



PREEKLAMPSIA

Tinjauan Komprehensif untuk Praktisi Medis



Muhammad Ilham Aldika Akbar

PREEKLAMSI

Tinjauan Komprehensif untuk Praktisi Medis

PASAL 113 UNDANG-UNDANG NOMOR 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

PREEKLAMSI

Tinjauan Komprehensif untuk Praktisi Medis

Muhammad Ilham Aldika Akbar



PREEKLAMSIA

Tinjauan Komprehensif untuk Praktisi Medis

Muhammad Ilham Aldika Akbar

ISBN 978-602-70215-2-5 (PDF)

© 2024 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Anas Abadi)
Layout (Akhmad Riyanto)
Cover (Roy Wahyudi)
AUP (1454/08.24)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim,

Alhamdulillah, segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah Swt., Tuhan Yang Maha Esa, atas limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan buku ini. Buku ini kami tulis dengan tujuan untuk memberikan tinjauan secara menyeluruh dan lengkap mengenai preeklamsia untuk tenaga medis. Preeklamsia masih menjadi masalah utama kesehatan ibu hamil, bersalin, dan bayi baru lahir di Indonesia. Meskipun teknologi dan layanan kesehatan terus berkembang dengan pesat, angka kematian ibu hamil disebabkan preeklamsia masih menjadi yang nomer dua di dunia. Tujuan penulisan ini adalah memberikan tinjauan yang menyeluruh dari segala aspek mengenai preeklamsia dan penanganannya secara holistik. Kami berharap buku ini dapat membantu meningkatkan pemahaman tenaga medis secara holistik terhadap preeklamsia dan membantu dalam manajemen ibu hamil dengan preeklamsia secara optimal di klinis.

Akhirnya dalam penulisan buku ini, kami ingin berterima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Kami ucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran UNAIR beserta seluruh jajarannya, Direktur RS UNAIR beserta seluruh jajarannya, Direktur RS Dr. Soetomo beserta seluruh jajarannya, Kepala Departemen Obgyn Fakultas Kedokteran UNAIR, Kepala KSM Obgyn RS UNAIR, seluruh teman sejawat di Departemen Obgyn Fakultas Kedokteran UNAIR, seluruh mahasiswa, dan seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian kami. Terakhir kami ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada kedua orang tua kami (Muhammad Dikman Angsar & Irmawati), istri (Renata Prameswari), anak-anak saya (Adnan & Makaila), saudara-

saudara, dan seluruh keluarga kami yang selalu mendukung penuh sepanjang penulisan buku ini.

Kami sadar dalam penulisan buku ini masih banyak kekurangan, sehingga masukan-masukan dari para pembaca sangat kami harapkan untuk perbaikan pada edisi berikutnya. Semoga buku ini bisa memberikan banyak manfaat kebaikan bagi semua pihak yang membacanya.

Surabaya, April 2024

Muhammad Ilham Aldika Akbar

DAFTAR ISI

v	Prakata
xiii	Daftar Tabel
xiv	Daftar Gambar
01	BAB 1
	PENDAHULUAN
03	BAB 2
	EPIDEMIOLOGI
06	BAB 3
	PATOGENESIS
	3.1 Patogenesis Preeklamsia Dua Tahap, 6
	3.2 Disfungsi Plasenta pada Preeklamsia Preterm, 11
	3.3 Disfungsi Plasenta pada Preeklamsia Aterm, 12
	3.4 Disfungsi Sistem Imun, 13
	3.5 Penyakit Metabolik dan Kardiovaskular Maternal, 13
	3.6 Disregulasi Ekspresi Gen Plasenta, 14
	3.7 Disregulasi Faktor yang Dilepaskan dari Plasenta, 15
18	BAB 4
	FAKTOR RISIKO
	4.1 Faktor Genetik, 20
	4.2 Perbedaan Ras, 21

- 4.3 Usia Ibu, 22
- 4.3 Kondisi Medis Ibu, 23
- 4.4 Riwayat Obstetrik, 25
- 4.5 Faktor Lingkungan, 27
- 4.6 Defisiensi Nutrisi, 28

31

BAB 5

KLASIFIKASI DAN DEFINISI

- 5.1 Definisi Hipertensi dalam Kehamilan, 31
- 5.2 Definisi Proteinuria, 32
- 5.3 Klasifikasi Hipertensi dalam Kehamilan, 33
- 5.4 Definisi Hipertensi dalam Kehamilan, 33
- 5.5 Preeklamsia, 34
- 5.6 Subklasifikasi Preeklamsia, 37

40

BAB 6

MANIFESTASI KLINIS PREEKLAMISIA

- 6.1 Manifestasi Vaskular, 41
- 6.2 Edema Paru, 42
- 6.3 Keterlibatan Ginjal, 43
- 6.4 Keterlibatan Hati, 43
- 6.5 Keterlibatan Neurologis, 44
- 6.6 Pertumbuhan Janin Terhambat, 45

46

BAB 7

SKRINING PREEKLAMISIA

- 7.1 Metode Skrining PE PENAKIB – POGI Jatim (2017), 46
- 7.2 Metode Skrining FIGO (2019), 48

51

BAB 8

PREVENSI PREEKLAMISIA

- 8.1 Rekomendasi ISSHP (2021), 51

- 8.2 Rekomendasi ACOG (2019), 51
- 8.3 Rekomendasi PNPk POGI (2016), 52
 - 8.3.1 Istirahat, 52
 - 8.3.2 Restriksi Garam, 53
 - 8.3.3 Aspirin Dosis Rendah, 53
 - 8.3.4 Suplementasi Kalsium, 54
 - 8.3.5 Suplementasi Antioksidan, 54
- 8.4 Aspirin, 54
 - 8.4.1 Mekanisme Kerja Aspirin Berdasar Dosis, 57
 - 8.4.2 Rekomendasi Dosis dan Waktu Pemberian Aspirin dari Berbagai Organisasi Kesehatan, 58
 - 8.4.3 Bukti Penggunaan Aspirin untuk Pencegahan Preeklamsia, 59
- 8.5 Kalsium, 62
- 8.6 Olahraga, 62

64

BAB 9

TATA LAKSANA PREEKLAMSI

- 9.1 Tata Laksana Preeklamsia, 64
 - 9.1.1 Stabilisasi Kondisi Maternal, 64
 - 9.1.2 Obat Antihipertensi, 65
 - 9.1.3 Terapi Hipertensi Berat, 68
 - 9.1.4 Obat Anti Kejang – Magnesium Sulfat, 70
- 9.2 Tata Laksana Kehamilan, 75
 - 9.2.1 Tata Laksana Kehamilan Preeklamsia, 76
 - 9.2.2 Tata Laksana Kehamilan Preeklamsia Berat, 78
 - 9.2.3 Metode Persalinan, 81

84

BAB 10

EKLAMSI

90

BAB 11

SINDROM HELLP

- 11.1 Definisi, 90
- 11.2 Epidemiologi, 90
- 11.3 Gejala Klinis, 91
- 11.4 Gejala Triad Sindrom HELLP, 91
 - 11.4.1 Hemolisis, 91
 - 11.4.2 Peningkatan Kadar Enzim Liver, 92
 - 11.4.3 Trombositopenia, 93
- 11.5 Kriteria Diagnosis, 93
- 11.6 Diagnosis Banding, 94
- 11.7 Komplikasi, 95
- 11.8 Tata Laksana Sindrom HELLP, 95
- 11.9 Waktu Dan Metode Persalinan, 97
- 11.10 Tata Laksana Pasca Persalinan, 98

100

BAB 12

EDEMA PARU

103

BAB 13

TATA LAKSANA PASCAPERSALINAN

- 13.1 Tata Laksana Jangka Pendek, 103
- 13.2 Tata Laksana Jangka Panjang, 05
- 13.3 Rekomendasi ISSHP Mengenai Tata Laksana Pascakehamilan dengan Hipertensi, 107
- 13.4 Rekomendasi FIGO Mengenai Tata Laksana Pascakehamilan dengan Preeklamsia, 108

109

BAB 14

EFEK JANGKA PANJANG PREEKLAMISIA

- 14.1 Penyakit Kardiovaskular, 109
- 14.2 Preeklamsia Tipe Dini dan Tipe Lambat, 110

- 14.3 Rekurensi Preeklamsia, 111
- 14.4 Penyakit Ginjal Stadium Akhir, 112
- 14.5 Penyakit Mata, 112

113

BAB 15

PERAN RASIO SFLT-1/PLGF DALAM PREDIKSI, DIAGNOSIS, DAN TATA LAKSANA PREEKLAMSI

- 15.1 Soluble Fms-Like Kyrosin Tinase 1 (SFLT-1), 113
- 15.2 Placental Growth Factor (PlGF), 115
- 15.3 Rasio sFlt-1 dan PlGF, 118
- 15.4 Penggunaan Rasio SFLT-1/PlGF untuk Memprediksi Preeklamsia dan Luaran Kehamilan Buruk pada Wanita dengan Kecurigaan Preeklamsia, 119
- 15.5 Penggunaan Rasio sFlt-1/PlGF untuk Memprediksi Preeklamsia pada Kelompok Wanita Risiko Tinggi Asimptomatik, 121
- 15.6 Penggunaan Rasio sFlt-1/PlGF untuk Menyingkirkan Diagnosis Kondisi Lain yang Menyerupai Preeklamsia, 122
- 15.7 Kesepakatan Penggunaan Klinis sFlt-1/PlGF, 123
 - 15.7.1 Indikasi dan Waktu Pemeriksaan, 123

124

BAB 16

PENGUNAAN USG DOPPLER VELOCIMETRY PADA SKRINING DAN MONITORING PREEKLAMSI

- 16.1 Doppler Velocimetry, 124
- 16.2 Parameter Doppler Velocimetry, 125
- 16.3 Doppler Velocimetry Arteri Uterina, 128

**PERKEMBANGAN METODE PENCEGAHAN DAN TERAPI
PREEKLAMISIA**

- 17.1 Mekanisme Target Kerja Obat Berdasar Patogenesis Preeklamsia, 142
- 17.2 Proton Pump Inhibitor, 143
- 17.3 Metformin dan Sulfasalazine, 144
- 17.4 Pravastatin, 145
- 17.5 Antioksidan, Ekstrak Tanaman, dan Mikronutrien, 147
- 17.6 Obat-obatan yang Menarget Jalur Sintesis Oksida Nitrit, 148
- 17.7 Apheresis, 149
- 17.8 Antibodi Monoklonal, 149
- 17.9 Anti Trombin III, 150
- 17.10 Placental Growth Factor (PlGF), 151
- 17.11 Short Interfering RNA, 151
- 17.12 Terapi Lain yang Sedang Dikembangkan, 152

Daftar Pustaka



DAFTAR TABEL

- Tabel 4.1** Klasifikasi faktor risiko preeklamsia berdasar ACOG, ISSHP, dan NICE, 19
- Tabel 5.1** Perbedaan Preeklamsia dan Preeklamsia Berat ACOG, 36
- Tabel 5.2** Luaran Maternal pada Preeklamsia Tipe Dini dan Tipe Lambat, 38
- Tabel 5.3** Luaran Perinatal pada Preeklamsia Tipe Dini dan Tipe Lambat, 38
- Tabel 7.1** Karakteristik maternal, riwayat penyakit, serta riwayat persalinan untuk skrining preeklamsia pada trimester pertama, 48
- Tabel 8.1** Faktor risiko klinis dan penggunaan aspirin, 52
- Tabel 8.2** Perbandingan Rekomendasi Aspirin untuk Pencegahan Preeklamsia, 59
- Tabel 9.1** Dosis Obat Antihipertensi yang Direkomendasikan, 66
- Tabel 9.2** Pengawasan tekanan darah pada ibu hamil dengan hipertensi dengan target tekanan darah <85 mmHg, 67
- Tabel 9.3** Terapi pemeliharaan dan titrasi dosis obat anti hipertensi yang disarankan untuk kontrol hipertensi non-urgen dalam kehamilan, 68
- Tabel 9.4** Rekomendasi titrasi dosis obat antihipertensi untuk kontrol urgen hipertensi dalam kehamilan, 69
- Tabel 9.5** Cara Pemberian MgSO₄, 74
- Tabel 10.1** Skor vital untuk penentuan waktu terminasi kehamilan dengan eklampsia, 88
- Tabel 11.1** Kriteria Diagnosis Sindrom HELLP, 93
- Tabel 11.2** Diferensial Diagnosis Sindrom HELLP, 94
- Tabel 16.1** Nilai rata-rata normal (± 2 SD) Indeks PI pada arteri uterine, arkuata, dan spiral pada Gestasil Awal (8-14 minggu), 133



DAFTAR GAMBAR

- Gambar 2.1** Gambaran Prevalensi Hipertensi dalam kehamilan di seluruh dunia, 3
- Gambar 2.2** Sebaran kejadian hipertensi dalam kehamilan dibandingkan total persalinan di 11 rumah sakit rujukan tersier di Indonesia (2016), 5
- Gambar 3.1** Skema Patogenesis Preeklamsia, 7
- Gambar 3.2** Patogenesis preeklamsia dengan kelanjutan efeknya pada maternal dan fetal, 8
- Gambar 3.3** sFLT1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*) dan sENG (*soluble endoglin*) menyebabkan disfungsi endotel dengan menghambat (antagonis) sinyal dari VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dan TGF- β 1 (*transforming growth factor*), 11
- Gambar 3.4** Stres sinsitiotrofoblas yang disebabkan oleh gangguan perfusi plasenta, 17
- Gambar 4.1** Klasifikasi Faktor Risiko Preeklamsia, 19
- Gambar 5.1** Standar pengukuran tekanan darah (FIGO), 32
- Gambar 6.1** Sistem Organ yang Terdampak Preeklamsia, 41
- Gambar 7.1** Metode Skrining Preeklamsia PENAKIB JATIM – POGI JATIM–Divisi Fetomaternal Departemen Obsteteri Ginekologi FK UNAIR – RSUD Dr. Soetomo (2017), 47
- Gambar 7.2** Algoritma skrining PE (FIGO) pada trimester 1 secara bertahap, 50
- Gambar 8.1** Mekanisme kerja aspirin dan *aspirin-triggered-lipoxyn* (ATL), 55
- Gambar 8.2** Mekanisme kerja aspirin dalam pencegahan preeklamsia, 56

- Gambar 8.3** Mekanisme kontribusi COX-1 dan COX-2 dalam patogenesis preklampsia dan kemampuan aspirin dosis tinggi dan dosis rendah dalam mencegah efek ini, 58
- Gambar 9.1** Algoritma target serta pemberian obat antihipertensi berdasar ISSHP 2021. Modifikasi dari ISSHP 2021, 65
- Gambar 9.2** Sediaan MgSO₄ dalam konsentrasi 20% dan 40%, 71
- Gambar 9.3** Farmakokinetik Pemberian MgSO₄ melalui jalur IV + IV dan IV + IM, 72
- Gambar 9.4** Toksisitas MgSO₄ berdasarkan Kadar dalam Darah, 73
- Gambar 9.5** Algoritma Penatalaksanaan Preeklamsia, 77
- Gambar 9.6** Algoritma penatalaksanaan preeklamsia berat, 78
- Gambar 9.7** Algoritma perawatan konservatif preeklamsia berat, 80
- Gambar 10.1** Fase Perjalanan Klinis Eklampsia, 86
- Gambar 10.2** Posisi pasca kejang untuk pencegahan aspirasi saluran napas, 87
- Gambar 10.3** Algoritma Penanganan Kehamilan dengan Eklampsia, 89
- Gambar 12.1** Algoritma Penanganan Preeklamsia Berat dengan Edema Paru, 102
- Gambar 15.1** Skematik Fungsi dan Peran Faktor Angiogenik pada Preeklamsia, 117
- Gambar 15.2** Peran rasio sFlt1/PlGF untuk prediksi jangka pendek dan konfirmasi diagnosis Preeklamsia, 121
- Gambar 16.1** Konsep pulsatilitas bentuk gelombang kecepatan arteri, 126
- Gambar 16.2** Indeks Doppler berasal dari pergeseran frekuensi maksimum, 127
- Gambar 16.3** Bentuk gelombang kecepatan Doppler arteri uterina normal, 129
- Gambar 16.4** Gambar Doppler berwarna menunjukkan arteri uterina bersilangan dengan Arteri Iliaka Ekstern, 130
- Gambar 16.5** Bentuk gelombang kecepatan arteri uterina abnormal pada minggu ke-26, 130
- Gambar 16.6** Bentuk gelombang *velocity* arteri uterina ditandai dengan *diastolic notch*, 131

- Gambar 16.7** Bentuk velocity waveform arteri uterina yang tidak normal, 132
- Gambar 16.8** Bentuk Doppler Velocity Arteri Uterina pada trimester pertama (11 minggu), 133
- Gambar 16.9** Bentuk gelombang arteri uterina pada trimester kedua, 134
- Gambar 16.10** Indeks resistansi arteri uterina pada usia kehamilan 16 hingga 26 minggu, 135
- Gambar 16.11** Bentuk aliran velositi arteri uterina berbeda, 136
- Gambar 16.12** Indeks pulsatilitas (PI) pada arteri uterina sesuai usia kehamilan, 139
- Gambar 17.1** Metode Intervensi Terapeutik yang Sedang dikembangkan untuk Prevensi dan Terapi Preeklamsia, 141

PENDAHULUAN

Preeklamsia (PE) adalah penyakit multi-sistemik, didiagnosis berdasar munculnya hipertensi baru pada usia >20 minggu, dan salah satu komplikasi lain, seperti proteinuria, gangguan disfungsi organ atau disfungsi uteroplasenta (seperti pertumbuhan janin terhambat atau gangguan angiogenik). Preeklamsia adalah bagian dari hipertensi dalam kehamilan yang memiliki komplikasi paling berat bagi ibu dan janin. Preeklamsia adalah salah satu komplikasi kehamilan paling berat dan penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan perinatal.^[1] Di seluruh dunia, diperkirakan 4 juta wanita didiagnosa preeklamsia (sebelumnya dikenal dengan istilah toksemia gravidarum) tiap tahun, dan menyebabkan kematian >70.000 wanita dan 500.000 bayi/tahun.^[1,2] Wanita yang bertahan hidup dari preeklamsia memiliki angka harapan hidup yang berkurang, dengan peningkatan risiko stroke, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan sindrom metabolik.^[3,4] Sedangkan bayi yang lahir dari ibu preeklamsia memiliki peningkatan risiko persalinan preterm, kematian perinatal, hambatan perkembangan neurologis, dan penyakit kardiovaskular dan metabolik di masa mendatang.^[4] Di seluruh dunia, lebih dari 300 juta wanita dan anak-anak memiliki risiko penyakit kronis yang meningkat karena riwayat terpapar preeklamsia.^[5]

Preeklamsia dapat diklasifikasikan berdasarkan usia kehamilan saat gejala muncul. The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) mengklasifikasikan preeklamsia menjadi PE preterm, PE aterm, dan PE postpartum.^[2] Selain itu klasifikasi PE tipe dini (lahir sebelum 34 minggu) dan PE tipe lambat (lahir ≥ 34 minggu) juga digunakan, terutama pada lingkup studi/penelitian, meskipun secara klinis klasifikasi ini tidak dapat mencerminkan prognosis maternal dan fetal. Waktu munculnya gejala preeklamsia diduga mencerminkan

perbedaan mendasar pada etiologinya. Hal ini didukung oleh perbedaan efektivitas tes prediksi preeklamsia pada awal kehamilan dan penggunaan aspirin sebagai profilaksis, yang lebih dapat diterapkan pada PE preterm/ tipe dini dibandingkan PE aterm/tipe lambat.^[6,7] Namun sudah jelas pula bahwa membagi klasifikasi berdasarkan onset penyakit dapat tidak akurat, mengingat adanya variasi progresivitas gejala penyakit dan waktu pasien datang ke rumah sakit untuk diagnosis.^[8]

Selain itu preeklamsia dapat pula diklasifikasikan berdasarkan gejala. Preeklamsia dihubungkan dengan komplikasi seperti eklampsia (kejang), stroke perdarahan, sindrom HELLP, solusio plasenta, gagal ginjal, dan edema paru.^[9-16] Semua wanita dengan preeklamsia berisiko mengalami perburukan gejala dan penyakit berat, tanpa memandang klasifikasinya, sehingga saat ini panduan ISSHP tidak lagi mendukung klasifikasi preeklamsia “ringan” atau “berat”.^[2] Sindrom HELLP atau eklampsia adalah subtipe preeklamsia berat dengan keterlibatan utama organ hepar atau sistem neurologis.^[17-21]

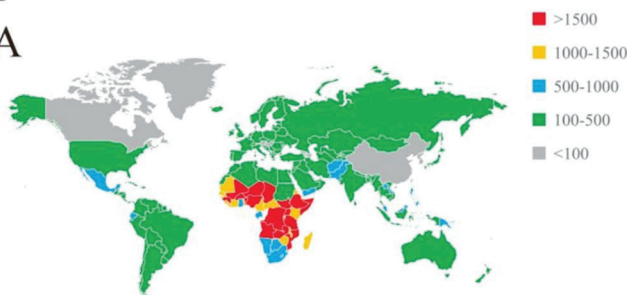
EPIDEMIOLOGI

Hipertensi dalam kehamilan masih menjadi penyebab kematian ibu hamil dan bersalin terbanyak kedua (14%) di seluruh dunia setelah perdarahan (27%).^[22] Di Indonesia prevalensi hipertensi dalam kehamilan termasuk dalam kategori menengah (100–500 kasus/100.000 persalinan) (Gambar 2.1).^[23] Sedangkan perkiraan kejadian preeklamsia di seluruh dunia dari data yang meliputi 39 juta persalinan menunjukkan insidensi 4.6%. Terdapat perbedaan yang sangat besar pada tiap negara, dengan insidensi yang sangat rendah di Vietnam (0.4%). Kondisi ini sangat umum terjadi pada wanita yang berasal atau keturunan dari sub-Sahara Afrika. Angka kematian maternal disebabkan preeklamsia-eklampsia tertinggi pada negara berkembang atau miskin, dan angka kematian maternal di dunia tercatat 63.000/tahun. Di negara miskin dan berkembang, preeklamsia menjadi penyebab 30% kematian ibu di 29 negara (20 per 100.000), angka mortalitas 0.8% untuk ibu yang terkena preeklamsia.

The Prevalence of HDP in 2019

Fig. 1

A



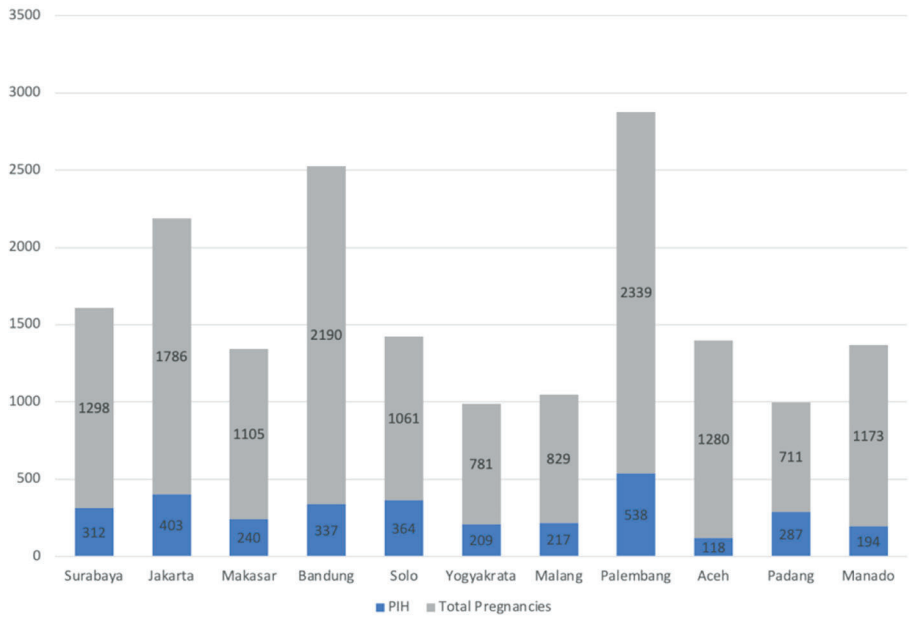
Wang et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2021) 21:364

Gambar 2.1 Gambaran Prevalensi Hipertensi dalam kehamilan di seluruh dunia.^[23]

Prevalensi global dari total kasus preeklamsia pada tahun 2002–2010 diperkirakan sebesar 4,6% dari persalinan tetapi angka kejadian regional yang dilaporkan bervariasi antara 1% dan 5,6%. Sedangkan, angka prevalensi preeklamsia preterm adalah <1%. Prevalensi preeklamsia umumnya dilaporkan lebih rendah di negara berpenghasilan rendah dan menengah (kecuali Afrika sub-Sahara) daripada di negara berpenghasilan tinggi; namun, ada kemungkinan bahwa perbedaan dalam klasifikasi, akses ke perawatan prenatal, dan kurangnya pelaporan di LMIC yang memengaruhi data prevalensi.^[24]

Hipertensi dalam kehamilan (termasuk preeklamsia) adalah penyebab paling umum kedua (setelah perdarahan) kematian ibu di seluruh dunia (14% kematian, 95% CI 11,4–17,4), menyebabkan sekitar 62.000–77.000 kematian per tahun.^[25] Kematian ibu lebih tinggi pada kehamilan preeklamsia dibandingkan pada kehamilan non-preeklamsia (rasio odd yang disesuaikan (aOR) 3,73, 95% CI 2,15–6,47).^[26] Risiko kematian janin pada kehamilan preeklamsia lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan non-preeklamsia (aOR 3,12, 95% CI 2,77–3,51) akibat pertumbuhan janin terhambat (PJT) dan solusio plasenta.^[26] Tingginya angka kelahiran prematur yang diindikasikan secara medis juga mengakibatkan peningkatan kematian neonatal, yaitu 2,7 kali lebih tinggi (aOR 2,7, 95% CI 2,28–3,21) dibandingkan dengan kehamilan cukup bulan.^[24,26]

Pada studi multisenter yang melibatkan 11 rumah sakit tersier di seluruh Indonesia (2016), kami mendapatkan 3219 kasus hipertensi dalam kehamilan dari total 17.771 persalinan (22.1%) (Gambar 2.2).^[27] Angka kematian total sebanyak 2% sedangkan angka kematian perinatal sebesar 12%. Sebanyak 11% ibu membutuhkan perawatan di *intensive care unit* (ICU) dan 40% membutuhkan perawatan di *high care unit* (HCU). 37% kasus mengalami komplikasi yang terdiri atas eklampsia, sindrom HELLP, edema paru, *cerebrovascular accident* (CVA), gagal jantung, gagal ginjal, dan kegagalan multi organ. Angka kematian janin dalam rahim (IUFD) sebesar 8%.^[27]



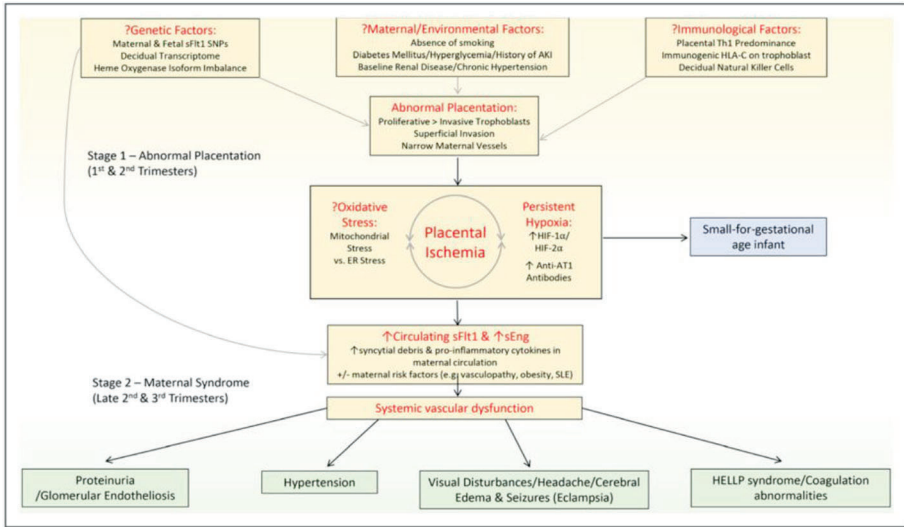
Bachnas MA, Akbar MIA, et al, 2016

Gambar 2.2 Sebaran kejadian hipertensi dalam kehamilan dibandingkan total persalinan di 11 rumah sakit rujukan tersier di Indonesia (2016).^[27]

PATOGENESIS

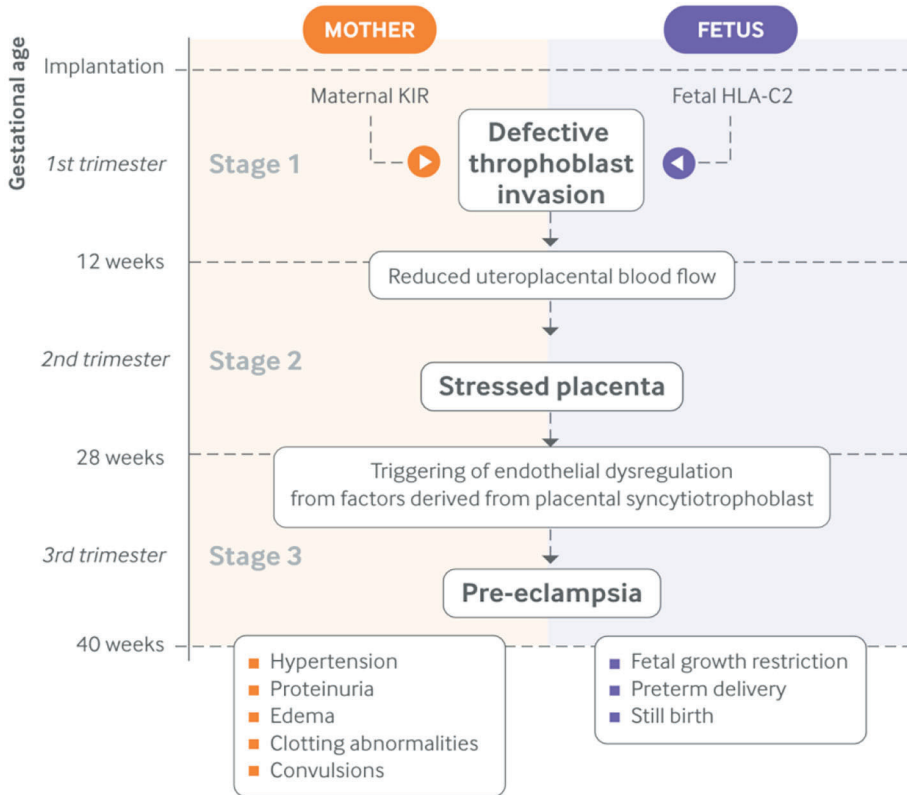
3.1 PATOGENESIS PREEKLAMPSIA DUA TAHAP

Preeklamsia adalah penyakit plasenta yang berkembang dalam 2 tahap: (1) plasentasi abnormal pada awal trimester pertama diikuti oleh (2) “sindrom maternal” pada trimester kedua dan ketiga akhir yang ditandai dengan aktivitas dan kadar faktor antiangiogenik yang berlebihan (Gambar 3.1).^[15] Sementara mekanisme plasentasi abnormal masih kontroversial, model hewan telah menunjukkan bahwa iskemia uteroplasenta dapat memicu hipertensi, respons kegagalan multiorgan seperti yang ditemukan pada sindrom preeklamsia maternal (tahap 2). Sejumlah teori telah diusulkan untuk menjelaskan disfungsi plasenta yang diamati pada tahap 1, termasuk stres oksidatif, sel *natural killer* (NK) abnormal pada area pertemuan ibu-janin (*fetal maternal interface*), faktor genetik dan lingkungan, meskipun sejauh ini belum ada bukti konklusif pada manusia. Namun, bukti substantif mendukung gagasan bahwa gangguan plasenta menyebabkan pelepasan faktor toksik terlarut dalam sirkulasi ibu yang mengakibatkan peradangan, disfungsi endotel, dan penyakit sistemik maternal preeklamsia.^[15]



Gambar 3.1 Skema Patogenesis Preeklamsia.^[15]

Menurut Burton dkk., plasenta memegang peran penting pada patogenesis preeklamsia.^[21] Adanya zat toksik yang berasal dari plasenta yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik dianggap sebagai penyebab munculnya sindrom maternal preeklamsia. Stres oksidatif dari sinsitiotrofoblas, tipe sel yang membentuk penutup epitel dari vili plasenta yang kontak dengan darah ibu, adalah salah satu ciri khas preeklamsia, terutama pada tipe dini. Ketika stres, sinsitiotrofoblas melepaskan campuran faktor dan zat kompleks, meliputi sitokin pro-inflamasi, eksosom, agen anti-angiogenik, dan sel DNA janin bebas, ke dalam sirkulasi ibu. Hal ini mengganggu fungsi endotel maternal yang mengakibatkan respons inflamasi sistemik, menyebabkan munculnya sindrom klinis preeklamsia (Gambar 3.2). Stresor yang berbeda dapat mengganggu sinsitiotrofoblas, tetapi penyebab utama pada preeklamsia tipe dini adalah malperfusi uteroplasenta sekunder akibat gangguan *remodelling* arteri spiralis pada arteri uterina. Sebaliknya, pada PE tipe lambat, penyebabnya kemungkinan adalah peningkatan ketidaksesuaian antara perfusi normal maternal dan kebutuhan metabolik plasenta dan janin, ditambah dengan predisposisi maternal terhadap inflamasi, BMI tinggi, dan/atau tekanan arterial tinggi.^[21]



Gambar 3.2 Patogenesis preeklamsia dengan kelanjutan efeknya pada maternal dan fetal.^[21]

Kegagalan interaksi trofoblas uterus pada trimester pertama menyebabkan respons stres pada plasenta. Ini dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan pohon vili (*villous tree*), memengaruhi transfer oksigen dan nutrisi ke janin. Stres pada sel sinsitiotrofoblas menyebabkan pelepasan berbagai faktor ke dalam sirkulasi sistemik. Faktor-faktor ini menyebabkan respons inflamasi sistemik akibat gangguan fungsi homeostatik endotel ibu, termasuk regulasi pembekuan, transfer cairan, dan tekanan darah.

Banyak faktor dan proses yang kompleks terlibat pada patogenesis preeklamsia baik pada tahap 1 atau tahap 2, meliputi:^[15,16,28-32]

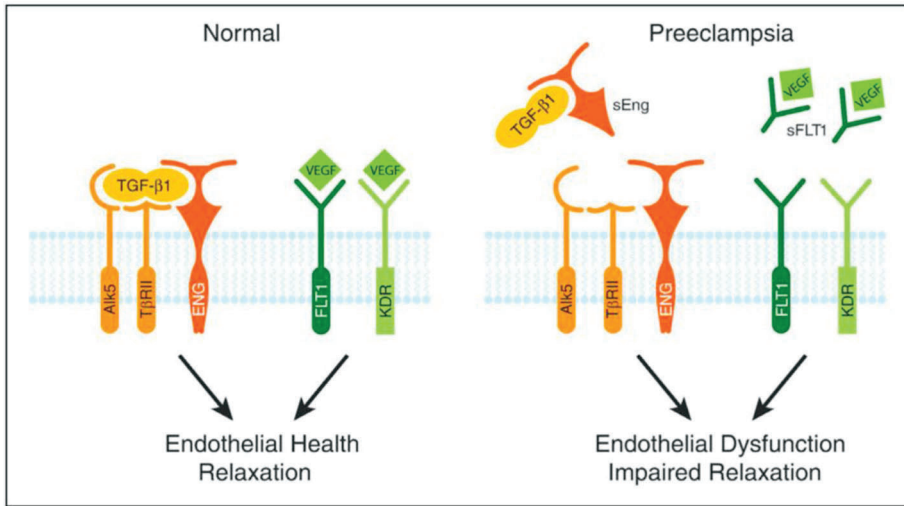
TAHAP 1

- Plasentasi abnormal
 - o Gangguan invasi tropoblas
 - o Gangguan remodelling arteri spiralis
 - o Atherosclerosis arteri spiralis dan arteri radialis
 - o Desidual vaskulopati
- Hipoksia plasenta
 - o Peningkatan kadar HIF (*Hypoxia inducible factors*) 1a dan 2a pada plasenta dan trofoblas
- Stres oksidatif
 - o Ketidakseimbangan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan
 - o Peningkatan ROS dapat berasal dari stres mitokondria atau stres retikulum endoplasmik
- **Defisiensi *Heme Oxygenase* (HO)**, khususnya HO2 yang banyak berperan pada invasi trofoblas pada arteri spiralis
- **Penurunan aktivitas maupun kadar sel uNK (*uterine natural killer cells*)**

TAHAP 2

- Ketidakseimbangan faktor angiogenik dan faktor anti angiogenik
 - o Peningkatan kadar faktor antiangiogenik (sFlt-1)
 - o Penurunan kadar faktor angiogenik (PlGF dan VEGF)
 - o sFLT1 adalah protein terlarut yang memberikan efek antiangiogenik dengan mengikat dan menghambat aktivitas biologis protein proangiogenik VEGF dan PlGF (Gambar 3.3)
 - o VEGF sangat penting dalam menjaga fungsi sel endotel
 - o PlGF berperan penting pada angiogenesis dan secara khusus mengikat VEGFR1/sFLT1 bukan VEGFR2
 - o Kadar sFLT1 tinggi dan PlGF bebas rendah pada saat munculnya gejala klinis preeklamsia serta beberapa minggu sebelum diagnosis PE ditegakkan
 - o Peningkatan kadar soluble endoglin (sENG) – faktor antiangiogenik, yang merupakan inhibitor dari TGF- β 1 endogen (Gambar 3.3)

- Sitokin inflamasi dan perubahan sel imun
 - o Peningkatan jumlah simpul sinsisial (*syncytial knots*) pada plasma dan paru wanita preeklamsia
 - o Simpul sinsisial adalah bahan alogenik yang berukuran nano hingga mikrovesikel yang dilepaskan oleh sel trofoblas yang mengalami apoptosis atau aktivasi
 - o Mikrovesikel sinsisiotrofoblas dan eksosom mengandung sFLT1 dan sENG dalam jumlah tinggi, sehingga memicu reaksi inflamasi sistemik
 - o Penurunan kadar IL-10
 - o IL-10 berperan penting dalam menetralisasi sitokin pro inflamasi seperti AT1-AA (angiotensin II receptor 1 autoantibodies), ROS plasenta, dan ET-1 (endothelin-1)
 - o Peningkatan kadar komplemen dan adanya mutasi genetik C3
 - o Aktivasi komplemen akan menghambat kapasitas arteri spiralis dan meningkatkan produksi sFLT1
- Gangguan sistem renin-angiotensin-aldosteron
 - o Peningkatan sensitivitas angiotensin II selama dan sebelum onset preeklamsia meskipun renin dan angiotensin II sirkulasi/ sistemik berkurang selama preeklamsia jika dibandingkan dengan kehamilan normal
 - o Adanya autoantibodi sirkulasi terhadap AT-1
- Gangguan sistem saraf simpatis
 - o Peningkatan aktivitas otot yang dipersarafi simpatis pada wanita preeklamsia
 - o Penurunan sensitivitas barorefleks
 - o Peningkatan respons antihipertensi terhadap blokade reseptor adrenergik nonselektif



Gambar 3.3 sFLT1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*) dan sENG (*soluble endoglin*) menyebabkan disfungsi endotel dengan menghambat (antagonis) sinyal dari VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dan TGF-β1 (*transforming growth factor*).^[21]

Ada banyak bukti bahwa VEGF dan TGF-β1 diperlukan untuk menjaga kesehatan endotel di berbagai jaringan termasuk ginjal dan plasenta. Selama kehamilan normal, homeostasis vaskular dipertahankan oleh pensinyalan VEGF dan TGF-β1 dalam kadar tertentu di dalam pembuluh darah. Pada preeklamsia, kelebihan sekresi plasenta sFLT1 dan sENG (2 protein antiangiogenik sirkulasi endogen) masing-masing menghambat pensinyalan VEGF dan TGF-β1 dalam pembuluh darah. Hal ini menyebabkan disfungsi sel endotel, termasuk penurunan prostasiklin, produksi oksida nitrat, dan pelepasan protein prokoagulan.

