hyperosmolar, dengan molekul rendah. Pemberian cairan hyperosmolar ini akan menarik cairan extra vaskuler masuk ke dalam rongga intravaskuler, sehingga hypovolemia dapat diperbaiki; Jadi pengobatan dengan pendekatan semacam ini bukanlah hipertensinya yang menjadi pertimbangan utama, tetapi bagaimana perfusi jaringan dapat kembali diperbaiki.

Pengobatan semacam ini disebut sebagai O - O therapy (Oncotic-Osmotic therapy) atau disebut juga "hemodynamic adjusted therapy".



Skema 5. Hemodinamik pada pemberian O - O therapy.

2. Vasokonstriksi pembuluh darah --> vasodilatasi.

Pemberian antihipertensi pada kehamilan preterm tidak dianjurkan, karena pemberian obat ini tidak terbukti memperbaiki kesejahteraan janin in utero, dan tidak terbukti dapat menghindari penyulit-penyulit pada Ibu: misalnya terjadinya solutio placenta dll.

Pemberian obat-obat antihipertensi hanya diberikan pada krisis hipertensi, berupa obat-obat tertentu, yaitu : methyldopa, hydralazine, calcium channel blockers, dan B-blockers.

Syarat-syarat obat antihipertensi yang ideal ialah :

1. bekerja cepat
2. menurunkan desakan darah yang dapat dikendalikan
3. dapat diberikan dalam bentuk titrasi intravena
4. tidak menurunkan cardiac output
5. menghilangkan vasokonstriksi pembuluh darah arteriole
6. tidak mempunyai efek samping untuk janin maupun ibunya.

Pada keadaan Hipertensi dalam kehamilan penurunan berat badan dan latihan tidak dianjurkan. Mengingat pada preeclampsia terjadi hipovolemia, dan derajat hipovolemia menggambarkan beratnya preeclampsia, maka restriksi garam tetap tidak dianjurkan. Kecuali pada hipertensi kronik, jenis yang peka terhadap garam, dan sebelumnya telah berhasil diobati dengan rendah garam, maka regimen ini dapat diteruskan pada kehamilan. Pada hipertensi esensial, diuretik dapat diberikan bila hipertensi timbul sebelum kehamilan atau sebelum trimester ke II.

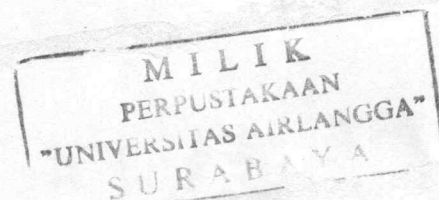
Blake mencoba meneliti apakah pemberian anti hipertensi untuk prevensi preeclampsia memberi manfaat.

Blake membuat hipotesis, bahwa preeclampsia tidak akan timbul bila tidak ada hipertensi. Yang dimaksud preeclampsia ialah bila terjadi proteinuria.

Hipertensive encephalopathy tergantung dari kecepatan kenaikan desakan darah, dibanding desakan absolutnya.

Menurut Blake, dasar pemberian antihipertensi pada hipertensi dalam kehamilan, ialah bahwa gejala-gejala dan tanda-tanda yang mendahului preeclampsia, adalah akibat perubahan-perubahan pembuluh darah yang menjerus ke hipertensi. Jadi bila hipertensi dicegah, maka preeclampsia tidak akan terjadi.

Dalam penelitian ini terbukti, bahwa meskipun pemberian anti hipertensi mempunyai efek yang baik pada Ibu, namun memberi efek yang buruk pada janinnya. Hampir semua janin yang lahir dari Ibu yang mendapat antihipertensi dalam penelitian ini mempunyai berat badan lahir rendah.



TITIK KRITIK II (Kotak C2.4, D, E, F).

Pandangan terbaru tentang patogenesis preeclampsia timbul setelah diketahuinya "rahasia baru" yang ada pada placenta.

Pada Tabel I, Gant telah mengajukan hipotesis bahwa pada preeclampsia ternyata :

- uterus
- janin
- "placenta" ketiganya bukan merupakan faktor yang menentukan untuk terjadinya preeclampsia, tetapi dari Tabel I didapatkan bahwa faktor yang sangat menentukan untuk terjadinya preeclampsia adalah trophoblast.

Hubel telah mengajukan hipotesis tentang peranan throphoblast dalam patogenesis preeclampsia.

Hipotesis Hubel :

1. Trophoblast.

Gangguan keseimbangan oksidant-antioksidant placenta akan meningkatkan produksi peroksidasi lemak dalam darah.

2. Aliran darah.

Adanya sirkulasi lemak dalam darah menyebabkan kerusakan-kerusakan endotel dan inhibisi produksi prostacycline selanjutnya synthetase.

3. Sel endotel.

Kerusakan sel-sel endotel akan menimbulkan gejala-gejala preeclampsia.

Penjelasan hipotesis Hubel.

C2.D. Trophoblast - hipoxia. (Kotak C2.D)

1. Efek primer berupa penurunan perfusi utero-placenta. Hal ini disebabkan terjadinya penyempitan (vasokonstriksi) arteri spirales,
2. Hypoperfusi ini menyebabkan terjadinya maladaptasi placenta. Hal ini dapat dibuktikan dengan seringnya terjadi : infark placenta, gawat janin dan pertumbuhan janin yang terlambat, yang sering dijumpai pada preeclampsia.
3. Perubahan histopatologik placenta adalah gambaran akibat adanya hipoxia pada placenta.
4. Hipoxia pada jaringan placenta merupakan sumber reaksi hyperoksidase lemak.
5. Proses hyperoksidase memerlukan peningkatan konsumsi oksigen, sehingga dapat mengganggu metabolisme sel sendiri.

