

Editorial

Preeklamsi dari Masa ke Masa

Adhi Pribadi

Pendahuluan

Preeklamsi merupakan kumpulan gejala atau sindrom meliputi hipertensi disertai dengan gangguan organ multisistem, yang terjadi hanya pada kehamilan dengan etiologi pasti sampai saat ini masih belum diketahui. Keadaan patologi tersebut sampai saat ini masih merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dalam obstetri. Pada pergantian abad ke-19 ke abad ke-20, teori preeklamsi yang populer merupakan kontaminasi racun atau toksin selama kehamilan dan dianut oleh para ilmuwan secara luas sehingga muncul istilah *toxemia gravidarum*. Pada saat ini teori yang diterima secara luas adalah preeklamsi berhubungan dengan implantasi abnormal trofoblas, yang diyakini menyebabkan iskemik pada plasenta dan berdampak sistemik.

Meskipun tatalaksana telah dikembangkan sesuai dengan kedokteran berbasis bukti, tetapi masih terdapat keterbatasan dalam terapi, yaitu menangani gejala dan persalinan merupakan obat terbaik untuk preeklamsi. Hipotesis dan kontribusi ilmiah sebelumnya telah memengaruhi pemahaman patofisiologi preeklamsi saat ini dan telah menyimpulkan suatu strategi untuk tatalaksana dan kriteria klasifikasinya. ***Memahami teori masa lalu dan mengenal etiologi serta patofisiologi preeklamsi akan berkontribusi pada tatalaksana yang lebih baik di masa depan yang lebih mengedepankan promotif dan preventif.***

Teori Masa Lampau: Teori Kausa Penyakit

Kejang yang terjadi pada kehamilan telah diketahui sejak masa kuno di Tiongkok, India, dan Yunani, beberapa berasal dari 4,500 tahun sebelum masehi.^(1,2) Pada akhir abad ke-5 sebelum masehi, Hipocrates mengemukakan teori “empat cairan” untuk mendeskripsikan penyebab penyakit. Pada waktu itu dipercayai bahwa tubuh terdiri dari empat cairan, yaitu, darah, lendir, empedu kuning, dan empedu hitam. Kesehatan bergantung pada keseimbangan dari cairan tersebut dan ketidakseimbangan apapun penyebabnya akan mengakibatkan penyakit.^{3,4}

Hipocrates pertama kali menggambarkan kondisi ketika ia menulis dalam salah satu Kata Mutiara “*convulsions take place from either repletion or depletion*”. Ahli kedokteran tersebut mengamati pula munculnya kejang grand mal maligna tiba-tiba dan tidak terduga, yang mungkin terjadi ketika preeklamsi berlanjut ke eklamsi. Istilah “*Eclampsia*” berasal dari bahasa Yunani yang berarti “kilat”.⁽⁵⁾ Bahaya kejang selama kehamilan disebutkan dalam catatan medis Mesir dan Yunani kuno. Kejang itu diyakini pada saat itu disebabkan oleh “racun”, pengertian yang masih relevan berdasarkan teori preeklamsi pada saat ini. Selama berabad-abad preeklamsi diyakini sebagai gangguan kejang yang unik hanya terjadi pada kehamilan, tetapi selama 200 tahun terakhir, pandangan tentang penyakit ini telah berubah secara drastis dan sekarang telah berkembang bahwa hal itu tidak hanya merupakan gangguan konvulsif tetapi melibatkan organ secara sistemik dan berpotensi menimbulkan kegagalan berbagai organ.⁽⁶⁾

Keyakinan bahwa preeklamsi merupakan ketidakseimbangan dari empat faktor (cairan), maka pengobatan difokuskan pada pemulihan dan pemeliharaan keseimbangan internal. Perbaikan untuk mengembalikan keseimbangan internal termasuk mengubah diet, “pembersihan darah”, dan “terapi mengeluarkan darah kotor atau racun”.

Pada tahun 500 sampai dengan 1600-an dikenal sebagai abad pertengahan dan renaissance. Masa ini merupakan abad kegelapan untuk bidang kedokteran di belahan dunia barat. Sebaliknya dunia kedokteran di tataran Arab dan sekitarnya, berkembang pesat dan berpengaruh pada perkembangan dunia kedokteran di barat setelah tahun 1600 an atau abad ke-17. Pada abad ke-17, terdapat beberapa penemuan berkaitan dengan preeklamsi oleh ahli-ahli barat seperti Mauriceau, De la Motte, de Sauvages, dll.