3.2 DISFUNGI PLASENTA PADA PREEKLAMPSIA PRETERM

Stres sinsitiotropoblas pada preeklamsia preterm diduga disebabkan plasentasi abnormal pada awal kehamilan, ditandai dengan invasi trofoblas ekstravili dan remodeling arteri spiral yang tidak adekuat. Hal ini mengurangi aliran darah ke plasenta, mengakibatkan hipoksia dan iskemia plasenta dan cedera reperfusi, menyebabkan stres

sinsitiotropoblas. Invasi trofoblas yang tidak adekuat pada arteri spiralis dan hipoperfusi plasenta yang terkait juga secara langsung berkontribusi pada terjadinya PJT yang sering menyertai preeklamsia preterm.^[33,34]

3.3 DISFUNGSI PLASENTA PADA PREEKLAMISIA ATERM

Temuan histopatologis plasenta abnormal yang umum terjadi pada preeklamsia preterm relatif tidak banyak dijumpai pada preeklamsia aterm. Dihipotesiskan bahwa perkembangan plasenta umumnya normal pada preeklamsia aterm dan stres sinsitiotrofoblas baru dimulai pada akhir kehamilan. Diusulkan bahwa ada dua mekanisme bagaimana stres sinsitiotrofoblas muncul pada preeklamsia aterm: adanya kompresi vili kronis ketika tidak ada ruang yang cukup untuk plasenta yang lebih besar pada akhir kehamilan dan proses penuaan sinsitiotrofoblas yang terkait dengan penuaan plasenta prematur. Stres sinsitiotrofoblas meningkat seiring berjalannya kehamilan, bahkan pada kehamilan tanpa komplikasi, disebabkan oleh meningkatnya ketidaksesuaian antara perfusi normal ibu dan kebutuhan metabolisme plasenta dan janin, yang mengarah ke hipotesis bahwa preeklamsia tidak dapat dihindari jika kehamilan terus berlanjut melebihi kapasitas plasenta.^[35]

Dihipotesiskan bahwa stres sinsitiotrofoblas tidak muncul pada awal kehamilan pada kehamilan yang kemudian berkembang menjadi preeklamsia aterm, menjelaskan mengapa model prediktif awal kehamilan untuk preeklamsia, yang sering menyertakan faktor risiko dan biomarker plasentasi abnormal, menunjukkan akurasi yang tinggi. dalam prediksi preeklamsia preterm (tingkat deteksi 75–90%) tetapi memiliki akurasi rendah dalam prediksi preeklamsia aterm (tingkat deteksi di bawah 50%). Namun, hipotesis ini sulit untuk diuji secara eksperimental karena adanya kesulitan untuk mendapatkan plasenta pada usia kehamilan dini dari kehamilan yang sedang berlangsung.^[35,36]

3.4 DISFUNGSI SISTEM IMUN

Masalah imunologi ibu dihubungkan dengan kelainan pada area antarmuka janin-ibu (*fetal-maternal interface*). Toleransi imunologis terhadap janin dan plasenta, yang gennya setengah berasal dari ayah (paternal), difasilitasi, sebagian, oleh berkurangnya ekspresi MHC plasenta dan sistem antigen leukosit manusia (HLA); mekanisme ini bertujuan untuk menghindari penolakan bawaan sel janin yang bersifat semi-alogenik.^[37] Sel NK uterus (uNK) dan sel limfosit T terletak di desidua dan memiliki peran penting dalam meningkatkan toleransi imun ibu terhadap janin. Khususnya, sel Treg mengatur fungsi toleransi imun dengan beberapa mekanisme yang meliputi presentasi antigen, sekresi sitokin penghambat dan sitolisis sel target. Pelepasan abnormal faktor sel Treg, termasuk sitokin dan microRNA, ditemukan pada preeklamsia.^[38] Studi epidemiologis mendukung data eksperimental yang melaporkan bahwa respons imun maternal terhadap antigen yang berasal dari paternal pada trofoblas menurun akibat paparan sebelumnya terhadap cairan mani. Hal ini disimpulkan dari bukti bahwa insidensi preeklamsia yang lebih tinggi ditemukan pada primipara, kehamilan di mana paternitasnya telah berubah, kehamilan setelah interval antar-kehamilan yang berkepanjangan (>10 tahun), kehamilan yang dikandung segera setelah koitus pertama, dan kehamilan yang dikandung dengan menggunakan sel telur donor¹⁵⁷ dan sperma. Angiotensin II receptor type 1 auto-antibodi (AT1-AAs) meningkat dalam serum wanita dengan preeklamsia. AT1-AA memiliki efek berkelanjutan pada vasokonstriksi dan dapat menyebabkan kerusakan sel endotel.^[39]

3.5 PENYAKIT METABOLIK DAN KARDIOVASKULAR MATERNAL

Banyak bukti menunjukkan bahwa preeklamsia berhubungan dengan gangguan metabolisme dan fungsi kardiovaskular maternal, menyebabkan adaptasi yang tidak adekuat terhadap kebutuhan kehamilan. Perubahan fungsi metabolisme dan kardiovaskular diduga berkontribusi

pada preeklamsia dengan menyebabkan gangguan *remodelling* arteri spiralis pada preeklamsia preterm dan perubahan fungsi metabolisme plasenta pada preeklamsia preterm dan aterm.^[40] Studi metabolomik yang dilakukan pada serum wanita hamil pada usia kehamilan 11–13 minggu yang kemudian berkembang menjadi preeklamsia tipe lambat mengidentifikasi bahwa resistansi insulin dan sindrom metabolik, disfungsi mitokondria, gangguan metabolisme energi, stres oksidatif, dan disfungsi lipid terdapat pada preeklamsia tipe lambat, menunjukkan bahwa gangguan ini dapat diidentifikasi pada awal proses penyakit.^[41]

3.6 DISREGULASI EKSPRESI GEN PLASENTA

Dua penelitian kecil menggunakan sampel *chorionic villus* (CVS) yang dikumpulkan dari kehamilan yang kemudian mengalami preeklamsia tipe dini (<34 minggu kehamilan) mengidentifikasi disregulasi ekspresi gen plasenta dan desidua pada akhir trimester pertama.^[42] Jaringan plasenta memperlihatkan disregulasi ekspresi gen yang terkait dengan angiogenesis dan stres oksidatif, pada jaringan desidua, gen yang terkait dengan inflamasi/imunoregulasi, motilitas sel, desidualisasi dan fungsi sel NK mengalami perubahan.^[43] Banyak dari faktor ini telah ditemukan pada preeklamsia preterm, termasuk faktor komplemen H dan protrombin. Sampai saat ini belum ada penelitian yang meneliti ekspresi gen CVS yang didapat dari kehamilan yang kemudian berkembang menjadi preeklamsia preterm akhir (kehamilan 35–36 minggu) atau preeklamsia aterm (kehamilan ≥ 37 minggu).^[44]

Meta-analisis pada sampel plasenta yang dikumpulkan saat melahirkan telah mengidentifikasi disregulasi gen-gen yang terlibat dalam penggunaan karbohidrat dan energi, respons imun, dan proses perkembangan/kehamilan dalam semua jenis preeklamsia.^[45] Studi yang lebih kecil yang membedakan antara preeklamsia tipe dini dan tipe lambat mengidentifikasi bahwa sampel plasenta preeklamsia tipe dini memiliki peningkatan ekspresi gen yang terlibat dalam proses metabolisme, dan sampel dari plasenta preeklamsia tipe lambat memiliki

peningkatan ekspresi gen yang terlibat dalam proses imun.^[46] Temuan ini lebih lanjut menunjukkan bahwa mekanisme yang terlibat dalam tiga jenis preeklamsia ini berbeda.

3.7 DISREGULASI FAKTOR YANG DILEPASKAN DARI PLASENTA

Perubahan pada faktor-faktor yang disekresikan plasenta, termasuk protein angiogenik, sitokin pro-inflamasi dan vesikel ekstraseluler kecil, sebelum berkembangnya gejala preeklamsia telah ditemukan pada darah ibu.^[47]

Faktor angiogenik yang dilepaskan plasenta, termasuk sFLT1 dan faktor pertumbuhan plasenta (PlGF), telah terbukti terlibat dalam patogenesis preeklamsia [48]. Ada peningkatan tajam kadar serum sFLT1 dan penurunan kadar serum PlGF sekitar 5 minggu sebelum timbulnya gejala klinis preeklamsia. Oleh karena itu, rasio sFLT1 terhadap PlGF digunakan sebagai tes yang berguna untuk mendiagnosis disfungsi plasenta pada preeklamsia, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi pada preeklamsia tipe dini.^[49-51] Endoglin terlarut – *soluble endoglin* (sENG) adalah faktor anti-angiogenik penting lainnya yang dilepaskan oleh plasenta preeklamsia dengan pola serupa dalam serum seperti sFLT1. Diperkirakan bahwa peningkatan kadar serum sENG ibu yang terpecah menyebabkan gangguan angiogenesis dan vasokonstriksi, menyebabkan munculnya gejala preeklamsia. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa endoglin yang larut dalam serum ibu mungkin berguna sebagai biomarker prediktif preeklamsia namun tidak dapat membedakan antara preeklamsia tipe dini dan tipe lambat.^[52]

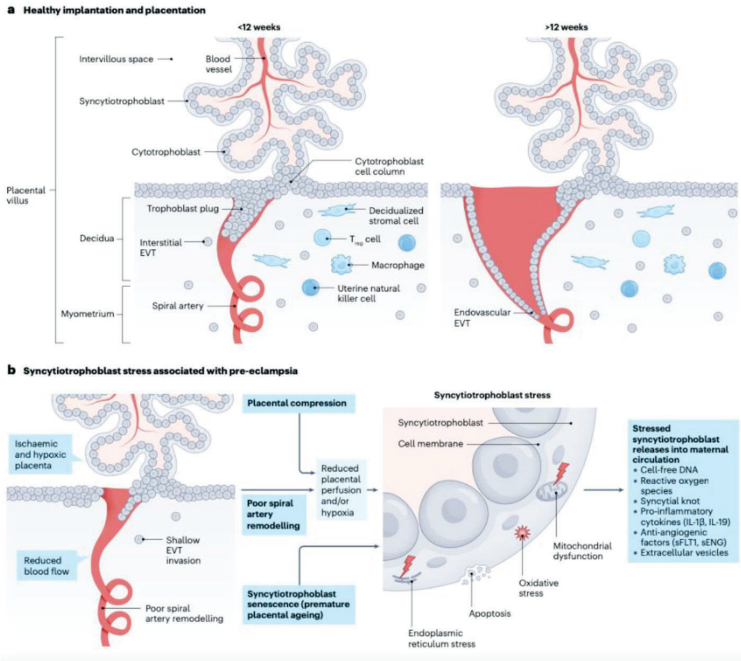
Aktivasi inflamasi dan kaskade proinflamasi yang terkait meningkat pada preeklamsia.^[53] *Inflammasome* adalah reseptor dan sensor sistem kekebalan bawaan yang terdiri atas protein multimerik yang mengatur aktivasi caspase 1 dan menginduksi peradangan sebagai respons terhadap mikroba infeksius dan molekul yang berasal dari protein inang (sering disebut peradangan steril) [54]. Protein yang mengandung domain NACHT, LRR, dan PYD 3 (NLRP3) dan NLRP7 serta protein adaptor

PYCARD terkait meningkat di plasenta dan sirkulasi darah wanita dengan preeklamsia.^[55] Ada beberapa strategi yang sedang dikembangkan untuk menghambat aktivasi inflamasi yang mungkin berguna untuk mengobati jalur terkait inflamasi pada preeklamsia.

Kadar IL-11 sirkulasi meningkat pada awal kehamilan wanita hamil yang kemudian berkembang menjadi preeklamsia. Namun, penting untuk menentukan apakah kadar IL-11 dalam plasenta mengalami disregulasi selama perkembangan plasenta pada manusia yang mungkin penting dalam perkembangan patogenesis preeklamsia.^[56]

Galektin adalah keluarga lektin pengikat β -galaktosida dengan peran penting dalam perkembangan preeklamsia.^[57] Galektin 1, 2, 3, 7, 9, 13, dan 14 semuanya telah terlibat dalam patogenesis preeklamsia, kemungkinan fungsinya dalam mempromosikan toleransi janin ibu atau menyebabkan perubahan pada sistem renin-angiotensin-aldosteron dan stres oksidatif. Korelasi antara kadar serum ibu dan ekspresi CVS galektin 7 telah ditemukan pada preeklamsia preterm.^[58]

Peningkatan pelepasan sinsitiotrofoblas dari vesikel ekstraseluler ke dalam sirkulasi ibu ditemukan pada preeklamsia.^[35,59,60] Vesikel ekstraseluler ini diperkaya dengan faktor antiangiogenik, ligan penginduksi apoptosis dan caspase 3 aktif, terutama pada preeklamsia tipe dini.^[61] Bukti yang muncul menunjukkan bahwa vesikel ekstraseluler yang dilepaskan sinsitiotrofoblas diinternalisasi oleh sel endotel, di mana mereka melepaskan faktor-faktor ini dan mendorong disfungsi dan peradangan endotel ibu yang muncul pada preeklamsia.^[62]



Gambar 3.4 Stres sinsitiotrofoblas yang disebabkan oleh gangguan perfusi plasenta. Keterangan: A. Setiap vili plasenta memiliki inti mesodermal yang dikelilingi oleh lapisan dalam progenitor sitotrofoblas dan lapisan luar syncytiotrofoblas. Sitotrofoblas di ujung vili mengganggu syncytiotrofoblas untuk membentuk struktur kolumnar, yang menambatkan plasenta ke desidua. Trofoblas ekstravili (EVT) berdiferensiasi dari sitotrofoblas kolumnar dan bermigrasi ke desidua ke miometrium bagian atas (EVT interstitial) atau menyumbat arteri spiralis ibu (EVT endovaskular), mencegah aliran darah ibu ke ruang antarvili hingga usia 12 minggu kehamilan, ketika sumbat trofoblas hilang. EVT dan sel imun yang terletak di uterus, termasuk sel uNK dan sel regulator T (Treg), secara aktif mengubah arteri spiralis ibu menjadi arteri uterina berukuran lebar dan ber aliran rendah dengan menghilangkan sel otot polos vaskular yang mengelilingi arteri. B. Ada beberapa usulan penyebab dari stres syncytiotrofoblas yang terkait dengan preeklamsia. *Remodelling* arteri spiral yang buruk, yang berhubungan dengan invasi EVT yang dangkal, mengakibatkan terjadinya stres syncytiotrofoblas dengan menyebabkan suplai darah iskemik ke plasenta. Kepadatan dan kompresi vilus plasenta diduga menjadi penyebab penurunan perfusi plasenta dan plasenta hipoksia, sehingga terjadi stres syncytiotrofoblas. Penuaan syncytiotrofoblas karena proses penuaan plasenta prematur juga dapat menyebabkan stres syncytiotrofoblas. Stres syncytiotrofoblas bermanifestasi sebagai stres retikulum endoplasma, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan apoptosis dan menyebabkan pelepasan faktor syncytiotrofoblas yang abnormal, termasuk DNA bebas sel, spesies oksigen reaktif (ROS), simpul syncytial, eksosom/mikrovesikel, sitokin pro-inflamasi, dan anti-angiogenik. faktor, ke dalam sirkulasi ibu. sEng, endoglin larut; sFLT1, reseptor tirosin kinase 1 terkait-Fms yang larut.^[24]

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko adalah suatu ciri atau paparan yang dapat meningkatkan kesempatan seseorang mengidap suatu penyakit. Faktor risiko preeklamsia bersifat multifaktorial. Faktor risiko preeklamsia dari tiga studi telaah sistematis adalah sebagai berikut.^[21]

- Riwayat preeklamsia sebelumnya
- Hipertensi Kronis
- Sindrom Antifosfolipid antibodi
- *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
- Diabetes pregestasional
- Penyakit ginjal kronis
- Kehamilan multipel
- IMT sebelum hamil $>30 \text{ kg/m}^2$
- Riwayat kematian janin dalam rahim
- Nulipara
- Usia ibu >40 tahun
- Peningkatan BB berlebih selama kehamilan
- Jarak antar kehamilan yang lama (>5 tahun)
- Sosial ekonomi rendah
- Riwayat keluarga mengalami preeklamsia
- Kehamilan reproduktif berbantu/bayi tabung (IVF)
- Riwayat pertumbuhan janin terhambat
- Riwayat solusio plasenta

Sedangkan beberapa peneliti membagi faktor risiko preeklamsia menjadi faktor risiko mayor, faktor risiko lain, dan faktor risiko yang jarang,^[15] yang merupakan faktor risiko mayor adalah:

- Riwayat preeklamsia sebelumnya (RR: 8.4, 95% CI: 7.1–9.9)
- Hipertensi Kronis (RR: 5.1, 95% CI: 4.0–6.5)

- Diabetes Pregestasional (RR: 3.7, 95% CI: 3.1–4.3)
- Kehamilan Multipel (RR: 2.9, 95% CI: 2.6–3.1)
- Sindrom Antifosfolipid antibodi (RR: 2.8, 95% CI: 1.8–4.3)
- IMT sebelum hamil > 30 kg/m² (RR: 2.8, 95% CI: 2.6–3.1)

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Preeklamsia yang dikeluarkan POGI (2016), berikut merupakan klasifikasi faktor risiko preeklamsia:



Gambar 4.1 Klasifikasi Faktor Risiko Preeklamsia.^[63]

Terdapat perbedaan klasifikasi faktor risiko dari organisasi kesehatan dunia: ACOG, ISSHP, dan NICE seperti terlihat pada Tabel 4.1.^[2,64,65]

Tabel 4.1 Klasifikasi faktor risiko preeklamsia berdasar ACOG, ISSHP, dan NICE.

Tingkat faktor risiko	Kriteria	ISSHP	ACOG	NICE
Faktor risiko tinggi	Riwayat PE sebelumnya	+	+	+
	Penyakit ginjal kronis	+	+	+
	Hipertensi kronis	+	+	+
	Diabetes mellitus	+	+	+
	SLE atau APS	+	+	+
	IMT > 30 kg/m ²	+	-	-

Tingkat faktor risiko	Kriteria	ISSHP	ACOG	NICE
	IVF	+	-	-
	Kehamilan multipel	-	+	-
Faktor risiko moderat	Kehamilan pertama	+	+	+
	Usia > 40 tahun	+	+	+
	Kehamilan multipel	+	-	-
	Riwayat solusio plasenta	+	-	-
	Riwayat kematian janin	+	-	-
	Riwayat PJT	+	-	-
	IMT > 35kg/m ²	-	+	+
	Interval kehamilan > 10 tahun	-	+	+
	Riwayat keluarga PE	-	+	+
	Etnis kulit hitam	-	-	+
	Sosial ekonomi rendah	-	-	+

4.1 FAKTOR GENETIK

Banyaknya temuan bahwa eklampsia didapatkan pada ibu, saudara, dan anak perempuan mengindikasikan adanya keterlibatan faktor genetik pada preeklamsia.^[66] Namun sampai saat ini belum diidentifikasi gen tunggal yang berisiko tinggi preeklamsia. Studi populasi dan cohort berskala besar mengonfirmasi bahwa riwayat preeklamsia pada keluarga ibu meningkatkan risiko preeklamsia 3–4 kali lipat.^[66–69] Hubungan ini jauh lebih kuat pada PE preterm (RR: 2.15, 95% CI: 1.69-2.73) dibandingkan PE aterm (RR: 1.49, 95%CI: 1.4-1.58).^[70] Didapatkan beberapa mutasi dan alel gen maternal fetal yang terkait dengan preeklamsia, yang mencerminkan etiologi sindrom ini. Banyak dari gen yang dapat diidentifikasi ini dihubungkan dengan faktor trombofilia, faktor angiogenik, atau respons imun.^[71–77] Trisomi 13 janin juga dihubungkan dengan peningkatan risiko preeklamsia mungkin disebabkan duplikasi ekstra FLT1 (yang mengode FMS-related receptor tyrosine kinase 1), yang terletak pada kromosom 13.^[78,79]

Wanita yang kurang KIR teraktivasi (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor*; genotipe AA) memiliki risiko preeklamsia yang jauh lebih besar ketika janin mengekspresikan genotipe HLA-C2, suatu kompleks histokompatibilitas utama (Major Histocompatibility Complex - MHC) kelas 1 yang diekspresikan pada sel permukaan yang memiliki dimorfisme pada posisi 80.^[76] Keluarga KIR diekspresikan pada sel *Natural Killer* (NK) maternal dan berinteraksi dengan HLA-C paternal yang diekspresikan pada permukaan sel trofoblas untuk mengontrol invasi dan pasokan vaskular janin. Individu dengan genotipe AA tidak mengekspresikan reseptor teraktivasi dan oleh karena itu, memiliki invasi trofoblas ke arteri uterina ibu dan perkembangan plasenta yang buruk.

Sebuah meta-analisis asosiasi genome dari ibu dan keturunannya dari Eropa dan Asia Tengah mengidentifikasi tiga varian urutan genetik yang terkait dengan preeklamsia: satu di gen FLT1 individu yang lahir dari kehamilan preeklamsia dan dua di FTO (mengode *α-ketoglutarate-dependent dioxygenase*) dan gen ZNF831 (mengode *zinc finger protein 831*) pada wanita dengan kehamilan pra-eklamsia [80]. Bentuk terlarut FLT1 (sFLT1) adalah faktor anti-angiogenik yang dilepaskan plasenta yang banyak digunakan dalam tes diagnostik untuk preeklamsia secara klinis [81]. Varian pada FTO dan ZNF831 sebelumnya telah dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah, obesitas, BMI, dan diabetes tipe 2.^[82-84] Namun, hubungan kausalitas dan kegunaan klinis untuk mengidentifikasi perubahan genetik ini masih harus diperiksa lebih lanjut dalam penelitian yang lebih besar.

4.2 PERBEDAAN RAS

Perlu kehati-hatian saat menginterpretasikan hasil studi yang mengevaluasi risiko preeklamsia terkait dengan latar belakang ras karena banyak yang tidak memperhitungkan kemungkinan variabel pengganggu dan faktor perancu, termasuk disparitas layanan kesehatan dan profil kardiovaskular yang berbeda. Dalam studi epidemiologi, wanita kulit hitam dan wanita asal Asia Selatan memiliki risiko lebih tinggi

terkena preeklamsia dibandingkan wanita kulit putih, bahkan ketika memperhitungkan deprivasi sosial, dan peningkatan risiko hipertensi kronis dan penyakit kardiovaskular.^[85-90] Dalam studi kohort besar yang melibatkan >168.000 wanita dengan kehamilan tunggal di Inggris, wanita kulit hitam memiliki risiko dua kali lipat mengalami preeklamsia pada setiap tahap/trimester kehamilan dibandingkan wanita kulit putih. Asosiasi ini paling kuat terutama untuk preeklamsia tipe dini (3,5 kali lipat) dan preeklamsia preterm (2,5 kali lipat). Wanita asal Asia Selatan memiliki risiko 1,5 kali lipat lebih tinggi mengalami preeklamsia preterm dibandingkan wanita kulit putih, tetapi tidak ada hubungan ketika semua jenis preeklamsia diukur.^[91] Pada wanita asal Asia Timur, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam risiko preeklamsia atau penyakit hipertensi. Pada penelitian ini telah disesuaikan dengan mediator dan faktor perancu dalam karakteristik ibu dan riwayat medis. Skrining trimester pertama mengikuti algoritma *Fetal Medicine Foundation* memperbaiki luaran perinatal pada populasi non-kulit putih sebesar 60%, menunjukkan bahwa disparitas kesehatan dapat dihindari dengan penilaian risiko secara personal dan alur perawatan yang benar.

Wanita dengan etnis Afro-Karibia dan Asia Selatan mempunyai risiko terkena preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan etnis Kaukasia (Ukah *et al.*, 2016). Sedangkan wanita hamil dengan etnis Afrika-Amerika mempunyai risiko lebih tinggi mengidap preeklamsia dibandingkan dengan etnis Kaukasia (Saito, 2018).

4.3 USIA IBU

Hubungan antara risiko preeklamsia dan usia ibu mengikuti kurva berbentuk huruf J, dengan peningkatan risiko pada remaja dan wanita yang berusia lebih dari 35 tahun.^[92-94] Usia ibu lanjut (≥ 35 tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kardiometabolik yang sudah ada sebelumnya dan penyakit medis, kehamilan multipel, dan penggunaan teknologi reproduksi buatan, yang semuanya meningkatkan risiko preeklamsia. Telah dilaporkan bahwa risiko preeklamsia meningkat

setiap tahun setelah usia 32 tahun, bahkan setelah penyesuaian mediator, faktor perancu dan interaksi.^[93] Ibu <20 tahun mungkin berisiko lebih tinggi karena kombinasi faktor obstetrik, imunologi, dan sosial ekonomi, termasuk primipara dan akses ke perawatan prenatal. Usia ibu yang lebih muda dari 20 tahun terutama terkait dengan preeklamsia tipe lambat (≥ 34 minggu kehamilan).^[95]

Usia ibu hamil yang terlalu tua meningkatkan risiko terkena preeklamsia (Ukah *et al.*, 2016). Wanita yang hamil dengan usia yang lanjut biasanya terdapat aterosklerosis yang mana memengaruhi arteri kecil sehingga ginjal dan uterus juga terpengaruh. Oleh karena itu, wanita hamil dengan usia lanjut sangat rentan terjadi preeklamsia (Saito, 2018). Usia wanita hamil >40 tahun meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia sekitar 1,9 kali lipat (English *et al.*, 2015). Sedangkan usia wanita hamil >35 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia sebesar 1,2 kali lipat (Rana *et al.*, 2019). Selain itu, usia muda tidak meningkatkan risiko preeklamsia secara bermakna (Saito, 2018).

4.3 KONDISI MEDIS IBU

Kondisi medis yang sudah ada sebelumnya dapat meningkatkan risiko berkembangnya penyakit hipertensi dalam kehamilan, termasuk preeklamsia. Banyak faktor risiko yang dapat diidentifikasi sebelum atau selama awal kehamilan, memungkinkan intervensi untuk memodifikasi risiko berkembangnya preeklamsia pada kehamilan.

Hipertensi kronis (atau hipertensi yang didiagnosis <20 minggu kehamilan) dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia lima kali lipat dibandingkan dengan normotensi.^[96] Pengobatan hipertensi kronis ringan dengan obat antihipertensi sejak sebelum atau pada awal kehamilan dapat mengurangi risiko berkembangnya preeklamsia sebesar 18% (adjusted RR 0.82, 95% CI 0.74-0.92).^[97]

BMI pra-kehamilan >30 kg/m² memberikan peningkatan dua kali lipat hingga empat kali lipat risiko preeklamsia.^[98,99] Didapatkan prevalensi preeklamsia tipe lambat yang lebih tinggi pada wanita dengan kelebihan

berat badan dan obesitas^[100] Hal ini mungkin, sebagian disebabkan karena hubungan preeklamsia dengan obesitas dan gangguan kardimetabolik. Sementara penurunan berat badan selama kehamilan tidak dianjurkan, modifikasi gaya hidup antenatal penting untuk meminimalkan kenaikan berat badan dan mengurangi risiko preeklamsia. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa intervensi sederhana dengan rutin olahraga selama kehamilan secara signifikan mengurangi kemungkinan berkembangnya preeklamsia (OR 0,59, 95% CI 0,37-0,90).^[101]

Risiko preeklamsia pada wanita dengan diabetes mellitus sejak sebelum hamil (pragestasional) lebih dari tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada wanita tanpa diabetes mellitus.^[102] Para wanita ini mungkin memiliki komplikasi diabetes baik secara mikrovaskular dan makrovaskular, termasuk penyakit ginjal, yang berkontribusi terhadap risiko ini. Diabetes juga dapat meningkatkan stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel, yang merupakan jalur utama pada patogenesis preeklamsia.^[103]

Wanita dengan preeklamsia tiga kali lebih banyak memiliki penyakit ginjal kronis dibandingkan populasi umum, dengan beberapa bukti bahwa wanita dengan penyakit ginjal kronis lebih mungkin untuk berkembang menjadi preeklamsia tipe lambat dibandingkan tipe dini.^[95,104] Glomerulonefritis, penyakit ginjal diabetik, dan penyakit ginjal polikistik biasanya dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia.^[104] Tingkat keparahan penyakit ginjal dan derajat proteinuria merupakan prediktor penting dari risiko berkembangnya preeklamsia, bahkan tanpa adanya patologi terkait, termasuk hipertensi kronis.

Gangguan fungsi tiroid sebelum dan selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia.^[105] Hipotiroidisme dan hipertiroidisme yang tidak diobati memiliki risiko tinggi preeklamsia, yang dapat dikurangi dengan penggantian tiroksin atau obat antitiroid.^[106] Mengobati hipotiroidisme subklinis masih kontroversial dan tidak terkait dengan penurunan preeklamsia. Hipertiroidisme subklinis tidak terbukti meningkatkan risiko preeklamsia.^[107]

Risiko preeklamsia meningkat pada SLE dan sindrom antifosfolipid, khususnya pada keadaan penyakit aktif, yang ditunjukkan dengan adanya

lupus nephritis pada SLE (OR 2.84, 95% CI 1.87–4.30) atau antikoagulan lupus (OR 2.45, 95% CI 1.18–4.64) atau antibodi antikardiolipin (OR 1.52, 95% CI 1.05–2.20) pada sindrom antifosfolipid.^[108,109] Perawatan adekuat dan perencanaan kehamilan pada saat penyakit tidak aktif dapat menurunkan risiko preeklamsia.

Profil mikrobiota usus yang terganggu telah diidentifikasi pada wanita dengan preeklamsia, dengan perubahan yang bertahan hingga 6 minggu pascapersalinan. Mikrobiota usus yang terganggu juga dikaitkan dengan penyakit lain yang merupakan faktor risiko preeklamsia, termasuk obesitas dan gangguan metabolisme.^[110]

4.4 RIWAYAT OBSTETRIK

Primiparitas dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia tiga kali lipat.^[69] Salah satu usulan mekanisme terjadinya preeklamsia adalah karena maladaptasi imun dan reaksi alloimun maternal yang dipicu oleh penolakan antigen paternal pada allograft janin.^[111] Respons ini paling besar pada kehamilan pertama, oleh karena itu, ibu primipara lebih berpeluang mengalami preeklamsia, sebaliknya multiparitas bersifat protektif dan mengurangi risiko preeklamsia. Efek perlindungan ini hilang ketika kehamilan berikutnya melibatkan paparan antigen baru yang diwariskan secara paternal (menikah dengan suami baru).^[112] Studi epidemiologi menunjukkan peningkatan risiko preeklamsia dengan interval antar kehamilan yang meningkat, setara dengan primipara, ketika intervalnya >10 tahun.^[113] Hipotesis ini juga konsisten dengan temuan bahwa wanita yang hamil dengan fertilisasi in vitro (IVF) atau inseminasi intrauterin yang menggunakan gamet donor memiliki risiko preeklamsia lebih tinggi secara signifikan dibandingkan mereka yang menjalani IVF dengan telur autologus atau sperma pasangan.^[114]

Kehamilan kembar/multipel berhubungan dengan risiko preeklamsia yang lebih tinggi secara signifikan (OR 2,93, 95% CI 2,04–4,21) dibandingkan kehamilan tunggal, dengan peningkatan risiko yang sebanding dengan jumlah janin.^[68] Baik korionisitas maupun zigosisitas

tidak mengubah besarnya risiko, meskipun angka kejadian preeklamsia dianggap lebih rendah pada kehamilan monokorionik, yang cenderung dilahirkan prematur secara elektif untuk indikasi janin, tidak seperti kehamilan dikorionik, yang sebagian besar melahirkan pada usia kehamilan aterm.^[115]

Riwayat preeklamsia sebelumnya meningkatkan risiko kekambuhan pada kehamilan berikutnya tujuh sampai sepuluh kali lipat.^[116] Risiko kekambuhan lebih besar terkait dengan kehamilan sebelumnya yang mengalami preeklamsia tipe dini dibandingkan preeklamsia tipe lambat, dengan usia kehamilan saat kekambuhan seringkali berminggu-minggu kemudian (lebih lambat) pada kehamilan berikutnya.^[117] Meta-analisis yang melibatkan data dari 94 studi melaporkan risiko rekurensi preeklamsia sebesar 13,8%, berbanding terbalik dengan usia kehamilan saat melahirkan pada kehamilan sebelumnya yang terkena preeklamsia.^[118]

Riwayat kehamilan dengan komplikasi PJT, solusio plasenta, dan kematian janin meningkatkan risiko preeklamsia, terutama bila sebelumnya mengalami preeklamsia tipe dini atau didapatkan malperfusi plasenta.^[95] Tidak banyak bukti yang menghubungkan preeklamsia dengan kehamilan ektopik sebelumnya; namun, satu studi kohort nasional di Skotlandia (1981–2000) mengidentifikasi wanita yang mengalami kehamilan ektopik pada kehamilan pertama memiliki risiko preeklamsia yang lebih tinggi dibandingkan wanita yang melahirkan hidup.^[119] Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa riwayat keguguran dini atau terminasi kehamilan sebelumnya dikaitkan dengan preeklamsia.

Kehamilan melalui IVF, injeksi sperma intrasitoplasma atau donasi sel telur meningkatkan risiko preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan alami atau melalui inseminasi intrauterin; risikonya bahkan lebih tinggi dengan siklus transfer embrio beku-cair dibandingkan dengan siklus segar.^[120] Hal ini mungkin karena gangguan kesehatan vaskular dan adaptasi ibu terhadap kehamilan pada wanita yang mengalami defisiensi korpus luteum pada saat pembuahan. Transfer embrio tunggal juga mengurangi risiko kehamilan ganda, sehingga mengurangi risiko preeklamsia.

Sejak pandemi Covid-19, terdapat data yang menunjukkan adanya hubungan antara infeksi SARS-CoV-2 pada kehamilan dan peningkatan risiko terjadinya preeklamsia. Beberapa tinjauan sistematis menemukan peningkatan risiko saat menyusun data dari kelompok yang berbeda; namun, penelitian lain melaporkan bahwa infeksi Covid-19 selama kehamilan tidak meningkatkan risiko preeklamsia. Preeklamsia lebih mungkin dikaitkan dengan perkembangan Covid-19 yang parah, meskipun yang mana menjadi penyebab yang lain masih belum jelas.^[121] Baik preeklamsia maupun Covid-19 ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi di sirkulasi dan disfungsi endotel, yang menunjukkan mekanisme patogenesis yang umum.^[122] Mengingat bahwa tampaknya ada hubungan dosis-respons dan kesamaan dalam aktivasi banyak jalur molekuler yang sama seperti angiogenesis dan disfungsi endotel, temuan ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

4.5 FAKTOR LINGKUNGAN

Tempat tinggal di dataran tinggi (>2.700 m) dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia (misalnya, Colorado, AS, 33% kehamilan; Peru, 22% kehamilan; Bolivia, 20% kehamilan; prevalensi di seluruh dunia, 4,6% kehamilan).^[123-125] Hipoksia maternal dapat memengaruhi berbagai sistem fisiologis, termasuk pembuluh darah plasenta/desidua, diperkirakan meningkatkan angka kejadian preeklamsia, dan telah dilaporkan bahwa penduduk yang telah tinggal di dataran tinggi dari generasi ke generasi lebih terlindungi dari preeklamsia dibandingkan dengan imigran.^[123,124]

Kualitas udara dan paparan polutan sekitar juga merupakan faktor risiko preeklamsia. Asosiasi antara paparan partikel ambien dengan diameter <2,5 μm (PM_{2.5}) dan nitrogen dioksida selama kehamilan dan peningkatan risiko preeklamsia telah dilaporkan; untuk paparan PM_{2.5}, hubungan ini mungkin lebih jelas pada preeklamsia dengan PJT.^[126,127]

4.6 DEFISIENSI NUTRISI

Indonesia merupakan negara berkembang dengan masalah gizi. Selain masalah gizi lebih seperti obesitas, Indonesia juga memiliki banyak masalah gizi buruk. Malnutrisi adalah masalah yang sangat umum di kalangan kelompok rentan seperti anak-anak, remaja, dan wanita hamil. Sekitar 1/3 anak di bawah 5 tahun mengalami stunting, sekitar 1/10 anak terbuang sia-sia. Pada saat yang sama, di kalangan anak muda, diketahui bahwa sekitar satu dari empat remaja putri menderita anemia.^[128] Sebuah studi oleh Endeshaw *et al.* tahun 2014 menemukan bahwa kekurangan nutrisi tertentu dapat menjadi faktor risiko preeklamsia.^[129] Selain itu, ada juga penelitian lain yang mengaitkan defisiensi nutrisi, terutama berbagai mikronutrien, dengan peningkatan risiko hipertensi gestasional dan preeklamsia.

Zat besi adalah mikronutrisi yang sangat dibutuhkan dalam kehamilan. Zat besi memainkan peran penting pada transpor oksigen oleh sel darah merah, produksi energi, pertumbuhan dan perkembangan sel, fungsinya sangat penting terutama pada kehamilan dan anak-anak untuk hematopoiesis, dan tumbuh kembang.^[130] Pada wanita dengan preeklamsia, status zat besi dikaitkan sebagai faktor penyebab disfungsi sel endotel vaskular. Kadar zat besi bebas dalam jumlah yang berlebihan memiliki toksisitas yang tinggi terhadap sel.^[131] Toksisitasnya berasal dari kecenderungannya menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel. Kadar zat besi yang berlebihan juga dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel, yang merupakan patogenesis utama terjadinya preeklamsia.

Magnesium adalah zat logam mulia esensial dan faktor penting untuk beragam reaksi biokimia pada manusia. Magnesium berperan sebagai penghambat kanal kalsium (antagonis kalsium) dalam meningkatkan kadar kalsium intraseluler sehingga memicu terjadinya vasodilatasi. Dengan menurunnya kadar magnesium selama kehamilan dapat meningkatkan respons vasokonstriksi dari banyak agen-agen neurohormonal seperti epinephrine/norepinephrine, angiotensin-II, serotonin, acetylcholine, dan bradykinin sehingga dapat menyebabkan

peningkatan tekanan darah.^[132]

Defisiensi zinc diduga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia. Mekanisme yang menyebabkannya belum dapat dipahami dengan jelas. Namun para ahli memperkirakan bahwa kekurangan zinc menyebabkan peningkatan level lemak dan peroksidasi. Hal ini menyebabkan peningkatan peroksidasi lemak. Peroksidase lemak merupakan radikal bebas. Jika keseimbangan antara peroksidase lemak dan antioksidan terganggu (dengan dominasi peroksidase), maka akan timbul keadaan yang disebut stress oksidatif.^[133]

Peran kalsium dalam proses terjadinya preeklamsia selama kehamilan dapat dijelaskan dengan temuan bahwa kadar kalsium yang rendah selama kehamilan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Ibu hamil dengan asupan kalsium tinggi memiliki tingkat tekanan darah stabil yang akan mencegah hipertensi sehingga mengurangi risiko terjadinya preeklamsia. Kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH) sehingga menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Peningkatan kalsium intraseluler akan mengakibatkan otot polos pembuluh darah mengalami vasokonstriksi sehingga tekanan darah meningkat. Peningkatan tekanan darah selama kehamilan merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia.^[134]

Vitamin D memiliki peranan dalam proses proliferasi sel endotel dan penghambatan apoptosis sel, dengan meningkatkan nitrat oksida sintase endotel (eNOS) dan produksi nitrit oksida (NO). NO memainkan peran penting dalam mempertahankan fungsi normal endotel melalui pengaturan tonus vaskular, penghambatan agregasi platelet, dan penekanan proliferasi sel otot halus vaskular. Menurunnya bioavailabilitas NO baik karena penurunan produksi dan/atau peningkatan inaktivasi memicu terjadinya disfungsi endotel.^[135]

Salah satu nutrisi yang dianjurkan dan berperan penting pada kehamilan adalah asam folat. Folat sangat penting untuk biosintesis DNA dan RNA serta diperlukan untuk metabolisme homosistein. Asam folat berperan penting dalam berbagai jalur fisiologis yaitu angiogenesis dan vaskulogenesis, metabolisme homosistein, perlindungan antioksidan dan relaksasi vaskular tergantung endotel. Defisiensi asam folat menyebabkan

gangguan implantasi dan perkembangan plasenta, gangguan fungsi endotel, dan menurunkan kadar homosistein.^[136]

Omega-3 asam lemak tak jenuh rantai ganda panjang (LCPUFA) memainkan peran penting dalam implantasi, plasentasi, dan perkembangan lebih lanjut dari kehamilan normal. Studi telah menemukan kaitan antara LCPUFA dengan pengembangan plasenta melalui perannya dalam mengatur stres oksidatif, angiogenesis, dan peradangan yang pada gilirannya dapat memengaruhi transfer darah ke janin.^[137]

KLASIFIKASI DAN DEFINISI

5.1 DEFINISI HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN

Saat ini American Heart Association dan American College of Cardiology telah memperbaharui definisi hipertensi pada orang dewasa yaitu tekanan darah $\geq 130/80$ mmHg (stage 1) dan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg (stage 2). Sedangkan menurut American College of Obstetricians and Gynaecologists menyatakan bahwa definisi hipertensi dalam kehamilan masih tetap yaitu tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan hipertensi berat adalah tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg.