D. Proses Peroksidasi lemak. (kotak D)

Peroksidasi lemak adalah proses oksidasi lemak tak jenuh yang menghasilkan hyperoksidase lemak asam jenuh dan merupakan peristiwa peroksidase lemak dari radikal bebas.

Lipid peroksidase terjadi juga secara normal, dengan kendali enzim, misalnya lipoxygenase dan cyclooxygenase.

Peroksidasi lemak dalam kadar rendah juga terjadi dalam proses seluler normal yang menghasilkan peroksidase lemak dan beberapa bahan yang berfungsi sebagai "messenger" intra dan ekstra vaskuler.

Proses peroksidase lemak berkeseimbangan dengan antioksidant. Peroksidase lemak dapat terjadi pada beberapa keadaan, misalnya :

1. hyperoxia
2. hypoxia
3. keracunan tembaga atau besi
4. defisiensi antioksidant.

Bila keseimbangan antara peroksidase lemak dengan antioksidant terganggu, dimana peroksidase lemak dan oksidant lebih dominant, maka keadaan ini disebut "stres oksidative".

Serum wanita hamil normal merupakan anti oksidant yang cukup kuat, karena didalamnya mengandung serum anti oksidant, yaitu : Transferrin, caeruplasmin, iontembaga, dan kelompok sulphhydryl.

Berdasar penelitian Fietta, ternyata bahwa antioksidant serum pada preeclampsia kadarnya menurun.

Penelitian terakhir menunjukkan bahwa placenta merupakan sumber terbesar dari terjadinya peroksidase lemak, dan merupakan fungsi linear dengan umur kehamilan.

Telah dibuktikan pula bahwa lapisan mikrosome sel-sel trophoblast sangat rentan terhadap peroksidase lemak.

E. Aliran darah. (Kotak E)

Peroksidase lemak beredar dalam aliran darah melalui "lipoprotein bound peroksidase". Sekali terjadi proses peroksidase lemak, maka akan terjadi proses yang berantai.

Proses peroksidase lemak yang berasal dari asam lemak tak jenuh dan kolesterol di membrane sel, akan mempengaruhi peremabilitas dan kelenturan membrane sel tsb. Proses peroksidase lemak dapat terjadi pada setiap komponen sel.

Adanya peningkatan peroksidase lemak dapat diketahui dengan meningkatnya kadar : peroksidase lemak secara bebas dalam darah maupun yang terikat dengan protein darah.

Kadar peroksidase dapat diukur secara tidak langsung dengan analisis colorimetric kadar malondialdehyde serum.

Hasil penelitian Wan Yuping melaporkan, bahwa kadar asam lemak tak jenuh dalam kelompok n-3 dan n-6 ternyata pada preeclampsia menurun dibanding dengan wanita hamil normal, atau wanita tidak hamil.

Kelompok n-3 polyunsaturated fatty acids, khususnya ecosapentaenoic acid, dapat menurunkan :

1. thromboxane dan meningkatkan prostacycline
2. triglyceridemia, cholesterolemia
3. agegrasi thrombocyte yang dapat menurunkan kemungkinan penyakit atherosclerotic.
4. viskositas darah.

Selain itu kedua golongan asam lemak tak jenuh dapat :

5. meningkatkan deformitas erythrocyte
6. meningkatkan kadar antithrombin.

Sebab-sebab penurunan kadar asam lemak tak jenuh dalam serum penderita preeclampsia menurut Yuping Wang belum diketahui. Banyak hipotesis yang diajukan oleh Yuping Wang, misalnya turunnya asam lemak tak jenuh ialah karena : ketidak seimbangan antara penyimpanan dan distribusi lemak. Pada preeclampsia penyimpanan asam lemak tak jenuh lebih besar dari pada distribusinya.

Namun berdasar penelitian Hubel, turunnya kadar asam lemak tak jenuh ini adalah karena terjadi oksidasi asam lemak tak jenuh. Dalam kehamilan normal peningkatan kadar eicosapentaenoic acid dan decosahexaenoic acid mempunyai peranan penting dalam regulasi desakan darah, yang pada preeclampsia justru kadarnya menurun.

Tabel 2 Contoh asam lemak tak jenuh.

| Nama umum | Nama sistematik | Didapatkan di : |
|---|---|---|
| Monoenoic acids (1 ikatan ganda) | | |
| Palmitoleic | cis-9-Hexadecenoic | hampir semua lemak asam lemak pada lemak alam |
| Oleic | cis-9-Octadecenoic | |
| Elaidic | trans-9-Octadecenoic | |
| Dienoic acids (2 ikatan ganda) | | |
| Linoleic | | jagung, kacang-kacang, biji kapas, kedelai, minyak tumbuhan. |
| Trienoic acids (3 ikatan ganda) | | |
| gamma linolenic | all-cis-6,9,12-Octadecatrienoic | beberapa tumbuhan, telur primrose. |
| alpha-Linolenic | all-cis-9,12,15-Octadecatrienoic | |
| Tetranoic acids (4 ikatan ganda) | | |
| Arachidonic | all-cis-5,8,11,14-Eicosatetraenoic | ditemukan bersama dengan linoleic acids, khususnya minyak kacang, komponen penting phospholipid binatang. |
| Pentaenoic acids (5 ikatan ganda) | | |
| Timnodonic | all-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic | minyak ikan, cod liver oil. |
| Clupanodonic | all-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaenoic | minyak ikan, phospholipid dalam otak |
| Hexaenoic acids (6 ikatan ganda) | | |
| Cervonic | all-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic | minyak ikan, phospholipid dalam otak |

F. Sel endotel. (Kotak F)

Adanya peroksidase lemak dalam aliran darah akan sampai ke semua komponen sel yang dilewati termasuk sel-sel endotel.

Fungsi utama endotelium adalah : sebagai lapisan pemisah antara komponen-komponen darah dengan lapisan dinding pembuluh darah dibawah pembuluh darah tersebut. (jaringan kolagen dan otot polos). Lapisan endotelium ini merupakan lapisan terpenting dalam mengatur pertukaran zat antara pembuluh darah dan sel-sel disekitarnya.