Mauriceau, seorang ginekolog Prancis yang terkenal, adalah salah satu yang tulisannya menggambarkan eklamsi dan untuk mencatat bahwa primigravida berada pada risiko yang lebih besar untuk kejang dibandingkan dengan multigravida, dan kejang eklamsi biasanya akan berhenti setelah melahirkan. Seperti Mauriceau, De la Motte mengakui efek menguntungkan dari persalinan pada kejang-kejang. Ahli kedokteran lain adalah Boissier de Sauvages yang menyatakan bahwa eklamsi sama dengan epilepsi.

Tatalaksana pada abad pertengahan hingga awal zaman modern, sangat dipengaruhi oleh keyakinan keagamaan. Obat-obatan yang diresepkan oleh dokter pada zaman kuno sering diganti dengan jimat, penyembuhan iman, mukjizat, dan doa. Namun, seiring waktu berlalu dan pengaruh agama berkurang, pengobatan yang serupa dengan yang digunakan untuk mengobati penyakit pada zaman kuno kemudian menonjol kembali. Pada abad ke-18, misalnya, dalam upaya untuk mengurangi hambatan darah pada daerah serebral dan dapat mencegah eklamsi, Mauriceau merekomendasikan dua hingga tiga flebotomi selama kehamilan.^{7,8}

Masa modern (Tahun 1800 - 1900): Hipertensi dan Proteinuria

Kriteria klasik digunakan untuk menetapkan diagnosis klinis preeklamsi adalah deteksi hipertensi dan proteinuria, keduanya terjadi setelah pertengahan kehamilan. Pengukuran tekanan darah secara historis dikenal setelah diperkenalkannya sphygmomanometer oleh Riva Rocci pada tahun 1896, dan setelah masa tersebut pengukuran tekanan darah atau yang berkaitan dengan aliran darah merupakan pemeriksaan standar dalam klinik praktis. Sirkulasi darah sebenarnya telah dikenal jauh sebelum masa itu, orang Tiongkok telah menyadari “batas denyut nadi” selama kehamilan lebih dari 4.500 tahun yang lalu. Aetios pada abad ke-6 Masehi mencatat bahwa “denyut nadi kuat dan bengkak” pada wanita hamil dengan kejang.^(9,10) Pada 1880-an, Ballantyne menggunakan sphygmogram sebagai bukti bahwa tekanan darah meningkat pada eklamsi. Vaquez dicatat sebagai penemu hipertensi pada eklamsi. Adapun proteinuria dinyatakan oleh Rayer pada wanita eklamsi.

Teori Denman menyatakan bahwa risiko terbesar kejang berasal dari rahim; artinya, saat uterus berkembang pada kehamilan lanjut, akibat tekanan pembuluh darah yang menurun. Peningkatan tekanan menyebabkan regurgitasi darah di kepala dan mengakibatkan kelebihan isi pembuluh darah otak dan menimbulkan kejang. Teori Smith tentang unsur “beracun”, dipercayai bahwa pelestarian kesehatan selama kehamilan bergantung pada peningkatan eksponensial dalam penghapusan limbah metabolisme ibu (misalnya, sekresi usus). Menurut teorinya, kegagalan proses tersebut akan mengakibatkan “toksemia” yang mengakibatkan beberapa unsur tidak sehat terakumulasi dalam darah, menyebabkan iritasi pada pusat saraf. Keberadaan toksin asal janin yang berada dalam sirkulasi dipostulasikan sebagai penyebab eklamsi pada pergantian abad ke-19 ke-20, oleh karena itu penyakit ini dikenal sebagai “*toxemia gravidarum*”. Lebih dari seabad kemudian, teori toksemia tetap menjadi hipotesis yang diterima secara luas. Ketika teori sebab-akibat penyakit bergeser ke teori racun pada akhir 1800-an, pengobatan ditargetkan untuk menghilangkan racun.