Penegakan diagnosis hipertensi ini membutuhkan beberapa persyaratan:

- Hipertensi harus didiagnosis berdasar rata-rata dari minimal 2 pemeriksaan tekanan darah
 - o Jika hipertensi berat, maka interval pemeriksaan cukup 15 menit
 - o Jika hipertensi ($140/90 - <160/110$ mmHg), maka interval pemeriksaan minimal 4 jam atau dalam 2 kunjungan ke klinik/ rumah sakit
- Jika perbedaan tekanan darah >10 mmHg, maka dilakukan pemeriksaan ke-3, dan nilai rata-rata diambil dari pemeriksaan ke-2 dan 3

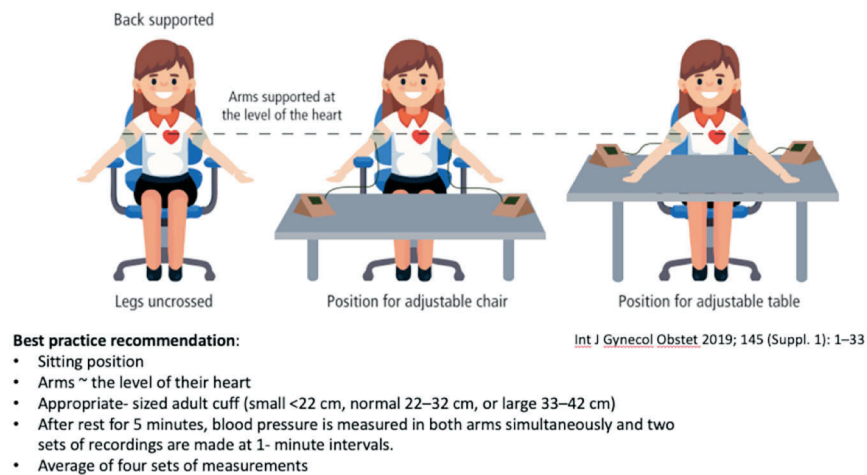
Menurut FIGO, cara pengukuran tekanan darah yang direkomendasikan adalah (Gambar 5.1):

- Dalam posisi duduk
- Posisi lengan setinggi jantung
- Pengukuran tekanan darah diutamakan menggunakan alat

automatis

- Ukuran *cuff* harus sesuai wanita dewasa, tidak terlalu besar atau kecil (kecil < 22 cm, normal 22–32 cm, atau besar 33–42 cm)
- Setelah beristirahat selama 5 menit, tekanan darah diukur pada kedua tangan secara simultan, dan dilakukan pengukuran kedua dengan interval 1 menit
- Nilai tekanan darah adalah rata-rata dari hasil 4× pengukuran tekanan darah tersebut

Pengukuran Tekanan Darah



Gambar 5.1 Standar pengukuran tekanan darah (FIGO).^[1]

5.2 DEFINISI PROTEINURIA

Kriteria diagnosis proteinuria (ISSHP, 2021) jika didapatkan salah satu hal berikut ini:

- Protein/kreatinin rasio ≥ 30 mg/mmol (pemeriksaan sampel urine acak sesaat)
- Albumin/kreatinin rasio ≥ 8 mg/mmol
- Urine 24 jam ≥ 0.3 g/hari
- **Protein dipstick urine +2**

Protein *dipstick* urine +1 tidak bisa dikategorikan sebagai proteinuria untuk diagnosis preeklamsia karena memiliki sensitivitas, spesifisitas, serta akurasi diagnostik yang rendah. Karena proteinuria tidak hanya terjadi pada preeklamsia namun dapat juga ditemukan pada penyakit ginjal maupun hipertensi kronis. Pemeriksaan kuantitatif protein urine (jika tersedia) lebih disarankan dibandingkan pemeriksaan kualitatif.

5.3 KLASIFIKASI HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN

Berdasarkan panduan ISSHP 2021, hipertensi dalam kehamilan dibagi menjadi dua kelompok besar berdasar waktu munculnya gejala klinis:

- Hipertensi yang didapatkan sebelum usia kehamilan 20 minggu yang terdiri atas:
 - o Hipertensi Kronis
 - o Hipertensi kerah putih (*White coat hypertension*), dan
 - o Hipertensi tersamar (*Masked hypertension*)
- Hipertensi yang didapatkan setelah usia kehamilan 20 minggu yang terdiri atas:
 - o Hipertensi gestasional
 - o Hipertensi gestasional transien
 - o Preeklamsia
 - o Hipertensi kronis superimposed preeklamsia

5.4 DEFINISI HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN

- Hipertensi Kronis adalah hipertensi yang muncul atau terdiagnosis sebelum kehamilan atau sebelum usia kehamilan 20 minggu. Hipertensi kronis dibagi menjadi dua:
 - o Hipertensi Kronis Essensial: Hipertensi tanpa penyebab sekunder yang diketahui
 - o Hipertensi Kronis Sekunder: Hipertensi yang disebabkan faktor sekunder (contohnya penyakit ginjal)

- *White Coat Hypertension*: Tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg jika diperiksa di rumah sakit/klinik namun tekanan darah $< 135/85$ mmHg jika dilakukan pemeriksaan di rumah atau dengan *Ambulatory blood pressure monitoring* (ABPM)
- *Masked Hypertension*: Tekanan darah $< 140/90$ mmHg jika diperiksa di rumah sakit/klinis, namun tekanan darah $\geq 135/85$ mmHg jika dilakukan pemeriksaan di rumah atau dengan ABPM
- Hipertensi Gestasional: Hipertensi yang baru muncul (*de novo*) > 20 minggu tanpa proteinuria atau gejala preeklamsia yang lain
- Hipertensi Gestasional transient: Hipertensi gestasional yang muncul di klinik atau RS dan menurun pada pemeriksaan tekanan darah ulang
- Hipertensi Kronis Superimposed Preeklamsia: Hipertensi kronis yang pada perkembangannya muncul gejala tambahan/gejala multi organ preeklamsia seperti: proteinuria, disfungsi organ, atau disfungsi uteroplasenta.

5.5 PREEKLAMPSIA

Definisi preeklamsia mengalami perubahan berdasarkan beberapa panduan terbaru. Istilah preeklamsia ringan sudah dihapuskan dan diganti menjadi preeklamsia (saja). Sedangkan istilah preeklamsia berat masih tetap ada dengan perubahan istilah menjadi preeklamsia dengan gejala berat (*Preeclampsia with severe features*) ACOG. Sedangkan ISSHP menghapus istilah preeklamsia ringan atau berat, sehingga hanya ada istilah preeklamsia saja di mana spektrum klinisnya bisa sangat luas mulai gejala ringan sampai berat. Selain itu saat ini adanya proteinuria bukan merupakan syarat mutlak diagnosis preeklamsia. Sebelumnya diagnosis preeklamsia harus didasarkan adanya hipertensi + proteinuria + edema anasarka. Namun saat ini protein uria tidak wajib untuk diagnosis preeklamsia dan dapat digantikan oleh adanya gangguan multi organ atau gangguan perfusi uteroplasenta selain hipertensi sebagai syarat diagnosis preeklamsia. Ada sedikit perbedaan definisi preeklamsia menurut ISSHP dan ACOG.

Definisi Preeklamsia menurut ISSHP (2021):^[2]

Hipertensi gestasional yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu dan disertai salah satu gejala di bawah ini:

1. Proteinuria
2. Disfungsi organ lain:
 - a. Gangguan ginjal (AKI: serum kreatinin >90 $\mu\text{mol/L}$ atau 1 mg/dL)
 - b. Gangguan liver (ALT/AST >40 IU/L , nyeri epigastrium, nyeri kuadran kanan atas, sindrom HELLP)
 - c. Gangguan neurologis (eklampsia, perubahan status mental, kebutaan korteks, stroke, klonus, nyeri kepala hebat, skotomata visual persisten)
 - d. Gangguan hematologis (trombosit $<150.000/\mu\text{L}$, DIC, hemolisis)
3. Insufisiensi Uteroplasenta
 - a. PJT
 - b. Solusio plasenta
 - c. Gangguan angiogenik (rasio sFLT1/PLGF)
 - d. IUFD
 - e. Gangguan *doppler velocimetry* arteri umbilikalis

Definisi Preeklamsia menurut ACOG (2020):^[64]

Hipertensi (tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg dalam 2x pemeriksaan interval 4 jam, setelah 20 minggu kehamilan yang sebelumnya normal, atau tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg) disertai:

1. Proteinuria
 - a. Protein >300 mg dalam 24 jam urine tampung
 - b. Rasio protein/kreatinin > 0.3 mg/dL
 - c. Protein dipstick $\geq +2$ATAU
2. Gangguan Organ
 - a. Trombositopenia $<100.000/\text{L}$
 - b. Insufisiensi renal (serum kreatinin >1.1 mg/dL atau meningkat $2\times$ lipat)

- c. Gangguan fungsi liver (peningkatan liver transaminase 2× lipat)
- d. Edema paru
- e. Nyeri kepala yang tidak respons dengan pengobatan atau gangguan penglihatan

Secara umum definisi preeklamsia menurut ISSHP adalah adanya hipertensi disertai proteinuria atau gangguan multiorgan (ginjal, liver, neurologis, hematologis, paru) atau gangguan perfusi uteroplasenta (perumbuhan janin terhambat, kematian janin dalam rahim, solusio plasenta, gangguan angiogenesis, dan gangguan *doppler velocimetry* arteri umbilikalis). Sedangkan ACOG belum memasukkan gangguan insufisiensi uteroplasenta ke dalam kriteria diagnosis nya. ACOG masih membagi Preeklamsia menjadi dua kategori yaitu preeklamsia dan preeklamsia berat, perbedaan keduanya bisa dilihat pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Perbedaan Preeklamsia dan Preeklamsia Berat ACOG^[64]

Gejala Klinis	Preeklamsia	Preeklamsia Berat
Tekanan Darah	> 140/90 mmHg	> 160/110 mmHg
Protein uria	> 300 mg/24 jam (+1)	> 5 g/24 jam (+3)
Oligouria (Urine < 500 cc/24 jam)	(-)	(+)
Kenaikan kadar <u>kreatinin</u> plasma	(-)	(+)
Gangguan visus dan cerebral	(-)	(+)
Nyeri epigastrium dan kuadran kanan atas	(-)	(+)
Edema paru, sianosis	(-)	(+)
Trombositopenia	(-)	(+)
Gangguan fungsi liver (sindroma HELLP)	(-)	(+)
IUGR	(-)	(+)

5.6 SUBKLASIFIKASI PREEKLAMISIA

Selain klasifikasi yang telah disebutkan di atas, ada subklasifikasi/subtipe lain preeklamsia yaitu preeklamsia tipe dini dan tipe lambat. Ada perbedaan pendapat mengenai definisi Preeklamsia tipe dini dan tipe lambat.

DEFINISI 1:

- PE TIPE DINI: preeklamsia yang gejalanya muncul sebelum usia kehamilan 34 minggu
- PE TIPE LAMBAT: preeklamsia yang gejalanya muncul pada usia kehamilan ≥ 34 minggu

DEFINISI 2:

- PE TIPE DINI: preeklamsia yang dilahirkan/diterminasi kehamilannya sebelum 34 minggu
- PE TIPE INTERMEDIATE: preeklamsia yang dilahirkan/diterminasi kehamilannya antara usia kehamilan 34–37 minggu
- PE TIPE LAMBAT: preeklamsia yang dilahirkan/diterminasi kehamilannya setelah usia kehamilan ≥ 37 minggu

Perbedaan signifikan antara PE tipe dini dan tipe lambat adalah dari patogenesis, tampilan klinis, dan prognosisnya. Pada PE tipe dini biasanya didapatkan adanya abnormalitas patologis plasenta, sedangkan pada PE tipe lambat umumnya patologi plasenta normal. Patologi PE tipe dini terkait dengan lesi malperfusi uteroplasental. Karena itu pada PE tipe dini sangat erat hubungannya dengan kejadian pertumbuhan janin terhambat. Selain itu luaran klinis lain cenderung lebih buruk pada PE tipe dini.

Pada studi yang kami lakukan di RSUD Dr. Soetomo (2016), kami membandingkan luaran maternal perinatal antara kelompok PE tipe dini ($n=47$) dan PE tipe lambat ($n=55$).^[138] Kelompok PE tipe dini memiliki lama perawatan di RS yang lebih tinggi dibandingkan PE tipe lambat ($8^{[3-24]}$ vs $6^{[2-27]}$ hari, $p=0.000$). Sedangkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada komplikasi lain (eklampsia, sindrom HELLP, DM gestasional, dan

edema paru), namun komplikasi pada PE tipe dini cenderung lebih tinggi (Tabel 5.2).^[138]

Tabel 5.2 Luaran Maternal pada Preeklamsia Tipe Dini dan Tipe Lambat [138]

Luaran	PE tipe dini (n=47)	PE tipe lambat (n=45)	p
Lama perawatan (hari)	8 (5)	6 (3)	0.000 ¹
Metode persalinan			
Per vaginam	17 (39.5%)	17 (33.3%)	0.5333 ²
SC	26 (60.5%)	34 (66.7%)	
Luaran maternal			
Hidup	42 (97.7%)	48 (94.1%)	0.6222 ³
Meninggal	1 (2.3%)	3 (5.9%)	
Eklampsia	7 (16.3%)	5 (9.8%)	0.349 ²
Sindrom HELLP	13 (30.2%)	8 (15.7%)	0.092 ²
Diabetes Gestasional	4 (9.3%)	3 (5.9%)	0.699 ³
Edema Paru	6 (14%)	12 (23.5%)	0.240 ²

¹Uji Mann-Whitney; ²Uji Chi-square; ³Uji Fischer exact

Sedangkan mengenai luaran perinatal, PE tipe dini memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan PE tipe lambat. Kelompok PE tipe dini mengalami lebih banyak persalinan preterm, bayi berat lahir rendah, bayi lebih pendek, dan skor Apgar lebih rendah (Tabel 5.3).^[138]

Tabel 5.3 Luaran Perinatal pada Preeklamsia Tipe Dini dan Tipe Lambat.^[138]

Karakteristik	PE tipe dini (n=42)	PE tipe lambat (n=50)	Nilai p	Rasio Odd (OR)
Hidup ²	36 (85.7%)	45 (90%)	0.528	-
IUFD ²	6 (14.3%)	5 (10%)	0.528	-
Kematian neonatal ³	1 (2.4%)	0	0.457	-
Usia kehamilan saat dilahirkan ²				
Preterm	41 (97.6%)	19 (38%)	0.000*	66.9 (8.49-527.1)
Aterm	1 (2.4%)	31 (62%)		
IUGR ³	5 (11.9%)	4 (8%)	0.727	-

Karakteristik	PE tipe dini (n=42)	PE tipe lambat (n=50)	Nilai <i>p</i>	Rasio Odd (OR)
Berat badan bayi ¹	1525 (763)	2650 (650)	0.000*	-
Panjang bayi ¹	41 (6)	47 (4)	0.000*	-
Skor Apgar menit 1 ¹	5 (5)	7 (2)	0.000*	-
Skor Apgar menit 5 ¹	7 (5)	8 (2)	0.000*	-

¹Uji Mann-Whitney; ²Uji Chi-square; ³Uji Fischer exact

Selain preeklamsia tipe dini dan tipe lambat, didapatkan pula pembagian klasifikasi berdasarkan usia kehamilan yang lain:

- PE Preterm: preeklamsia yang muncul pada usia kehamilan <37 minggu
- PE Aterm: preeklamsia yang muncul pada usia kehamilan >37 minggu
- PE post-partum: preeklamsia yang baru muncul setelah persalinan

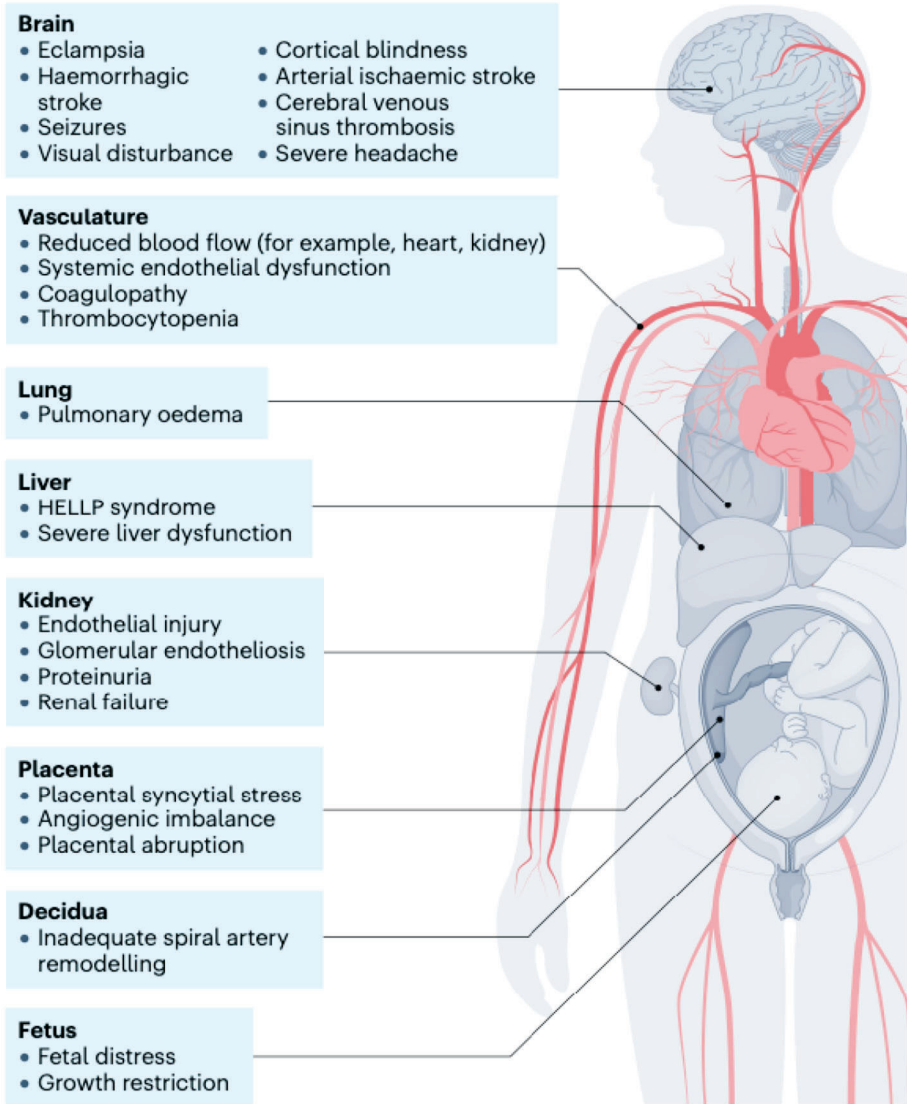
Berdasarkan gejala yang muncul, maka preeklamsia dapat diklasifikasikan lagi menjadi beberapa jenis:

- PREEKLAMSIA (PE) atau biasa dikenal sebagai preeklamsia ringan. Saat ini istilah “ringan” cenderung tidak digunakan lagi karena potensi untuk meremehkan progresi penyakitnya.
- PREEKLAMSIA BERAT (PEB) atau Preeklamsia dengan gejala berat
- EKLAMPSIA: komplikasi berat preeklamsia ditandai dengan kejang tonik klonik, fokal, atau multifokal yang baru muncul atau koma yang tidak dapat dijelaskan saat kehamilan atau postpartum
- Sindrom HELLP: Komplikasi berat preeklamsia ditandai Hemolisis, peningkatan kadar enzim liver, dan penurunan kadar platelet.

MANIFESTASI KLINIS PREEKLAMPSIA

Preeklamsia dapat bermanifestasi pada berbagai sistem organ dengan tampilan klinis yang bervariasi (gambar 6.1).^[24] Sistem organ yang terdampak preeklamsia meliputi:

- Otak: eklampsia, stroke perdarahan atau iskemik, kejang, gangguan penglihatan, kebutaan kortikal, nyeri kepala, trombosis sinus vena serebral
- Vaskular: penurunan aliran darah, koagulopati, trombositopenia
- Paru: edema paru
- Liver: sindrom HELLP, gangguan liver berat
- Ginjal: lesi endotelial, glomerular endoteliosis, proteinuria, gagal ginjal
- Plasenta: solusio plasenta, gangguan angiogenik
- Janin: pertumbuhan janin terhambat, kematian janin



Gambar 6.1 Sistem Organ yang Terdampak Preeklamsia.^[24]

6.1 MANIFESTASI VASKULAR

Endotelium ibu adalah target utama dari faktor-faktor toksik yang dilepaskan plasenta yang diduga sebagai penyebab munculnya sindrom

preeklamsia. Disfungsi endotel yang meluas yang dapat menjelaskan kerusakan organ sistemik pada wanita dengan preeklamsia. Endotelium mengontrol tonus otot polos dan produksi serta pelepasan faktor vasokonstriksi dan vasodilatasi (termasuk oksida nitrat) serta mengatur fungsi antikoagulasi, antiplatelet, dan fibrinolisis.^[139] Disfungsi endotel dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah ke organ seperti jantung dan ginjal dan berkurangnya drainase darah vena dan kongesti vena terkait. Hal ini menyebabkan disfungsi organ dan dapat memicu refleksi penyempitan arteri. Secara keseluruhan, diyakini bahwa disfungsi endotel yang didorong oleh faktor toksik dari plasenta yang memicu dan mendorong hipertensi pada preeklamsia.^[140]

Temuan Doppler arteri uterina yang abnormal (aliran darah pembuluh) lebih sering terjadi pada preeklamsia tipe dini dibandingkan tipe lambat, mengonfirmasi tingginya impedansi aliran darah yang terkait dengan kegagalan *remodelling* fisiologis arteri spiralis, dan akibat lanjutannya berupa perfusi plasenta yang buruk, hipoksia dan cedera reperfusi pada preeklamsia tipe dini.^[16] Sebaliknya, preeklamsia tipe lambat sering dikaitkan dengan disfungsi sel endotel ibu dan diduga dipengaruhi oleh kondisi ibu yang sudah ada sebelumnya (penyakit/kondisi medis) yang dapat memengaruhi integritas endotel.^[141] Namun, salah satu studi dengan model pembelajaran mesin menggunakan data biokimia yang diambil dari rekam medis elektronik (misalnya, tekanan darah sistolik, nitrogen urea darah serum, kalium, kalsium, dan kreatinin, jumlah trombosit dan sel darah putih, dan protein urine) dari 11.006 wanita di usia kehamilan 14–17 hingga 34 minggu telah didokumentasikan untuk memprediksi preeklamsia onset lambat di awal trimester kedua, menunjukkan bahwa gangguan vaskular plasenta pada awal kehamilan juga terjadi pada preeklamsia tipe lambat.^[116]

6.2 EDEMA PARU

Ditandai dengan akumulasi cairan yang berlebihan di paru-paru, edema paru jarang terjadi (pada 0,6–5% wanita dengan preeklamsia),

bersifat akut, dan merupakan kondisi yang mengancam jiwa, terutama terkait dengan preeklamsia berat. Edema paru merupakan penyebab kematian terbanyak kedua pada kehamilan dengan komplikasi hipertensi.^[142,143] Ada beberapa penyebab edema paru, termasuk penurunan tekanan onkotik, peningkatan permeabilitas kapiler, peningkatan tekanan hidrostatik, dan disfungsi diastolik. Obat antihipertensi dan pemberian cairan yang berlebihan merupakan faktor risiko edema paru. Edema paru paling umum (39%) terjadi pada masa postpartum, ketika cairan yang terdapat di ruang ekstrasvaskular dimobilisasi ke dalam ruang intravaskular, meningkatkan tekanan vena sentral dan tekanan kapiler paru.^[142,144]

6.3 KETERLIBATAN GINJAL

Ginjal adalah organ yang paling mungkin dipengaruhi oleh gangguan endotel pada preeklamsia.^[145] Biopsi ginjal pada wanita dengan preeklamsia menunjukkan endoteliosis glomerulus (pembengkakan sel endotel, obliterasi fenestrasi, dan invasi ruang kapiler) yang tampaknya bertanggung jawab atas penurunan laju filtrasi glomerulus yang didapatkan pada preeklamsia.^[146] Proteinuria yang khas pada preeklamsia disebabkan oleh tingginya konsentrasi sFLT1 yang menghambat ekspresi protein pada diafragma celah podosit, seperti sinaptopodin dan nephrin, yang meningkatkan pemisahan antar podosit. Pada gilirannya, kurangnya VEGF dan ketersediaan PGF di endotelium glomerulus merangsang ekspresi endotelin-1 yang mendorong pelepasan podosit (*detachment*).^[147]

6.4 KETERLIBATAN HATI

Kerusakan hati pada preeklamsia ditandai dengan peradangan periportal dan kerusakan hepatoseluler (dimanifestasikan sebagai nyeri kuadran kanan atas atau nyeri epigastrium dan peningkatan transaminase), hematoma subkapsular, dalam kasus yang jarang terjadi, gagal atau ruptur hati.^[148] Mikroangiopati yang meluas menyebabkan

vasospasme sinusoid hati dan meningkatkan deposisi fibrin pada mikrosirkulasi, menyebabkan iskemia. Sel endotel hati sangat bergantung pada VEGF, dan antagonismenya dengan sFLT1 secara signifikan mengubah fungsinya terkait dengan penurunan ketersediaan oksida nitrat (NO). Iskemia yang diakibatkannya menyebabkan stres oksidatif dan peradangan yang memengaruhi asinus hepatik, meningkatkan konsentrasi enzim hati dalam darah dan menyebabkan timbulnya sindrom HELLP.^[149]

Sindrom HELLP terdiri atas hemolisis mikroangiopati, peningkatan enzim hati, dan trombositopenia. Gejala yang paling umum pada pasien yang terkena sindrom ini adalah nyeri kuadran kanan atas, nyeri epigastrium, mual-muntah, sakit kepala dan perubahan visual. Pada hiperbilirubinemia, tumornya didominasi oleh bilirubin indirek sehingga hanya pada kasus lanjut pasien dapat menunjukkan gejala klinis kuning (ikterus). Perubahan dalam sistem koagulasi dapat terjadi pada sindrom HELLP. Penyebab trombositopenia diduga adalah karena konsumsi terus-menerus oleh karena aktivasi trombosit berlebihan yang disebabkan oleh cedera endotel difus. Pada kasus yang parah, sindrom HELLP dapat berkembang menjadi koagulasi intravaskular diseminata (DIC) dan didiagnosis dengan penurunan kadar fibrinogen, antitrombin, dan peningkatan waktu protrombin dan fibrin.^[17,18,150]

6.5 KETERLIBATAN NEUROLOGIS

Gejala neurologis telah dikenali sebagai gambaran berat eklampsia selama ribuan tahun. Komplikasi neurologis adalah penyebab langsung dari kematian ibu akibat preeklampsia, terutama di negara miskin dan berkembang, dan ini meliputi eklampsia (kejang), skotoma visual, kebutaan kortikal, stroke iskemik arteri, trombosis sinus vena serebral, perdarahan subarachnoid dan intraserebral, sindrom vasokonstriksi serebral reversibel, dan sindrom ensefalopati reversibel posterior (PRES).^[151] Trombosis sinus vena serebral, sindrom vasokonstriksi serebral reversibel dan sindrom ensefalopati reversibel posterior paling sering terjadi pada periode postpartum dan seringkali tanpa gejala sebelumnya (mendadak). Mekanisme yang menyebabkan komplikasi neurologis telah diketahui; ini disebabkan pembuluh darah otak ibu

sangat sensitif terhadap preeklamsia.^[152] Disfungsi neurovaskular terlihat jelas pada wanita dengan preeklamsia, dengan studi yang menunjukkan peningkatan aktivitas simpatik dari sistem saraf otonom (kekakuan arteri dan disfungsi endotel, sebagian, berada di bawah kendali sistem saraf simpatik), gangguan autoregulasi serebral (yang mencegah cedera hiperperfusi ke otak), peningkatan permeabilitas sawar darah-otak, dan edema vasogenik, dengan penanda serebral, termasuk rantai ringan neurofilamen, mengalami disregulasi dalam cairan serebrospinal preeklamsia, serum dan plasma.^[153]

6.6 PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT

PJT terjadi terutama disebabkan disfungsi plasenta dan karena itu sangat terkait dengan preeklamsia preterm.^[154] Abnormalitas pada invasi trofoblas selama awal kehamilan menyebabkan *remodelling* arteri spiralis uterus yang tidak adekuat sehingga menyebabkan hipoksia dan defisiensi nutrisi, yang pada akhirnya menyebabkan PJT.^[155] Preeklamsia tipe lambat yang dipersulit oleh PJT umumnya memiliki berat plasenta yang lebih rendah dan kelainan vaskular dan vili yang lebih banyak dibandingkan preeklamsia tipe lambat saja.^[156] Pada setiap kehamilan dengan kecurigaan PJT, ISSHP merekomendasikan evaluasi kecepatan pertumbuhan janin, volume cairan ketuban, dan USG Doppler arteri umbilikalis setiap 2 minggu, walaupun kegunaan Doppler arteri umbilikalis menjelang aterm mungkin terbatas. Pada tempat dengan sumber daya terbatas, ISSHP merekomendasikan pemantauan detak jantung janin, kardiokografi setiap 6 jam, dan gejala klinis ibu ditambah proteinuria dapat digunakan untuk memperkirakan risiko perinatal pada usia kehamilan ≥ 32 minggu karena, sebelum ini, usia kehamilan rendah memiliki risiko perinatal terbesar.^[2]

SKRINING PREEKLAMPSIA

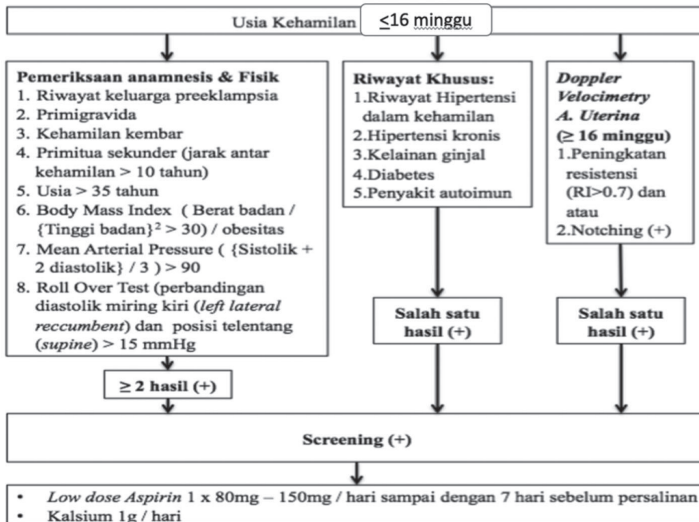
Skrining adalah upaya mengidentifikasi kelompok risiko tinggi dari populasi umum. Terdapat banyak metode skrining preeklamsia yang berbeda-beda. Namun secara umum skrining preeklamsia dilakukan dengan cara: anamnesis faktor risiko, pemeriksaan fisik, pemeriksaan USG, dan serum biomarker.

7.1 METODE SKRINING PE PENAKIB – POGI JATIM (2017)

Metode ini berdasar pada buku panduan hipertensi dalam kehamilan dari SATGAS PENAKIB (Penurunan Angka kematian Ibu) Jawa Timur dan POGI Jawa Timur yang dikembangkan oleh Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri Ginekologi FK UNAIR–RSUD Dr. Soetomo. Cara skrining menggunakan metode ini:

- Skrining dilakukan sejak awal kehamilan (kunjungan pertama) sedini mungkin, diupayakan sebelum 16 minggu
- Skrining melibatkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan USG *doppler velocimetry*
- Skrining dilakukan secara universal pada semua ibu hamil di semua tingkat fasilitas kesehatan
- Skrining dikatakan positif (ibu berisiko tinggi PE) jika:
- Didapatkan 1 tanda positif dari riwayat khusus ini (faktor risiko major):
 - o Riwayat Hipertensi dalam kehamilan (apapun jenisnya)
 - o Hipertensi kronis
 - o Penyakit ginjal
 - o Diabetes
 - o Penyakit autoimun (SLE, sindrom antifosfolipid antibodi)

- Didapatkan 2 tanda positif dari faktor risiko lainnya:
 - o Riwayat keluarga preeklamsia
 - o Primigravida/nulipara
 - o Kehamilan kembar/multipel
 - o Primitua sekunder (jarak antar kehamilan >10 tahun)
 - o Usia ibu >35 tahun
 - o Indeks massa tubuh >30 kg/m²
 - o Mean arterial pressure >90mmHg
 - o Roll over test >15 mmHg
 - o Kehamilan hasil bayi tabung (IVF)
 - o Riwayat pertumbuhan janin terhambat (IUGR)
 - o Riwayat kematian janin dalam rahim (IUFD)
 - o Riwayat solusio plasenta
- Didapatkan peningkatan tahanan arteri uterina dari pemeriksaan USG Doppler velocimetry (≥16 minggu)
 - o Peningkatan resistansi (RI >0,7)
 - o Gambaran *Notching*
- Ibu hamil yang positif berisiko tinggi dari hasil skrining akan diberikan obat-obatan untuk prevensi preeklamsia.



Gambar 7.1 Metode Skrining Preeklamsia PENAKIB JATIM – POGI JATIM–Divisi Fetomaternal Departemen Obsteteri Ginekologi FK UNAIR – RSUD Dr. Soetomo (2017).

7.2 METODE SKRINING FIGO (2019)

FIGO mengeluarkan rekomendasi/panduan skrining preeklamsia pada tahun 2019 yang terdiri atas: karakteristik dan riwayat kesehatan maternal, pengukuran tekanan darah, pemeriksaan serum biomarker (Placental Growth Factors (PlGF) dan Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A), dan pengukuran doppler velocimetry arteri uterina [1]. Rekomendasi skrining yang dikeluarkan FIGO meliputi:

- Karakteristik maternal, riwayat penyakit dan riwayat obstetrik harus dicatat secara lengkap dan akurat (Tabel 7.1)

Tabel 7.1 Karakteristik maternal, riwayat penyakit, serta riwayat persalinan untuk skrining preeklamsia pada trimester pertama^[1]

Box 2 Maternal characteristics, medical history, and obstetric history for pre-eclampsia screening in the first trimester.

Maternal age, y

Maternal weight, kg

Maternal height, cm

Maternal ethnicity: white, Afro-Caribbean, South Asian, East Asian, Mixed

Past obstetric history: nulliparous, parous without prior PE, parous with prior PE

Interpregnancy interval in years between the birth of the last child

Gestational age at delivery (weeks) and birthweight of previous pregnancy beyond 24 wk

Family history of PE (mother)

Method of conception: spontaneous, ovulation induction, in vitro fertilization

Smoking habit

History of chronic hypertension

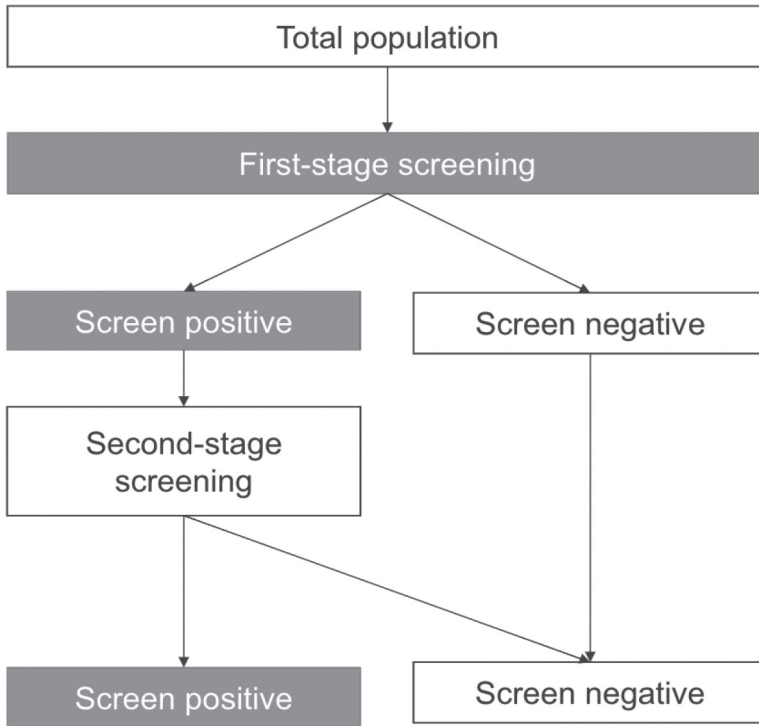
History of diabetes mellitus: type 1, type 2, insulin intake

History of systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome

Abbreviation: PE, pre-eclampsia.

- Mean Arterial Pressure (MAP) dihitung dengan menggunakan rumus dari hasil tekanan darah sistolik dan diastolik

- $MAP = TDD + (TDS-TDD)/3$
- MAP harus diukur secara rutin sebagai bagian dari penilaian risiko (skrining) PE dengan menggunakan alat pengukur tekanan darah otomatis atau semi-automatis yang tervalidasi.
- Pada trimester pertama, penanda biokimia terbaik untuk skrining PE adalah PIGF. Sedangkan PAPP-A dapat digunakan jika pengukuran PIGF dan DV arteri uterina tidak bisa dilakukan.
- Jika memungkinkan pemeriksaan *pulsatility index arteri uterina* (UTPI) dikerjakan pada trimester 1 untuk mengevaluasi risiko PE. Pemeriksaan USG transabdominal harus dikerjakan pada usia kehamilan $11^{+0} - 13^{+6}$ minggu (sesuai dengan panjang *crown rump length* (CRL) 42-84 mm).
- Algoritma skrining PE digunakan dengan cara mengubah nilai MAP, PLGF, dan UTPI, dengan atau tanpa PAPP-A menjadi nilai MoMs. Nilai risiko pasien untuk mendapatkan PE preterm dihitung dengan menggunakan metode Bayes. Kalkulator risiko tersedia secara bebas pada website <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> atau pada website FMF.
- Wanita dikatakan berisiko tinggi PE jika hasilnya lebih tinggi dari 1 banding 100 pada pemeriksaan trimester 1 dengan menggunakan kombinasi faktor risiko, MAP, PIGF, dan UTPI
- Jika pemeriksaan biomarker dan UTPI tidak tersedia, maka untuk skrining dasar cukup menggunakan faktor risiko maternal dan MAP.
- Jika fasilitas dan sumber daya terbatas, maka skrining preeklamsia bisa dilakukan secara bertahap sesuai algoritma berikut:



Gambar 7.2 Algoritma skrining PE (FIGO) pada trimester 1 secara bertahap.^[1]

Algoritma Skrining PE 2 Tahap dari FIGO (2019)

Skrining PE bisa dilakukan secara bertahap (2 tahap) pada tempat dengan sumber daya terbatas. Semua ibu hamil dilakukan skrining menggunakan faktor risiko maternal dan MAP. Jika hasilnya positif, maka dapat dikatakan ibu memiliki faktor risiko intermediate dan perlu melanjutkan skrining tahap 2 dengan menambahkan pemeriksaan PIGF dan UTPi di fasilitas kesehatan yang lebih lengkap. Hasil akhir akan dilihat dari kombinasi semua hasil pemeriksaan menggunakan kalkulator risiko FMF *online*.

PREVENSI PREEKLAMISIA

8.1 REKOMENDASI ISSHP (2021)

Semua ibu hamil direkomendasikan:

- Kecuali ada kontraindikasi, semua bumil harus **olahraga rutin** untuk menurunkan risiko PE dan HT Gestasional
- Pada ibu hamil dengan intake kalsium rendah (<900 mg/hari) direkomendasikan mendapat **suplementasi kalsium** min 500 mg/hari
- Ibu hamil sebaiknya tidak mendapat *Low molecular weight heparin* (LMWH), Vitamin C, Vitamin E, atau asam folat untuk mencegah PE^[2]

Semua ibu hamil berisiko tinggi PE direkomendasikan:

- Mendapat **aspirin di malam hari mulai <16 mg s/d 36 minggu**
- Aspirin sebaiknya diberikan dengan **dosis 100–162 mg/hari**^[2]

8.2 REKOMENDASI ACOG (2019)

Ibu hamil dengan satu faktor risiko tinggi preeklamsia atau lebih dari satu faktor risiko moderat:

- Harus mendapatkan aspirin dosis rendah (81 mg/hari) untuk pencegahan preeklamsia
- Dimulai pada usia kehamilan 12–28 minggu (paling optimal <16 minggu)
- Dan dilanjutkan sampai persalinan^[64]

Berikut klasifikasi faktor risiko tinggi atau moderat berdasarkan ACOG (2019):

Tabel 8.1 Faktor risiko klinis dan penggunaan aspirin^[64]

Level of Risk	Risk Factors	Recommendation
High [†]	<ul style="list-style-type: none"> • History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Type 1 or 2 diabetes • Renal disease • Autoimmune disease (ie, systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome) 	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors
Moderate [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • Nulliparity • Obesity (body mass index greater than 30) • Family history of preeclampsia (mother or sister) • Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) • Age 35 years or older • Personal history factors (eg, low birth weight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval) 	Consider low-dose aspirin if the patient has more than one of these moderate-risk factors [§]
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Previous uncomplicated full-term delivery 	Do not recommend low-dose aspirin

8.3 REKOMENDASI PNPB POGI (2016)

Pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) yang dikeluarkan oleh POGI pada 2016 mengenai hipertensi dalam kehamilan, terdapat beberapa rekomendasi mengenai pencegahan preeklamsia.