Fungsi-fungsi lain sel endotel ialah :

1. mencegah agregasi thrombocyte
2. mencegah coagulasi lokal.

Keadaan ini dapat dipertahankan karena adanya protein C, suatu anticoagulant.

Agregasi thrombocyte juga dicegah oleh produk sel-sel endotel, yaitu prostacycline. Sel endotel juga mempunyai pengaruh terhadap kontraksi otot pembuluh darah, dan merupakan sumber produksi bahan vasodilator.

Benarkah bahwa patogenesis preeclampsia adalah akibat gangguan atau kerusakan sel endotel ?.

Bukti bahwa kerusakan sel endotel merupakan patogenesis penting dari terjadinya preeclampsia, ialah dengan dijumpainya : endoteliosis-glomeruler. Suatu kelainan ginjal yang sangat khas pada preeclampsia. Selain itu dijumpai pula bukti-bukti lain tentang kerusakan sel endotel, ialah :

1. turunnya kadar bahan-bahan vasodilator
2. meningkatnya produksi vasokonstriktor
3. gangguan sintesis anticoagulant endogen
4. dan meningkatnya produksi procoagulant
5. Meningkatnya fibronectin darah (bahan yang diproduksi oleh sel-sel endotel yang rusak)
6. faktor VIII.

Kelainan yang dijumpai pada preeclampsia, misalnya : gangguan coagulasi, kepekaan terhadap vasopressor, hypovolemia, dan kerusakan pada tubulus proximal ginjal, selalu mendahului timbulnya hipertensi. Bukti lain bahwa patogenesis preeclampsia pada dasarnya merupakan kerusakan sel-sel endotel, ialah bahwa gejala-gejala patogenesis preeclampsia mirip dengan patogenesis penyakit-penyakit : diluar kehamilan, yaitu : thrombotic thrombocytopenic puerpura, sindrome uremia hemolitik, dan lupus anticoagulant sindroma.

Dasar kelainan penyakit diluar kehamilan ini adalah kerusakan-kerusakan endotel pembuluh darah.

Tempat kerusakan sel endotel adalah pada phospholipid dari membrane sel-sel.

Kerusakan sel-sel endotel akibat pengaruh peroksidase lemak ialah :

1. kerusakan sel endotel itu sendiri dengan segala akibatnya.
2. adhesi dan agregasi thrombocyte dengan segala akibatnya.

Kerusakan sel endotel menyebabkan adhesi dan agregasi thrombocyte sehingga thrombocyte juga rusak.

Pola proses biokimiawi pada kerusakan sel-sel endotel dan kerusakan thrombocyte adalah sama. Kerusakan sel endotel dimulai dari selaput membrane sel, karena disitulah terdapat phospholipid.

Kerusakan membrane sel akibat peroksidase lemak menyebabkan :

- a. gangguan permeabilitas lapisan endothel terhadap plasma
- b. akibat kerusakan sel endotel terjadi pula kerusakan thrombocyte dan akan melepaskan enzim lysosome, thromboxane, faktor tumbuh dan serotonin.
- c. produksi anion superoksasi yang timbul waktu :
 - c.1. agregasi thrombocyte
 - c.2. proses reduksi peroksida lemak dapat merusak faktor relaksasi endotelium.
- d. terhentinya produksi prostacyclin, sehingga meningkatkan tahanan perifer dan meningkatkan kepekaan terhadap bahan vasopresor dan meningkatkan agregasi thrombocyte.
- e. Oksigen yang dipakai untuk peroksidase lemak menimbulkan hypoxia placenta dan akan terjadi lagi proses tersebut secara berulang.

Karena phospholipid dalam membrane sel endotel maupun thrombocyte mengalami oksidasi maka proses prostacyclin/thromboxane terganggu.

Selain dari pada itu proses peroksidase lemak juga berpengaruh terhadap sel-sel erythrocyte, yaitu :

1. Peroksida lemak juga menimbulkan kerusakan pada membrane sel-sel darah merah, sehingga terjadi hemolisis.
2. Hemolisis dapat meningkatkan kadar zat besi sampai dua kali pada preeclampsia.
3. Adanya kadar zat besi yang tinggi dan protein-hematin dapat berupa catalyst pada peroksidase lemak, dalam jaringan.
4. Reaksi peroksidase oleh zat besi, karena pada trimester ke III terjadi hiperlipidemia.

Dengan adanya kerusakan sel endotel, akibat peroksidase lemak, penulis berpendapat bahwa peristiwa HELLP syndrome, dapat dijelaskan berdasar hipotesis ini.

Penurunan thrombocyte pada HELLP syndrome, adalah akibat terjadinya agregasi thrombocyte pada sistem pembuluh darah utero-placenta, karena terjadinya peningkatan produksi Thromboxane pada sel-sel endotel pembuluh darah placenta.

Pada saat agregasi thrombocyte ini, terbentuk thrombin. Dalam keadaan ini mekanisme anti thrombin secara fisiologik tidak berfungsi. Pada keadaan fisiologik, terjadinya thrombin pada permukaan sel-sel darah endotel, dihambat oleh bahan yang mirip heparin dan antithrombin III. Pada keadaan kerusakan sel-sel endotel, fungsi tersebut tidak bekerja. Akibatnya sejumlah enzim dan thrombin akan beredar dalam darah.

TITIK KRITIK III.

Deteksi dini kerusakan sel endotel, kelainan thrombocyte dan faktor coagulasi.