Pada pergantian abad ke-19 sampai dengan ke-20, kemampuan baru untuk mengukur tekanan darah menyebabkan hubungan antara eklamsi dan hipertensi terbukti. Hipertensi sering ditemukan mendahului eklamsi. Hamilton dalam karyanya *A Treatise of Midwifery* menyarankan bahwa obat yang paling efektif untuk kejang dalam kehamilan adalah persalinan yang cepat baik dengan memutar anak (versi ekstraksi) atau ekstraksi dengan tang (forsep). Meskipun teori yang telah dikemukakan telah berabad-abad namun gagal mengungkap etiologi pasti preeklamsi, banyak kemajuan dibuat dalam pemahaman perubahan patofisiologi. Menurut buku teks Williams Obstetrics oleh Williams (1903), preeklamsi disebabkan oleh racun dalam darah yang beredar. Toksin dikatakan menyebabkan trombosis mikroarterial dan beberapa penyakit organ.

Browne (1944) menggambarkan faktor risiko dan patogenesis eklamsi sebagai berikut:

1. Terjadi hanya pada kehamilan atau segera setelah melahirkan.
2. Ini terjadi terutama pada primigravida.
3. Dapat terjadi pada mola hidatidosa tanpa adanya janin.
4. Tidak jarang berhubungan dengan perdarahan yang tersembunyi (solusio plasenta).
5. Kadang-kadang berhubungan dengan nekrosis kortikal bilateral ginjal.

Teori dari Browne lainnya mengemukakan misalnya:

1. Bahwa *preeklamsi* lebih umum terjadi bila terdapat sejumlah besar jaringan plasenta, seperti pada kehamilan kembar, kehamilan diabetes, atau yang melibatkan wanita gemuk.
2. Berhubungan dengan kecenderungan turunan di keluarga.
3. Terdapat perbedaan dalam geografis dan rasial.
4. Transfusi darah sebelumnya mengurangi kejadian.
5. Perubahan pasangan mengubah insidensi¹¹

Young (1914) dan Bartholomew (1957) menganggap infark plasenta sebagai sumber toksemia atau eklamsi dengan iskemik uteroplacenta. Obata (Masyarakat Obstetri dan Ginekologi Jepang 1920) melaporkan bahwa eklamsi disebabkan oleh toksin plasenta ketika kekuatan yang ditimbulkan oleh serum ibu menetralkan toksin plasenta. Menurut Magara (1960), plasenta yang mengalami degenerasi menghasilkan polipeptida vasokonstriktor beracun yang dianggap sebagai pemicu toksemia. Kaku (1953) mempresentasikan teori alergi, melaporkan bahwa ia telah menemukan antigenisitas dalam polisakarida yang ada pada plasenta yang mengalami degenerasi. Sementara itu, keterlibatan ginjal juga diamati karena wanita yang telah meninggal akibat eklamsi memiliki bentuk unik glomerular endotheliosis.^{12,13}

Page (1939) pertama mencatat bahwa plasenta dari wanita hamil yang menderita toksemia gravidarum mempunyai perfusi yang buruk dan “menolak” teori terdapatnya racun untuk preeklamsi dan teori ini sebenarnya *up to date* dengan teori saat ini. Saat ini diketahui bahwa fitur yang konsisten terkait dengan perfusi yang buruk adalah invasi trofoblas yang tidak optimal pada arteri spiralis saat awal kehamilan. Bastiaanse (1950) menemukan bahwa terdapat peningkatan tekanan darah pada hewan hamil yang arteri uterinya sebagian dijepit setelah arteri ovarium telah diligasi. Tekanan darah tidak mengalami peningkatan pada hewan yang tidak hamil, serta menyimpulkan bahwa preeklamsi merupakan hipoksia plasenta dan bukan hipoksia uterus yang menyebabkan peningkatan tekanan darah.^{14,15,16}

Berger dan Cavanagh (1963) mencoba memasukan plasma dari hewan hipertensi selanjutnya diinfuskan pada kelinci normal, yang mengakibatkan timbulnya hipertensi, proteinuria, dan

oliguria, sehingga disimpulkan bahwa zat pressor dilepaskan dari jaringan iskemik plasenta. Simpulan dari sebagian besar penelitian pada hewan ini memperlihatkan bahwa iskemik plasenta dapat menyebabkan hipertensi dan proteinuria dalam model eksperimental hewan seperti kelinci, anjing, dan primata. Hal tersebut dapat memberikan bukti bahwa preeklamsi pada manusia disebabkan oleh hal yang sama yaitu terdapat iskemik pada plasenta.^(17,18)