8.3.1 Istirahat

Kesimpulan:

- Istirahat 4 jam/hari bermakna menurunkan risiko preeklamsia dibandingkan tanpa pembatasan aktivitas (studi kecil)
- Tidak ada perbedaan bermakna antara istirahat di rumah dengan di rumah sakit dalam mencegah eklampsia

Rekomendasi:

- Istirahat di rumah direkomendasikan untuk pencegahan primer preeklamsia

- Tirah baring tidak direkomendasikan untuk memperbaiki luaran pada wanita hamil dengan hipertensi (dengan atau tanpa proteinuria)
- Level evidence III, Rekomendasi C^[63]

8.3.2 Restriksi Garam

Rekomendasi:

- Pembatasan/restriksi garam untuk mencegah preeklamsia dan komplikasinya selama kehamilan tidak direkomendasikan
- Level evidende 1a, Rekomendasi A^[63]

8.3.3 Aspirin Dosis Rendah

Kesimpulan

- Penggunaan aspirin dosis rendah untuk pencegahan primer berhubungan dengan penurunan risiko preeklamsia, persalinan preterm, kematian janin atau neonatus dan bayi kecil masa kehamilan, sedangkan untuk pencegahan sekunder berhubungan dengan penurunan risiko preeklamsia, persalinan preterm <37 minggu, dan berat badan bayi baru lahir <2500 g
- Efek preventif aspirin lebih jelas didapatkan pada kelompok berisiko tinggi
- Belum ada data yang menunjukkan perbedaan pemberian aspirin sebelum dan setelah 20 minggu
- Pemberian aspirin dosis >75 mg lebih baik untuk menurunkan risiko preeklamsia, namun risiko yang diakibatkannya lebih tinggi

Rekomendasi:

- Aspirin dosis 75 mg atau kurang cukup aman diberikan pada kelompok risiko tinggi untuk menurunkan risiko preeklamsia baik sebagai pencegahan primer atau sekunder
- Level evidence 1a, rekomendasi A^[63]

8.3.4 Suplementasi Kalsium

Kesimpulan

- Pemberian kalsium elemental (1.5–2 gram/hari) berhubungan dengan penurunan hipertensi dalam kehamilan dan preeklamsia terutama pada wanita dengan asupan rendah kalsium dan risiko tinggi preeklamsia.
- Pemberian kalsium juga berhubungan dengan penurunan risiko morbiditas berat dan mortalitas maternal, persalinan preterm, dan tekanan darah diastolik >95% pada masa kanak.

Rekomendasi

- Pemberian kalsium dapat diberikan pada wanita yang memiliki risiko tinggi preeklamsia dan rendah asupan kalsium untuk mencegah terjadinya preeklamsia
- Level of evidence 1a, rekomendasi A^[63]

8.3.5 Suplementasi Antioksidan

Kesimpulan

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

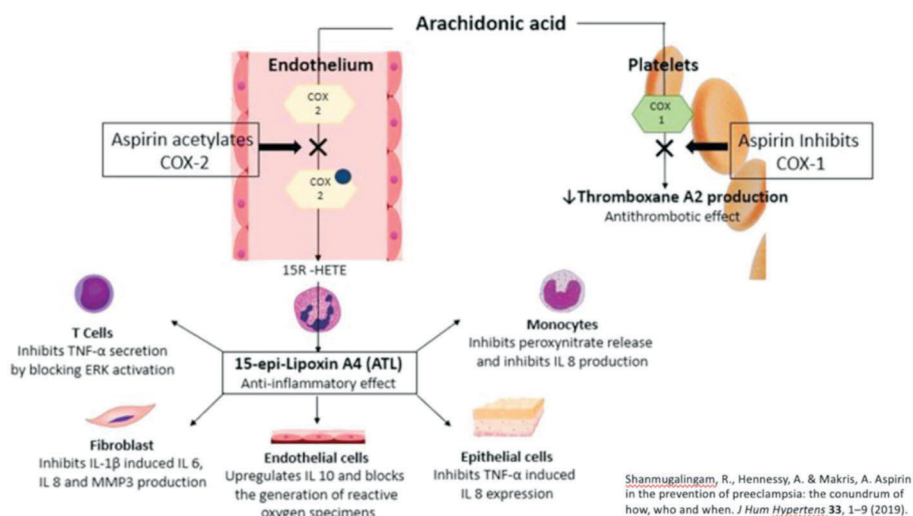
Rekomendasi

- Pemberian vitamin C dan E tidak direkomendasikan untuk diberikan dalam pencegahan preeklamsia
- Level of evidence 1a, rekomendasi A^[63]

8.4 ASPIRIN

Aspirin adalah *inhibitor cyclooxygenase* (COX) nonselektif dan *irreversible*. Pada awalnya aspirin digunakan sebagai agen pencegahan preeklamsia melalui kerjanya pada metabolisme asam arakidonat, yaitu sebagai inhibitor COX-1. Aspirin menghambat kerja enzim COX-

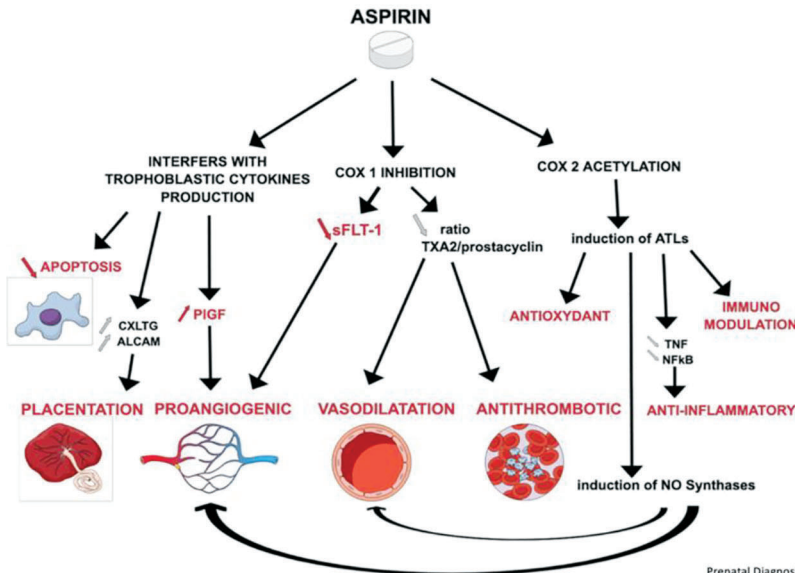
1 pada sel platelet, sehingga menurunkan produksi thromboxane A2 dengan mengasetilasi residu serine pada posisi 529 di isoform COX1. Pada preeklamsia terjadi peningkatan kadar thromboxane sehingga terjadi proses penggumpalan darah secara sistemik. Aspirin mencegah preeklamsia dengan menjadi agen anti trombotik dengan cara menghambat kerja enzim COX-1 dan menurunkan rasio TXA2/PGI2 (Gambar 8.1).^[157] Selain itu aspirin juga memiliki kemampuan untuk memproduksi 15-*epi-lipoxin* A4 atau lebih dikenal sebagai *aspirin-triggered-lipoxin* (ATL). ATL adalah bentuk epimerik dari lipoxin A4 endogen, yang merupakan agen imunomodulator dan antioksidan kuat. ATL dapat menghambat pembentukan ROS di sel endotel, menghambat sel *nuclear factor* KB (NF-KB) dan sekresi *tumor necrosis factor-a* (TNF-a) pada sel T yang teraktivasi (gambar).^[157] Studi menunjukkan bahwa pada preeklamsia terdapat penurunan kadar lipoxin A4 endogen 2x lebih rendah.



Gambar 8.1 Mekanisme kerja aspirin dan *aspirin-triggered-lipoxyn* (ATL).^[157]

Loussert *et al.*, dalam tinjauan pustakanya menyimpulkan peran aspirin dalam berbagai jalur untuk mencegah terjadinya preeklamsia dan pertumbuhan janin terhambat (gambar 8.2):^[158]

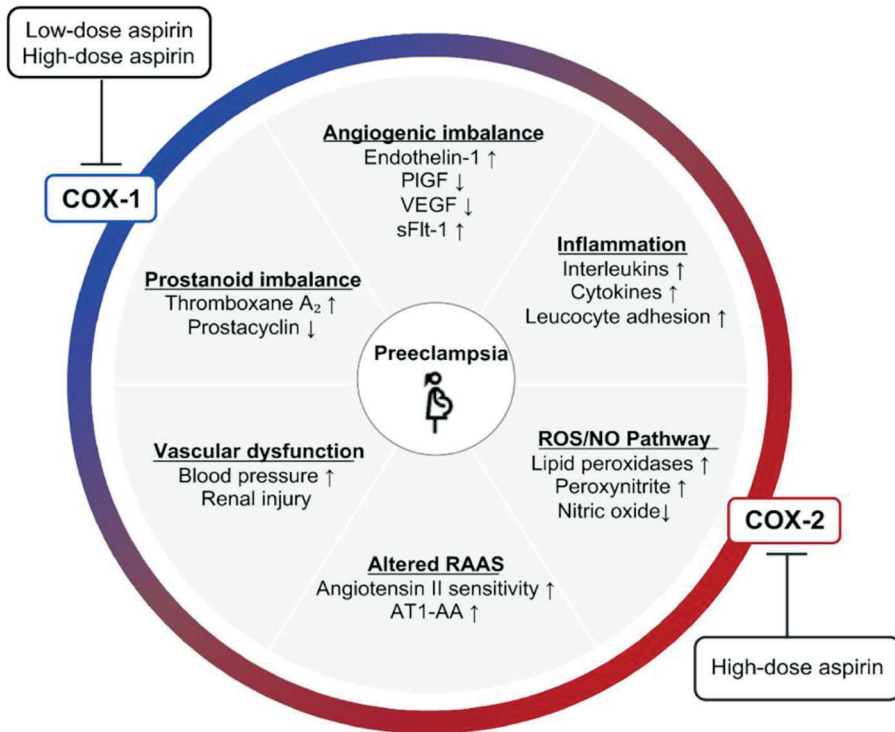
1. Mekanisme kerja utama aspirin adalah inaktivasi irreversibel enzim cyclo-oxygenase (COX) melalui asetilasi situs katalitiknya
2. Aspirin secara selektif menghambat COX-1
3. Menurunkan rasio TXA2/Prostacyclin sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan memiliki efek antitrombotik
4. Aspirin menghambat produksi sFLT-1 melalui inaktivasi COX-1, sehingga memperbaiki vaskulogenesis dan angiogenesis pada plasenta (proangiogenik)
5. Aspirin memengaruhi produksi sitokin dari sel tropoblas (meningkatkan produksi PIGF, CXL-16, dan ALCAM)
6. Aspirin menurunkan apoptosis pada sel tropoblas
7. Aspirin mengurangi diferensiasi prematur sel tropoblas
8. Aspirin menginduksi ATL yang memiliki peran imunomodulator, antioksidan, dan antiinflamasi kuat)
9. Aspirin juga dapat menghambat inflamasi yang dimediasi NF-KB dan mencegah biogenesis microRNA (miR)-155 yang dimediasi TNF-a, serta downregulasi eNOS.



Gambar 8.2 Mekanisme kerja aspirin dalam pencegahan preeklamsia.^[158]

8.4.1 Mekanisme Kerja Aspirin Berdasar Dosis

Penentuan dosis aspirin dalam pencegahan preeklamsia sampai saat ini masih menjadi perdebatan. Adanya banyak perbedaan di antara panduan resmi yang dikeluarkan oleh berbagai organisasi kesehatan mengenai penggunaan dosis rendah (<100 mg/hari) vs dosis tinggi (\geq 100 mg/hari) aspirin untuk pencegahan preeklamsia. Colafela *et al.* dalam *review*-nya membahas mengenai perbedaan mekanisme kerja aspirin pada pemberian dosis rendah dan dosis tinggi (Gambar 8.3).^[159] Pembentukan tromboksan A2 dimediasi melalui COX-1. Aspirin dosis rendah dan tinggi menghambat COX-1, sehingga memperbaiki keseimbangan tromboksan A2/prostasiklin yang mendukung ke arah prostasiklin selama preeklamsia. Sedangkan hanya pemberian aspirin dosis tinggi yang dapat menghambat COX-2. COX-2 terlibat dalam peningkatan kepekaan terhadap angiotensin II, aktivasi sistem kekebalan tubuh dan peningkatan stres oksidatif selama preeklamsia. Akibatnya, penghambatan COX-2 dengan aspirin dosis tinggi dapat mengurangi efek ini. Kedua isoform COX terlibat dalam disfungsi vaskular dan ketidakseimbangan angiogenik yang terjadi selama preeklamsia. Oleh karena itu, aspirin dosis tinggi dapat menjadi pilihan terbaik untuk mengembalikan keseimbangan angiogenik dan meningkatkan fungsi vaskular selama preeklamsia.^[159]



Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;127:132–141

Gambar 8.3 Mekanisme kontribusi COX-1 dan COX-2 dalam patogenesis preklampsia dan kemampuan aspirin dosis tinggi dan dosis rendah dalam mencegah efek ini.^[159]

8.4.2 Rekomendasi Dosis dan Waktu Pemberian Aspirin dari Berbagai Organisasi Kesehatan

Seperti yang sudah dijelaskan bahwa masih terdapat perbedaan dosis dan waktu pemberian dari berbagai macam organisasi kesehatan. Berikut adalah rangkuman dari rekomendasi pemberian aspirin untuk pencegahan preklampsia (Tabel 8.2).^[160]

Tabel 8.2 Perbandingan Rekomendasi Aspirin untuk Pencegahan Preeklamsia^[160]

Guideline	Year	Daily dose	GA (weeks)		Who qualifies
			Begin	End	
ACOG	2019	81 mg	12–28	Delivery	≥ 1 high risk factor (1), or > 1 moderate risk factor (2)
USPSTF	2017	81 mg	12		≥ 1 high risk factor (1)
WHO	2011	75 mg	<20		≥ 1 high risk factor (1, 3)
NICE	2019	75–150 mg	12	Delivery	≥ 1 high risk factor (4), or > 1 moderate risk factor (5)
ESC/ESH	2018	100–150 mg	12	36	High (4) or moderate (5) risk
Ireland	2019	75–100 mg	12–16	Delivery	≥ 1 high risk factor (4), or > 1 moderate risk factor (5)
FIGO	2019	150 mg	11–14	36, or delivery, or preeclampsia	High risk (locally defined), or Risk ≥ 1 in 100
Queensland	2016	100 mg	< 16	37, or delivery	Moderate to high risk (6)
SOMANZ	2014	Low dose		37	Moderate to high risk (7)
ISSHP	2018	75–162 mg	16–20		Strong risk factors (8)
Brazil	2016	75–150 mg	12		Intermediate or increased risk (9)
DGGG	2015	100 mg		Up to 34	
ACC/AHA	2017	No specific recommendation, refer to ACOG recommendations			
Canada	2018	No recommendations			

Sumber: Curr Hypertens Rep (2020) 22:66

8.4.3 Bukti Penggunaan Aspirin untuk Pencegahan Preeklamsia

Crandon dan Isherwood menunjukkan bahwa wanita nulipara yang mengonsumsi aspirin lebih dari sekali dalam dua minggu selama kehamilan memiliki risiko preeklamsia yang lebih rendah daripada mereka yang tidak memiliki riwayat konsumsi aspirin.^[161] Pada tahun 1985, uji klinis acak label terbuka menunjukkan bahwa di antara wanita yang memiliki risiko tinggi preeklamsia atau PJT, berdasarkan riwayat kebidanan, kehamilan pada wanita yang menerima 300 mg dipyridamole dan 150 mg aspirin yang dimulai pada usia kehamilan 12 minggu sampai persalinan tidak mengalami preeklamsia, kematian janin, dan PJT berat dibandingkan dengan kelompok non-intervensi^[162] Sebuah meta-analisis yang sangat penting, menganalisis 31 studi acak pencegahan PE, meliputi total 32.217 kehamilan, menunjukkan bahwa pasien yang menerima agen antiplatelet terutama aspirin untuk pencegahan PE, mengurangi

10% risiko preeklamsia (RR 0,90; 95% CI, 0,84-0,97), kelahiran preterm <34 minggu, dan luaran kehamilan buruk (preeklamsia, persalinan <34 minggu, bayi kecil dalam rahim, kematian janin atau ibu).^[163] Bujold et al. menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah yang dimulai pada ≤ 16 minggu kehamilan pada wanita berisiko tinggi preeklamsia menurunkan signifikan angka kejadian preeklamsia (RR 0,47; CI 95%, 0,34–0,65). Namun, aspirin yang dimulai setelah 16 minggu kehamilan tidak menurunkan angka kejadian preeklamsia (RR 0,81; 95% CI, 0,87–1,10) [164]. Meta-analisis berikutnya secara konsisten menunjukkan bahwa pemberian aspirin dosis rendah (50–150 mg/hari) pada usia kehamilan kurang ≤ 16 minggu pada wanita dengan risiko tinggi PE menurunkan risiko PE secara signifikan, khususnya preeklamsia preterm (RR 0,22; 95% CI, 0,080–0,567).¹⁸¹ Selain itu, meta-analisis ini menyoroti bahwa manfaat tambahan dari profilaksis aspirin dini meliputi penurunan 50% risiko PJT dan 60% risiko kematian perinatal. Hasil ini menunjukkan perlunya studi acak prospektif untuk mengevaluasi potensi manfaat aspirin dalam mencegah PE.^[165]

Pertanyaan di atas telah dijawab oleh studi ASPRE (www.aspre.eu).^[6] Studi ASPRE menunjukkan bahwa angka kejadian PE preterm dapat dikurangi sebesar 62% dengan pemberian aspirin yang dimulai pada usia kehamilan 11–14 minggu pada wanita berisiko tinggi. Studi ASPRE dirancang untuk menguji hipotesis bahwa pemberian aspirin dengan dosis 150 mg per malam dari usia kehamilan 11–14 minggu hingga 36 minggu kehamilan, dibandingkan dengan plasebo, dapat mengurangi separuh angka kejadian PE preterm. Dalam uji coba multisenter, tersamar ganda (*double-blind*), terkontrol dengan plasebo ini, wanita dengan kehamilan tunggal yang memiliki risiko tinggi PE preterm (diidentifikasi melalui tes gabungan trimester pertama) diacak untuk menerima aspirin (150 mg per malam) versus plasebo dari 11–14 minggu sampai 36 minggu kehamilan. PE preterm terjadi pada 1,6% (13/798) peserta studi dalam kelompok aspirin, dibandingkan dengan 4,3% (35/822) pada kelompok plasebo (OR pada kelompok aspirin, 0,38; 95% CI, 0,20–0,74). Namun, tidak ada penurunan yang signifikan dalam tingkat PE aterm dengan penggunaan profilaksis aspirin (OR pada kelompok aspirin, 0,95; 95% CI,

0,57-1,57). Proporsi tablet yang diresepkan digunakan sebagai ukuran kepatuhan secara keseluruhan. Tingkat kepatuhan baik, dengan asupan yang dilaporkan lebih dari 85% dari jumlah tablet yang dibutuhkan pada 80% peserta. Tidak ada perbedaan efek samping yang signifikan di antara kedua kelompok. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada tingkat perdarahan vagina (3,6% vs 2,6%) dan gejala gastrointestinal (GI) bagian atas (7,4% vs 7,1%) antara kelompok plasebo dan aspirin. Secara khusus, tingkat perdarahan vagina (4,8% vs 2,9%) dan gejala GI atas (6,8% vs 6,4%) tidak berbeda secara signifikan pada wanita dengan berat badan normal dibandingkan wanita yang kelebihan berat badan pada kelompok aspirin.^[6]

Selanjutnya, analisis sekunder dari studi yang terdiri atas 1.620 peserta dengan 1.571 bayi yang lahir hidup menunjukkan bahwa total lama rawat inap di NICU lebih lama pada kelompok plasebo dibandingkan pada kelompok aspirin secara signifikan (1696 vs 531 hari). Hal ini mencerminkan rata-rata lama rawat inap yang jauh lebih pendek pada bayi yang dirawat di NICU pada kelompok aspirin dibandingkan dengan kelompok plasebo (11,1 vs 31,4 hari; pengurangan 20,3 hari). Secara keseluruhan, di seluruh populasi, rata-rata lama rawat inap lebih lama pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok aspirin (2,06 vs 0,66 hari; pengurangan 1,4 hari). Hal ini berhubungan dengan penurunan lama perawatan di rumah sakit sebesar 68%.^[166]

Hasil studi ASPRE memberikan bukti definitif bahwa skrining yang efektif untuk preeklamsia preterm dapat dicapai dengan tes kombinasi faktor ibu dan biomarker pada 11–13 minggu dan pengobatan aspirin sejak trimester pertama kehamilan dapat secara signifikan mengurangi risiko perkembangan preeklamsia preterm. Selain itu, pada kehamilan dengan risiko tinggi preeklamsia preterm, pemberian aspirin dapat mengurangi lama perawatan di NICU sebesar 68%.^[166] Temuan ini memiliki dampak positif untuk jangka pendek dan jangka panjang serta meningkatkan kelangsungan hidup bayi, mengurangi kecacatan, dan memperbaiki sumber daya manusia.

8.5 KALSIMUM

Kalsium yang diberikan sejak usia kehamilan 20 minggu efektif dalam mengurangi risiko preeklamsia baik diberikan dengan dosis tinggi (1,5–2,5 g/hari) atau dosis rendah (<1 g/hari) dan untuk wanita dengan risiko preeklamsia tinggi atau rendah, tetapi hanya pada populasi dengan asupan kalsium yang rendah (<900 mg/hari).^[167,168] Saat ini, tidak ada metode standar untuk menilai asupan kalsium pada tiap wanita. Sebagian besar bukti berasal dari wanita berisiko tinggi, yang diberikan kalsium dosis tinggi pada populasi dengan asupan rendah. Namun pemahaman tentang bagaimana risiko dasar, asupan kalsium individu, dan dosis kalsium yang diberikan dalam kehamilan berinteraksi masih kurang. Studi yang sedang berlangsung di Inggris berusaha menjawab pertanyaan tentang kalsium dosis sangat tinggi yang diberikan kepada wanita berisiko tinggi dalam rata-rata populasi asupan kalsium yang memadai (CaPE trial, NIHR127325).

Dalam RCT dari 1355 wanita dengan risiko tinggi preeklamsia berdasarkan penyakit pada kehamilan sebelumnya, suplementasi kalsium (vs. plasebo) 500 mg/hari sebelum kehamilan dan sampai 20 minggu kehamilan berikutnya (dengan peningkatan kalsium menjadi 1,5 g/d sesudahnya untuk semua wanita), mengurangi kejadian preeklamsia hanya ketika kepatuhan minum tablet sebelum 20 minggu (45,0%) setidaknya 80% (RR 0,66, 95% CI 0,44, 0,98), dan mungkin dapat mengurangi kejadian keguguran atau preeklamsia (107/323, 33% vs. 126/310, 41%; RR 0,82, 95% CI 0,66, 1,00) [169]. Data ini menunjukkan bahwa asupan kalsium yang rendah harus diintervensi sebelum kehamilan jika memungkinkan, terutama pada wanita berisiko tinggi. Kalsium harus diberikan sebagai tambahan aspirin, sesuai indikasi.

8.6 OLAHRAGA

Pada studi RCT, ditemukan bahwa olahraga mengurangi risiko hipertensi gestasional (OR 0,61, 95% CI 0,43, 0,85) dan preeklamsia (OR

0,59, 95% CI 0,37, 0,90) (serta diabetes gestasional dengan kekuatan yang hampir sama). Untuk mencapai pengurangan risiko ini, wanita harus melakukan olahraga intensitas sedang setidaknya 140 menit per minggu, seperti jalan cepat, aerobik air, bersepeda stasioner dengan usaha sedang, latihan ketahanan, dengan beban sedang, dan pekerjaan rumah tangga seperti berkebun atau mencuci jendela. Biasanya selama melakukan aktivitas sedang ini, seseorang dapat berbicara tetapi tidak bernyanyi, dan detak jantungnya akan meningkat.^[170,171]

Olahraga dikontraindikasikan pada semua wanita dengan preeklamsia, dan relatif dikontraindikasikan pada wanita dengan hipertensi gestasional. Tetapi pada ibu hamil yang tidak memiliki kontraindikasi, olahraga tidak memiliki efek yang merugikan.^[171]

TATA LAKSANA PREEKLAMSI

Secara umum penatalaksanaan kehamilan dengan komplikasi penyakit dibagi menjadi dua: (1) penatalaksanaan penyakitnya untuk mencegah komplikasi lebih berat dan (2) penatalaksanaan obstetri untuk menentukan nasib kehamilannya apakah dilanjutkan atau diakhiri (terminasi).

9.1 TATA LAKSANA PREEKLAMSI

Tata laksana preeklamsia bertujuan untuk mencegah komplikasi lebih berat atau mortalitas ibu dan janin. Penatalaksanaan preeklamsia dengan gejala berat secara prinsip dibagi menjadi 4 tindakan:

1. Stabilisasi kondisi maternal
2. Pemberian obat anti hipertensi
3. Pemberian obat anti kejang – Magnesium Sulphate
4. Pemberian kortikosteroid (pada kehamilan preterm) untuk maturasi paru janin

9.1.1 Stabilisasi Kondisi Maternal

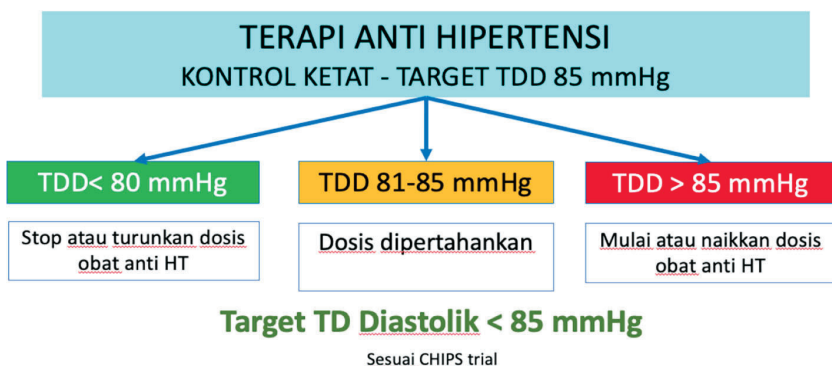
- Pada preeklamsia berat persiapkan rujukan atau admisi ke rumah sakit dengan fasilitas yang adekuat untuk melakukan penanganan
- Pasien bisa diposisikan tidur miring kiri
- Periksa kondisi umum, pastikan ABC (Airway-Breathing-Circulation) terjaga dengan baik
- Bisa dilakukan pemasangan infus RL (dengan kecepatan pelan 60-125 cc/jam)
- Pemasangan kateter untuk monitoring produksi urine

- Pemeriksaan fisik, jantung, paru, untuk mengevaluasi ada tidaknya edema paru
- Evaluasi ada tidaknya tanda *impending eclampsia* atau aura
- Hindari pemberian diuretika kecuali pada kasus edema paru
- Berikan obat antikejang dan obat antihipertensi

9.1.2 Obat Antihipertensi

Rekomendasi ISSHP mengenai pemberian antihipertensi pada ibu dengan preeklamsia berat:^[2]

- Hipertensi dalam kehamilan **harus diterapi** dengan antihipertensi, apapun penyebabnya
- **Hipertensi berat** (TD $\geq 160/110$ mmHg) memerlukan terapi **anti hipertensi urgen** dengan monitor ketat (RS)
- **Target terapi: Tekanan Darah Diastolik < 85mmHg** (tanpa melihat TD sistolik) (Gambar 9.1). Hal ini berdasarkan hasil dari CHIPS trial yang membandingkan target kontrol tekanan darah ketat (TDD < 85 mmHg) dengan kontrol tekanan darah tidak ketat (TDD <100 mmHg).^[172] Hasilnya kontrol ketat tekanan darah menurunkan risiko hipertensi berat dan komplikasi maternal berat.
- Penggunaan obat anti hipertensi menggunakan algoritma yang lebih sederhana dari ISSHP dengan berpatokan hanya pada tekanan darah diastolik (Gambar 9.1)



ISSHP, 2021

Gambar 9.1 Algoritma target serta pemberian obat antihipertensi berdasar ISSHP 2021. Modifikasi dari ISSHP 2021.^[2]

- Obat pilihan utama untuk Hipertensi: **oral methyldopa, labetalol, atau nifedipine**
- **Hindari** penggunaan obat anti hipertensi ***Ace-inhibitor dan Angiotensin Receptor Blockers (ARB)***
- **Nifedipine adalah penghambat kanal kalsium** (*calcium channel blocker*) bekerja pada otot polos arteriolar dan menyebabkan vasodilatasi dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel. Berkurangnya resistansi perifer akibat pemberian penghambat kanal kalsium dapat mengurangi *afterload*, sedangkan efeknya pada sirkulasi vena hanya minimal.
- Pemberian penghambat kanal kalsium dapat memberikan efek samping maternal, di antaranya takikardia, palpitasi, sakit kepala, *flushing*, dan edema tungkai akibat efek lokal mikrovaskular serta retensi cairan.
- **Metildopa, agonis reseptor- α** 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 batas aman 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, curah jantung, dan aliran darah ginjal relatif tidak terpengaruh.
- Efek samping pada ibu antara lain letargi, mulut kering, mengantuk, depresi, hipertensi postural, anemia hemolitik dan hepatitis yang disebabkan obat.
- Dosis obat anti hipertensi ini bisa dilihat pada Tabel 9.1.

Tabel 9.1 Dosis Obat Antihipertensi yang Direkomendasikan.

Obat	Dosis	Keterangan
Methyldopa	250-500 mg p.o 2-4x/hari (max 2 g/hari)	Tidak perlu loading dose
Labetalol	100-400 g p.o 2-3x/hari (max 1200 g/hari)	Beberapa ahli menyarankan dosis awal 200 mg 2x/hari
Nifedipine	20-60 mg p.o (max 120 mg/hari)	

- Obat pilihan utama untuk Hipertensi Berat: oral nifedipine, oral/iv labetalol, atau iv hydralazine (iv nifedipine)
- Efektivitas nifedipine, hydralazine, dan labetalol relatif setara dalam menurunkan tekanan darah
- Nifedipine memiliki risiko neuromuskular blokade jika dikombinasikan dengan magnesium sulfat (<1%)
- Hydralazine memiliki efek samping lebih banyak dibandingkan nifedipine: hipotensi maternal, abnormalitas detak jantung janin/ NST/CTG, dan risiko SC lebih tinggi
- Sedangkan penggunaan labetalol harus dihindari pada ibu dengan asma atau penyakit jantung. Selain itu labetalol juga dapat menyebabkan neonatal bradikardia dan hipoglikemia, waspada pada ibu dengan diabetes gestasional
- Untuk ibu hamil dengan preeklamsia yang menjalani perawatan poliklinis (bukan preeklamsia berat), ISSHP juga membuat suatu panduan untuk monitoring tekanan darah dengan target tekanan darah diastolik <85 mmHg (Tabel 9.2)

Tabel 9.2 Pengawasan tekanan darah pada ibu hamil dengan hipertensi dengan target tekanan darah <85 mmHg^[2]

BP level	BP (mmHg)	Actions		
		Next BP	Contact maternity care provider	Ongoing BP monitoring
Very high	≥105	Sit quietly for 5 min, measure BP again, and send in readings	Contact maternity unit within 4 hours	Daily
High	90-104		Contact care-provider within 24 hours	Daily
High-normal	86-89	As planned	If repeat BP still high-normal, contact care-provider within 24 hours	Daily
Normal	81-85		As planned	As planned
Low-normal	75-80	If not taking BP medication, continue as planned If taking BP medication, sit quietly for 5 min, measure BP again, and send in readings	If not taking BP medication and feeling well, no action required If taking BP medication and repeat BP still low-normal or low, contact care-provider within 24 hours	As planned if not taking BP medication and feeling well Daily if taking BP medication, or as instructed by care provider if antihypertensive therapy is changed
Low	<75		Regardless of whether BP medication is being taken, if feeling unwell (such as dizzy), contact care-provider within 4 hours	

BP (blood pressure), dBP (diastolic blood pressure).

* If at any time, sBP is ≥ 155 mmHg, BP should be considered very high and actions taken accordingly.

- Obat antihipertensi tambahan harus digunakan jika target tekanan darah tidak tercapai dengan monoterapi dosis standar, setidaknya sampai dosis menengah; obat tambahan harus dari kelas obat yang

berbeda yang dipilih dari opsi lini pertama atau lini kedua, Tabel 9.3 menyajikan protokol peningkatan dosis yang disarankan.^[2]

- Pada tabel bisa dilihat bagaimana kita bisa melakukan titrasi dosis dan kombinasi obat untuk mengontrol tekanan darah ibu dengan hipertensi dalam kehamilan
- Bisa dimulai dengan pemberian obat lini pertama dengan dosis rendah, kemudian dilakukan evaluasi dalam 1–2 minggu atau pertemuan berikutnya, jika tekanan darah tetap (tidak menurun), maka dapat dilakukan penyesuaian dosis ke dosis menengah. Kemudian dilakukan evaluasi lanjutan, jika tekanan darah tetap tidak turun maka dapat diberikan kombinasi obat anti hipertensi lain dengan dosis rendah. Titrasi ini dilakukan terus-menerus sesuai tabel sampai target tekanan darah tercapai (TDD <85 mmHg).

Tabel 9.3 Terapi pemeliharaan dan titrasi dosis obat anti hipertensi yang disarankan untuk kontrol hipertensi non-urgen dalam kehamilan^[2]

			DOSAGE (mg)				
		Low *	If BP not controlled	Medium	If BP not controlled on medium dosage	High†	Maximum
FIRST-LINE	CAUTION		Proceed to medium dose of same low-dose medication		Consider ADDING another low-dose medication rather than going to a high dose of the same medication(s), for a maximum of 3 medications		
Labetalol	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicated with poorly-controlled asthma • May cause neonatal bradycardia and hypoglycaemia and warrants newborn screening 	100 mg three to four times/day		200 mg three to four times/day		300 mg three to four times/day	1200 mg/day
Nifedipine PA or MR	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicated with aortic stenosis 	10 mg two to three times/day		20 mg two to three times/day		30 mg two to three times/day	120 mg/day
Nifedipine XL or LA		30 mg once/day		30 mg two times/day or 60 mg once/day		30 mg each morning and 60 mg each evening	120 mg/day
Methyldopa	<ul style="list-style-type: none"> • May cause maternal depression 	250 mg three to four times/day		500 mg three to four times/day		750 mg three times/day	2250 mg/day

LA (long-acting), MR (modified release), PA (prolonged action), XL (extended release).

* Starting doses are higher than generally recommended for adults given more rapid clearance in pregnancy.

† When a medication is at high (or maximum) dosage, consider using a different medication to treat any severe hypertension that may develop).

9.1.3 Terapi Hipertensi Berat

Hipertensi berat adalah kondisi di mana tekanan darah >160/110 mmHg^[2] Hipertensi berat adalah faktor prognostik utama luaran maternal

perinatal yang buruk. Beberapa rekomendasi penanganan hipertensi berat pada kasus preeklamsia adalah:

- Penanganan dalam 60 menit dapat menurunkan morbiditas maternal berat
- Saran untuk menurunkan tekanan darah secara bertahap berdasar eksaserbasi iskemia serebral pada stroke dan peningkatan luaran perinatal yang buruk pada wanita yang diturunkan tekanan darahnya terlalu cepat
- Agen yang direkomendasikan untuk terapi hipertensi berat adalah iv labetalol, oral nifedipine, atau iv hydralazine
- Dari studi metaanalisis, ketiga obat dapat menurunkan tekanan darah mencapai target, namun nifedipine lebih cepat dibandingkan iv hydralazine.^[173] Tidak ada perbedaan efektivitas iv labetalol dan oral nifedipine atau iv hydralazine.
- Studi metaanalisis lain menemukan bahwa oral nifedipine lebih sukses dalam menangani hipertensi berat dibandingkan iv hydralazine^[174]
- Algoritma titrasi dosis untuk kontrol urgen hipertensi berat dapat dilihat pada Tabel 9.4.

Tabel 9.4 Rekomendasi titrasi dosis obat antihipertensi untuk kontrol urgen hipertensi dalam kehamilan^[2]

	Caution	T0	T 30 min	T 60 min	T 90 min	T 120 min	T 150 min	T 180 min
Labetalol (oral)	■ Contra-indicated with uncontrolled asthma or heart failure	200 mg	–	200 mg	–	200 mg	–	Use alternative from a different drug class
Labetalol (IV intermittent)	■ May cause neonatal bradycardia and neonatal hypoglycaemia and warrants newborn screening in some jurisdictions	10–20 mg	20–40 mg [‡]	40–80 mg	40–80 mg [29]	40–80 mg [§]	40–80 mg [§]	
Labetalol (IV infusion)	■ May cause maternal headache and tachycardia	0.5–2 mg/min	→	→	→	→	→ [‡]	
Nifedipine (oral tablet or capsule, either of which to be swallowed whole, NOT bitten or punctured)	■ May cause maternal headache and tachycardia	10 mg	10 mg	–	10 mg	–	10 mg	
Methyldopa (oral)	■ Onset of action may be delayed	1000 mg	–	–	–	–	–	
Hydralazine (IV)	■ May increase risk of maternal hypotension, and maternal and fetal tachycardia	5 mg	5–10 mg	5–10 mg [¶]	5–10 mg [¶]			

* When severe hypertension has resolved, switch to routine oral medication.

[†] If nifedipine or hydralazine were the initial drug used, choose oral labetalol or oral methyldopa as the alternative.

[‡] Double the initial dose of labetalol IV.

[§] Do not exceed the maximum dose of IV labetalol, which is 300 mg total in a treatment course.

[¶] Do not exceed the maximum dose of IV hydralazine of 20 mg.

9.1.4 Obat Anti Kejang – Magnesium Sulfat

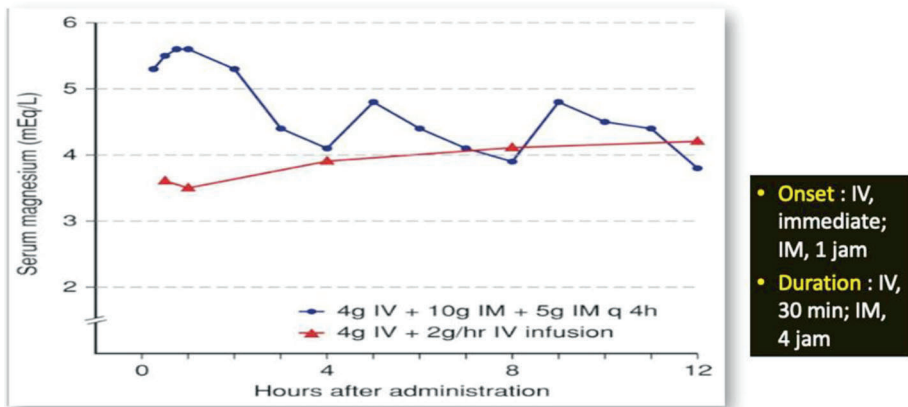
- Magnesium Sulfat ($MgSO_4$) adalah obat antikejang pilihan utama pada preeklamsia berat
- $MgSO_4$ telah terbukti menurunkan separuh risiko, insiden, dan rekurensi eklampsia^[175]
- NNT (*number need to treat*) $MgSO_4$ untuk mencegah kejang pada pasien preeklamsia 100 sedangkan pada preeklamsia berat adalah 50. Artinya untuk mencegah kejang pada 1 ibu diperlukan terapi pada 100 ibu hamil preeklamsia atau 50 ibu hamil dengan preeklamsia berat.
- Zat aktif: Mg^{2+} . Mekanisme kerja $MgSO_4$ dalam mencegah kejang masih belum jelas. Diduga bekerja pada dua jalur:
 - Sentral
 - o Meningkatkan ambang batas kejang pada reseptor n-methyl-d-aspartate (NMDA)
 - o Stabilisasi membran pada Sistem Saraf Pusat (*non spesific calcium channel blockers*)
 - o Menurunkan kadar acetylcholine pada ujung saraf motorik (*motor nerve terminals*)
 - Perifer (*Neuromuscular junction, vaskular*)
 - o Menghambat kalsium masuk ke sel
 - o Mengurangi rilis presinaps asetilkolin pada *endplate*
 - o Mengurangi sensitivitas motor *endplate* terhadap asetilkolin
 - o Sediaan di Indonesia: 20% dan 40% kemasan 25 ml. Sediaan 20% mengandung 5 gram Mg dan 40% mengandung 10 gram Mg (Gambar 9.2)



Gambar 9.2 Sediaan MgSO₄ dalam konsentrasi 20% dan 40%.

- Pemberian MgSO₄:
 - o Oral: onset aksi, durasi aksi tidak dapat diprediksi
 - o Parenteral: intra vena dan intramuskular
 - o Intravena: harus diberikan dalam konsentrasi yang lebih encer (<20%) untuk mencegah toksisitas dan hipermagnesemia
 - o Intramuskular dapat diberikan dalam konsentrasi yang lebih pekat (sampai 50%) karena penyerapan lambat dan masih melalui saringan liver
 - o Perbedaan kadar magnesium serum pada pemberian full IV dan IV + IM dapat dilihat pada Gambar 9.3.

FARMAKOKINETIK SM



Gambar 9.3 Farmakokinetik Pemberian MgSO₄ melalui jalur IV + IV dan IV + IM.