Uji Laboratorik yang dapat dilakukan ialah :

1. Kenaikan faktor VIII related Antigen ada hubungan dengan IUGR.
2. Penurunan Antithrombin III.
Berat ringan Hipertensi dalam kehamilan dapat terlihat dari turun naiknya kadar Antithrombin III. Penurunan kadar Antithrombin III berubungan dengan terjadinya infark placenta dan prognosis janin yang buruk.
3. Penurunan kadar fibronectin.
Fibronectin adalah glikoprotein yang tersebar diseluruh jaringan tubuh. Fibronectin terdapat pada membrane basalis jaringan dan berperan penting dalam kerekatan jaringan dan interaksi sel. Fibronectin plasma berfungsi juga sebagai antifa-gosit yang pertama dalam menghadapi bakteri. Pada akhir kehamilan fibronectin meningkat 20 %, sampai 6 minggu pasca persalinan.
Meningkat bahwa fibronectin merupakan bahan penting pada membrane basalis lapisan endotel pembuluh darah, maka bila terjadi kerusakan lapisan endotel, maka kadar fibronectin akan meningkat seperti halnya pada preeclampsia. Jadi kenaikan kadar fibronectin yang abnormal dapat dianggap sebagai pertanda adanya preeclampsia, dan dapat dipakai sebagai uji diagnostik.
4. Penurunan thrombocyte.
Thrombocytopenia dapat terjadi pada fase dini maupun fase lanjut dari preeclampsia. Angka kejadian thrombocytopenia dapat terjadi antara 20 - 50 % pada preeclampsia maupun eclampsia.

TERAPY PADA TITIK KRITIK III.

Terapy pada kotak D.E.

Pada kotak D.E. tersebut proses inti yang terjadi ialah :

1. adanya oksidasi lemak tak jenuh sehingga terjadi lemak jenuh yang dapat merusak membrane sel.
2. bila terjadi oksidasi pada lemak tak jenuh maka kadar lemak tak jenuh berkurang.

Oleh karena itu secara logik terapy pada kotak D.E. ini ialah :

1. menjaga keseimbangan proses aksidasi dan antioksidasi atau menjaga keseimbangan kadar oksidasi dan antioksidasi.
-

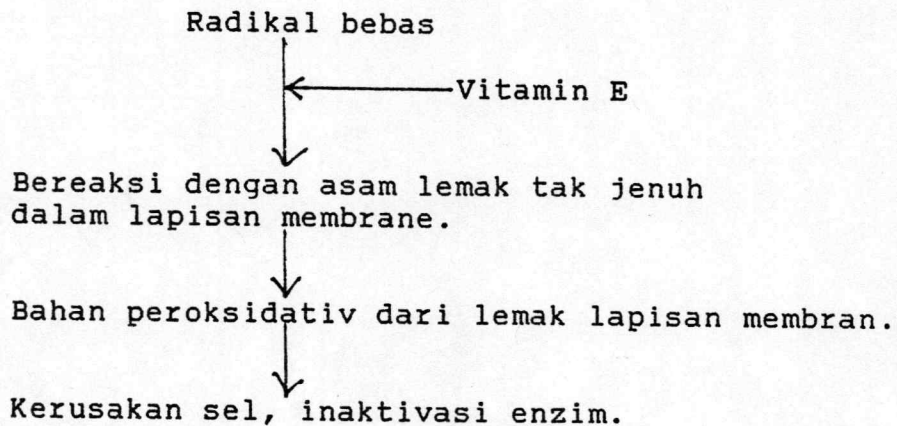
Meskipun banyak bahan antioksidant namun yang dianjurkan sebagai antioksidasi ialah bahan yang mengandung tocopheryl (Vitamin E).

Vitamin E banyak dijumpai pada minyak tumbuh-tumbuhan, misal : minyak kedelai, jagung, biji kapas dan safflower oils. Generik vitamin E pada vitamin ialah : dl-a-tocopheryl acetate sedang bentuk alamiah ialah : d-a-tocopheryl acetate.

Fungsi a-tocopheryl ialah sebagai antioksidasi yang menstabilkan minyak tak jenuh terhadap auto-oksidasi.

Adanya radikal- bebas (free radical), baik hasil proses metabolisme biasa, atau berasal dari bahan-bahan toksik didalam badan, akan bereaksi dengan lemak tak jenuh dalam membrane. Hasil reaksi lemak tak jenuh ini akan menimbulkan kerusakan sel.

Vitamin E bekerja dengan mencegah bereaksinya radikal bebas terhadap lemak tak jenuh. Lihat Skema



Skema 5 Kerja anti oksidant.

Pada keadaan dimana antioksidasi sel tidak berfungsi, maka pemberian vitamin E dapat mengatasi keadaan ini. Oksidant yang dapat timbul : superoksid, singlet oksigen, droxyl radical, dan hydrogen peroksides.

2. Diet kaya dengan asam lemak tak jenuh.

 Sebagaimana telah dijelaskan diatas, asam lemak tak jenuh lebih bersifat protektif terhadap sel jaringan tubuh dibanding dengan asam lemak jenuh.

Bila terjadi proses oksidasi yang abnormal disebut sebagai "oksidative stress", akan memakai asam lemak tak jenuh, sehingga asam lemak tak jenuh akan banyak dirubah menjadi asam lemak jenuh. Akibatnya asam lemak tak jenuh kadarnya menurun.

Untuk menghindari ini maka perlu ada konsumsi yang cukup banyak dari asam lemak tak jenuh dari luar.

Istilah asam lemak tak jenuh berakhiran dengan "-enoic" sedang lemak jenuh "-anoic".

Asam lemak jenuh tidak mempunyai ikatan ganda, sedang asam lemak tak jenuh mempunyai satu atau lebih ikatan ganda.

Pada Tabel 2, terlihat beberapa jenis asam lemak tak jenuh. Asam lemak tak jenuh adalah asam lemak esensial sehingga perlu didapat dari makanan.

Sebenarnya prakarsa untuk memakai diet kaya asam lemak tak jenuh ialah berdasar pengamatan terhadap orang-orang Eskimo dan pulau Greenland atau pulau-pulau Jepang Utara, yang jarang mengalami hipertensi, penyakit jantung koroner dan stroke.