Klasifikasi penyakit

Vaquez (1897) menunjukkan bahwa hipertensi arteri adalah tanda utama eklamsi dan biasanya mendahului kejang. Proteinuria sebelumnya telah ditunjukkan sering mendahului kejang. Maka timbullah konsep “*pre-eclampsia*” yaitu, sindrom yang terdiri dari hipertensi, proteinuria, dan gejala-gejala tertentu lainnya yang terjadi sebelum serangan eklamsi. Segera ditemukan bahwa preeklamsi jauh lebih umum daripada eklamsi. Perkembangan berikutnya mencatat bahwa beberapa wanita memiliki tekanan darah tinggi sebelum, selama, dan setelah melahirkan. Keadaan “preeklamsi” tidak dimasukkan dalam buku teks sampai tahun 1903. Selanjutnya, pembatasan preeklamsi-eklamsi pada teori definisi obstetri tidak diamati sampai 1961.

Menurut klasifikasi yang ditetapkan oleh Komite Kesejahteraan Ibu Amerika (1952), toksisitas kehamilan adalah termasuk di dalamnya toksemia akut kehamilan (preeklamsi dan eklamsi), penyakit hipertensi kronis dengan kehamilan, dan toksemia.¹⁹

Terapi

Pada abad ke-20, dua pendekatan yang sangat berbeda diambil dalam pengobatan eklamsi. Chesley seorang dokter di Jerman dan Belanda, menganjurkan tatalaksana agresif (misalnya, bedah caesar yang cepat atau partus buatan pervaginam), tetapi meningkatkan mortalitas ibu yang terkait sangat tinggi. Sebagai hasilnya, tatalaksana yang lebih konservatif mendapatkan popularitas dan secara luas digunakan hingga tahun 1930-an.^{8,20}

Berakar pada keyakinan bahwa mempercepat persalinan dan melahirkan meningkatkan terjadinya kejang melalui induksi. Secara prinsip harus membatasi pemeriksaan vagina, palpasi perut, dan dilatasi serviks sebagai upaya untuk mengurangi risiko stimulasi refleks. Sebaliknya, rencana tatalaksananya berkisar pada sedasi pasien termasuk penggunaan preparat morfin. Jika seorang pasien melahirkan penerapan forsep diizinkan untuk mempercepat persalinan.^{8,21}

Komplikasi kejang mengganggu fungsi jantung, paru-paru, ginjal, dan hati, maka tujuan utama pengobatan adalah untuk menghilangkan kejang.²¹ Semua pemeriksaan dan perawatan dilakukan di bawah anestesi ringan dan rangsangan sensorik dikurangi dengan menjaga kamar pasien gelap dan tenang.⁽⁸⁾ Morfin dan hidroklorat diberikan untuk menjaga pasien tetap tenang dan mengurangi frekuensi kejang. Oksigen dapat diberikan serta digitalisasi dilakukan bila denyut nadi ditemukan cepat dan lemah setelah kejang. Persalinan akan berkembang secara alami dan setelah dilatasi serviks melebar menjadi enam sentimeter, selaput ketuban dapat dipecahkan untuk mempercepat persalinan.^{8,21} Selain pendekatan beragam untuk pengelolaan preeklamsi-eklamsi pada abad ke-20, penggunaan magnesium sulfat diperkenalkan sebagai obat anti kejang. Selama tahun 1920, penggunaan parenteral magnesium sulfat dalam pengobatan preeklamsi-eklamsi dipopulerkan oleh Lazard dan Dorsett. Secara khusus Lazard menunjukkan bahwa pengobatan dengan magnesium sulfat intravena sangat manjur dan aman. Kemudian, Stroganoff melaporkan 200 kasus eklamsi diobati dengan magnesium sulfat sebagai anti kejang.^{22,23,24}

Preeklamsia pada Milenium Baru: Kelainan Genetik yang Kompleks

Preeklamsia tampaknya mengikuti pola warisan penyakit secara Mendelian,²⁵ konsisten dengan munculnya varian karena mutasi yang cukup tinggi. Bagi sebagian besar populasi, preeklamsia tampaknya mewakili kelainan genetik yang kompleks dan terjadi sebagai akibat dari berbagai varian umum yang dapat ditemukan pada beberapa lokus kromosom yang berbeda. Secara individual memiliki efek kecil tetapi secara kolektif sangat berkontribusi terhadap kerentanan individu dalam komunitas menghadapi suatu penyakit. Paparan lingkungan, termasuk usia dan berat badan, juga menentukan apakah varian mempunyai potensi mutasi yang menghasilkan manifestasi berbagai fenotipe khas suatu penyakit. Sangat mungkin bahwa tidak ada penyebab tunggal tetapi berbagai varian gen yang akan berperan menjelaskan semua kasus preeklamsia, meskipun terdapat kemungkinan bahwa varian yang berbeda dikaitkan dengan berbagai varian patologi. Kelainan genetik yang kompleks mempengaruhi proporsi populasi yang tinggi, mewakili beban besar bagi kesehatan masyarakat secara kolektif.