- Pemberian MgSO₄ harus dilakukan melalui dua tahap:
 - o Dosis awalan (*loading dose*)
 - o Dosis pemeliharaan (*maintenance dose*)
- Ada dua regimen pemberian MgSO₄: regimen Zuspan atau Pritchard
- Regimen Zuspan (full iv)
 - o Dosis awalan: 4 g bolus iv pelan selama 5–10 menit
 - o Dosis pemeliharaan: 1–2 g/jam menggunakan syringe pump
- Regimen Pritchard (iv + im)
 - o Dosis awalan: 4 g bolus iv pelan selama 5–10 menit diikuti 10 g im (5 g di bokong kiri dan 5 g di bokong kanan)
 - o Dosis pemeliharaan: 5 g im bergantian di bokong kiri dan bokong kanan setiap 4 jam
- Regimen Zuspan lebih direkomendasikan daripada regimen *pritchard*.
- Sedangkan pemberian melalui infus drip sudah tidak direkomendasikan.
- Pemberian MgSO₄ harus memenuhi persyaratan di bawah ini:
 - o Fungsi ginjal normal
 - o Produksi urine normal (>100 ml/4 jam)

- o Refleks patella (+)
- o Laju napas >12x/menit atau tidak ada gejala depresi napas
- MgSO₄ diberikan pada pasien dengan preeklamsia berat saat admisi, pada onset persalinan, induksi persalinan, atau sebelum dilakukan terminasi kehamilan
- MgSO₄ dihentikan:
 - o Preeklamsia berat: 12 jam pasca persalinan
 - o Eklampsia: 24–48 jam pasca persalinan
- Dosis terapeutik yang diharapkan: 4.8–8.4 mg/dl. Toksisitas MgSO₄ terjadi jika dosis dalam darah melebihi 8.4 mg/dL (Gambar 9.4)

Toksisitas SM



Gambar 9.4 Toksisitas MgSO₄ berdasarkan Kadar dalam Darah.

- Detail pemberian MgSO₄ dapat dilihat pada Tabel 9.5^[176]

Tabel 9.5 Cara Pemberian $MgSO_4$ ^[176]

<p>A. ALTERNATIF 1 (Kombinasi IV & IM)</p> <p>Loading Dose</p> <ul style="list-style-type: none">• Injeksi 4 g IV ($MgSO_4$ 20%) 20cc selama 5-10 menit (Jika tersedia $MgSO_4$ 40%, berikan 10cc ditambahkan 10cc aqua)• Injeksi 10 g IM ($MgSO_4$ 40%) pelan (5 menit), masing – masing pada bokong kanan dan kiri berikan 5 g. Dapat ditambahkan 1mL (Lidokain 2%) untuk mengurangi ketidaknyamanan <p>Maintenance Dose</p> <p>Injeksi 5 g IM ($MgSO_4$ 40%) pelan (5 menit), pada bokong bergantian setiap 6 jam hingga 24 jam setelah persalinan atau kejang terakhir</p> <p>B. ALTERNATIF 2 (Pemberian IV saja)</p> <p>Initial Dose</p> <ul style="list-style-type: none">• Injeksi 4 g IV ($MgSO_4$ 20%) 20cc selama 5-10 menit (Jika tersedia $MgSO_4$ 40%, berikan 10cc ditambahkan 10cc aqua) <p>Dilanjutkan Syringe Pump atau Infusion Pump</p> <ul style="list-style-type: none">• Lanjutkan dengan pemberian $MgSO_4$ 1g/jam dengan <i>syringe / infusion pump</i>, contoh: sisa 15cc $MgSO_4$ 40% (6 g $MgSO_4$) ditambahkan 15cc aqua (<i>syringe pump</i>) atau 500cc RL/RD (<i>infusion pump</i>) dan dapat diberikan selama 6 jam <p>C. Jika didapatkan kejang ulangan setelah pemberian $MgSO_4$</p> <p>Tambahan $MgSO_4$ 20% 2g (10cc) iv (1g/menit), dapat diulang 2 kali. Jika masih kejang dapat diberikan diazepam 5-10mg iv dalam 1-2 menit, dapat diulang hingga dosis maksimal 30mg (pilihan lain: midazolam dan lorazepam)</p> <p>Catatan: Cara pemberian $MgSO_4$ pada kasus rujukan disesuaikan dengan jumlah dosis dan lama pemberian yang telah diberikan dari tempat merujuk</p>
<ul style="list-style-type: none">• Syarat pemberian $MgSO_4$: RR (laju nafas) > 12x/menit, refleks patela (+), produksi urin 100cc/4jam sebelum pemberian, tersedianya Calcium Glukonas 10% sebagai antidotum.• Evaluasi syarat pemberian $MgSO_4$ setiap akan memberikan <i>maintenance dose</i> (IM, <i>intermittent</i>) pada ALTERNATIF 1 dan setiap jam jika menggunakan ALTERNATIF 2 (<i>continuous infusion, syringe pump/infusion pump</i>)• $MgSO_4$ diberikan hingga 24 jam setelah persalinan atau kejang terakhir (jika terjadi kejang pospartum)

Rekomendasi POGI Mengenai Magnesium Sulfat

- Pemberian $MgSO_4$ pada preeklamsia berat berguna untuk mencegah terjadinya kejang/eklampsia atau kejang berulang

- Rute Administrasi MgSO₄ yang dianjurkan adalah intravena untuk mengurangi nyeri pada lokasi suntikan
- MgSO₄ merupakan pilihan utama pada pasien preeklamsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadinya kejang/eklampsia atau kejang berulang
- Level evidence 1a, Rekomendasi A^[63]

KORTIKOSTEROID UNTUK MATURASI PARU

Penanganan kasus preeklamsia seringkali membutuhkan terminasi kehamilan pada saat preterm, sehingga pemberian maturasi paru dengan steroid adalah protokol yang penting pada penatalaksanaan preeklamsia.

- ACOG merekomendasikan pemberian satu seri kortikosteroid untuk ibu hamil antara usia kehamilan 24 0/7 sampai 33 6/7 minggu yang berisiko mengalami persalinan preterm dalam 7 hari ke depan, termasuk kasus ketuban pecah dini dan kehamilan multipel
- Pemberian steroid antenatal secara signifikan menurunkan severitas dan frekuensi:
 - o *Respiratory distress syndrome* (RR 0.66; 95% CI: 0.59-0.73)
 - o *Intracranial haemorrhage* (RR 0.54; 95% CI: 0.43-0.69)
 - o *Necrotizing enterocolitis* (RR 0.46; 95% CI: 0.29-0.74)
 - o Kematian neonatal (RR 0.69; 95% CI: 0.58-0.81)
- Pilihan obat dan dosis yang direkomendasikan:
 - o Betamethasone 1 × 12 mg im (selama 2 hari)
 - o Dexamethasone 2 × 6 mg im (selama 2 hari)

9.2 TATA LAKSANA KEHAMILAN

Tatalaksana kehamilan pada preeklamsia artinya menentukan apakah kehamilan akan dilanjutkan atau dilakukan pengakhiran kehamilan. Berikut beberapa pertimbangan dalam mengambil keputusan mengenai tatalaksana kehamilan pada kasus preeklamsia.

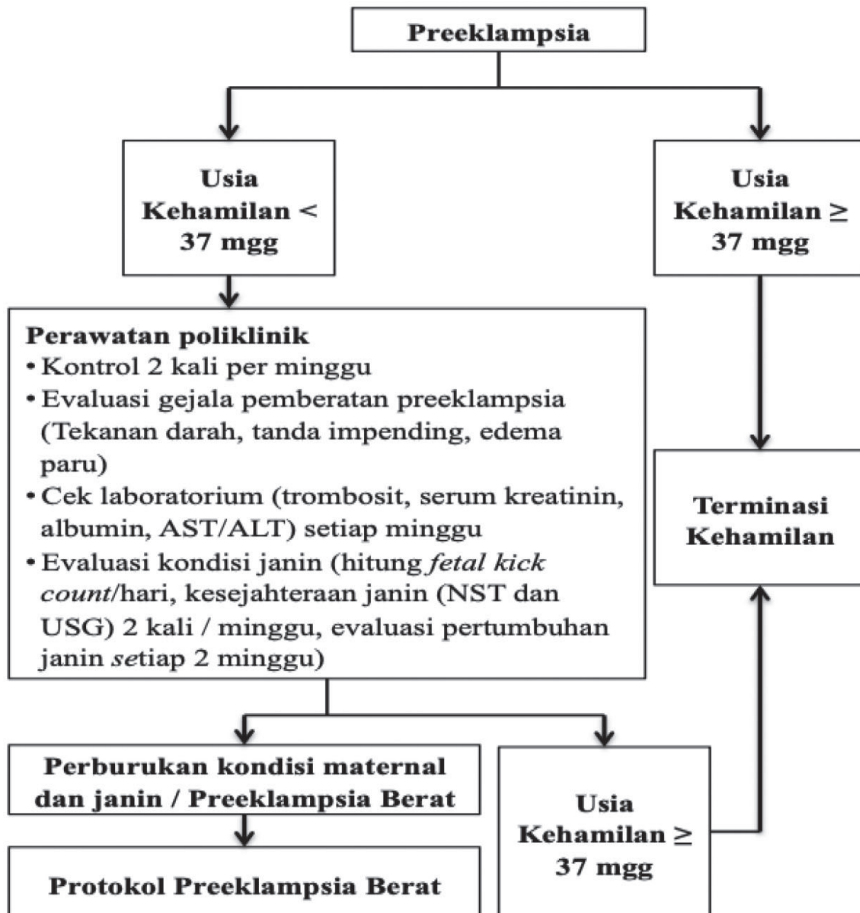
- Hanya ada dua pilihan tata laksana kehamilan dengan preeklamsia:
 - o Tata laksana aktif/terminasi kehamilan
 - o Tata laksana konservatif/mempertahankan kehamilan

- Tata laksana aktif dilakukan jika:
 - o Didapatkan komplikasi maternal
 - o Atau komplikasi fetal-plasenta
 - o Atau telah tercapai usia kehamilan tertentu:
 - 37 minggu untuk preeklamsia
 - 34 minggu untuk preeklamsia berat
- Tata laksana konservatif dilakukan jika:
 - o Janin masih prematur/preterm dan belum mencapai usia kehamilan target (<34 minggu untuk preeklamsia berat dan <37 minggu untuk preeklamsia)
 - o Tidak ada komplikasi maternal
 - o Tidak ada komplikasi fetal plasental
- Tempat perawatan:
 - o Preeklamsia bisa secara poliklinis dengan monitoring ketat kondisi maternal fetal
 - o Preeklamsia berat wajib dilakukan perawatan di rumah sakit (hospitalisasi)

9.2.1 Tata Laksana Kehamilan Preeklamsia

- Algoritma penatalaksanaan kehamilan dengan preeklamsia bisa dilihat pada gambar
- Preeklamsia harus dilakukan terminasi kehamilan pada usia ≥ 37 minggu (aterm)
- Pada usia kehamilan <37 minggu dapat dilakukan perawatan konservatif secara poliklinis dengan monitoring kondisi maternal fetal secara ketat
- Frekuensi ANC 1-2×/minggu
- Yang perlu dievaluasi atau monitor adalah:
 - o Klinis ibu/kondisi maternal: tekanan darah, tanda impending eklampsia, gejala edema paru, edema anasarka atau kenaikan berat badan berlebihan dalam waktu singkat, produksi urine
 - o Laboratorium: trombosit, BUN, serum kreatinin, albumin, AST, ALT idealnya seminggu sekali

- o Kondisi/kesejahteraan janin: hitung gerak janin (secara mandiri), USG, USG Doppler velocimetry (jika ada kecurigaan PJT), dan NST. Evaluasi USG 1-2 minggu sekali tergantung tujuannya.
- Perawatan konservatif preeklamsia dilakukan sampai mencapai 37 minggu atau terdapat komplikasi yang mengharuskan dilakukan terminasi kehamilan.

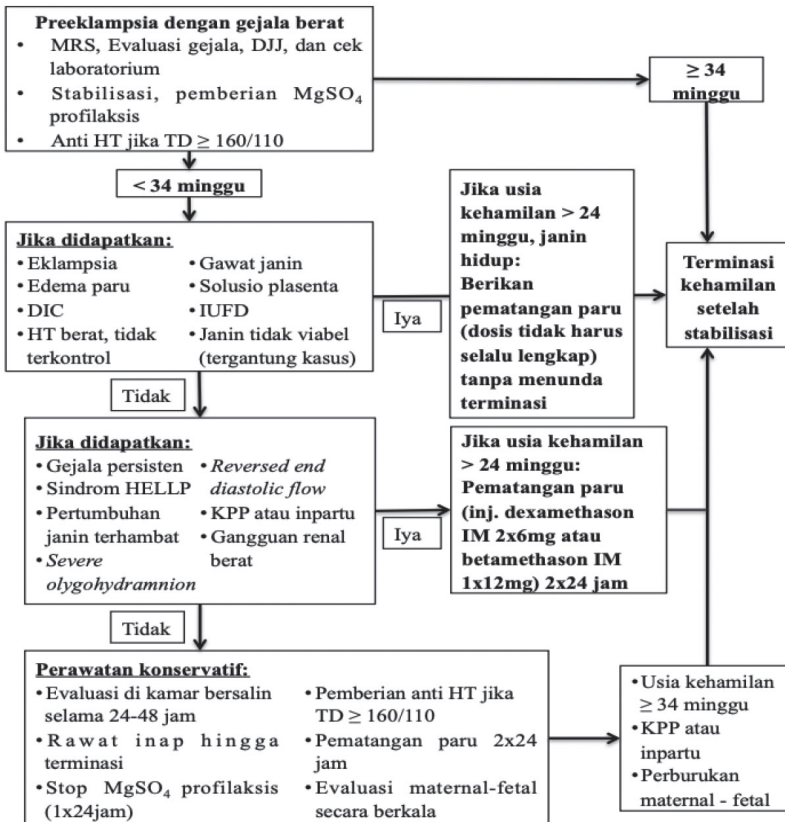


Gambar 9.5 Algoritma Penatalaksanaan Preeklamsia.^[176]

9.2.2 Tata Laksana Kehamilan Preeklampsia Berat

Penanganan kehamilan dengan preeklampsia berat secara umum bersifat aktif atau dilakukan terminasi kehamilan untuk menyelamatkan ibu. Namun pada sebagian kasus terpilih bisa dilakukan penanganan konservatif di rumah sakit tersier/sekunder dengan sumber daya yang lengkap dengan tujuan untuk meningkatkan kemungkinan hidup bayi preterm. Berikut beberapa rekomendasi penanganan kehamilan dengan preeklampsia berat:

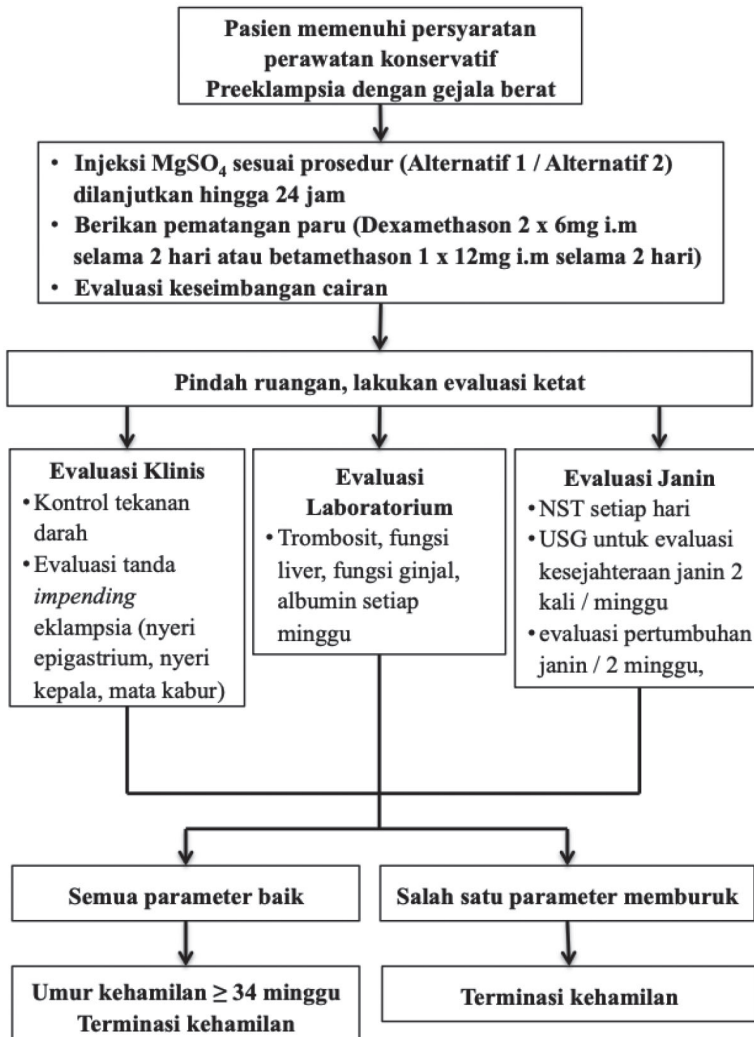
- Algoritma penatalaksanaan kehamilan dengan preeklampsia berat bisa dilihat pada Gambar 9.6.
- Ibu dengan preeklampsia berat harus dilakukan perawatan di rumah sakit



Gambar 9.6 Algoritma penatalaksanaan preeklampsia berat.^[176]

- Preeklamsia berat harus dilakukan **terminasi kehamilan pada usia ≥ 34 minggu (viabel)**, tidak menunggu 37 minggu (aterm), untuk mengurangi risiko munculnya komplikasi preeklamsia berat pada ibu maupun janin.
- Dari studi multisenter nasional yang kami lakukan (2018), batas viabilitas (mampu bertahan hidup) di atas 80% pada 11 rumah sakit tersier yang melakukan perawatan konservatif preeklamsia berat didapat pada usia kehamilan 32–34 minggu^[27]
- Jika didapatkan usia kehamilan < 34 minggu maka perlu dilakukan evaluasi apakah didapatkan komplikasi maternal-fetal berat (eklampsia, edema paru, DIC, HT berat tidak terkontrol, gawat janin, solusio plasenta, IUFD, atau janin tidak viabel-periviabel [< 24 minggu]).
- Jika didapat komplikasi berat seperti di atas, maka perlu dilakukan terminasi segera (cito). Pematangan paru tetap bisa diberikan (tanpa menunggu dosis lengkap) sambil dilakukan terminasi.
- Jika tidak ada komplikasi maternal fetal berat, maka perlu dilakukan evaluasi apakah didapat komplikasi maternal fetal ringan-sedang seperti Sindrom HELLP, PJT, Oligohidramnion, gangguan abnormal doppler (arteri umbilikalis atau arteri cerebri media), KPP, gangguan liver, gangguan renal.
- Jika didapat komplikasi maternal fetal ringan-sedang seperti di atas, maka dapat dilakukan terminasi secara mendesak (urgen). Dalam hal ini bisa dilakukan pemberian pematangan paru terlebih dahulu dengan dosis lengkap (2 hari) baru dilakukan terminasi kehamilan, sambil dilakukan pemantauan ketat kondisi ibu dan janin akan munculnya tanda komplikasi berat.
- Jika tidak didapatkan sama sekali tanda komplikasi maternal fetal, maka boleh dilakukan perawatan konservatif
- Perawatan konservatif disarankan dilakukan di rumah sakit tersier yang memiliki fasilitas ICU, NICU, serta tim multi disiplin (subspesialis fetomaternal, neonatologi, intensivis, dan lain-lain).
- Tata laksana konservatif:
 - o Admisi di RS sampai persalinan
 - o Pemberian MgSO₄ 24 jam awal dan saat akan terminasi

- o Pematangan paru dengan steroid
- o Monitor ketat kondisi maternal fetal
- o Obat antihipertensi
- o Pemeriksaan laboratorium 2–3 hari sekali
- o Perawatan konservatif disebut gagal jika didapatkan komplikasi maternal fetal
- o Algoritma perawatan konservatif bisa dilihat pada Gambar 9.7.



Gambar 9.7 Algoritma perawatan konservatif preeklampsia berat.^[176]

9.2.3 Metode Persalinan

Metode persalinan pada ibu hamil dengan preeklamsia masih menimbulkan perdebatan. Pada awalnya banyak keyakinan yang berkembang bahwa ibu hamil dengan preeklamsia tidak boleh mengejan pada saat persalinan. Hal ini disebabkan karena ketakutan bahwa mengejan dan kontraksi rahim yang adekuat dapat mencetuskan eklampsia. Sehingga di banyak senter di Indonesia, persalinan pada preeklamsia khususnya preeklamsia berat harus dilakukan dengan mempercepat kala 2 tanpa tenaga ibu, dalam hal ini dilakukan dengan metode forceps. Namun dalam perkembangannya tidak ditemukan adanya bukti kuat bahwa mengejan dapat memicu terjadinya eklampsia. Adanya tekanan darah yang tidak terkendali mungkin merupakan faktor utama terjadinya eklampsia pada proses persalinan. Selain itu penggunaan forceps memiliki banyak kerugian dibandingkan persalinan normal, seperti risiko cedera luas pada jalan lahir ibu, risiko cedera pada janin, risiko perdarahan pasca persalinan yang meningkat.^[10,177,178]

Organisasi Obstetri Ginekologi dunia sebagian besar tidak membahas secara khusus mengenai metode persalinan, namun lebih banyak membahas mengenai waktu dan indikasi pengakhiran kehamilan. ISSHP tidak membahas atau memberikan panduan mengenai metode persalinan pada ibu hamil dengan preeklamsia.^[2] Sedangkan ACOG menyatakan bahwa metode persalinan pada ibu hamil dengan preeklamsia atau hipertensi gestasional ditentukan berdasarkan indikasi obstetrik.^[64] Persalinan pervaginam sering dapat dilakukan, namun keberhasilan induksi persalinan akan terus berkurang dengan menurunnya usia kehamilan saat diagnosis preeklamsia. Kemungkinan operasi sesar pada usia <28 minggu dapat setinggi 97%, dan pada usia 28–32 minggu dapat mencapai 65%.^[179] Untuk hipertensi gestasional tanpa tanda preeklamsia, persalinan pervaginam dapat diutamakan.^[64]

Keputusan untuk melakukan operasi sesar harus dipertimbangkan secara individu, berdasarkan kemungkinan keberhasilan persalinan pervaginam, dan perkembangan kondisi preeklamsianya. Secara umum operasi sesar pada ibu hamil dengan preeklamsia diindikasikan berdasar adanya indikasi obstetrik (kemacetan persalinan, letak lintang, plasenta

previa, dan lain-lain), kasus preeklamsia yang memberat dengan sangat cepat dan menimbulkan komplikasi berat yang membutuhkan terminasi kehamilan segera (seperti eklampsia dengan penurunan kesadaran, stroke (CVA), atau edema paru).^[2,64,177,179]

Studi di China (2021) meneliti efek dari metode persalinan dan waktu terminasi kehamilan dengan luaran maternal fetal pada ibu hamil dengan preeklamsia berat. Data klinis dari 2516 kehamilan tunggal dengan preeklamsia berat dikumpulkan pada studi multisenter berjumlah besar dan dengan desain potong lintang ini. Pasien dibagi menjadi kategori kelompok operasi sesar dan persalinan pervaginam kemudian dibagi lagi menjadi 4 kelompok berdasar usia kehamilannya: kelompok 1 ($\leq 27^{+6}$ minggu), kelompok 2 ($28-33^{+6}$ minggu), kelompok 3 ($34-36^{+6}$ minggu), dan kelompok 4 (≥ 37 minggu).

Secara umum angka kejadian operasi sesar sebesar 84.9%. Angka kejadian persalinan normal pada semua kelompok berbeda secara signifikan dengan urutan dari kelompok 1,2,3,4 sebesar 70%, 19.7%, 6.6%, dan 15.1%. Sedangkan angka mortalitas perinatal secara signifikan lebih rendah pada operasi sesar dibandingkan persalinan normal (3.3% vs 50.4%; $p < 0.05$). Angka asfiksia neonatal lebih tinggi signifikan pada kelompok operasi sesar dibandingkan persalinan normal (36.4% vs 12.9%; $p < 0.05$). Angka kematian perinatal dengan operasi sesar pada kelompok 2, 3, dan 4 secara lebih rendah dibandingkan persalinan normal (10.0% vs 68.5%; 2.3% vs 28.3%; 0.8% vs 5.6%; $p < 0.05$). Studi ini menyimpulkan bahwa sebagian besar persalinan pada kasus preeklamsia berat dilakukan secara sesar. Operasi sesar memiliki angka kematian lebih rendah dibandingkan persalinan normal, tetapi angka perdarahan pasca persalinan tidak berbeda. Sehingga peneliti menyimpulkan bahwa operasi sesar adalah metode persalinan yang lebih aman pada ibu hamil dengan preeklamsia berat.^[178]

Studi lain meneliti tingkat keberhasilan induksi persalinan dan membandingkan luaran maternal fetal berdasarkan cara persalinan pada wanita dengan preeklamsia preterm.^[179] Studi ini melibatkan 914 kehamilan tunggal dengan preeklamsia preterm dan membandingkan luaran ibu dan bayi baru lahir antara wanita yang menjalani induksi

persalinan dan rencana persalinan sesar. Hasilnya menunjukkan bahwa 47% persalinan pervaginam terjadi dari 460 wanita yang dilakukan induksi (50%), dengan tingkat keberhasilan induksi sebesar 38% (12 dari 32) pada 24-<28 minggu, 39% (70 dari 180) pada 28-<32 minggu, dan 54% (132 dari 248) pada 32-<37 minggu. Induksi persalinan dibandingkan dengan persalinan sesar terencana memiliki risiko lebih kecil untuk terjadinya solusio plasenta, infeksi daerah operasi (IDO), dan asfiksia neonatal. Wanita dengan persalinan pervaginam dibandingkan dengan mereka yang mengalami kegagalan induksi persalinan memiliki angka morbiditas ibu yang lebih rendah namun tidak ada perbedaan luaran neonatal. Kesimpulannya, sekitar setengah dari wanita dengan preeklamsia prematur yang mencoba melakukan induksi berhasil melahirkan melalui vagina, dan tingkat keberhasilan melahirkan melalui vagina meningkat seiring dengan usia kehamilan. Keberhasilan induksi memiliki manfaat dalam mencegah komplikasi ibu dan janin yang terkait dengan persalinan sesar sebelumnya pada kehamilan berikutnya. Namun, perempuan yang gagal melakukan induksi persalinan telah meningkatkan morbiditas ibu, hal ini menunjukkan rumitnya edukasi terkait metode persalinan yang diperlukan pada populasi perempuan berisiko tinggi ini.^[179]

EKLAMPSIA

- Definisi: kejang tonik klonik, bersifat menyeluruh (*general*) yang baru muncul pada penderita PE. Merupakan salah satu manifestasi klinis berat PE.
- Patogenesis: Beberapa teori menunjukkan hipertensi menyebabkan gangguan autoregulasi sistem sirkulasi serebral dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah otak sehingga menyebabkan hipoperfusi, iskemia lokal, disfungsi endotel, kebocoran cairan hingga edema serebral.
- Komplikasi: HELLP *syndrome*, solusio plasenta, gagal ginjal akut, perdarahan otak, defisit neurologis, pneumonia aspirasi, edema paru, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), persalinan preterm, gawat janin, asfiksia, *fetal death*.
- Insiden: Eklampsia dapat terjadi pada 0,6% PE dan 2–3% pada PE yang tidak mendapatkan profilaksis anti kejang. Insiden di negara maju sekitar 1,6–10/10.000 persalinan. Didapatkan 113 kasus eklampsia di RSUD dr. Soetomo selama 2 tahun (2012–2013) dengan proporsi 10,2% dari kasus hipertensi dalam kehamilan
- Waktu terjadinya eklampsia:
 - o Kehamilan >70%
 - o Sebelum persalinan (antepartum) 25%
 - o Saat persalinan (intrapartum) 50%
 - o Setelah persalinan (postpartum) 25%
- Sebelum terjadinya eklampsia biasanya disertai dengan adanya hipertensi tidak teregulasi, tanda-tanda impending eklampsia seperti nyeri kepala menetap, gangguan penglihatan dan nyeri kuadran kanan atas atau epigastrium.

- Gejala dan tanda sebelum eklamsia (impending eklamsia atau aura):
 - o Nyeri kepala hebat 83%
 - o Refleksi hiper reaktif 80%
 - o Proteinuria 52%
 - o Edema generalisata/anasarka 49%
 - o Gangguan penglihatan 44%
 - o Nyeri epigastrium menjalar ke kuadran kanan atas 19%

- Gejala klinis eklamsia:

Fase Tonik

- o Penurunan kesadaran, kadang disertai jeritan, bisa menjadi sianotik
- o Otot lengan, kaki, dada, dan punggung menjadi kaku, berlangsung 1 menit

Fase Klonik

- o 1–2 menit setelah fase klonik, otot mulai menyentak dan berkedut, mulai terjadi kejang
- o Lidah dapat tergigit, hematoma lidah, perdarahan lidah

Fase pasca kejang

- o Setelah fase klonik selesai
- o Dalam keadaan tidur dalam, bernafas dalam, dan bertahap sadar kembali disertai nyeri kepala. Biasanya pasien kembali sadar dalam 10–20 menit setelah kejang

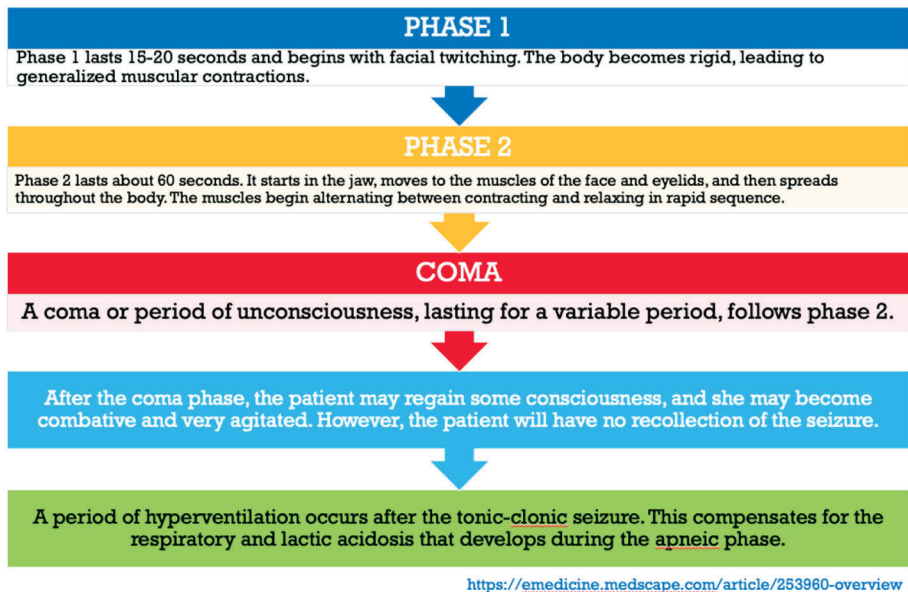
Gejala Neurologis

- o Defisit memori, defisit persepsi visual, gangguan status mental
- o Defisit saraf kranial
- o Peningkatan refleks tendon dalam

Kondisi janin

- o Fetal bradikardia dapat terjadi saat dan setelah kejang
- o Saat penderita sadar kembali, dapat terjadi fetal takikardia, hilangnya variabilitas dan kadang ditemukan deselerasi (pada pemeriksaan NST)

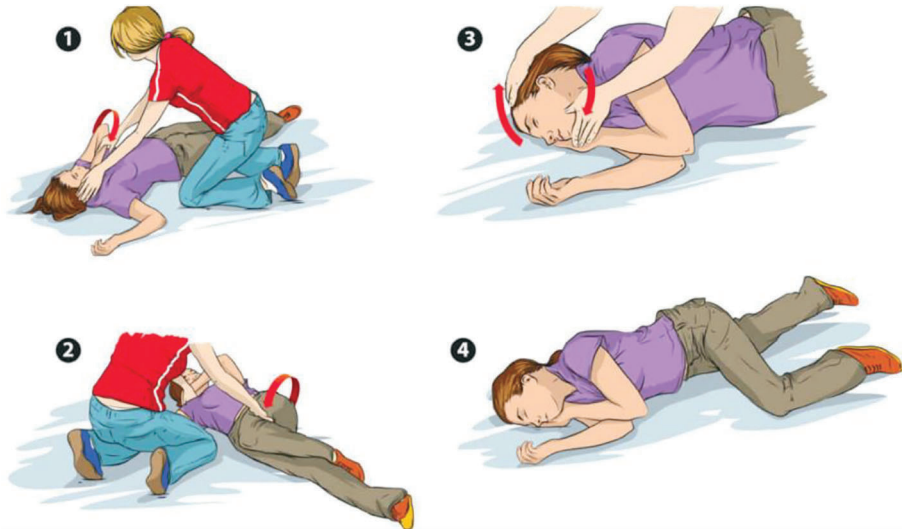
- Fase-fase perjalanan klinis eklampsia dapat dilihat pada Gambar 10.1.



Gambar 10.1 Fase Perjalanan Klinis Eklampsia.^[180]

- Jika didapatkan defisit neurologis pasca kejang, perlu dilakukan pemeriksaan CT scan kepala untuk mengevaluasi patologi intrakranial yang terjadi.
- Prinsip penatalaksanaan eklampsia: Hentikan kejang dan cegah kejang ulangan, cegah penderita mengalami trauma akibat kejang tersebut, cegah terjadinya komplikasi eklampsia, stabilisasi maternal, lakukan terminasi di saat yang tepat.
- Berikan oksigenasi maternal dan lindungi dari trauma fisik.
- Dirawat di kamar isolasi yang terang, letakkan pada tempat tidur yang lebar
- Masukkan sudap lidah ke mulut penderita jika kejang
- Kepala direndahkan, daerah orofaring dihisap (*suction*) untuk mencegah aspirasi
- Dijaga agar kepala dan ekstremitas tidak terlalu kuat menghentak benda keras di sekitarnya

- Fiksasi badan secara longgar pada tempat tidur
- Segera berikan oksigenasi psaca kejang – atasi hipoksia saat kejang
- Posisikan seperti pada gambar 10.2 (jika pada setting di luar rumah sakit) untuk mencegah aspirasi saluran napas pasca kejang



Gambar 10.2 Posisi pasca kejang untuk pencegahan aspirasi saluran napas.

- MgSO₄ sebagai pilihan utama obat anti kejang, jika masih kejang, dapat diberikan pilihan kedua (diazepam, lorazepam, atau midazolam).
- Dosis MgSO₄ pada eklampsia:
- Jika belum pernah mendapat MgSO₄ sama sekali maka dapat diberikan sesuai protokol awal (Regimen Zuzpan atau Pritchard)
- Jika sudah mendapat MgSO₄ sesuai protokol maka dapat diberikan tambahan MgSO₄ 2 gram 20% iv bolus pelan setiap kejang. Dapat dilakukan ulangan dosis sampai 3× pemberian.
- Jika kejang tetap berulang setelah pemberian dosis tambahan 3 kali maka dapat diberikan obat anti kejang lain (diazepam, sodium amobarbital, atau phenitoin).
- Berikan antihipertensi (nifedipin atau metildopa) jika tekanan darah diastolik >85 mmHg untuk mencegah stroke. Jika didapatkan

hipertensi *emergency* dapat dipertimbangkan penggunaan nikardipin.

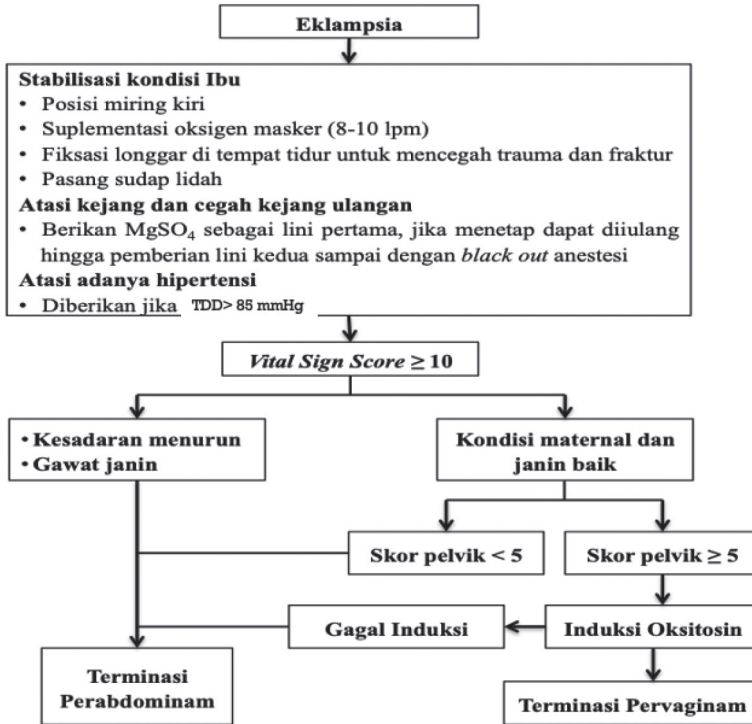
- Terminasi kehamilan dilakukan setelah kondisi maternal yang stabil (*vital sign score* ≥ 10) (tabel 10.1).
- Cara persalinan dipilih berdasarkan kondisi maternal, janin dan skor pelvik. Dalam kondisi maternal dan janin yang stabil dengan skor pelvik baik dapat dilakukan induksi persalinan. Persalinan perabdominam dapat dipertimbangkan pada kondisi pasien yang membutuhkan waktu induksi lama, diperkirakan terjadi kegagalan induksi persalinan dan pada kasus eklampsia dengan penurunan kesadaran setelah dilakukan konsultasi dengan ahli kedokteran fetomaternal.
- Algoritma penanganan eklampsia dapat dilihat pada Gambar 10.3.

Tabel 10.1 Skor vital untuk penentuan waktu terminasi kehamilan dengan eklampsia^[176]

Vital Sign Score

Kriteria	1	2	3
TD Sistolik	110-150	90-110	50-90
TD Diastolik	> 200	140-200	100-140
Nadi	> 120	100-119	80-99
Temperatur	> 40	38,5-40	< 38,4
Laju nafas	<16 / > 30	Ireguler	16-29
GCS	3-4	5-7	>8

Jumlah Skor	Interpretasi
≥ 10	Optimal untuk terminasi kehamilan
9	Pertimbangkan perlunya terminasi
≤ 8	Persalinan ditunda, stabilisasi



Gambar 10.3 Algoritma Penanganan Kehamilan dengan Eklamsia.^[176]

SINDROM HELLP

11.1 DEFINISI

Sindrom HELLP adalah kondisi berat dari preeklamsia-eklamsia yang ditandai dengan adanya *Haemolysis (H)*, *Elevated Liver Enzymes (EL)*, dan *Low Platelet Count (LP)*.

11.2 EPIDEMIOLOGI

Sindrom HELLP terjadi pada 0.5–0.9% seluruh kehamilan dan sekitar 10–20% pada wanita dengan preeklamsia berat.^[181] Di RSUD Dr. Soetomo, didapatkan 36 kasus dari 458 kasus preeklamsia-eklamsia (7,9%) di 2013.^[182]

Pada sekitar 70% kasus, sindrom HELLP berkembang sebelum persalinan dengan frekuensi tertinggi antara usia kehamilan 27–37 minggu; 10% terjadi sebelum 27 minggu, dan 20% setelah 37 minggu.^[183,184] Usia rata-rata wanita hamil yang mengalami sindrom HELLP cenderung lebih tua daripada wanita dengan preeklamsia.^[185] Pada periode pasca persalinan, sindrom HELLP biasanya berkembang dalam 48 jam pertama pada wanita yang mengalami preeklamsia sebelum melahirkan.^[183] Meskipun bervariasi, onset sindrom HELLP biasanya cepat.^[186] Sebagian besar wanita dengan sindrom HELLP mengalami hipertensi dan proteinuria, yang bisa tidak ditemukan pada 10–20% kasus. Pertambahan berat badan yang berlebihan dan edema generalisata umumnya mendahului sindrom ini pada lebih dari 50% kasus.^[185,187]

11.3 GEJALA KLINIS

Gejala klinis yang khas adalah nyeri perut kuadran kanan atas atau epigastrium, mual, dan muntah. Nyeri perut bagian atas mungkin berfluktuasi, seperti nyeri kolik [185,188]. Banyak pasien melaporkan riwayat malaise beberapa hari sebelum munculnya sindrom HELLP. 30–60% wanita dengan sindrom ini mengalami sakit kepala; sekitar 20% mengalami gangguan penglihatan. Namun, wanita dengan sindrom HELLP mungkin juga memiliki gejala yang tidak spesifik atau tanda preeklamsia yang tidak kentara atau gejala seperti sindrom virus nonspesifik.^[185–187] Gejala biasanya terus berkembang dan intensitasnya sering berubah secara spontan. Sindrom HELLP umumnya ditandai dengan eksaserbasi pada malam hari dan pemulihan pada siang hari.^[189]

Wanita dengan sindrom HELLP parsial memiliki gejala yang lebih sedikit dan mengalami komplikasi yang lebih ringan dibandingkan dengan sindrom HELLP lengkap. Namun, sindrom HELLP parsial atau tidak lengkap dapat berkembang menjadi bentuk sindrom yang lengkap sewaktu-waktu.^[186,187]

11.4 GEJALA TRIAD SINDROM HELLP

Sindrom HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzyme, and Low Platelet Count*) adalah salah satu komplikasi preeklamsia berat yang menyerang liver. Deteksi dini komplikasi ini sangat penting agar dapat dilakukan penanganan yang optimal dan adekuat.