Setelah diteliti ternyata mereka memakan banyak ikan laut sebagai menu sehari-harinya.

Ikan yang hidup di lautan dalam dibelahan dunia utara, kaya mengandung :

1. Pentaenoic acid (5 double bounds)
 - a. n-3 Ecosapentaenoic acid (EPA)
 - b. n-3 Docosapentaenoic
2. Hexaenoic acids (6 double bounds)
 - Decosapentaenoic (DHA).

Asam lemak ini berasal dari phytoplankton dan algae yang dimakan ikan kemudian sampai dimakan manusia. Asam lemak dengan cincin panjang ini banyak dijumpai pada otak dan retina dan penting untuk pertumbuhan otak janin.

Golongan asam lemak tak jenuh tersebut mempunyai efek :

1. hipolipedemik
2. antiagregasi thrombocyte oleh DHA
3. relaksi otot polos
4. anti atherogenik dan anti thrombogenik pada diet yang kaya dengan asam lemak jenuh dan kolesterol, berbeda dengan aspirin yang hanya menghambat TxA₂. Diet dengan mengandung 30 gram ikan perhari dapat mengurangi insidens penyakit jantung koroner.
5. kadar tinggi omega -3 asam lemak menurunkan triglyceride plasma yang sering terjadi pada hiperlipoproteinemia.
6. menurunkan viskositas darah
7. menurunkan desakan darah.
8. menurunkan reaksi vasopastik terhadap catecholamine dan Angiotensin II.

Adanya perubahan keseimbangan hemostatik, yaitu dengan meningkatnya vasodilatasi dan menurunnya agregasi thrombocyte, dibuktikan setelah memakan minyak ikan dengan cincin panjang.

Ecosapentaenoic acid bertindak sebagai substrate pada enzim cyclooxygenase yang menghasilkan TxA₃ yang tidak potent dibanding TxA₂, tetapi juga menghasilkan PGI₃ yang sama potentnya dengan PGI₂.

Berdasarkan pengukuran metabolit urine dari n-3 asam lemak, ternyata asam lemak ini menghambat produksi TxA₂ dan meningkatkan produksi PGI₃ dan tidak mengganggu pada produksi PGI₂.

Akibatnya terjadi pergeseran keseimbangan antara faktor vasodilatasi dengan faktor vasokonstriksi dan faktor agregasi thrombocyte.

Efek samping :

1. serdawa
2. rasa kurang sedap
3. secara teoritis dapat terjadi gangguan pembekuan darah.
4. lemak tak jenuh sangat kuat memudahkan oksidase.

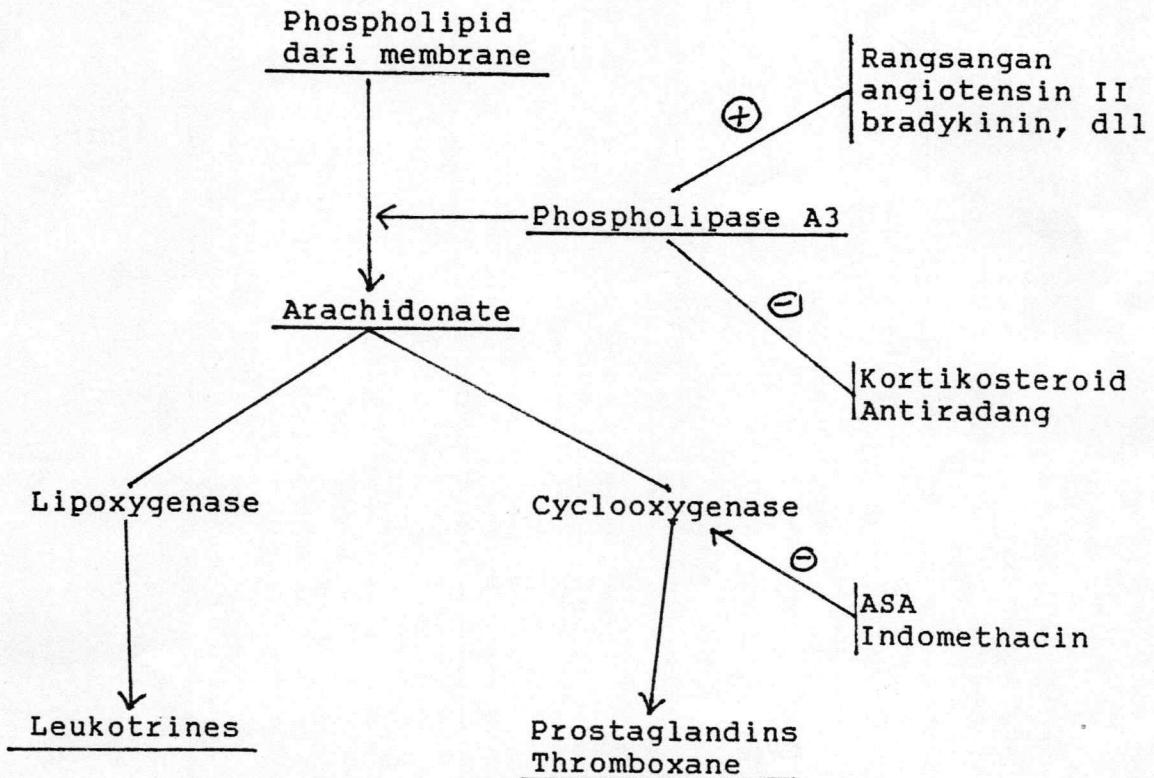
Terapy pada kotak F.

Dasar dari terapy dini pada kotak F ialah :

1. mengembalikan rasio prostacyclin/ thromboxane, dimana pada preeclampsia kadar thromboxane lebih tinggi.