Pendekatan baru yaitu “**deteksi dini dan pencegahan**” sebagai cara memperluas prinsip promotif dan preventif, lebih fokus dapat dilakukan pada perawatan rutin antenatal. Hal demikian sangat dipertimbangkan karena saat ini tidak ada intervensi yang terbukti menyembuhkan. Hanya persalinan saat ini terbukti efektif menyembuhkan, terutama pada kasus yang berat dan disertai komplikasi yang mengancam nyawa ibu dan janin.

Daftar Pustaka

1. Lindheimer MD. Historical perspective. Clinical Review. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013; January – February: 24 – 35.
2. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Chesley LC. eds. Chesley’s Hypertensive Disorders in Pregnancy (3rd ed). Boston: Academic Press, 2009.
3. Demand N. ed. Birth, Death, and Motherhood in Classical Greece. Baltimore: John Hopkins Univ. Press, 1994.
4. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010; 39: 510 – 518.
5. Salas SP. What causes pre-eclampsia? Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 1999; 13: 41 – 57.
6. Page NM, Lowry PJ. Is ‘pre-eclampsia’ simply a response to the side effects of a placental tachykinin? J. Endocrinol. 2000; 167: 355 – 361.
7. McMillen S. Eclampsia. In: Kiple KF. ed. The Cambridge Historical Dictionary of Disease. New York: Cambridge Univ. Press, 2003; 110 – 112.
8. Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. Clin Obstet Gynecol. 1984; 27: 801 – 820.
9. Booth J. A short history of blood pressure measurement. Proc R Soc Med. 1977; 70: 793 – 799.
10. Ricci J. ed. Aetios of Ameda: The Gynecology and Obstetrics of the 6th Century AD (Translation). Philadelphia: Blakiston, 1950; Chapters 22 – 23.
11. Browne FJ. The significance of signs and symptoms in toxemia of pregnancy. Edinburgh Med J. 1944; 51: 449.
12. Bartholomew RA, Colvin ED, Grimes WH, Fish JS, Lester WM. Factors pertinent to the etiology of eclamptogenic toxemia. A summation of previous observations 1930 – 1955.

- Am J Obstet Gynecol. 1957; 74: 64–84.
13. Kaku M. Placental polysaccharide and the aetiology of toxemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1953; 60: 148–156.
 14. Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1939; 37: 291–293.
 15. Bastiaanse NA, Van B, Mastboom JL. Ischemia of the gravid uterus as a probable factor in the causation of toxemia. In: Hammond J, Browne FJ, Wolstenholme GEW. eds. *Toxaemias of Pregnancy, Human and Veterinary.* London: Churchill, 1950; 182.
 16. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8–18 weeks of pregnancy. *Placenta.* 1980; 1: 3–19
 17. Berger M, Cavanagh D. Toxemia of pregnancy: the hypertensive effect of acute experimental ischemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87: 293–305.
 18. Abitbol MM, Pirani CL, Ober WB, Driscoll SG, Cohen MW. Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet Gynecol.* 1976; 48: 537–548.
 19. Vaquez N. De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris.* 1897; 119:20
 20. Chesley LC. ed. *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
 21. Speert H. ed. *Obstetric and Gynecologic Milestones: Essays in Eponymy.* New York: Macmillan Company, 1958.
 22. Lazard EM. Preliminary report in intravenous use of magnesium sulfate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1925; 9: 178–188.
 23. Dorsett L. Intramuscular injection of magnesium sulfate for control of convulsions in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1926; 11: 227–231.
 24. Stroganoff W, Davidovitch O. Two hundred cases of eclampsia treated with magnesium sulfate. *J Obstet Gynaec Brit Emp.* 1937; 44: 289–299.
 25. Redman C.W, Sargent I.L. **Latest advances in understanding preeclampsia.** *Science,* 308 (2005), pp. 1592-1594.