11.4.1 Hemolisis

Hemolisis, salah satu ciri utama sindrom ini disebabkan oleh anemia hemolitik mikroangiopatik. Fragmentasi sel darah merah yang disebabkan oleh aliran berkecepatan tinggi melalui endotelium yang rusak tampaknya menunjukkan keterlibatan pembuluh darah kecil dengan kerusakan intima, disfungsi endotel, dan deposisi fibrin. Adanya fragmen (skizosit) atau sel darah merah yang berkontraksi dengan

spikula (sel Burr) pada hapusan darah tepi mencerminkan proses hemolitik dan sangat menunjukkan perkembangan anemia hemolitik mikroangiopatik.^[184] Sel darah merah polikromatik juga terlihat pada hapusan darah, dan peningkatan jumlah retikulosit mencerminkan mekanisme pelepasan kompensasi sel darah merah yang belum matang ke dalam darah tepi. Penghancuran sel darah merah oleh hemolisis menyebabkan peningkatan kadar serum enzim laktat dehidrogenase (LDH) dan penurunan konsentrasi hemoglobin.^[190] Hemoglobinaemia atau hemoglobinuria dapat ditemukan secara makroskopik pada sekitar 10% wanita [187]. Hemoglobin yang dibebaskan diubah menjadi bilirubin tak terkonjugasi di limpa atau dapat diikat dalam plasma oleh haptoglobin. Kompleks hemoglobin-haptoglobin dibersihkan dengan cepat oleh hati, menyebabkan kadar haptoglobin yang rendah atau tidak terdeteksi dalam darah, bahkan dengan hemolisis sedang. Konsentrasi haptoglobin yang rendah (<1 g/L – $<0,4$ g/L) dapat digunakan untuk mendiagnosis hemolisis dan merupakan penanda hemolisis yang lebih baik.^[190] Dengan demikian, diagnosis hemolisis dapat ditegakkan oleh konsentrasi LDH yang tinggi dan adanya bilirubin tak terkonjugasi, namun adanya konsentrasi haptoglobin yang rendah atau tidak terdeteksi merupakan indikator proses hemolisis yang lebih spesifik.^[181,185,187]

11.4.2 Peningkatan Kadar Enzim Liver

Peningkatan kadar enzim hati dapat mencerminkan proses hemolitik serta keterlibatan hati. Hemolisis berkontribusi secara substansial terhadap peningkatan kadar LDH, sedangkan peningkatan kadar enzim *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) sebagian besar disebabkan oleh cedera hati.^[185,187,188,191] *Glutathione S-transferase-a1* plasma (α -GST atau GST-a1) dapat menjadi indikator yang lebih sensitif untuk kerusakan hati akut daripada AST dan ALT, dan memungkinkan deteksi lebih dini. Namun, pengukuran α -GST tidak tersedia secara luas, dan belum menjadi prosedur diagnostik rutin.^[191,192]

11.4.3 Trombositopenia

Trombositopenia (kadar trombosit (PLT) $< 150 \times 10^9/L$) pada kehamilan dapat disebabkan oleh trombositopenia gestasional (GT) (59%), purpura trombositopenik imun (ITP) (11%), preeklamsia (10%), dan sindrom HELLP (12%).^[193] PLT $< 100 \times 10^9/L$ relatif jarang pada preeklamsia dan trombositopenia gestasional, lebih sering pada ITP dan wajib didapatkan pada sindrom HELLP (menurut definisi Sibai). Penurunan jumlah PLT pada sindrom HELLP disebabkan oleh peningkatan konsumsinya. Trombosit diaktifkan dan menempel pada sel endotel vaskular yang rusak, menghasilkan peningkatan pergantian trombosit dengan umur yang lebih pendek.^[185-187,194]

11.5 KRITERIA DIAGNOSIS

Kriteria Diagnosis sindrom HELLP dapat ditegakkan berdasarkan kriteria Tennessee dan Mississippi (yang dibagi menjadi 3 kelas) sesuai tabel. Kriteria Tennessee dibuat oleh Sibai yang menunjukkan diagnosis kriteria untuk sindrom HELLP yang benar atau kompli. Sedangkan pada sistem klasifikasi Mississippi tripel, sindrom HELLP dibagi lagi menjadi 3 jenis berdasar kadar trombositnya selama perjalanan penyakit. Kelas 1 dan 2 didiagnosis berdasarkan adanya hemolisis (LDH >600 U/L dan peningkatan AST ≥ 70 U/L), sedangkan kelas 3 hanya membutuhkan kadar LDH >600 U/L dan AST ≥ 40 U/L selain kadar trombosit $<150 \times 10^9/L$.^[185-187,195]

Tabel 11.1 Kriteria Diagnosis Sindrom HELLP^[150]

Kelas Sindrom HELLP	Klasifikasi Tennessee	Klasifikasi Mississippi
1	Trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L	Trombosit $\leq 50 \times 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
2		Trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ AST ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
3		Trombosit $\leq 150 \times 10^9/L$ AST ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

11.6 DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding sindrom HELLP cukup banyak termasuk kondisi penyakit yang tidak spesifik pada kehamilan, seperti terlihat pada Tabel 11.2. Sindrom HELLP dapat salah didiagnosis sebagai viral hepatitis, cholangitis, dan penyakit liver akut lainnya. Penyebab lain yang lebih jarang yang menyerupai sindrom HELLP, namun menyebabkan kondisi yang serius, adalah ITP, perlemakan hati akut dalam kehamilan (AFLP), sindrom hemolisis uremik (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), dan juga *systemic lupus erythematosus* (SLE). Penyakit-penyakit ini dapat menyebabkan angka mortalitas maternal yang tinggi dan sekuale jangka panjang. Hal ini mungkin salah diagnosis sebagai sindrom HELLP, sehingga perlu evaluasi diagnostik yang teliti karena terapinya sangat berbeda.^[196,197]

Tabel 11.2 Diferensial Diagnosis Sindrom HELLP^[150]

Penyakit terkait kehamilan

- *Benign thrombocytopenia of pregnancy*
- *Acute Fatty Liver of Pregnancy* (AFLP)

Penyakit infeksi dan inflamasi, tidak spesifik terkait kehamilan:

- Hepatitis Virus
- *Cholangitis*
- *Cholecystitis*
- Infeksi saluran kencing bagian atas
- *Gastritis*
- *Gastritic ulcer*
- *Acute pancreatitis*

Trombositopenia:

- *Immunologic Thrombocytopenia* (ITP)
- Defisiensi asam folat
- *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
- *Antiphospholipid syndrome* (APS)

Penyakit jarang yang menyerupai sindrom HELLP:

- *Thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP)
 - *Haemolytic uremic syndrome* (HUS)
-

11.7 KOMPLIKASI

Sindrom HELLP dihubungkan dengan berbagai komplikasi maternal dan neonatal. Komplikasi yang mungkin terjadi pada sindrom HELLP meliputi: *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC), solusio plasenta, gagal ginjal akut, edema paru, hematoma subscapular dan parenkim liver.

Ruptur spontan hematoma subkapsular liver pada kehamilan, namun ini adalah kondisi yang mengancam jiwa dan terjadi pada 1 dari 40.000–250.000 persalinan, dan terjadi pada 1–2% sindrom HELLP. Ruptur paling sering terjadi pada lobus kanan liver. Gejalanya adalah nyeri akut berat pada epigastrium dan kudaran kanan atas abdomen menjalar ke punggung, nyeri bahu kanan, anemia, dan hipotensi. Ruptur hepar juga bisa terjadi saat postpartum sebagai komplikasi dari sindrom HELLP.
[198,199]

Komplikasi maternal yang lebih sering dan serius meliputi solusio plasenta, DIC, dan perdarahan postpartum. Pada literatur ditemukan beberapa kasus perdarahan otak disebabkan oleh sindrom HELLP. Angka kejadiannya berkisar antara 1.5% sampai 40%.^[200,201] Hematoma dan infeksi luka operasi sering ditemukan pada wanita dengan sindrom HELLP pasca operasi sesar.^[202]

11.8 TATA LAKSANA SINDROM HELLP

Kehamilan dengan sindrom HELLP harus ditata laksana aktif (terminasi). Pada usia kehamilan >34 minggu bisa dilakukan terminasi secara langsung. Pada usia 24–34 minggu jika kondisi fetal maternal stabil bisa dilakukan terminasi setelah pematangan paru janin selama 48 jam. Stabilisasi maternal dan evaluasi kondisi janin untuk menentukan apakah terminasi harus segera dilakukan. Terminasi dilakukan pada kehamilan ≥ 34 minggu, kondisi janin kurang baik, kondisi ibu yang memburuk, seperti DIC, perdarahan liver, gagal ginjal, dan solusio plasenta. Perawatan konservatif hanya ditujukan untuk memberikan kesempatan 48 jam pematangan paru dan dilakukan terminasi setelahnya. Transfusi

trombosit diindikasikan jika trombosit ≤ 20.000 sel/mikroL. Jika akan dilakukan terminasi perabdominam, dilakukan transfusi dengan target trombosit 50.000 sel/mikroL.^[181,184,185,191,197,198,202]

Pemberian steroid maternal sebagai terapi HELLP *syndrome* belum direkomendasikan karena tidak terbukti memperbaiki luaran maternal dan neonatal. Namun pada riset lainnya steroid dapat meningkatkan jumlah trombosit, sehingga penggunaannya bersifat spesifik sesuai kondisi maternal dan perlu didiskusikan dengan ahli kedokteran fetomaternal. Pemberian steroid maternal dapat menggunakan dexametason ataupun metilprednisolon yang pemberiannya secara *tapering off*. Belum ada bukti kuat yang mendukung pemberian steroid untuk memperbaiki kondisi maternal. Penggunaannya secara rutin tidak dianjurkan.^[184,186,187,191,198]

Rekomendasi PNPk POGI (2016) mengenai penggunaan steroid maternal pada sindrom HELLP:^[63]

Kesimpulan:

1. Pemberian kortikosteroid pada sindrom HELLP dapat memperbaiki kadar trombosit, SGOT, SGPT, LDH, tekanan darah arteri rata-rata dan produksi urine
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. Kortikosteroid diberikan sebelum persalinan pada pasien sindrom HELLP (*Level of evidence* 1a, Rekomendasi A)

11.9 WAKTU DAN METODE PERSALINAN

Sejauh ini belum ada studi acak yang membandingkan luaran ibu dan bayi setelah persalinan pervaginam atau operasi sesar untuk wanita dengan sindrom HELLP. Indikasi persalinan, waktu, dan metode persalinan sindrom HELLP tergantung pada pengalaman dan protokol setempat dan belum ada kesepakatan umum. Wanita hamil dengan sindrom HELLP sedang (kelas 2), lengkap atau berat (kelas 1) dengan usia kehamilan 34 minggu harus segera dilahirkan setelah kontrol tekanan darah ibu.^[181] Rute persalinan harus dipilih berdasarkan indikasi obstetrik termasuk kondisi serviks, riwayat obstetri sebelumnya, kondisi ibu dan janin. Jika serviks belum matang/siap untuk dilakukan induksi persalinan, maka harus dilakukan pematangan serviks terlebih dahulu.^[197]

Cara persalinan dipilih berdasarkan kondisi maternal, janin dan skor pelvik. Dalam kondisi maternal dan janin yang stabil dapat dilakukan *ripening* misoprostol sebelum dilakukan induksi. Persalinan perabdominam dapat dipertimbangkan pada kondisi yang membutuhkan waktu *ripening* lama (>24 jam) atau diperkirakan terjadi kegagalan induksi persalinan setelah dilakukan konsultasi dengan ahli kedokteran fetomaternal.^[63,176]

Sebelum usia kehamilan 34 minggu, kehamilan harus diakhiri jika kondisi ibu tidak stabil atau tidak dapat dikontrol, jika kondisi ibu memburuk, atau timbul tanda-tanda kegawatan janin intrauterin. Indikasi maternal untuk persalinan segera (*cito*) meliputi tekanan darah >160/110 mmHg meskipun sudah diterapi dengan obat antihipertensi, gejala klinis yang menetap atau memburuk, fungsi ginjal yang memburuk, asites berat, solusio plasenta, oliguria, edema paru atau eklampsia.^[203] Pada wanita hamil dengan usia kehamilan antara 24 dan 34 minggu, pemberian kortikosteroid dosis penuh disarankan setelah stabilisasi ibu (khususnya tekanan darah dan kelainan koagulasi) diikuti dengan induksi persalinan setelah 24 jam.^[185,195,196]

11.10 TATA LAKSANA PASCA PERSALINAN

Pada sebagian besar wanita dengan sindrom HELLP, kadar trombosit ibu akan terus menurun segera setelah melahirkan dengan kecenderungan meningkat pada hari ketiga.^[6] Sekitar 30% dari sindrom HELLP muncul setelah lahir; mayoritas dalam 48 jam pertama. Namun, waktu onset mungkin berkisar dari beberapa jam sampai 7 hari setelah melahirkan.^[10] Pada wanita dengan sindrom HELLP post-partum, risiko gagal ginjal dan edema paru meningkat secara signifikan dibandingkan dengan onset saat kehamilan.^[59,86] Sejak awal pascamelahirkan, pemberian kortikosteroid dosis tinggi dapat mempercepat pemulihan [128]. Pemberian rutin sangat dianjurkan dengan dosis 10 mg deksametason setiap 12 jam.^[6,144-146]

Namun, sebuah studi acak menunjukkan bahwa pemberian deksametason intravena untuk pasien postpartum dengan preeklamsia berat tidak mengurangi keparahan atau durasi penyakit.^[147] Selain itu, manfaat deksametason pada sindrom HELLP postpartum tidak ditemukan dalam uji klinis acak terkontrol plasebo pada 105 wanita dengan sindrom HELLP postpartum. Tidak ada perbedaan dalam morbiditas ibu, lama tinggal di rumah sakit, penggunaan produk darah, kadar trombosit, pemulihan, AST, LDH, hemoglobin atau diuresis. Temuan ini tidak mendukung penggunaan deksametason pada masa nifas untuk pemulihan wanita dengan HELLP.^[148]

Prosedur pertukaran plasma dengan plasma beku segar mungkin bermanfaat pada wanita dengan sindrom HELLP yang menunjukkan peningkatan progresif bilirubin atau kreatinin selama lebih dari 72 jam setelah melahirkan.^[149-151] Dalam kasus hemolisis yang berlanjut, trombositopenia persisten dan hipoproteinemia, transfusi eritrosit dan trombosit post-partum, serta suplementasi albumin, merupakan rejimen pengobatan standar.^[5,21] Dalam sebuah studi baru-baru ini tentang wanita dengan sindrom HELLP kelas 1, penambahan transfusi trombosit selain kortikosteroid dosis standar tidak meningkatkan angka pemulihan.^[152] Ertan dkk. merawat wanita dengan masalah diuresis pada periode postpartum dengan furosemide dan menambahkan profilaksis dengan antitrombin atau heparin dosis rendah untuk DIC.^[5] Sebuah

meta-analisis menyimpulkan bahwa furosemide tidak bermanfaat untuk mencegah atau mengobati GGA pada orang dewasa.^[153] Terlalu sedikit cairan dapat memperburuk volume intravaskular yang sudah mengalami vasokonstriksi dan menyebabkan cedera ginjal pada preeklamsia berat atau pada sindrom HELLP. Sebuah cairan intravena bolus 250–500 ml dianjurkan jika oliguria terus berlanjut, dan jika perlu, pemantauan sentral pasien.^[6]

EDEMA PARU

Edema paru adalah kondisi akumulasi cairan di jaringan interstitial paru dan alveoli yang menghalangi difusi oksigen dan karbondioksida secara adekuat yang diakibatkan komplikasi dari preeklamsia-eklampsia. Penelitian Sibai selama 9 tahun mendapatkan 37 pasien preeklamsia-eklampsia dengan komplikasi edema paru (Insiden: 2,9%). Wardhana dan Dachlan melaporkan kasus yang lebih banyak yaitu hingga 62 kasus (insiden: 5,6%) hanya pada pengamatan 2 tahun (2013–2014) di RSUD Dr. Soetomo sebagai rumah sakit tersier rujukan Indonesia Timur dan menyumbang 11,9% kematian maternal akibat PE.

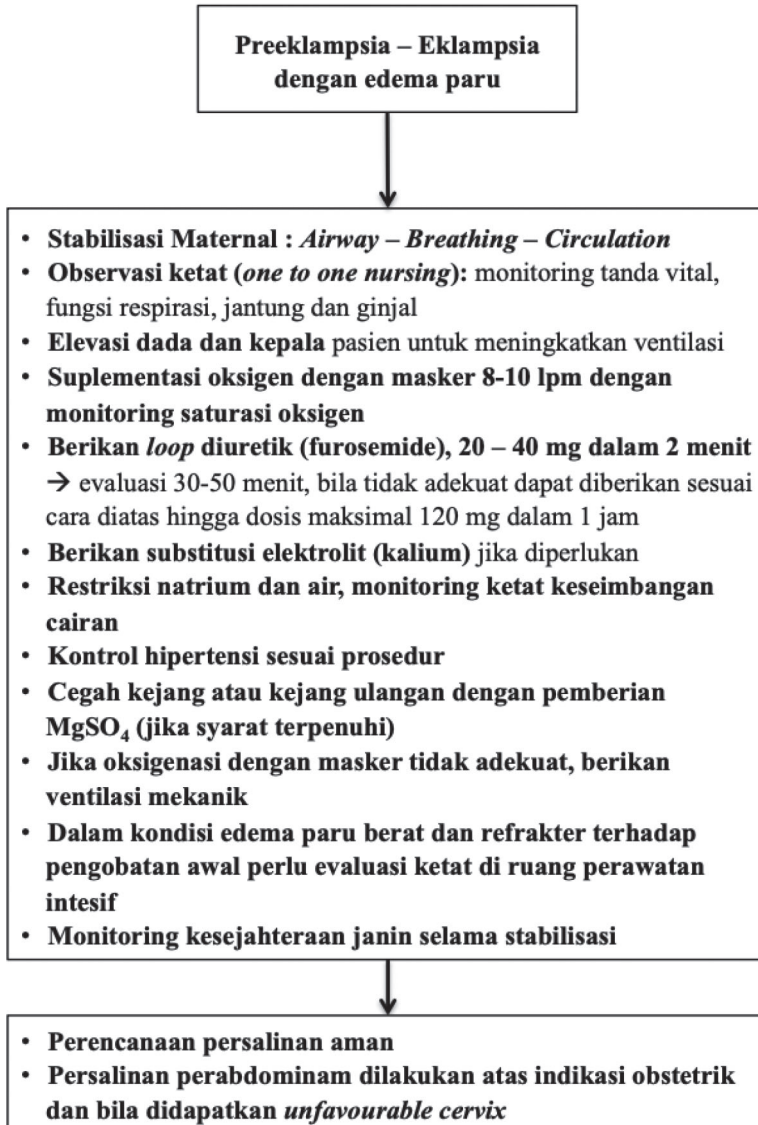
Edema paru terjadi karena disfungsi endotel yang meningkatkan permeabilitas kapiler paru, hipoalbumin yang disebabkan proteinuria akibat vasospasme ginjal dan gangguan fungsi *end diastolic* pada ventrikel kiri yang disebabkan gangguan relaksasi miokard akibat hipertrofi ventrikel kiri. Edema paru dapat menyebabkan komplikasi yang cukup berat berupa: penggunaan mesin bantu pernapasan (ventilator) dalam jangka lama, pneumonia karena faktor hospitalisasi, kematian maternal, persalinan preterm, asfiksia janin, IUFD dan kematian perinatal. Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko terjadinya edema paru adalah kondisi postpartum, eklampsia, hipoalbumin, hipertensi kronis, hipertensi krisis, gagal ginjal akut dan oligouria.

Ada sejumlah gejala klinis (sesak napas, napas terasa lebih nyaman dalam posisi setengah duduk atau duduk, orthopnoea, agitasi, batuk, ronchi pada auskultasi paru, dan takikardi) dan tanda-tanda klinis (takikardia, takipnea, ronki dan mengi pada auskultasi dada, irama dan murmur jantung S3 gallop, penurunan saturasi oksigen) yang umum terkait dengan edema paru. Evaluasi lanjutan dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium lengkap, analisis gas darah dan foto toraks

X-Ray. Gambaran rontgen dada yang khas meliputi redistribusi lobus atas, garis Kerley-B, dan infiltrat paru. Gas darah arteri (penurunan PaO₂), EKG dan ekokardiografi dapat membantu menegakkan diagnosis. Konsentrasi serum peptida natriuretik tipe-B yang dilepaskan dari ventrikel jantung sebagai respons terhadap peregangan miokardium, tidak banyak dapat digunakan pada kehamilan, berbeda dengan keadaan tidak hamil.^[24, 31, 32]

Penatalaksanaan komplikasi ini dilakukan secara optimal dengan pendekatan multidisiplin (tim obgyn, anestesi (intensivist), dan jantung). Stabilisasi kondisi ibu/maternal lebih diutamakan/menjadi prioritas utama (*maternal life saving*). Oksigenasi harus dipastikan adekuat. Jika pemberian oksigenasi awal menggunakan masker tidak adekuat dapat diberikan bantuan dengan ventilasi mekanik. Dokter harus memastikan adanya keseimbangan cairan negatif untuk mengurangi cairan ekstra dan intravaskuler.^[142,144]

Cara persalinan pada kehamilan dengan edema paru dipilih berdasarkan kondisi maternal, janin, dan skor pelvik. Dalam kondisi maternal dan janin yang stabil dengan skor pelvik baik dapat dilakukan induksi persalinan. Persalinan perabdominam dapat dipertimbangkan pada kondisi pasien yang membutuhkan waktu induksi lama dan diperkirakan terjadi kegagalan induksi persalinan setelah dilakukan konsultasi dengan ahli kedokteran fetomaternal. Monitoring ketat kondisi ibu dan janin harus dilakukan selama melakukan stabilisasi maternal.^[142,143] Algoritma penanganan preeklamsia berat dengan edema paru dapat dilihat pada Gambar 12.1.



Gambar 12.1 Algoritma Penanganan Preeklampsia Berat dengan Edema Paru.^[176]

TATA LAKSANA PASCAPERSALINAN

13.1 TATA LAKSANA JANGKA PENDEK

Wanita dapat mengalami preeklamsia atau komplikasi preeklamsia (termasuk eklamsia) untuk pertama kalinya setelah melahirkan; oleh karena itu, pengukuran dan kontrol tekanan darah harus ditawarkan kepada semua ibu pascapersalinan. Tekanan darah akan mencapai puncak sekitar hari 3–7 setelah melahirkan, mengikuti proses redistribusi cairan ekstrasvaskular.^[204] Oleh karena nilai tekanan darah tertinggi dapat terjadi setelah wanita meninggalkan rumah sakit, dan hipertensi postpartum merupakan indikasi paling umum untuk rawat inap di rumah sakit setelah melahirkan, maka sangat penting untuk memiliki rencana pemantauan tekanan darah dan perawatan pada wanita pasca preeklamsia.^[2]

Target terapi antihipertensi harus sama dengan target tekanan darah saat kehamilan. Pertama, karena penggunaan obat anti hipertensi setelah melahirkan tidak menimbulkan risiko/masalah pada janin. Kedua, kira-kira setengah dari kejadian stroke dan eklamsia terjadi setelah melahirkan.^[205] Ketiga, sebagian besar agen antihipertensi (termasuk penghambat enzim ACE: kaptopril, enalapril, dan quinapril) dapat digunakan (aman) pada kondisi menyusui; informasi terkini dapat diperoleh di LactMed @NIH (www.ncbi.nlm.nih.gov). Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa banyak klinisi menghindari penggunaan metildopa, berdasarkan kekhawatiran yang tidak berdasar bahwa hal itu dapat meningkatkan risiko masalah kesehatan mental pascakelahiran.^[206] Data yang sangat terbatas menunjukkan bahwa semua agen anti hipertensi memiliki efektivitas yang serupa dalam menurunkan tekanan

darah.^[207] Keempat, kontrol tekanan darah yang baik setelah hipertensi dalam kehamilan dapat menyebabkan berkurangnya kekakuan aorta dan tekanan darah yang lebih rendah (dan konsekuensinya, penurunan risiko kardiovaskular) dalam jangka panjang; uji coba terkontrol secara acak baru-baru ini menemukan bahwa pengelolaan mandiri hipertensi pascapersalinan untuk mencapai kontrol tekanan darah yang baik dalam enam minggu pertama postpartum dikaitkan dengan tekanan darah diastolik yang lebih rendah pada enam bulan pasca persalinan, ketika hampir semua (>95%) wanita tidak lagi menggunakan pengobatan antihipertensi.^[208,209] Akhirnya, setelah mengalami preeklamsia, menyusui dihubungkan dengan penurunan risiko hipertensi ibu dalam jangka panjang pada studi observasional.^[210]

NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*) dapat digunakan untuk analgesia postpartum jika obat analgesia lain tidak efektif digunakan setelah kehamilan dengan hipertensi, dengan syarat tekanan darah terkontrol dan tidak ada GGA (gagal ginjal akut) atau faktor risiko GGA, termasuk GGK (gagal ginjal kronis), sepsis, atau perdarahan postpartum. Ketika wanita pasca preeklamsia mendapatkan NSAID, maka harus dilakukan pemantauan tekanan darah secara ketat, termasuk pemantauan mandiri di rumah jika memungkinkan. Serial kasus yang melibatkan enam wanita menimbulkan kekhawatiran bahwa penggunaan NSAID postpartum setelah hipertensi pada kehamilan dapat meningkatkan risiko hipertensi urgen/berat.^[211] Namun, bukti-bukti yang ada kemudian menyangkal asumsi ini. Studi kohort retrospektif (melibatkan 538 wanita, sebagian besar dengan preeklamsia) telah menemukan bahwa NSAID tidak meningkatkan tekanan darah postpartum, dosis antihipertensi, komplikasi ibu, kejadian perawatan ulang di rumah sakit, atau penggunaan opioid untuk anti hipertensi.^[212-214] Dua studi acak terkontrol membandingkan ibuprofen vs acetaminophen untuk analgesia postpartum menemukan bahwa tidak ada peningkatan hipertensi sampai enam minggu postpartum atau peningkatan tekanan darah $\geq 150/100$ mmHg dan juga kejadian hipertensi berat.^[215,216]

13.2 TATA LAKSANA JANGKA PANJANG

Risiko jangka panjang preeklamsia dan hipertensi gestasional saat ini sudah banyak diteliti.^[217] Wanita-wanita ini memiliki kecenderungan lebih besar untuk mengalami hipertensi, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular (termasuk stroke atau kematian), penyakit tromboemboli vena (VTE), demensia vaskular, dan GJK.^[218,219]

Bagaimana cara terbaik untuk mengurangi risiko kardiovaskular ini masih menjadi tantangan. Hal ini terkait dengan keterlibatan ibu yang kurang optimal, atrisi yang tinggi, dan kurangnya bukti yang menunjukkan bahwa intervensi setelah hipertensi dalam kehamilan mengurangi risiko penyakit di masa mendatang. Namun, banyak faktor risiko penyakit kardiovaskular dan metabolik jangka panjang yang dapat dimodifikasi dan ini terkait dengan gaya hidup sehat (makan sehat dan aktivitas fisik) dan kontrol faktor risiko yang baik (berhenti merokok, mencapai IMT dan tekanan darah normal).^[220]

Setelah kehamilan dengan hipertensi, semua wanita harus diberi saran mengenai penyesuaian gaya hidup sesuai dengan pedoman internasional (misal <https://www.heartfoundation.org.au> dan Pedoman Diet dan Aktivitas Fisik untuk orang Amerika 2018, tersedia dari <https://health.gov/dietaryguidelines/> dan <https://health.gov/paguidelines/>).

Tidak ada jadwal pemeriksaan untuk wanita setelah kehamilan dengan hipertensi berdasar hasil penelitian, tetapi berikut ini telah jadwal yang diusulkan dan disajikan dalam metode 'Kesehatan Saya Setelah Kehamilan' (www.preeclampsia.org):

- 6–12 minggu pascapersalinan: lakukan skrining kardiovaskular sederhana dengan dokter umum atau dokter kandungan, untuk menilai risiko kardiovaskular berdasarkan faktor risiko, aktivitas fisik, dan paling tidak pemeriksaan tekanan darah. Sebagai catatan, nilai yang kami gunakan untuk mendefinisikan tekanan darah normal di masyarakat berasal dari populasi yang lebih tua dan seringkali laki-laki; studi yang sedang berlangsung akan menentukan kisaran tekanan darah 'normal' baru untuk wanita muda yang tidak memiliki preeklamsia. Nasihat penyesuaian gaya

hidup harus disampaikan kepada wanita pascahipertensi dalam kehamilan.

- 6 bulan pasca persalinan: TD harus <120/80 mmHg; jika lebih tinggi dari ini, maka wanita harus menyadari bahwa tekanan darah mereka tidak normal dan didorong untuk melakukan penyesuaian gaya hidup yang dapat menurunkan tekanan darah.^[221]
- 1 tahun pascapersalinan: serupa dengan kunjungan 6–12 minggu pasca persalinan, dengan pemeriksaan tambahan: LDL, trigliserida, dan kolesterol total, glukosa darah puasa, HbA1c, protein C-reaktif (CRP), dan rasio albumin/kreatinin urine. Bahkan dengan risiko penyakit kardiovaskular seumur hidup yang meningkat, wanita muda mungkin memiliki skor risiko kardiovaskular 10 tahun yang rendah meski diukur dengan menggunakan metode penilaian risiko yang sudah mapan, dan ini mungkin menyebabkan wanita mengabaikan risiko tinggi penyakit di masa mendatang. Oleh karena itu, kami tidak merekomendasikan hanya mengandalkan metode tersebut untuk memprediksi risiko kardiovaskular pada wanita ini. Nasihat perubahan dan penyesuaian gaya hidup harus ditawarkan. Rujukan ke spesialis dan terapi obat untuk hiperlipidemia, metabolisme glukosa abnormal, atau tekanan darah tinggi harus mengikuti panduan lokal/nasional untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular.^[222]
- Pemeriksaan medis tahunan dengan dokter umum untuk wanita dengan risiko paling tinggi (seperti wanita dengan riwayat keluarga penyakit kardiovaskular atau wanita dengan preeklamsia preterm berulang), terutama selama 5–10 tahun pertama setelah kehamilan dengan hipertensi ketika faktor risiko kardiovaskular dan penyakit paling sering muncul.^[223]

Keturunan dari wanita dengan hipertensi dalam kehamilan tampaknya berisiko lebih tinggi terkena penyakit kardiovaskular dan GJK. Harus dilakukan pemantauan rutin untuk risiko hipertensi. Orang tua harus mendorong gaya hidup sehat untuk anak mereka untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.^[224]

13.3 REKOMENDASI ISSHP MENGENAI TATA LAKSANA PASCAKEHAMILAN DENGAN HIPERTENSI

Rekomendasi ISSHP mengenai tata laksana pasca persalinan pada wanita dengan hipertensi dalam kehamilan:^[2]

1. Wanita dengan hipertensi dalam kehamilan harus dipantau tekanan darahnya minimal sekali pada hari ke 3–7 postpartum saat kemungkinan tekanan darah mencapai puncak setelah lahir.
2. Terapi anti hipertensi yang diberikan selama kehamilan harus dilanjutkan setelah melahirkan. Pertimbangkan pemberian terapi antihipertensi untuk setiap kasus hipertensi yang muncul sebelum enam hari pasca persalinan (Lemah)
3. Target tekanan darah diastolik untuk pengobatan anti hipertensi postpartum harus ≤ 85 mmHg, seperti pada saat hamil (Lemah)
4. NSAID untuk analgesia postpartum dapat diberikan pada wanita dengan preeklamsia jika analgesik lain tidak efektif, dan tidak ada GGA atau faktor risiko lain untuk GGA (Lemah)
5. Menyusui dianjurkan pada wanita dengan hipertensi dalam kehamilan (Kuat)
6. Wanita pasca hipertensi dalam kehamilan harus diberikan konseling/edukasi mengenai risiko hipertensi gestasional (minimal 4%) atau preeklamsia (minimal 15%) pada kehamilan berikutnya.
7. Tiga bulan pascapersalinan, semua wanita harus dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa tekanan darah, urinealisis, dan kelainan laboratorium lainnya telah kembali normal. Jika proteinuria atau hipertensi bertahan, maka harus dilakukan rujukan untuk melakukan pemeriksaan lebih lanjut.
8. Enam bulan pasca persalinan, semua wanita harus diperiksa kembali, jika tekanan darah $\geq 120/80$ mmHg, maka harus dilakukan konseling edukasi mengenai perubahan gaya hidup (Lemah)
9. Setelah hipertensi dalam kehamilan, khususnya preeklamsia, konseling harus diberikan tentang risiko kesehatan yang meningkat bagi ibu dan keturunannya (terutama penyakit kardiovaskular) (Kuat)

10. ISSHP merekomendasikan untuk menghitung skor risiko kardiovaskular seumur hidup (bukan 10 tahun) untuk memperkirakan risiko kardiovaskular pada wanita ini (Kuat)
11. Direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan medis tahunan setelah hipertensi dalam kehamilan pada 5–10 tahun pertama pascapersalinan (Lemah)
12. Setelah hipertensi dalam kehamilan, semua wanita dan keturunannya harus menerapkan gaya hidup sehat yang mencakup makan dengan baik, berolahraga, menargetkan berat badan ideal, bebas rokok, dan menargetkan tekanan darah <120/80 mmHg (Kuat)

13.4 REKOMENDASI FIGO MENGENAI TATA LAKSANA PASCAKEHAMILAN DENGAN PREEKLAMISIA

1. FIGO merekomendasikan bahwa kejadian hipertensi dalam kehamilan ditetapkan sebagai prediktor morbiditas kardiovaskular maternal di masa mendatang
2. FIGO merekomendasikan bahwa pemeriksaan berikut harus dilakukan pada 6–12 minggu pasca persalinan, dan secara periodik berikutnya setiap tahun, pada wanita dengan riwayat hipertensi dalam kehamilan:
 - a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik
 - b. Pengukuran tekanan darah
 - c. Pertimbangkan skrining faktor risiko kardiovaskular lain dan faktor risiko diabetes^[225]

EFEK JANGKA PANJANG PREEKLAMPSIA

Preeklamsia adalah faktor risiko yang sudah terbukti untuk komplikasi atau penyakit ibu dan bayi di masa mendatang. Bahkan setelah menghilangnya gejala klinis, ada peningkatan risiko untuk penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan vaskular ibu di masa depan. Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan adanya peningkatan risiko kardiovaskular jangka panjang, morbiditas neuropsikiatrik, pernapasan, gastrointestinal, dan endokrinologis.^[31,224,226-229]

14.1 PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penyakit kardiovaskular ibu di masa mendatang mungkin merupakan konsekuensi jangka panjang yang paling banyak dipelajari dari penyakit hipertensi dalam kehamilan. Pada studi yang kami lakukan di RSUD Dr. Soetomo, menilai risiko penyakit kardiovaskular dan sindrom metabolik pada wanita dengan riwayat preeklamsia lima tahun sebelumnya memperkuat pendapat ini. Studi ini menunjukkan bahwa riwayat preeklamsia khususnya preterm preeklamsia (<37 minggu) meningkatkan risiko hipertensi, nilai skor NECP ATP III (risiko sindrom metabolik), marker sindrom metabolik (lingkar perut, kadar LDL, HDL, trigliserida, total kolesterol, dan gula darah puasa), dan skor Framingham (risiko penyakit kardiovaskular). Peningkatan risiko ini lebih besar secara signifikan pada preeklamsia preterm dibandingkan preeklamsia aterm.^[230]

Berbagai tinjauan sistematis dari uji klinis terkontrol mengevaluasi risiko kejadian kardiovaskular pada wanita dengan dan tanpa riwayat hipertensi dalam kehamilan. Pada tahun 2007, Bellamy *et al.* melakukan

tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang risiko morbiditas kardiovaskular di masa depan pada wanita yang pernah mengalami preeklamsia. Mereka menganalisis 25 studi yang melibatkan lebih dari 3 juta wanita, sekitar 5% di antaranya memiliki riwayat preeklamsia, dan melaporkan risiko relatif (RR) hipertensi sebesar 3,70 (95% CI, 2,70–5,05), penyakit jantung iskemik 2.16 (95% CI, 1.86–2.52), stroke 1.81 (95% CI, 1.45–2.27), dan tromboemboli vena 1.79 (95% CI, 1.37–2.33). Dalam studi ini, didapatkan risiko relatif kematian secara keseluruhan setelah mengalami preeklamsia sebesar 1,49 (95% CI, 1,05–2,14).^[231] Meta-analisis lain menemukan bahwa rasio odds (OR) untuk penyakit jantung adalah 2,47 (95% CI, 1,22–5,01) dalam studi kasus-kontrol, dan risiko relatif dalam studi kohort adalah 2,33 (95% CI, 1,95–2,78). Mereka juga melaporkan peningkatan risiko penyakit serebrovaskular (RR 2,03; 95% CI, 1,54–2,67) dan mortalitas kardiovaskular (RR 2,29; 95% CI, 1,73–3,04) setelah preeklamsia.^[232]

Berbagai temuan ini telah mendorong *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2011 untuk mempertimbangkan riwayat preeklamsia atau hipertensi gestasional sebagai faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular.^[233] *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) dengan AHA telah memberikan rekomendasi khusus untuk skrining faktor risiko penyakit kardiovaskular untuk wanita dengan riwayat preeklamsia preterm (<37 minggu) atau preeklamsia berulang. Pada kelompok wanita ini, ACOG merekomendasikan pemeriksaan tahunan tekanan darah, kadar lipid, kadar gula darah puasa, dan indeks massa tubuh. Rekomendasi ini hanya berlaku untuk wanita dengan riwayat preeklamsia preterm atau berulang karena mereka memiliki risiko kematian kardiovaskular tertinggi; skrining untuk wanita dengan preeklamsia aterm belum ditentukan.^[234]

14.2 PREEKLAMISIA TIPE DINI DAN TIPE LAMBAT

Wanita dengan preeklamsia tipe dini memiliki risiko penyakit vaskular yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan preeklamsia tipe lambat.^[230] Sebuah studi kohort berbasis populasi

dari Norwegia yang melibatkan 626.272 persalinan menemukan bahwa wanita yang mengalami preeklamsia memiliki risiko kematian jangka panjang 1,2 kali lipat lebih tinggi (95% CI, 1,02–1,37) dibandingkan wanita yang tidak pernah mengalami preeklamsia. Ketika dikelompokkan berdasarkan persalinan aterm atau preterm, risikonya meningkat menjadi 2,71 (95% CI, 1,99–3,68) pada wanita dengan preeklamsia dan persalinan preterm dibandingkan dengan wanita tanpa preeklamsia yang melahirkan cukup bulan. Selain itu, risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular pada wanita dengan preeklamsia dan persalinan preterm 8,12 kali lipat lebih tinggi (95% CI, 4,31–15,33) dibandingkan wanita tanpa preeklamsia yang melahirkan cukup bulan. Sedangkan wanita dengan preeklamsia yang melahirkan aterm hanya memiliki risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular 1,6 kali lipat (95% CI, 1,01–2,7) lebih tinggi.^[235] Hasil serupa dilaporkan oleh penelitian lain, di mana rasio hazard untuk kematian disebabkan penyakit kardiovaskular terkait dengan preeklamsia preterm adalah 3,7 kali lebih tinggi, dibandingkan dengan risiko yang hanya 1,6 kali lebih tinggi di antara wanita dengan preeklamsia aterm sebelumnya, keduanya dibandingkan dengan kehamilan normotensi.^[236]

14.3 REKURENSI PREEKLAMSIA

Telah dibuktikan adanya hubungan linier yang signifikan antara jumlah riwayat kehamilan dengan preeklamsia dan risiko penyakit kardiovaskular di masa depan. Hubungan ini juga dilaporkan dalam studi kohort berbasis registri dari Denmark, di mana wanita multipara memiliki peningkatan risiko sebesar 2,8 kali lebih tinggi (95% CI, 2,3–3,4) setelah dua kehamilan dengan penyulit preeklamsia dibandingkan dengan peningkatan risiko 1,3 kali lipat (95% CI, 1,1–1,5) jika hanya satu kehamilan yang mengalami preeklamsia, keduanya dibandingkan dengan wanita multipara tanpa riwayat hipertensi dalam kehamilan. Untuk diketahui, risiko relatif terjadinya stroke pada wanita dalam penelitian ini adalah 1,5 dan 1,2 kali lipat.^[237,238]

14.4 PENYAKIT GINJAL STADIUM AKHIR

Wanita dengan preeklamsia mungkin juga berisiko tinggi mengalami penyakit ginjal stadium akhir (*End stage renal disease* - ESRD) di kemudian hari, tetapi risiko absolutnya kecil. Sebuah studi retrospektif dari Norwegia menemukan bahwa wanita dengan riwayat preeklamsia pada kehamilan pertama mereka memiliki peningkatan risiko ESRD empat kali lipat dibandingkan dengan wanita tanpa preeklamsia (RR 4,7; 95% CI, 3,6–6,1), tetapi risiko absolut ESRD kurang dari 1% dalam 20 tahun.^[239] Demikian pula, dalam penelitian lain, wanita dengan preeklamsia memiliki peningkatan risiko penyakit ginjal di kemudian hari yang juga berhubungan dengan tingkat keparahan preeklamsia, meskipun prevalensi totalnya kecil (masing-masing 0,1% vs 0,2% vs 0,5% vs 1,1%; $P = 0,001$).^[237] ESRD mungkin merupakan sekuel dari penyakit ginjal subklinis yang tidak terdeteksi selama kehamilan, tetapi juga mungkin bahwa faktor risiko yang sudah ada sebelumnya membuat wanita ini rentan terhadap preeklamsia dan ESRD, sama seperti wanita ini berisiko tinggi terhadap morbiditas kardiovaskular lainnya.