Ini dapat dilakukan dengan :

- a. menghambat produksi thromboxane dan
- b. meningkatkan kadar protacyclin.
2. Menghambat agregasi thrombocyte dalam arteriole.



Skema 6 Pembentukan Prostaglandins

Untuk itu dapat dilakukan pemberian obat sbb :

1. ASA (Acetyl Salicylic acid)
Pemberian acetyl salicylic acid/ASA aspirin dengan dosis rendah bekerja pada enzim cyclooxygenase. Pemberian ASA ini kurang tepat dalam menghambat produksi thromboxane karena prostacyclin juga terhambat.
2. ASA ditambah Dipyridamole.
Beberapa peneliti juga telah melakukan kombinasi pemberian ASA dan dipyridamole. Dipyridamole dapat mencegah agregasi thrombocyte dengan merangsang pembentukan antiagregasi (prostacyclin dan CAMP) dan menghambat pembentukan TXA2. Dengan kombinasi antara dipyridamole dan ASA dapat diharapkan adanya efek sinergetik. Beberapa peneliti ternyata meragukan efektivitas pemberian ASA (Aspirin) untuk mencegah preeclampsia.
Alasan yang dikemukakan tentang tidak efektivitas pemakaian ASA, ialah :
 - a. Pemberian ASA (Acetylsalicylic Acid) dapat mencegah produksi Thromboxane A2 (TXA2) dengan menghambat kerja enzim cyclooxygenase. Yang menjadi masalah ialah : pada golongan manakah, sejak kehamilan umur berapakah, dan berapa lama ASA diberikan untuk dapat mencegah terjadinya preeclampsia ?
Bila diambil Nuligravida sebagai risiko tertinggi terjadinya preeclampsia maka dalam tahun 1990 di Amerika Serikat akan didapati 4 juta Nuligravida yang perlu mendapat ASA dosis rendah ini. Suatu hal yang sulit dilakukan.
 - b. ASA menghambat enzim cyclooxygenase, enzim yang sama-sama diperlukan untuk pembentukan prostacyclin dan thromboxane. Penghambatan pembentukan thromboxane juga akan menghambat pembentukan prostacyclin. Hal ini terbukti dari hasil penelitian Brown. Pada kelompok yang tetap sensitip terhadap Angiotensin II selama pemberian Aspirin ternyata 100 % mengalami Preeclampsia, dibandingkan kelompok yang refrakter terhadap Angiotensin II hanya mengalami 36 % preeclampsia. Hal ini menggambarkan bahwa aspirin tidak dapat secara selektif menghambat pembentukan thromboxane.
 - c. Terhambatnya fungsi thrombocyte. Hal ini didasarkan atas hasil penelitian Ahmed. Thrombocyte merupakan sumber yang terbesar dari produksi Thromboxane A2. yang dapat dihambat produksinya oleh Aspirin pada enzim cyclooxygenase.

Pada kehamilan normal umur thrombocyte memendek. Dengan dosis Aspirin 75 mg maka 50% fungsi thrombocyte terhambat sedang dengan pemberian Aspirin berikutnya akan menghambat fungsi thrombocyte 90% dalam 24 jam.

- d. Hal lain yang harus hati-hati dalam pemberian ASA, ialah efek samping ASA pada janin hingga kini belum diketahui. Benigni mendapatkan 63% janin mengalami penurunan kadar thromboxane B2 dari serum tali pusat janin baru lahir.

Meskipun ASA mempunyai pengaruh baik terhadap janin yang kurang baik, tetapi pengaruh ASA pada janin normal belum diketahui.

- e. Penelitian tentang pemakaian ASA yang pernah dilaporkan hanya memakai kurang dari 100 penderita.

Bahaya ASA dalam dosis besar atau pemberian yang lama dapat menimbulkan perdarahan-perdarahan.

Pemberian ASA tidak dianjurkan, sampai terbitnya laporan dengan jumlah penderita yang cukup besar.

3. Inhibisi thromboxane dengan pemberian thromboxane synthetase inhibitor.

Beberapa peneliti telah melakukan uji klinik pemakaian thromboxane synthetase inhibitor, baik pada binatang maupun manusia.

Obat-obat yang dipakai, ada yang masih memakai kode obat generik misal CGS 13080 (Ciba Gligy) maupun nama dagang : Dazoxiben (Pfizer central Park Research, London).

Pencegahan tertier.

Pencegahan kejang-kejang :

Untuk mengatasi atau mencegah kejang-kejang pada Eklampsia sekarang sedang dicari beberapa jenis obat-obat yang biasa dipakai untuk anti kejang pada Epilepsy, dicoba pula sebagai anti kejang pada Eklampsia.

Contoh obat-obat yang dipakai untuk anti kejang-kejang :

1. **Paradehyde** (Gardiner & Sage, 1941)

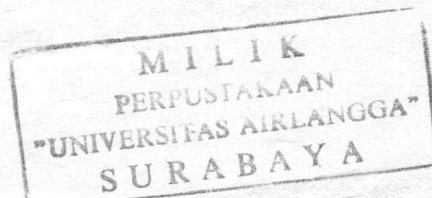
Merupakan anti kejang yang efektif pada dosis anestesi. Menyebabkan sklerosis pada vena. Sekarang sudah tidak dipakai lagi.

2. **Diasepam** (Lean, 1967)

3. **Chloramethisole** (Darfour)

Obat anti kejang dan sedativ yang banyak diapasarkan di Eropa, tetapi tidak diapasarkan di Amerika.

Chlormethisole melewati placenta.



4. Phenytoin (Ryan, 1989)

Diphenylhydantoin obat anti kejang untuk Epilepsy telah banyak dicoba pada penderita Eclampsia.

Beberapa peneliti telah memakai bermacam-macam regimen.