14.5 PENYAKIT MATA

Lesi mikroangiopati yang diduga disebabkan oleh preeklamsia juga dapat menyebabkan wanita terkena komplikasi mata jangka panjang seperti retinopati diabetik dan ablasio retina. Sebuah studi yang melibatkan lebih dari 100.000 persalinan, yang 8,1% di antaranya mengalami preeklamsia baru-baru ini menemukan bahwa riwayat preeklamsia pada kehamilan secara independen berkaitan dengan tingkat morbiditas oftalmik yang lebih tinggi yang juga terkait dengan tingkat keparahan dari penyakit (masing-masing 0,2% vs 0,3% vs 0,5% vs 2,2%; $P < 0,001$).^[240]

PERAN RASIO SFLT-1/PLGF DALAM PREDIKSI, DIAGNOSIS, DAN TATA LAKSANA PREEKLAMPSIA

15.1 SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE 1 (sFLT-1)

sFlt-1 merupakan salah satu faktor antiangiogenik yang berikatan pada VEGF dan PlGF.^[241] sFlt-1 diproduksi oleh gene *Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1 (FLT1)*, yang terletak pada kromosom 13. Hal ini berakibat pada menurunnya kadar VEGF dan PlGF dalam sirkulasi maternal dan menyebabkan disfungsi endotel.^[242] sFlt-1 yang berlebihan dapat menurunkan angiogenesis secara lokal dan berdampak iskemik pada plasenta, sehingga mengakibatkan produksi sFlt-1 yang lebih banyak. Efek antiangiogenik sFlt-1 dapat menimbulkan manifestasi klinis preeklamsia.^[243] sFlt-1 dapat mengganggu sekresi dari *nitric oxide* dan meningkatkan sensitivitas dari Angiotensin II sehingga dapat menyebabkan hipertensi.^[244] Pada sebuah penelitian dengan hewan coba, sFlt-1 yang diberikan pada mencit dapat menginduksi terjadinya hipertensi, albuminuria, dan perubahan patologis pada glomerulus. sFlt-1 tidak mempunyai transmembran dan sinyal domain intraseluler. Hal ini mengakibatkan sekresi dari anti angiogenik seperti sFlt-1 beredar dengan bebas pada sirkulasi maternal, sehingga mencegah efek positif dari faktor pro angiogenik untuk sel endotel maternal.^[245]

sFlt-1 sebagian besar diproduksi di sinsitiotrofoblas dan sitrotrofoblas serta sebagian kecil diproduksi oleh monosit dan sel

endotel. Pada kehamilan normal, konsentrasi sFlt-1 yang dihasilkan sel trofoblas di plasma lebih sedikit dibandingkan konsentrasi PlGF. Pada keadaan hipoksia plasenta, sel trofoblas mengeluarkan sejumlah besar sFlt-1 dan konsentrasinya dalam sirkulasi maternal menjadi lebih banyak daripada PlGF.^[246] Kadar sFlt-1 relatif stabil sampai dengan usia kehamilan 29–30 minggu kemudian mulai meningkat pada usia kehamilan 30–32 minggu sampai dengan usia kehamilan 40 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa pada akhir kehamilan, beberapa bagian dari trofoblas menjadi iskemik secara bertahap.^[247] Kadar sFlt-1 serum pada kehamilan normal rata-rata sekitar 1600 pg/mL. Kadar sFlt-1 menurun sekitar > 99% pada saat setelah persalinan. sFlt-1 mempunyai waktu paruh sekitar 1 hari, kadarnya stabil sekitar 77 pg/mL setelah persalinan. Ini merupakan kadar sFlt-1 normal pada kondisi tanpa kehamilan.^[248]

Pada wanita hamil dengan preeklamsia terjadi gangguan plasentasi dan hal ini tergantung pada besarnya derajat hipoksia plasenta. Konsekuensi dari hipoksia plasenta ini adalah tingginya produksi dari VEGF dan sFlt-1 serta penurunan PlGF. Terjadinya stres pada sel sinsitiotrofoblas yang terjadi pada akhir usia kehamilan 8–10 minggu, menyebabkan perubahan biokimia pada kadar sFlt-1 dan PlGF. Pada wanita hamil yang berisiko menderita preeklamsia, kadar sFlt-1 meningkat sekitar 3–5 minggu sebelum munculnya gejala penyakit, sedangkan kadar PlGF menurun sebelum terjadi peningkatan dari sFlt-1.^[247] sFlt-1 dapat meningkatkan tahanan vaskular perifer sehingga menyebabkan tekanan darah tinggi. Pada sebuah penelitian pada tahun 2017 yang dilaksanakan oleh Kwiatkowska *et al.*, disebutkan bahwa konsentrasi sFlt-1 identik pada preeklamsia tipe dini maupun tipe lambat. Namun, pada preeklamsia tipe lambat terjadi lesi histopatologi yang lebih ringan, sehingga plasenta masih dapat memproduksi PlGF.^[249] Kadar serum sFlt-1 pada wanita hamil dengan preeklamsia 6 kali lebih tinggi daripada wanita hamil normal. Pada penelitian lainnya, kadar serum sFlt-1 wanita hamil dengan preeklamsia berat 4,3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita hamil normal. Kadar sFlt-1 serum pada wanita hamil dengan preeklamsia didapatkan rata-rata 4.382 pg/mL, yang mana akan turun drastis sampai dengan 9 hari pasca persalinan.

Pada pasien dengan preeklamsia juga didapatkan peningkatan dari sFLT-1 pada urine. Hal ini menunjukkan bahwa ginjal merupakan salah satu tempat ekskresi dari sFLT-1.^[250]

15.2 PLACENTAL GROWTH FACTOR (PIGF)

PIGF merupakan glikoprotein yang disekresikan oleh sel trofoblas dan merupakan famili dari VEGF. Glikoprotein ini sangat krusial dalam proses angiogenesis plasenta. PIGF diproduksi di sinsitiotrofoblas. Pada kondisi stress pada plasenta, sinsitiotrofoblas akan menurunkan produksi dari PIGF dan meningkatkan produksi sFLT-1 pada sirkulasi maternal. Pada kehamilan, plasenta merupakan sumber dari PIGF sekitar 50 kali lipat dibandingkan kondisi tanpa kehamilan. Selain diekspresikan di plasenta, PIGF juga ditemukan pada organ lainnya, seperti jantung, paru, liver, otot, sel endotel dan tulang pada kadar yang rendah.^[251-253]

PIGF sebagai faktor angiogenik berperan meningkatkan aktifitas dari VEGF dengan cara berikatan dengan reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1* (VEGFR-1/Flt-1) secara kompetitif, kemudian VEGF akan berikatan dengan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2* (VEGFR-2) sehingga terjadi aktifitas *tyrosine kinase* yang lebih besar. PIGF tidak berikatan dengan reseptor VEGFR-2.^[254-257] VEGFR-1 dan VEGFR-2 ditemukan pada villi endotel pembuluh darah. Pada kehamilan, VEGF disintesis di villi trofoblas dan makrofag. Kondisi hipoksia dapat menginduksi produksi VEGF dan sFLT-1. VEGF dapat menginduksi produksi dari *nitric oxide* melalui peningkatan *nitric oxide synthase* (NOS) pada sel endotel. VEGFR-2 merupakan faktor yang dominan dalam efek vasodilatasi pembuluh darah. Selain itu, VEGF juga penting dalam menginduksi sintesis dari prostasiklin. PIGF berlokasi pada kromosom 14q14 dan mempunyai 4 isoform yaitu PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 dan PIGF-4. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa PIGF-1 dan PIGF-2 adalah isoform utama yang ditemukan di wanita hamil. Sehingga kadar PIGF-1 dan PIGF-2 berkorelasi dalam kehamilan normal maupun kehamilan patologis. Faktor proangiogenik seperti PIGF dan VEGF mempunyai

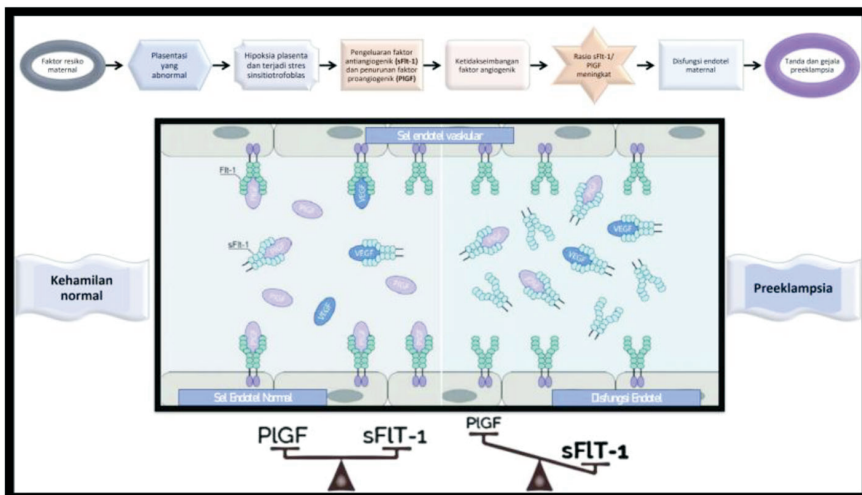
peran penting dalam perkembangan vaskuler plasenta (Gambar 15.1). VEGF meningkat saat terjadi penurunan tekanan oksigen, sedangkan PlGF meningkat saat terjadi peningkatan tekanan oksigen.^[258–260] VEGF dan PlGF menginduksi sintesis *nitric oxide* dan prostasiklin pada sel endotel, menurunkan tonus vaskular dan tekanan darah. PlGF secara bebas difiltrasi pada urine, sehingga pemeriksaan PlGF pada urine dapat menjadi sebuah pemeriksaan skrining untuk preeklamsia. PlGF pada urine yang dilakukan pemeriksaan pada pertengahan kehamilan dapat berhubungan dengan terjadinya preterm preeklamsia. Kadar PlGF pada urine mempunyai sensitivitas sebesar 75% untuk terjadinya preeklamsia.
[254–256,261,262]

Pada kehamilan normal, kadar serum PlGF mulai meningkat sejak usia kehamilan 11–12 minggu dan mencapai puncaknya pada usia kehamilan sekitar 29–30 minggu. Kadarnya mulai menurun bertahap sejak usia kehamilan 30 minggu sampai dengan kehamilan aterm. Kadar PlGF hanya menurun sekitar 30% setelah persalinan. Kadar PlGF normal tergantung pada usia kehamilan, batas normal terbawah saat usia kehamilan 30 minggu adalah 141 pg/mL. Sedangkan saat kehamilan aterm didapatkan kadar PlGF 23 pg/mL. PlGF mempunyai waktu paruh sekitar 3–4 hari, kemudian berada pada kadar yang stabil di angka 9 pg/mL. Ini merupakan kadar yang terdapat pada kondisi tanpa kehamilan. Awalnya, PlGF akan meningkat pada beberapa pasien pada kondisi setelah persalinan. Hal ini berhubungan dengan waktu paruh sFlt-1 yang lebih cepat, sehingga PlGF bebas meningkat.^[251,263–265]

PlGF dapat meningkatkan fungsi dari *Vascular Endothelial Growth Factor A* (VEGF-A). VEGF-A sangat penting untuk perkembangan vaskular plasenta, proliferasi dan migrasi dari sel endotel serta permeabilitas vaskular. Pada kasus preeklamsia, kadar VEGF serum meningkat pada usia kehamilan 30 minggu. Fungsinya menjadi berkurang oleh karena berikatan dengan sFlt-1, sehingga terjadi disfungsi endotel. PlGF bertugas untuk menstabilkan fungsi endotel. PlGF memberikan efek positif pada fungsi plasenta akan tetapi ketika sFlt-1 membuat kerusakan pada struktur trofoblas, konsentrasi dari PlGF menurun secara gradual. Pada wanita hamil yang menderita preeklamsia, serum PlGF menjadi menurun

selama kehamilan. Kadar PIGF tersebut akan menurun sebelum terjadi peningkatan dari sFlt-1. Kadar serum PIGF cenderung untuk lebih rendah pada wanita hamil yang akan terjadi preeklamsia dari trimester pertama atau awal trimester kedua kehamilan.^[241,245,249,266–269]

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) menekankan pentingnya skrining preeklamsia pada trimester awal. Pemeriksaan serum PIGF dapat dipergunakan sebagai skrining preeklamsia pada trimester pertama. Pada usia kehamilan 11–13 minggu, skrining tahap pertama memeriksa faktor risiko maternal dan *Mean Arterial Pressure* (MAP), sedangkan pada tahap kedua dilakukan pemeriksaan USG untuk pemeriksaan *Uterine artery Pulsatile Index* (UtPI) dan laboratorium PIGF (Poon & Sahota, 2019). Proses skrining ini dapat mendeteksi terjadinya preterm preeklamsia sampai dengan 74% dan term preeklamsia hingga 41%.^[270] Sedangkan pada sebuah studi yang di Spanyol pada tahun 2015 didapatkan bahwa kombinasi pemeriksaan riwayat maternal, MAP, UtPI dan sFlt-1/PIGF dapat mendeteksi preeklamsia awitan dini hingga 80%.^[271]



Gambar 15.1 Skematik Fungsi dan Peran Faktor Angiogenik pada Preeklamsia.^[15]

Sebuah studi meta analisis pada tahun 2019 menyatakan bahwa kadar serum PIGF sekitar 80–120 pg/mL dapat mendiagnosis preeklamsia

pada wanita hamil tanpa gejala klinis preeklamsia dengan sensitivitas 78% dan spesifisitas 88%.^[252] Pada penelitian lainnya menyatakan bahwa kadar PlGF ≤ 100 pg/mL pada wanita hamil dengan kecurigaan preeklamsia pada usia kehamilan <35 minggu berkorelasi dengan kejadian persalinan prematur dengan sensitivitas sebesar 76% dan spesifisitas sebesar 69%. Pada penelitian ini juga menyatakan bahwa kadar serum PlGF yang normal berkorelasi dengan usia kehamilan yang lebih lama, meskipun wanita hamil tersebut telah terdiagnosis preeklamsia. Selain itu, kadar serum PlGF ≤ 100 pg/mL berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko komplikasi maternal dengan sensitivitas 87% dan spesifisitas 34%.^[272,273]

15.3 RASIO sFLT-1 DAN PLGF

Meskipun etiologi preeklamsia masih terus diperdebatkan, penemuan faktor sirkulasi angiogenik dalam patogenesis sindrom ini telah menjadi kemajuan besar dalam hal diagnosis dan prognosis. Faktor angiogenik dalam sirkulasi darah akhir-akhir ini telah mendapat banyak perhatian, khususnya faktor anti-angiogenik, *soluble tyrosine kinase 1* (sFlt-1) *mirip-fms* dan faktor pro-angiogenik, faktor pertumbuhan plasenta/*placental growth factors* (PlGF). Molekul-molekul ini dapat diukur dalam plasma dan serum pada mesin otomatis, dan biasanya dilaporkan sebagai rasio.^[7-10] Kedua molekul ini sebagian besar diproduksi di plasenta dan merupakan penanda noninvasif kondisi kesehatan plasenta.^[11,12] Keduanya telah terbukti secara spesifik berhubungan dengan onset dan keparahan preeklamsia dan eklampsia.^[13-19] Dengan demikian, pada wanita hamil dengan dugaan preeklamsia, rasio sFlt1/PlGF memiliki nilai prediktif negatif yang sangat tinggi dalam menyingkirkan kemungkinan munculnya preeklamsia dalam 7 hari,^[20] luaran ibu yang buruk dalam 14 hari^[21] atau persalinan dengan preeklamsia dalam 14 hari ke depan.^[20,22-24] Penggunaan penanda angiogenik dalam perawatan dapat mengurangi waktu diagnosis preeklamsia,^[25] dan mengidentifikasi wanita dengan peningkatan risiko morbiditas ibu berat peripartum termasuk hipertensi

postpartum.^[26] Akurasi prediksi luaran kehamilan yang merugikan dapat ditingkatkan dengan mengombinasikan penanda angiogenik dengan data klinis, hasil laboratorium rutin, dan ultrasonografi.^[10,28,29]

Rasio sFlt-1/PlGF juga terkait dengan luaran yang merugikan pada wanita yang berisiko tinggi mengalami preeklamsia,^[18,26,30-34] termasuk mereka dengan sindrom anti-fosfolipid, diabetes atau kehamilan multifetal, riwayat hemolisis sebelumnya, peningkatan enzim hati, dan sindrom HELLP, adanya indikasi awal perkembangan abnormal plasenta (sebagaimana ditentukan oleh Doppler arteri uterina, dan PJT).^[35] Rasio sFlt-1/PlGF dapat digunakan untuk diagnosis banding pada kondisi-kondisi ini.

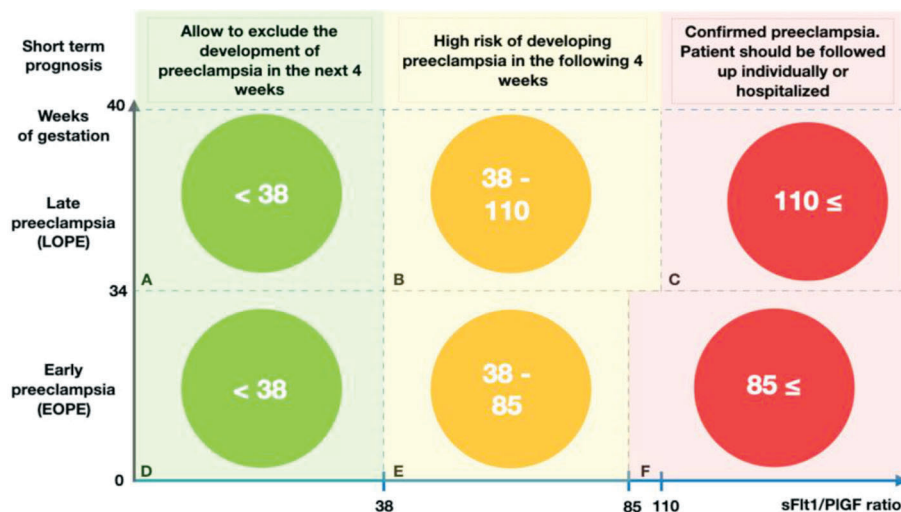
15.4 PENGGUNAAN RASIO SFLT-1/PLGF UNTUK MEMREDIKSI PREEKLAMSI DAN LUARAN KEHAMILAN BUURUK PADA WANITA DENGAN KECURIGAN PREEKLAMSI

Konsep dugaan/kecurigaan preeklamsia awalnya dikemukakan dalam studi ROPE yang pertama.^[21] Pada pasien dengan profil risiko yang bervariasi yang sudah ada sebelumnya, biomarker angiogenik memprediksi luaran kehamilan yang merugikan, dan nilai batas (*cut-off*) untuk hasil rasio telah diketahui dari beberapa studi klinis. Dalam studi *Prediction of short-term Outcome in preGNant wOmen with Suspected pre-eclampsia* (PROGNOSIS), nilai *cut-off* rasio sFlt-1/PlGF ≤ 38 menyingkirkan kemungkinan preeklamsia dalam 1 minggu (nilai prediktif negatif [NPV] 99,3%) atau 4 minggu (NPV 94,3%), sementara nilai rasio di atas 38 menunjukkan kemungkinan preeklamsia dalam waktu 4 minggu ke depan (nilai prediksi positif [PPV] $>36\%$).^[20,43] Hasil serupa dilaporkan pada 764 wanita hamil di Asia pada usia kehamilan 20–37 minggu.^[24] Sebuah studi yang melibatkan total 1.149 pasien yang menetapkan batas usia kehamilan yang disesuaikan, dan menemukan bahwa rasio > 85 (20–33 + 6 minggu) dan >110 (34 minggu hingga persalinan) sangat berhubungan dengan kemungkinan terjadinya preeklamsia.^[44] Tes rasio sFlt-1/PlGF memprediksi preeklamsia dan/atau PJT dalam studi kelompok

wanita berisiko tinggi,^[45] sementara studi dunia nyata secara retrospektif baru-baru ini menemukan bahwa model yang menyertakan rasio dengan informasi klinis lainnya meningkatkan akurasi deteksi luaran kehamilan yang merugikan pada wanita dengan dugaan preeklamsia.^[28] Studi terbuka preeklamsia (*The Preeclampsia Open Study*) menunjukkan uji rasio sFlt-1/PIGF memengaruhi pengambilan keputusan klinis terhadap rawat inap yang tepat pada sebagian besar wanita dengan dugaan preeklamsia.^[46,47]

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zaisler *et al.*, rasio sFlt-1/PIGF <38 memungkinkan untuk menyingkirkan kemungkinan terjadinya preeklamsia dalam 4 minggu berikutnya (NPV 99,3% dalam 1 minggu berikutnya, NPV 97,9% dalam 2 minggu berikutnya dan NPV 94,3% dalam 4 minggu ke depan).^[274] Preeklamsia pada minggu berikutnya tidak memerlukan penghentian/terminasi kehamilan jika rasio sFlt1/PIGF sama atau lebih rendah dari 38^[275] (Gambar 15. A,D).

Rasio sFlt1/PIGF sebesar 38–85 untuk PE tipe dini atau 38–110 untuk PE tipe lambat menunjukkan risiko tinggi terjadinya preeklamsia dan/atau luaran buruk terkait preeklamsia dalam 4 minggu berikutnya.^[276] Nilai batas rasio sFlt1/PIGF sebesar 85 merupakan titik di mana PE tipe dini dapat didiagnosis dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 94%. Pada pasien dengan kelainan hipertensi lainnya, nilai batas 85 biasanya tidak terlampaui selama kehamilan.^[268] Kemudian ditentukan bahwa rasio *cut-off* sFlt1/PIGF untuk PE tipe lambat harus lebih besar dari 110.^[277] Pengukuran berulang rasio sFlt1/PIGF seminggu kemudian mungkin berguna untuk melacak perubahan faktor angiogenik dan risiko preeklamsia. Pada individu dengan rasio sFlt1/PIGF lebih dari 85, hasil akhir ibu yang buruk, seperti sindrom HELLP, peningkatan enzim hati, trombositopenia, solusio plasenta, atau gagal ginjal akut, dapat terjadi^[278] (Gambar 15. B,E).



Gambar 15.2 Peran rasio sFlt1/PIGF untuk prediksi jangka pendek dan konfirmasi diagnosis Preeklamsia. (A) Jika rasio sFlt1/PIGF <38 pada usia kehamilan > 34 minggu maka dapat menyingkirkan kemungkinan Preeklamsia tipe lambat dalam 4 minggu ke depan. (B) Jika rasio sFlt1/PIGF antara 38–110 pada usia kehamilan >34 minggu maka menunjukkan risiko tinggi mengalami preeklamsia tipe lambat dalam 4 minggu ke depan. (C) Jika rasio sFlt1/PIGF >110 pada usia kehamilan >34 minggu maka ini mengonfirmasi diagnosis preeklamsia. (D) Jika rasio sFlt1/PIGF <38 pada usia kehamilan < 34 minggu dapat menyingkirkan kemungkinan preeklamsia tipe dini dalam 4 minggu ke depan. (E) Jika rasio sFlt1/PIGF 38–85 pada usia kehamilan <34 minggu dapat menyingkirkan kemungkinan preeklamsia tipe dini dalam 4 minggu ke depan (F) Jika rasio sFlt1/PIGF >85 pada usia kehamilan >34 minggu maka ini mengonfirmasi diagnosis preeklamsia.^[279]

15.5 PENGGUNAAN RASIO SFLT-1/PLGF UNTUK MEMREDIKSI PREEKLAMPSIA PADA KELOMPOK WANITA RISIKO TINGGI ASIMPTOMATIK

Meskipun saat ini rasio sFlt-1/PIGF banyak digunakan pada wanita hamil dengan gambaran klinis preeklamsia, ada beberapa penelitian tentang kinerja uji rasio sFlt-1/PIGF pada wanita asimtomatik berisiko tinggi. Skrining trimester pertama dan tindak lanjut selanjutnya dari para wanita ini selama kehamilan, dengan stratifikasi risiko untuk mengidentifikasi mereka yang memerlukan pengawasan lebih intensif, telah dipelajari sebelumnya.^[10,48,49] Data dunia nyata baru-baru ini telah

mengonfirmasi hasil dari studi prospektif ini, dan menunjukkan bahwa rasio sFlt-1/PlGF dapat mengelompokkan wanita dengan luaran kehamilan normal dan mereka dengan luaran kehamilan dengan komplikasi akibat disfungsi plasenta.^[28,50]

Berdasarkan pengalaman klinis dalam praktik sehari-hari, uji rasio ini dapat digunakan pada wanita tanpa gejala setelah usia kehamilan 20 minggu yang dianggap berisiko tinggi.^[6,10,29,36-38,51,52] Kombinasi PJT dengan peningkatan rasio sFlt-1/PlGF pada wanita asimtomatik berisiko tinggi dapat mengidentifikasi kelompok dengan risiko absolut tertinggi untuk luaran kehamilan yang buruk.^[27,33-35,52] Kelompok dengan risiko preeklamsia yang lebih besar termasuk mereka yang memiliki faktor risiko preeklamsia (gangguan terkait penyakit plasenta pada kehamilan sebelumnya, SLE, penyakit ginjal, diabetes, obesitas), adanya indikasi awal perkembangan abnormal plasenta (Doppler arteri uterina abnormal, PJT), dan wanita keturunan kulit hitam atau Afrika.

15.6 PENGUNAAN RASIO SFLT-1/PLGF UNTUK MENYINGKIRKAN DIAGNOSIS KONDISI LAIN YANG MENYERUPAI PREEKLAMISIA

Biomarker angiogenik dapat menyingkirkan kondisi/penyakit lain yang menyerupai preeklamsia, seperti trombositopenia non-HELLP,^[53] hipertensi kronis,^[54,55] dan penyakit ginjal kronis.^[56-59]

Wanita hamil dengan penyakit autoimun (misalnya, SLE) memiliki risiko preeklamsia yang lebih tinggi, dan penatalaksanaannya sering dilakukan di klinik atau unit spesialis, dan umumnya bekerja sama dengan tim multidisiplin. Para wanita ini akan diarahkan ke perawatan fetomaternal, yang melibatkan pengawasan kesejahteraan ibu dan janin yang lebih intensif, yang membutuhkan pemeriksaan, pemindaian, dan pemeriksaan yang lebih sering. Ini dapat melibatkan uji rasio sFlt-1/PlGF di mana ada gambaran klinis preeklamsia, yang dapat digunakan untuk membedakan antara disfungsi plasenta dan komplikasi lain yang terkait dengan penyakit (misalnya: *lupus flare* atau *lupus nephritis*) dan dapat memprediksi luaran buruk pada pasien ini.^[30] Rasio ini dapat digunakan

kapan pun jika ada kecurigaan ke arah preeklamsia dan juga ketika resistansi arteri uterina tinggi pada 20–22 minggu teridentifikasi. Jika resistansi arteri uterina yang meningkat terdeteksi, wanita tersebut berisiko dan harus ditinjau kembali dalam 2–3 minggu (tergantung gejala lainnya) untuk menilai pertumbuhan janin. Jika Doppler uterina masih tetap tinggi setelah estimasi ulang, tes rasio sFlt-1/PLGF dapat dilakukan.

15.7 KESEPAKATAN PENGGUNAAN KLINIS SFLT-1/PLGF

Saat ini rasio sFlt-1/PLGF telah digunakan secara rutin di negara maju dalam tata laksana klinis preeklamsia. Penggunaan sFlt-1/PLGF dapat digunakan untuk prediksi jangka pendek terjadinya preeklamsia. Berikut adalah beberapa rekomendasi penggunaan rasio sFlt-1/PLGF dalam tata laksana klinis kehamilan dengan preeklamsia.

15.7.1 Indikasi dan Waktu Pemeriksaan

Konsensus indikasi dan waktu pemeriksaan rasio sFlt-1/PLGF:

- Tes rasio sFlt-1/PLGF dapat digunakan mulai usia kehamilan 20 minggu sampai 36 minggu + 6 hari, sebagai alat prediksi jangka pendek dan alat bantu diagnosis pada kelompok wanita risiko tinggi atau wanita dengan kecurigaan klinis preeklamsia
- Tes rasio sFlt-1/PLGF juga dapat digunakan pada wanita hamil setelah 37 minggu, pada semua kasus dengan kecurigaan preeklamsia atau tindak lanjut untuk evaluasi difungsi uteroplacenta.

PENGGUNAAN USG DOPPLER VELOCIMETRY PADA SKRINING DAN MONITORING PREEKLAMPSIA

16.1 DOPPLER VELOCIMETRY

Nama Doppler diambil dari nama Johann Christian Andreas Doppler pada tahun 1803–1853, seorang ilmuwan Austria yang menggambarkan perubahan warna bintang saat mereka bergerak semakin dekat atau semakin jauh dari bumi. Sinyal Doppler, berjalan kembali menuju transduser ultrasonik yang memancarkan suara, terdiri atas banyak pergeseran frekuensi, sehingga menciptakan bentuk gelombang yang kompleks. Bentuk gelombang Arteri ditandai dengan sitolik dan diastolik. Jika arah aliran darah menuju transduser, maka gelombang berada di atas *baseline*, sedangkan jika arah aliran darah menjauhi transduser, gelombang berada di bawah *baseline*.^[280]

Gelombang bunyi yang merambat dari suatu sumber (*incident beam*) merambat pada frekuensi tertentu. Saat mengenai sasaran bergerak, sebagian gelombang ini dipantulkan kembali (gelombang pantulan) ke sumber asli gelombang datang. Frekuensi gelombang yang dipantulkan diubah, dibandingkan dengan frekuensi gelombang datang. Perbedaan frekuensi antara nilai kejadian dan nilai pantulan, yang disebut “pergeseran frekuensi”, ditentukan oleh kecepatan pergerakan target. Jika sudut antara arah datangnya gelombang suara dan arah pergerakan sasaran diketahui, maka kecepatan sasaran dapat ditentukan

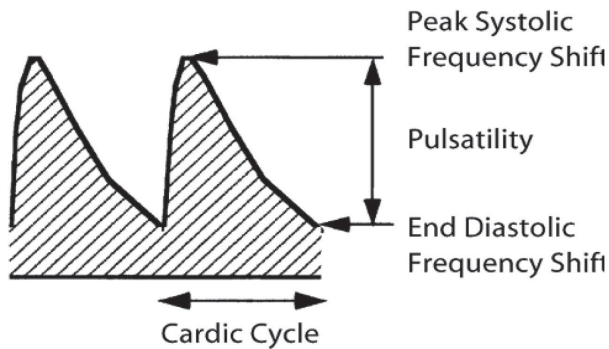
berdasarkan pergeseran frekuensi. Dalam kasus Doppler vaskular, target pergerakannya adalah kolom darah di dalam pembuluh darah. Kecepatan aliran darah dalam suatu pembuluh darah mencerminkan impedansi atau hambatan aliran dalam pembuluh darah yang berada di bagian hilir pembuluh darah yang diinsonasi. Misalnya, Doppler arteri umbilikalis memberikan informasi tentang impedansi aliran dalam pembuluh darah plasenta. Impedansi adalah metafora untuk keadaan pelebaran, vasospasme, atau apakah beberapa pembuluh darah hilir telah dilenyapkan atau tidak.^[281]

Doppler Velosimetri merupakan metode non-invasif untuk mengevaluasi perubahan hemodinamik patologis tidak hanya pada sirkulasi uteroplasenta tetapi juga pada perubahan sirkulasi fetoplasenta dan janin. Doppler mengamati bahwa frekuensi gelombang suara yang dipantulkan oleh suatu benda statis sama dengan frekuensi sebelum dipantulkan. Sebaliknya, frekuensi bunyi gelombang yang dipantulkan dari benda bergerak, misalnya darah di dalam pembuluh darah, berbeda dari frekuensi aslinya dan sebanding dengan kecepatan benda bergerak (Efek Doppler). Oleh karena itu, kecepatan darah dan hambatan aliran dapat dievaluasi menggunakan Efek Doppler. Tes ini telah diusulkan sebagai tes skrining untuk mengidentifikasi wanita yang berisiko tinggi mengalami preeklamsia dan janin kecil untuk usia kehamilan (SGA). Selain itu, Doppler arteri uterina semakin banyak digunakan untuk skrining kelainan ini sejak trimester pertama.^[280]

16.2 PARAMETER DOPPLER VELOCIMETRY

Parameter Doppler Velosimetri terdiri atas Indeks Resistansi (RI) atau bisa disebut Resistive Index atau Pourcelot's Index, Indeks Pulsatilitas (PI) dan Rasio Sistolik/ Diastolik (rasio S/D) atau bisa disebut rasio A/B.^[280] Sebagian besar teknik analitik ini melibatkan perolehan indeks atau rasio Doppler dari berbagai kombinasi nilai puncak sistolik, *end-diastolic*, dan rata-rata temporal dari pergeseran frekuensi maksimum. Oleh karena parameter tersebut didapat dari siklus jantung yang sama, perbandingannya tidak bergantung pada sudut dari insonasi.^[282]

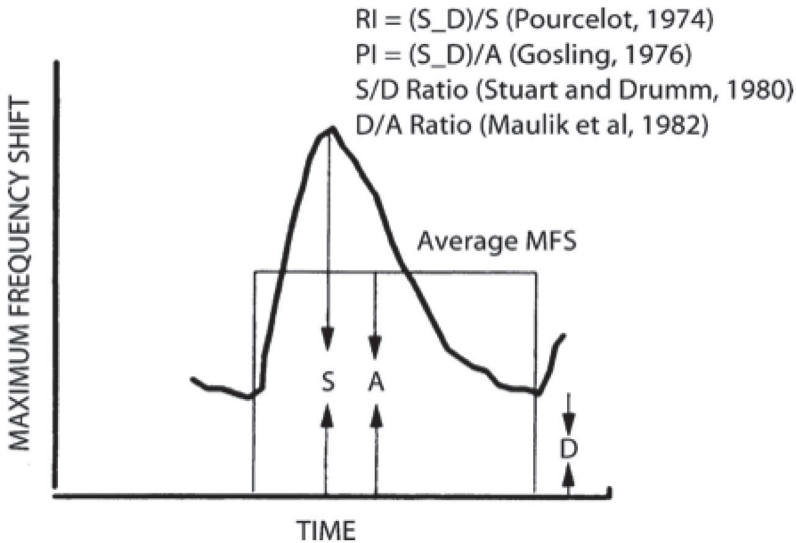
Siklus uteroplasenta, umbilikus, dan serebral janin adalah aliran yang terus berlanjut selama diastol sehingga perfusi organ vital tidak terganggu sepanjang siklus jantung. Ciri ini berkembang secara progresif pada sirkulasi fetoplasenta. Efek ini mencakup tidak hanya peningkatan progresif pada komponen kecepatan aliran *end-diastolic* namun juga penurunan pulsatilitas, yang merupakan perbedaan antara komponen sistolik dan akhir diastolik maksimum (Gambar 16.1). Pulsabilitas kecepatan aliran awalnya diperiksa menggunakan ultrasonografi Doppler pada sistem pembuluh darah perifer.^[282]



Gambar 16.1 Konsep pulsatilitas bentuk gelombang kecepatan arteri. Sumbu vertikal mewakili besarnya kecepatan. Sumbu horizontal mewakili waktu.^[282]

Gosling dan King adalah orang yang pertama mengembangkan indeks pulsatilitas (PI) sebagai ukuran diferensial sistolik-diastolik dari kecepatan denyut nadi. PI pertama kali diturunkan dari data transformasi Fourier dan sekarang dikenal dengan Fourier PI. Selanjutnya, versi yang lebih sederhana, puncak-ke-puncak PI (Gambar 16.2), diperkenalkan berdasarkan pergeseran frekuensi puncak sistolik (S), pergeseran frekuensi *end-diastolic* (D), dan rata-rata temporal pergeseran frekuensi maksimum dalam satu siklus jantung.^[282]

$$PI : \frac{S - D}{A}$$



Gambar 16.2 Indeks Doppler berasal dari pergeseran frekuensi maksimum. Pergeseran frekuensi sistolik puncak S, pergeseran frekuensi *end-diastolic* D, Pergeseran frekuensi rata-rata temporal selama satu siklus jantung.^[282]

Hampir di saat yang sama, Pourcelot melaporkan Indeks yang serupa yaitu indeks resistansi (RI). Hal ini juga memberikan ukuran pulsatilitas yang tidak bergantung pada sudut:

$$RI : \frac{S - D}{S}$$

di mana S mewakili puncak sistolik dan D mewakili pergeseran frekuensi *end-diastolic*. Terdapat indeks pulsatilitas yang lebih sederhana dengan pembilangnya adalah frekuensi puncak sistolik dan penyebutnya adalah pergeseran frekuensi *end-diastolic*:

$$S/D$$

di mana S mewakili puncak sistolik, dan D mewakili pergeseran frekuensi maksimum *end-diastolic*. Awalnya, ini disebut rasio A/B. Karena variasi pergeseran frekuensi *end-diastolic* tampaknya merupakan komponen bentuk gelombang yang paling relevan, penggunaan langsung parameter ini yang dinormalisasi dengan nilai rata-rata pergeseran frekuensi maksimum. Selama siklus jantung:

D/A

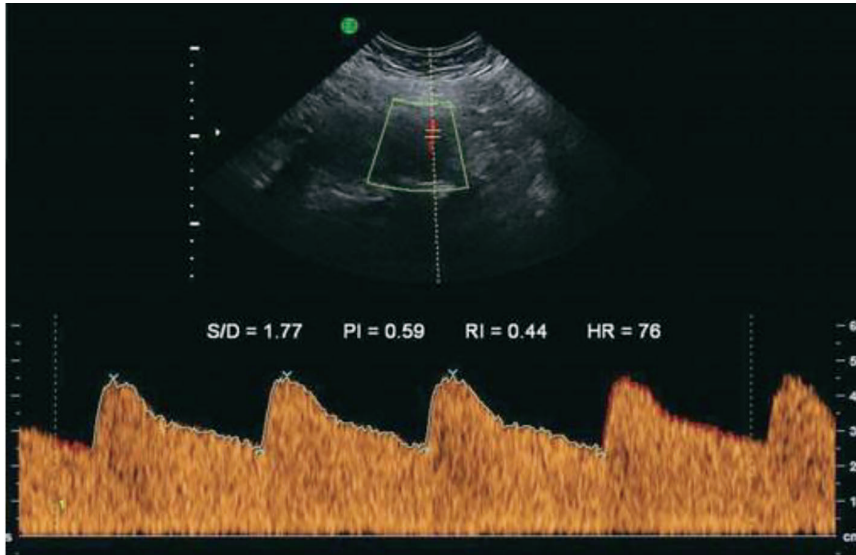
Telah terjadi proliferasi indeks di seluruh dunia selama bertahun-tahun. Sebagian besar mengacu pada pulsatilitas pergeseran frekuensi maksimum bentuk gelombang Doppler, namun beberapa mencerminkan berbagai parameter hemodinamik. Untuk aplikasi obstetrik, penilaian pulsatilitas dan pergeseran frekuensi *end-diastolic* merupakan hal yang penting secara klinis.^[282]

Ketika pergeseran frekuensi *end-diastolic* menurun, rasio S/D meningkat secara eksponensial; dan ketika aliran *end-diastolic* menghilang nilai indeks menjadi tak terhingga. Oleh karena itu, nilai rasio S/D menjadi tidak berarti di titik tertentu ketika impedansi aliran fetoplasenta terus meningkat. Sebaliknya, nilai RI mempunyai batas tertentu dengan nilai minimum 0 dan nilai maksimum 1,0. Berbeda dengan S/D, RI menunjukkan distribusi gaussian, oleh karena itu dapat dilakukan analisis statistik parametrik. Keterbatasan RI disebabkan ketidakmampuannya untuk merefleksikan peningkatan impedansi dengan kembalinya aliran *end-diastolic*. Secara teoritis, PI memberikan lebih banyak informasi hemodinamik dibandingkan rasio RI dan S/D, karena PI mencakup data seluruh siklus jantung dalam bentuk penyebutnya, yang merupakan nilai rata-rata waktu dari pergeseran frekuensi maksimum dalam satu siklus jantung. Selain itu, hal ini menunjukkan perubahan hemodinamik yang berhubungan dengan tidak adanya atau terbaliknya aliran *end-diastolic*.^[282]

16.3 DOPPLER VELOCIMETRY ARTERI UTERINA

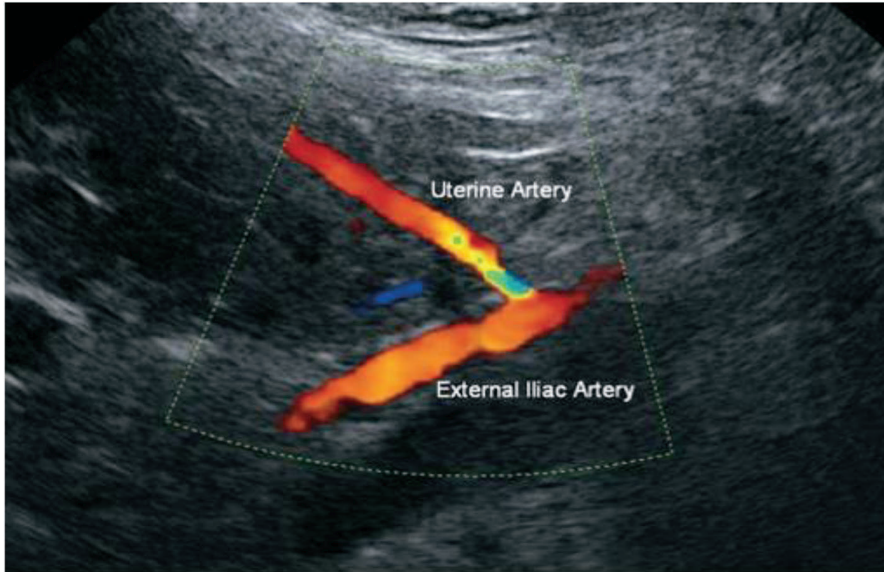
Dalam keadaan klinis, pemeriksaan Doppler Arteri Uterina selama kehamilan direkomendasikan untuk skrining preeklamsia pada trimester pertama dan identifikasi kecurigaan adanya pertumbuhan janin terhambat (PJT) pada trimester 2 dan 3. Indeks pulsatilitas (PI) saat ini merupakan indeks yang paling umum digunakan untuk evaluasi pola gelombang Doppler arteri uterina. PI menggambarkan bentuk gelombang kecepatan dengan lebih baik, karena PI menyertakan area di bawah kurva dalam rumusnya, terlepas dari perubahan kualitatif (Gambar 16.3).