Phenytoin sodium mempunyai pengaruh stabilisasi membrane neuron, cepat masuk jaringan otak dan efek anti kejang terjadi 3 menit setelah injeksi intra vena.

Phenytoin sodium diberikan dalam dosis 15 mg /kg berat badan dengan pemberian intra vena 50mg/menit.

Hasilnya tidak lebih baik dari Magnesium sulphate.

Ryan melakukan penelitian terhadap khasiat phenytoin pada 111 penderita preeclampsia berat, dengan memakai 4 jenis regimen, memberi hasil baik. Namun demikian penelitian pemakaian phenytoin untuk anti kejang pada preeclampsia maupun eclampsia perlu dilakukan dengan jumlah penderita yang lebih banyak.

5. Magnesium sulfat. (Pritchard 1955, Sibai 1984)

Magnesium sulfat menghambat atau menurunkan kadar acetylcholine pada rangsangan serat syaraf dengan menghambat transmisi neuromuskuler.

Kadar Kalsium yang tinggi dalam darah dapat menghambat kerja magnesium sulfat.

Magnesium sulfat sampai saat ini tetap menjadi pilihan pertama untuk anti kejang pada preeclampsia atau eclampsia. Namun demikian beberapa hal perlu dipertimbangkan dan diingat tentang pemberian Magnesium sulfat pada penderita preeclampsia dan eclampsia, yaitu :

1. Perlu selalu diperhatikan terjadinya risiko paralise pernafasan dan arrhythmia jantung.
2. Magnesium sulfat bukan antihipertensi, meskipun dapat terjadi penurunan desakan darah sepintas pada waktu pemberian intra vena.
3. Pemakaian yang lama dapat menimbulkan depresi pernafasan janin baru lahir.
4. Menghambat kontraksi uterus.

P E N U T U P :

Dalam makalah ini telah dipakai judul EPH Gestosis dalam perspektif. Yang kami maksud dalam perspektif, ialah pengembangan pola pikir yang jauh kedepan dan relevan dengan situasi masyarakat Indonesia dalam penanganan Hipertensi dalam kehamilan.

Hipertensi dalam kehamilan (EPH Gestosis) merupakan penyulit kehamilan yang unik, karena :

1. terjadi "konfrontasi" antara hasil konsepsi (janin) dengan ibunya.

Bentuk akhir dari konfrontasi ini ialah janin atau ibunya akan meninggal, atau kedua-duanya meninggal.

2. merupakan "multi organ disease" atau "sistemic disease".
3. mengingat etiologi belum diketahui maka akan selalu ditemukan hipotesis baru tentang patogenesis Hipertensi dalam kehamilan, yang mungkin belum pernah terpikirkan sebelumnya.

Oleh karena itu dalam perspektif ini, perlu dikembangkan dan diaplikasikan beberapa metode observasi klinik yang benar dan dapat menjamin pengambilan keputusan klinik yang sah (valid). Untuk itu dalam setiap penanganan Hipertensi dalam kehamilan perlu pendekatan secara epidemiologi klinik.

Fletcher menganjurkan bahwa dalam setiap penanganan klinik suatu penyakit perlu dipertanyakan :

1. Normal/abnormal : apakah yang terjadi pada penyakit ini ?
Apakah hipertensi dalam kehamilan suatu peristiwa abnormal dalam kehamilan.
2. Diagnose : seberapa akurat diagnosis dapat ditegakkan ?
Bagaimanakah alat-alat canggih dipakai secara rasional untuk penanganan Hipertensi dalam kehamilan.
Bila dilakukan uji (test) untuk diagnosis, apakah uji tersebut cukup sensitiv, spesifik dan mempunyai predictiv value yang tinggi dan aman, karena tidak terlalu invasiv.
3. Frekuensi : seberapa besar penyakit ini dapat terjadi ?
Sudahkah ada keseragaman definisi hipertensi dalam kehamilan.
4. Faktor risiko : faktor risiko apakah yang dapat dideteksi.
Apakah faktor risiko ini dapat dihindari ?
5. Prognosis : apa dampaknya dengan terjadinya penyakit ini ?
6. Terapi : seberapa jauhkah terapi merubah patogenesis dan gejala-gejala penyakit.
Seberapa jauhkah, laporan-laporan uji klinik dapat diterima kesahiannya ?
Metode-metode apakah yang dipakai untuk menilai kesahihan suatu laporan uji klinik ?.
7. Pencegahan : sejauh manakah intervensi pada gravida yang tampak normal, dapat mencegah terjadinya Hipertensi dalam kehamilan ?
Dapatkah diagnosis dini dipakai untuk prediksi dini terjadinya Hipertensi dalam kehamilan dan dipakai untuk pencegahan ?
Intervensi untuk pencegahan apakah yang paling efektif, aman, rasional (sesuai dengan patogenesis), dan murah.
8. Etiologi : Apakah etiologi yang paling utama dari Hipertensi dalam kehamilan ?
Kondisi-kondisi apakah yang dapat menimbulkan penyulit kehamilan ini ?
Dihubungkan dengan etiologi, bagaimanakah patogenesis Hipertensi dalam kehamilan ?

Dalam perspektif ini pemahaman dan penanganan hipertensi dalam kehamilan dapat dibuat jenjang sebagai berikut : masalah obstetri sosial direduksi menjadi masalah klinik, direduksi lagi menjadi pemahaman masalah organ, direduksi lagi menjadi masalah sel dan berakhir dengan pemahaman biokimiawi.

Dalam masa mendatang masalah pencegahan Hipertensi dalam kehamilan akan menjadi perspektif baru, dan akan memakai banyak ilmu-ilmu dasar kedokteran sebagai sarana untuk menemukan metode-metode pencegahan.

Dengan demikian tujuan studi tentang Hipertensi dalam kehamilan jelas arahnya. Studi dari Hipertensi dalam kehamilan pada dasarnya akan menjawab pertanyaan-pertanyaan diatas.

Dalam makalah ini dibahas beberapa aspek dari suatu penyakit ditinjau dari pendekatan epidemiologi klinik, khususnya dari aspek pencegahan.

KEPUSTAKAAN :

1. Angsar, M.D. " Beberapa masalah dalam pemberian obat-obat anti hipertensi pada hipertensi dalam kehamilan. Simposium Tantangan dalam pengelolaan hipertensi. Surabaya 14 Desember 1985.
2. Ahmed, Y. et al " Increased platelet turnover in patient with previous recurrent preeclampsia and failure of Aspirin therapy. Case report. Br. J. Obstet. Gynecol 98:218, 1991.
3. Aspirin in Pregnancy
Aspirin Abstracts, Number 10, 1990
4. Bieri, J.G.; et al. " Medical use of vitamin E " The New Eng J Med 308 : 1063, 1983.
5. Brown, C.E.L.; et al " Low dose aspirin " " II Relationship of angiotensin II pressor responses, circulating eicosanoids, and pregnancy outcome " Am J of Obstet & Gynecol 163:1853, 1990.
6. Blake, S. " The prevention of the maternal manifestations of preeclampsia intensive antihypertensive treatment " Br J Obstet Gynecol 98:244, 1991.
7. Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy (CLASP) November 1988.
8. Cardin, J.P.; et al " Fetal and maternal response to intravenous infusion of a thromboxane synthetase inhibitor " Am J of Obstet & Gynecol 163 : 1345, 1990.
9. Lunningham, F.G, N.F. Gant " Prevention of Preeclampsia -a reality ? The New Engl J Med 321:606, 1989.
10. Crowther, C. " Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia : a randomized controlled trial " Br J Obstet Gynecol 97: 110. 1990.

11. Dommissie, J.; "Phentoin Sodium and magnesium sulphate in the management of Eclampsia"
Br J Obstet Gynecol 97 : 104, 1990.
12. Donaldson, J.O.; " Neurology of Pregnancy " II ed.
W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1989.
13. De Boer et al " Coagulation studies on the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets "
Br J Obstet & Gynecol 98:42, 1991.
14. Franke R.P. et al.; " Vascular pathology in Gestosis "
Actual standing in Gestosis. Ed. C. Goecke, Excerpta Medica, Amsterdam, 1985.
15. Fletcher, R.H. " Clinical Epidemiology the essentials " II ed.
Williams & Wilkins, Baltimore, 1988.
16. Fietta, P: et al: " Serum antioxidant activity and related variables in normal and gestotic pregnancy women ".
dalam buku " Fetal and postnatal outcome in EPH-gestosis "
Ed. B.A. Salvadori, A. Merialdi; E.Rippmann
Excerpta Medica, Amsterdam, 1982.
17. Fish oli : the benefits
Medicine Digest Asia 9:20, 1991.
18. Gant, N.F.; " Hypertention in Pregnancy "
Appleton Century Croft, New York, 1980.
19. Hubel, C.A; et al " Lipid peroxidation in pregnancy:
new perspectives on preeclampsia "
Am J of Obstet & Gynecol 161:1025, 1989.
20. Kofinas, A.D.; et al " Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine retardation "
Am J of Obstet & Gynecol. 161:1536, 1989.
21. Katz, V.L. et al. "A comparison of bed rest and immersion for treating the edema of pregnancy"
Obstet. & Gynecol. 75 : 147, 1990.
22. Loudon; K.A. et al. " A longitudinal study of platelet behaviour and thromboxane production in whole blood in normal pregnancy and the puerperium "
Br J Obstet & Gynecol 12:1108, 1990.
23. Murray, R.K. " Harpers Biochemistry " 22 nd. ed.
Prentice-Hall International Inc. 1990.
24. National high blood pressure Program Working group report on high blood pressure in pregnancy.
Am J Obstet & Gynecol 163:1691, 1990.

25. O'Brien, W.F. " Predicting Preeclampsia "
Obstet & Gynecol 75:445, 1990.
26. Pryor, W.A. " Free radical biology : xenobiotics, cancer, and aging "
Annals New York Academy of Sciences, 1982.
27. Roberts, J.M. et al. " Preeclampsia : An endothelial cell disorders "
Am J Obstet & Gynecol 161:1200, 1990.
28. Ryan, G. et. al. " Clinical experience with phenytoin prophylaxis in severe preeclampsia.
Am J of Obstet & Gynecol. 161:1297, 1989.
29. Sullivan. J.M.; " Hypertension and Pregnancy "
Year book Medical Publishers, Inc. 1986.
30. Sackett, D.L.; R.B. Haynes, P. Tuqwell.
" Clinical Epidemiology " I.ed.
Little Brown and Co.
Boston Toronto, 1985.
31. Secher, N.J.; S.F. Olsen.; " Fish-oil and preeclampsia "
Br J Obstet & Gynecol 97:1077, 1990.
32. Wallenburg, H.C.S.; " Detecting hypertensive disorders of pregnancy "
dalam buku " Effective Care in Pregnancy and Childbirth "
Ed. by.: I.Chalmers; M.Enkin; Hal. 282-402
Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto, 1989.
33. Wallenburg, et al. " Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low dose Aspirin and Dipyridamole "
Am J Obstet & Gynecol, 157:1230, 1987.
34. Wallenburg, et al. " Low-dose Aspirin prevents Pregnancy-Induced Hypertension and preeclampsia in Angiotensin sensitive Primigravidae "
The Lancet, January, 1, 1986.
35. Wang, Y. et al "Decreased levels of polyunsaturated acids in in preeclampsia"
Am J Obstet & Gynecol 164:812, 1991
36. Zuspan F.P.; " Hypertension in Pregnancy "
dalam buku " Fetal and Maternal Medicine "
ed. E.J. Quilligan,; N.M. Kretchmer;
John Wiley & Sons, New York, 1980.