Misalnya, adanya *notch* arteri uterina akan tercermin dalam kecepatan rata-rata. Selain itu, ada masalah yang melekat pada rasio S/D, karena rasio ini cenderung mendekati tak terhingga ketika D mendekati nol.^[283]

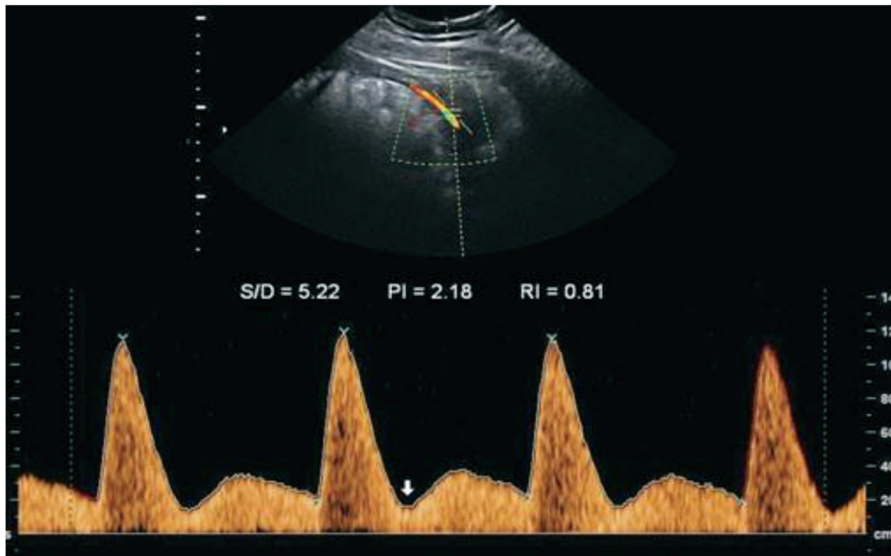


Gambar 16.3 Bentuk gelombang kecepatan Doppler arteri uterina normal. Perhatikan kecepatan tinggi selama diastole.^[284]

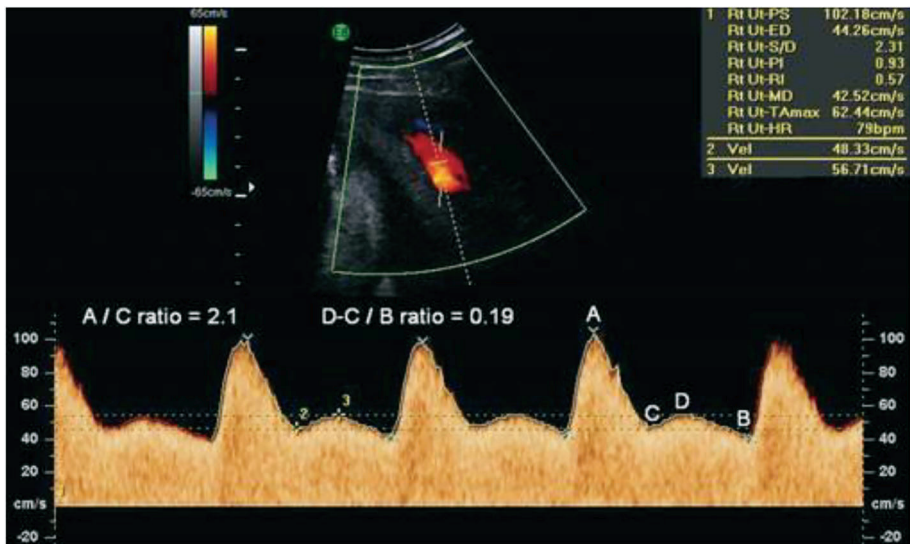
Pemeriksaan doppler arteri uterina dapat diperoleh melalui transabdominal maupun transvaginal. Identifikasi Arteri Iliaka Eksterna terlebih dahulu. Tampak arteri uterina melintasi Arteri Iliaka Eksterna. Volume sampel ditempatkan 1cm ke arah hilir dari titik persilangan ini (Gambar 16.4). Setelah bentuk gelombang arteri uterina diperoleh, ukur PI kanan dan kiri, dan periksa adanya *notch* diastolik dini (Gambar 16.5), yang berhubungan preeklamsia. *Notch* diastolik dini didefinisikan sebagai penurunan kecepatan aliran darah yang terus-menerus pada diastol awal, di bawah kecepatan puncak diastolic.^[283] *Notch* diastolik merupakan karakteristik pembuluh darah yang memiliki resistansi, dan dianggap mewakili elastisitas pembuluh darah.^[283] Indeks ini adalah rasio puncak sistolik terhadap protodiastolik (A/C) dan kecepatan diastolik maksimum dikurangi kecepatan protodiastolik terhadap rasio kecepatan *end-diastolic* (D - C/B) (Gambar 16.6).^[284]



Gambar 16.4 Gambar Doppler berwarna menunjukkan arteri uterina bersilangan dengan Arteri Iliaka Ekstern.^[284]



Gambar 16.5 Bentuk gelombang kecepatan arteri uterina abnormal pada minggu ke-26. Bentuk gelombang ini dicirikan oleh kecepatan diastolik yang rendah, peningkatan indeks resistansi, indeks pulsatilitas, dan rasio sistolik terhadap diastolik serta *notch* diastolik yang persisten (panah).^[284]

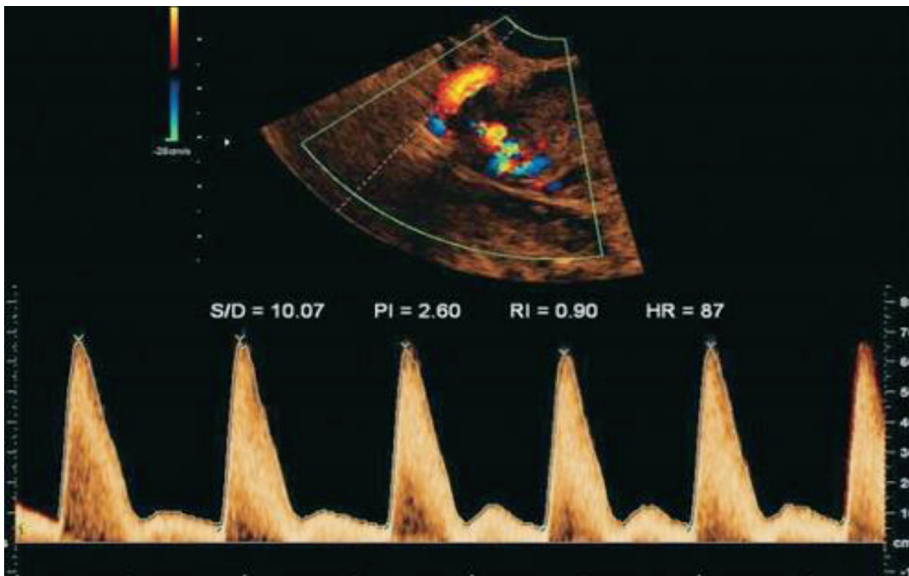


Gambar 16.6 Bentuk gelombang *velocity* arteri uterina ditandai dengan *diastolic notch*. Nilai rasio A/C dan rasio D – C/B ditampilkan (indeks untuk menilai *diastolic notch* secara objektif). A. *velocity* sistolik puncak; B. end-diastolic *velocity*; C. *velocity* diastolik awal; D. *velocity* diastolik maksimum.^[284]

Pada keadaan tidak hamil bentuk gelombang arteri uterina menunjukkan pulsilitas tinggi dengan kenaikan dan penurunan frekuensi yang cepat selama sistol, *notch* diastolik dini, dan diastolik rendah. Kehamilan menyebabkan perubahan pada bentuk gelombang arteri uterine. Doppler arteri uterina mendeteksi *notch* diastolik dini pada keadaan tidak hamil, dan sering kali menetap pada keadaan hamil hingga minggu ke 20–26. *Notch* abnormal selama kehamilan sebagai perlambatan sebesar 50 Hz di bawah kecepatan diastolik maksimum di atas usia kehamilan 20 minggu. Retensi *notch* diastolik dini mewakili persistensi total impedansi tinggi dari sirkulasi arteri uterine.^[285]

Doppler flow velocity dapat diperoleh dari tempat implantasi paling cepat 5 minggu setelah periode menstruasi terakhir, dan ditandai dengan impedansi rendah terhadap aliran darah. Komponen diastolik yang menonjol diamati, dengan rata-rata RI berkisar antara $0,41 \pm 0,10$ (SD) hingga $0,48 \pm 0,08$ (SD). RI secara bertahap menurun dari 6 hingga 12 minggu. *Doppler flow velocity* diperoleh dari arteri uterina yang ditandai

dengan peningkatan rasio S/D (Gambar 16.7), penurunan *end-diastolic velocity*, dan adanya *notch* pada deselerasi sistolik. Resistansi pembuluh darah menurun seiring dengan kemajuan kehamilan memasuki usia kehamilan trimester kedua. Nilai rata-rata normal (± 2 SD) untuk PI pada arteri uterina, arkuata, dan spiral (dari 8 hingga 14 minggu) disajikan pada Tabel 16.1. Penelitian yang dilakukan oleh Songsathaporn *et al.* tahun 2021, menunjukkan bahwa PI arteri uterina menurun seiring dengan besarnya usia kehamilan ketika rata-rata PI arteri uterina diukur pada 18–24+6 minggu kehamilan melalui USG transvaginal.^[284]

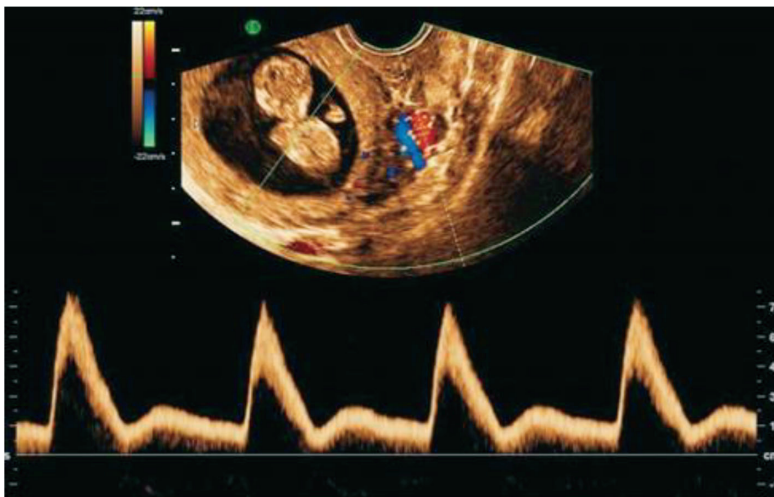


Gambar 16.7 Bentuk velocity waveform arteri uterina yang tidak normal. Bentuk gelombang ini dicirikan oleh kecepatan diastolik yang rendah, peningkatan indeks resistansi, indeks pulsatilitas, dan rasio sistolik terhadap diastolik serta *diastolic notch* yang persisten.^[284]

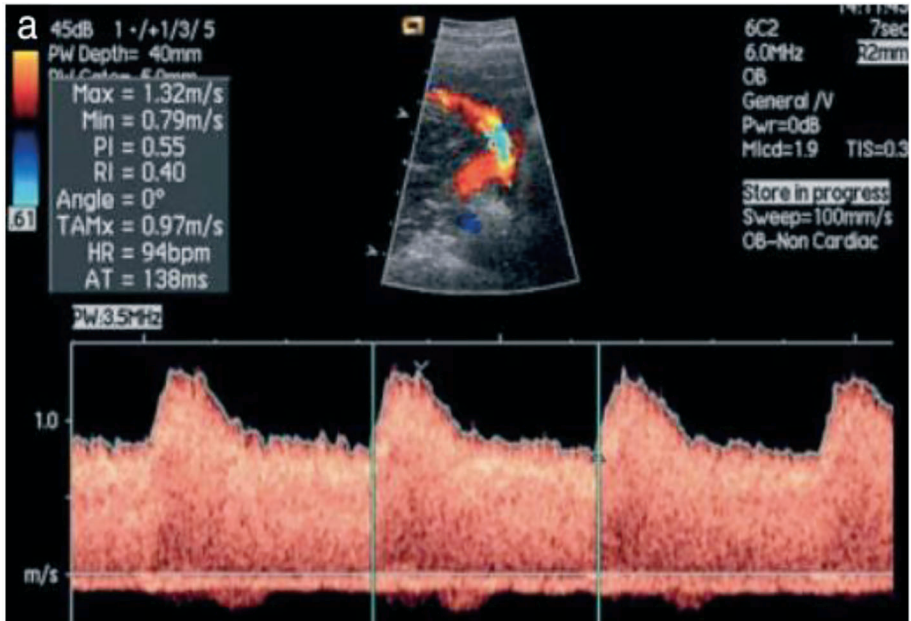
Tabel 16.1 Nilai rata-rata normal (± 2 SD) Indeks PI pada arteri uterine, arkuata, dan spiral pada Gestasil Awal (8-14 minggu).^[284]

Gestational Age (Weeks)	Pulsatility Index		
	Spiral Artery	Arcuate Artery	Uterine Artery
8	0.85 \pm 0.34	1.76 \pm 0.36	2.95 \pm 0.78
9	0.77 \pm 0.24	1.63 \pm 0.44	2.65 \pm 0.99
10	0.73 \pm 0.26	1.33 \pm 0.50	2.43 \pm 0.64
11	0.67 \pm 0.22	1.17 \pm 0.38	2.18 \pm 0.60
12	0.61 \pm 0.26	0.97 \pm 0.26	1.92 \pm 0.44
13	0.54 \pm 0.18	0.91 \pm 0.31	1.77 \pm 0.42
14	0.54 \pm 0.20	0.85 \pm 0.33	1.76 \pm 0.50

Peningkatan yang mencolok pada arteri uterina antara minggu ke 8 dan 16 kehamilan. USG transvaginal digunakan selama trimester pertama (Gambar 16.8). Peningkatan tersebut terus berlanjut sampai 26 minggu. Sejak minggu ke 26 dan seterusnya, rasio S/D tetap sama, baik diperoleh melalui USG perut atau transvagina, dan tidak berubah nilainya selama sisa kehamilan. *Notch* diastolik menghilang pada usia kehamilan 20–26 minggu (Gambar 16.9). Oleh karena itu, evolusi penuh bentuk gelombang arteri uterina belum selesai hingga minggu ke-26.^[284]

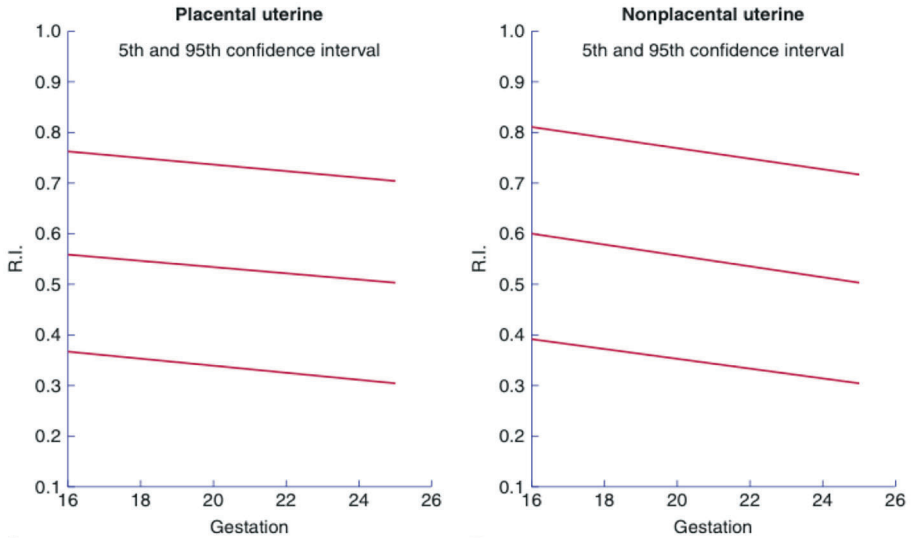


Gambar 16.8 Bentuk Doppler Velocity Arteri Uterina pada trimester pertama (11 minggu). Bentuk gelombangnya ditandai dengan *Diastolic Notch*.^[285]



Gambar 16.9 Bentuk gelombang arteri uterina pada trimester kedua.^[286]

Proses fisiologis invasi trofoblas tercermin dalam pengamatan studi Doppler bahwa impedansi aliran arteri uterina menurun seiring dengan usia kehamilan antara 6 dan 24 minggu, dan tetap konstan setelahnya. Penurunan awal hingga 24 hingga 26 minggu disebabkan oleh invasi trofoblas pada arteri spiralis, namun penurunan impedansi yang terus berlanjut juga sebagian disebabkan oleh efek hormonal yang persisten pada elastisitas dinding arteri. *Notch* diastolik dan perbedaan antara rasio S/D arteri uterina pada lokasi plasenta dan nonplasenta akan hilang setelah usia kehamilan 24 hingga 26 minggu. Nilai normal untuk RI rahim Arteri Uterina (lokasi plasenta versus nonplasenta) dari usia kehamilan 16 hingga 26 minggu ditunjukkan pada Gambar 16.10 A dan B.^[284]

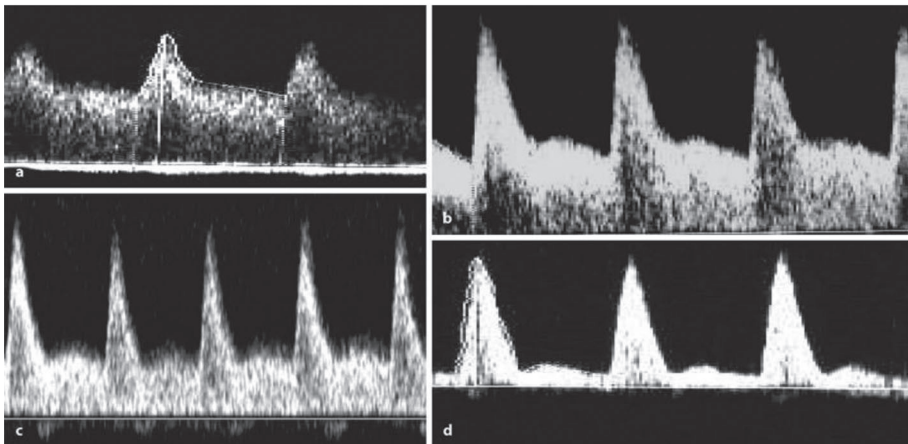


Gambar 16.10 Indeks resistansi arteri uterina pada usia kehamilan 16 hingga 26 minggu. A: Sisi plasenta. B: Sisi nonplasenta.^[284]

Laju aliran volume arteri uterine sebesar 94,5 ml/menit sebelum kehamilan, yang meningkat menjadi rata-rata 342 ml/menit pada akhir kehamilan; terdapat peningkatan 3,5 kali lipat. Deviasi standar mengenai aliran volume rata-rata selama trimester terakhir adalah ± 50 ml/menit. Diameter rata-rata adalah 1,6 mm sebelum kehamilan dan meningkat menjadi 3,7 mm saat cukup bulan, yang menunjukkan peningkatan lebih dari dua kali lipat. Diameter arteri uterina berlipat ganda pada minggu ke 21 (dari $1,4 \pm 0,1$ menjadi $2,8 \pm 0,2$ mm; $p < 0,05$), tidak berubah antara minggu ke 21 dan 30 ($2,9 \pm 0,1$ mm), dan meningkat antara minggu ke 30 dan 36 (menjadi $3,4 \pm 0,2$ mm). Aliran volume arteri uterina sekitar 312 ml/menit pada usia kehamilan 36 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan aliran arteri uterina selama 21 minggu pertama kehamilan juga disebabkan oleh perubahan diameter arteri uterina dan kecepatan rata-rata, sedangkan peningkatan pada akhir kehamilan (30–36 minggu) terutama disebabkan oleh peningkatan rata-rata aliran darah.^[284]

Kecepatan maksimum dan rata-rata arteri uterina pada keadaan tidak hamil dan hamil dengan menggunakan sonografi Doppler, menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kecepatan puncak

sistolik maksimum, dari sekitar 53 cm/s pada usia kehamilan 6 minggu menjadi 140 cm/s pada usia kehamilan 18 minggu. Pada minggu ke 10 kecepatan puncak $68,0 \pm 8,5$ cm/s meningkat menjadi $74,0 \pm 6,5$ cm/s pada usia kehamilan 13 minggu. Pada usia kehamilan 14 minggu terjadi peningkatan signifikan secara tiba-tiba hingga 117 ± 7 cm/s ($p = 0,005$). Peningkatan lambat berlanjut hingga 17 minggu ($127,0 \pm 9,3$ cm/s). Selama periode waktu ini, penurunan impedansi pada arteri uterin, radial, dan spiral. seri (Gambar 16.10). Pada usia kehamilan 21 minggu kecepatan aliran rata-rata meningkat menjadi $38,5 \pm 4,9$ cm/s dan terus meningkat hingga $46,6 \pm 3,4$ cm/detik pada usia kehamilan 30 minggu dan $61,4 \pm 3,0$ cm/s pada usia kehamilan 36 minggu. Data ini menunjukkan bahwa kecepatan aliran maksimal dan rata-rata arteri uterina meningkat sepanjang masa kehamilan.



Gambar 16.11 Bentuk aliran velositi arteri uterina berbeda. a) Kecepatan bagus, tidak ada *notch*. b) Kecepatan sedikit berkurang dengan *notch* yang terlihat. c) Kecepatan diastolik berkurang dengan *notch* yang terlihat. d) Kecepatan diastolik buruk dengan *notch* yang terlihat.^[282]

Bentuk gelombang kecepatan aliran Doppler arteri uterina yang abnormal ditandai dengan peningkatan rasio S/D, RI, atau PI, dan adanya *notch* diastolic. Akibat invasi trofoblas pada arteri spiralis, dan meningkatnya perfusi uterus, aliran *end-diastolic* dalam arteri uterina meningkat seiring dengan perkembangan kehamilan. Hal ini

memberikan bentuk gelombang kecepatan aliran arteri uterina yang unik, ditandai dengan tingginya kecepatan *end-diastolic* dengan aliran darah sepanjang diastol. Namun, pada kehamilan abnormal terdapat invasi trofoblas yang buruk pada arteri spiralis. Selanjutnya, aliran *end-diastolic* tidak meningkat atau *diastolic notch* tidak hilang (Gambar 16.11).^[284]

Arteri uterina merupakan pembuluh darah yang paling banyak dipelajari dalam skrining Doppler pada kasus preeklamsia, karena mewakili kondisi pembuluh darah ibu, melalui indeks pulsatilitas dan resistansi (PI dan RI) dan adanya *notch diastolic dini*.^[287] Invasi trofoblas yang rusak dan kegagalan transformasi fisiologis pembuluh darah uterus juga mengakibatkan munculnya *notch* arteri uterina yang persisten dan/atau peningkatan indeks Doppler arteri uterina. Resistansi pembuluh darah dengan membandingkan bentuk gelombang sistolik dan diastolik. Dasar pembuluh darah uterina merupakan daerah dengan resistansi rendah, dan aliran berlanjut sepanjang diastol. Namun, ketika resistansi meningkat, kecepatan diastolik berkurang dibandingkan dengan aliran sistolik. Kelainan arteri uterina didefinisikan sebagai batas absolut (misalnya, RI >0,58) atau pengukuran yang lebih besar dari sentil tertentu dari rentang referensi. Studi yang menggunakan karakteristik operator penerima atau kurva ROC menunjukkan PI lebih besar dari 1,5 dan RI lebih besar dari 0,68 untuk memprediksi preeklamsia dan SGA. Bentuk gelombang arteri uterina abnormal sebagai bentuk gelombang yang memiliki rasio S/D lebih besar atau sama dengan 2,7 (rata-rata arteri uterina kanan dan kiri) atau *notch* diastolik dini yang menetap.^[286,287]

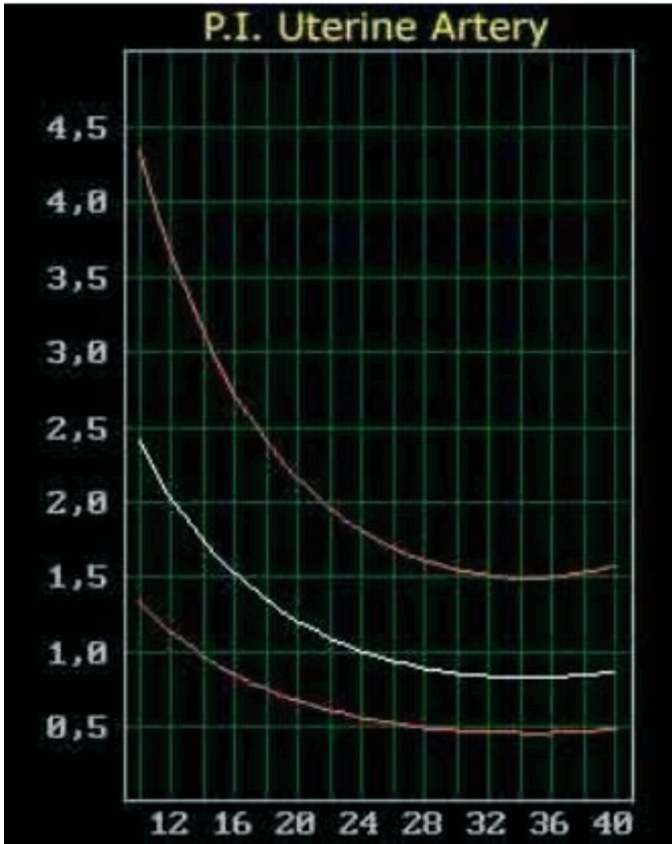
Pada pasien hipertensi gravida dengan *notch* pada gelombang kecepatan aliran arteri uterina, impedansi aliran di dasar pembuluh darah uterus secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien hipertensi tanpa *notch*. Hal ini menunjukkan bahwa munculnya *notch* mencerminkan impedansi yang lebih tinggi terhadap aliran darah dan kecenderungan sesaat arteri uterina untuk menutup pada akhir sistol atau awal diastole.^[280] Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Vergani *et al.* tahun 2002 juga menemukan bahwa adanya bentuk gelombang doppler abnormal pada arteri uterina berhubungan dengan peningkatan 4 kali

lipat hasil akhir neonatal yang buruk.^[284]

Dalam penelitian lain terhadap 78 pasien hipertensi kronis, pasien menjalani pemeriksaan Doppler arteri uterina pada usia kehamilan 24 minggu. Penelitian yang dilakukan oleh Frusca tahun 1996 menemukan bahwa adanya *notch* diastolik bilateral pada arteri uterina secara signifikan lebih umum terjadi pada pasien yang mengalami preeklamsia superimpose (23% berbanding 0%, $P < 0,001$), atau melahirkan bayi kecil atau SGA (85% berbanding 3%), $P < .001$).

Skrining kehamilan telah dilakukan untuk mencegah komplikasi dengan penilaian Doppler pada usia kehamilan 23 minggu. Rata-rata PI lebih dari 1,45 dianggap meningkat. *Notch* arteri uterina bilateral juga ditemukan. Peningkatan PI tercatat pada 5,1% dari 1757 kehamilan. *Notch* bilateral tercatat pada 4,4%. *Notch* bilateral atau indeks pulsatilitas rata-rata di atas 1,45 dapat memprediksi preeklamsia, mereka menemukan bahwa sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi positif masing-masing adalah 45, 94, dan 23%.^[288] Penelitian yang dilakukan oleh Audibert *et al.* tahun 2005 melaporkan bahwa adanya *notch* arteri uterina dikaitkan dengan risiko preeklamsia dan IUGR yang jauh lebih tinggi pada populasi hamil secara umum.^[289] Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Sieroszewski *et al.* tahun 2005 menunjukkan bahwa sensitivitas mendeteksi *notch* arteri uterina pada usia kehamilan 20–24 minggu untuk memprediksi perkembangan HDP dan/atau IUGR di masa depan pada masa kehamilan trimester III sebesar 73,68% dan spesifisitas sebesar 97,15%.^[290]

Bukti bahwa peningkatan rasio S/D, RI, dan PI, dan adanya *notch* diastolik pada bentuk gelombang *velocity* aliran arteri uterina mencerminkan peningkatan impedansi terhadap aliran darah dalam sirkulasi plasenta. Bentuk gelombang kecepatan aliran arteri uterina memiliki 2 komponen: komponen pulsatil dan komponen aliran tetap. Komponen pulsatil dibentuk oleh interaksi gelombang keluar dan gelombang pantulan, yang dipantulkan kembali ke jantung ibu setelah mencapai dasar pembuluh darah uteroplasenta. Bentuk gelombang PI abnormal pada arteri uterina yaitu jika nilai persentil lebih dari 95 (Gambar 16.12).

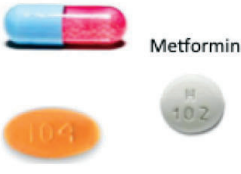

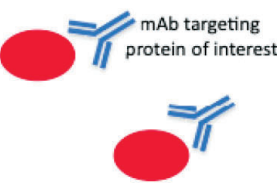
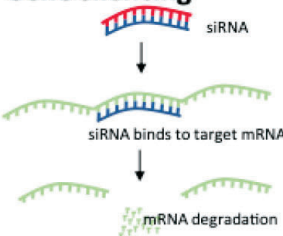


Gambar 16.12 Indeks pulsatilitas (PI) pada arteri uterina sesuai usia kehamilan.^[291]

Pengurangan radius arteri uterina mengakibatkan peningkatan kecepatan rata-rata, peningkatan rasio PI dan S/D, namun tidak ada *notch* diastolik. Peningkatan MAP menyebabkan peningkatan kecepatan rata-rata darah tanpa mengubah RI, atau menghasilkan *notch* diastolik. Hal yang penting, pengamatan ini menunjukkan bahwa perubahan velosimetri Doppler arteri uterina yang diamati pada preeklamsia tidak dimediasi oleh tekanan darah tinggi, namun lebih merupakan konsekuensi dari peningkatan resistansi pembuluh darah uteroplacenta yang tidak normal, yang ditunjukkan oleh peningkatan indeks Doppler dan adanya kedudukan diastolic.^[284]

PERKEMBANGAN METODE PENCEGAHAN DAN TERAPI PREEKLAMPSIA

Preeklamsia yang merupakan komplikasi utama kehamilan, memengaruhi 3% hingga 5% kehamilan dan dapat menyebabkan risiko kesehatan yang signifikan bagi ibu dan anak.^[292] Penyakit ini sebagian besar dapat dicegah dengan aspirin, namun belum ada obat yang terbukti dapat memperbaiki perkembangan penyakit ini. Sebuah tinjauan sistematis Cochrane menemukan bahwa aspirin sedikit mengurangi preeklamsia sekitar 18%.^[293] Meskipun penurunan risiko kejadian preeklamsia prematur/tipe dini lebih besar, namun ini hanya mewakili sebagian kecil kasus. Masih belum jelas apakah kalsium dapat mencegah preeklamsia, dan terdapat kebutuhan mendesak untuk mengidentifikasi agen terapeutik baru untuk mengurangi beban global penyakit ini.^[294] Pada bab ini kami akan membahas mengenai beberapa obat terbaru yang sedang diteliti sebagai agen pencegahan dan pengobatan preeklamsia. Rangkuman obat-obat baru berdasarkan perbedaan cara kerja pada patogenesis preeklamsia bisa dilihat pada Gambar 17.1.

Type of therapeutic intervention	Description	Examples
<p>Repurposed drugs</p> <p>Proton pump inhibitors</p>  <p>Metformin</p> <p>Sulfasalazine</p>	<p>The most commonly pursued approach</p> <p>Advantage: some drug safety information will be known, allowing efficacy trials to be fast tracked</p> <p>Disadvantage: Limits preclinical discovery to drugs that are already formulated (see comment section)</p>	<p>Pravastatin</p> <p>Esomeprazole</p> <p>Metformin</p> <p>Antithrombin III</p> <p>Sulfasalazine</p> <p>Melatonin</p>
<p>Plasma apheresis</p> 	<p>Filtration of the blood to remove lipids or excessive anti-angiogenic factors.</p> <p>Advantage: Small trials have shown it can remove circulating sFlt-1 (though transiently)</p> <p>Disadvantage: Invasive</p>	<p>Apheresis using columns that are designed to remove sFlt-1</p>
<p>Monoclonal antibodies</p>  <p>mAb targeting protein of interest</p>	<p>Monoclonal antibodies are highly specific and can be engineered to limit placental transfer</p> <p>Advantage: Exquisitely specific</p> <p>Disadvantage: Expensive, and still needs more safety data in pregnancy</p>	<p>Etenercept (anti-TNFα)</p> <p>Eculizumab (complement inhibitor)</p>
<p>Gene silencing</p>  <p>siRNA</p> <p>siRNA binds to target mRNA</p> <p>mRNA degradation</p>	<p>siRNA are short strands of RNA that exploit intracellular machinery to reduce the expression of target genes and proteins</p> <p>Advantage: Exquisitely specific</p> <p>Disadvantage: Still requires 'first in human' phase I trials</p>	<p>siRNAs targeting sFlt-1 or angiotensinogen</p>

Gambar 17.1 Metode Intervensi Terapeutik yang Sedang dikembangkan untuk Pencegahan dan Terapi Preeklamsia.^[295]

17.1 MEKANISME TARGET KERJA OBAT BERDASAR PATOGENESIS PREEKLAMISIA

Preeklamsia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan adanya faktor toksik terlarut dalam plasenta dan pembuluh darah yang dimulai saat implantasi embrio. Implantasi plasenta yang buruk pada awal kehamilan menyebabkan hipoksia persisten, cedera reperfusi iskemia, dan stres oksidatif plasenta. Plasenta preeklamsia bereaksi dengan melepaskan sejumlah besar faktor toksik terlarut yang masuk ke sirkulasi ibu, menyebabkan disfungsi endotel, cedera pembuluh darah ibu, dan hipertensi.^[296]

Faktor terlarut yang berasal dari plasenta termasuk faktor antiangiogenik seperti sFlt-1 dan sEng bebas, yang mengikat dan menetralkan kerja faktor proangiogenik seperti VEGF dan TGF-*B*. Faktor terlarut lain yang berasal dari plasenta termasuk sitokin proinflamasi dan sisa-sisa plasenta.^[297]

Faktor terlarut dari plasenta dapat mengurangi produksi molekul vasoaktif penting dan menyebabkan pelepasan lokal faktor/zat yang berasal dari endotel yang selanjutnya memperburuk disfungsi endotel. sFlt-1, penyebab utama terjadinya preeklamsia, memenuhi sebagian besar kriteria untuk dianggap sebagai penyebab penyakit yang diusulkan oleh Sir Bradford Hill.^[298] sFlt-1 pada sirkulasi darah meningkat secara signifikan pada sebagian besar kasus preeklamsia, dan kadarnya berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.^[299]

Adanya peningkatan respons proinflamasi dan stres oksidatif pada preeklamsia sudah diketahui sejak lama. Kehamilan normal menimbulkan keadaan proinflamasi, yang diperberat pada preeklamsia. Hal ini menyebabkan aktivasi endotel, sekresi sitokin inflamasi dan molekul adhesi endotel lokal, dan penurunan vasodilator oksida nitrat dan prostaglandin.^[300]

Peristiwa awal dari implantasi dan perfusi plasenta yang buruk diperkirakan menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan akibat radikal bebas, yang terakumulasi pada insufisiensi plasenta. Hal ini dibuktikan di plasenta dengan peningkatan regulasi xanthine oxidase

dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, peningkatan peroksidasi lipid, dan aktivasi jalur apoptosis.^[301]

17.2 PROTON PUMP INHIBITOR

Inhibitor pompa proton, seperti *lansoprazole*, *rabeprazole*, dan *esomeprazole*, banyak digunakan untuk meredakan refluks asam lambung selama kehamilan. Bukti praklinis menunjukkan bahwa inhibitor ini dapat menurunkan pelepasan sFlt-1 dan sEng secara in vitro, mengurangi produksi sitokin proinflamasi plasenta dan vaskular, serta mengurangi disfungsi endotel.^[302] *Esomeprazole* telah terbukti mengatasi fenotip hipertensi pada dua model hewan preeklamsia, menunjukkan bahwa penghambat pompa proton mungkin berpotensi untuk mengobati atau mencegah preeklamsia.^[303]

Inhibitor pompa proton dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki data keamanan dari sejumlah besar studi kohort yang menyimpulkan bahwa tidak ada risiko teratogenik, bahkan setelah paparan pada trimester pertama.^[304] Sebuah metaanalisis telah melaporkan hubungan antara paparan prenatal dan asma pada masa kanak-kanak, namun tidak jelas apakah hubungan tersebut bersifat penyebab atau apakah variabel perancu dapat menjelaskan temuan tersebut.^[305]

Sebuah uji klinis di Cape Town, Afrika Selatan, mengacak 120 peserta yang didiagnosis menderita preeklamsia prematur/tipe dini pada usia kehamilan 26 hingga 32 minggu dengan 40 mg *esomeprazole* atau plasebo setiap hari. Median perpanjangan kehamilan adalah 11,4 hari pada kelompok *esomeprazole* dan 8,3 hari pada kelompok yang menerima plasebo, peningkatan yang tidak signifikan sebesar 3 hari (95% CI, 2.9e8.8; P¼.31). Studi ini menemukan bahwa konsentrasi *esomeprazole* yang bersirkulasi minimal 7 jam setelah pemberian, menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi, dosis dua kali sehari, atau pemberian intravena mungkin memiliki kemanjuran. Kadar *esomeprazol* tidak terdeteksi pada tali pusat saat lahir, sehingga menunjukkan tidak adanya pelepasan transplasenta yang signifikan pada dosis oral ini.^[306] Uji coba besar

lebih lanjut yang mengevaluasi 40 mg esomeprazole setiap hari sedang dilakukan, termasuk uji coba di Australia, uji coba pencegahan terkontrol plasebo di Mesir, dan uji coba pengobatan yang bertujuan untuk mengacak 390 wanita dengan preeklamsia prematur.

17.3 METFORMIN DAN SULFASALAZINE

Metformin, agen hipoglikemik oral yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe II dan diabetes gestasional, telah terbukti menurunkan penambahan berat badan ibu dan janin pada wanita obesitas.^[307] Sebuah uji coba secara acak oleh Syngelaki *et al.*, melaporkan penurunan angka preeklamsia sebesar 76%.^[308] Namun, belum ada uji coba pencegahan metformin yang mengevaluasi risiko terjadinya preeklamsia sebagai hasil utama.

Sebuah studi cohort besar yang mengevaluasi hasil masa kanak-kanak menyimpulkan bahwa pemberian metformin sebelum melahirkan aman.^[309] Namun, data praklinis dan klinis juga meningkatkan kekhawatiran akan keamanannya. Kelemahan metformin adalah tingginya kejadian efek samping gastrointestinal, yang dapat menurunkan kepatuhan.^[310]

Percobaan plasebo acak dengan dosis metformin pelepasan diperpanjang (*extended release*) 3000 mg atau plasebo yang diberikan dalam dosis terbagi di Afrika Selatan telah menyelesaikan rekrutmen 180 peserta. Penelitian ini mengonfirmasi kadar obat yang beredar dalam kelompok yang terdiri atas 15 wanita dengan preeklamsia prematur [306]. Pengobatan lain untuk percobaan preeklamsia prematur yang terdaftar akan membandingkan kombinasi esomeprazole (40 mg) dan metformin (1000 mg) dengan plasebo. Uji coba metformin label terbuka di Amerika Utara akan merekrut 60 wanita hamil dengan diabetes tipe 1 (hasil utama adalah tingkat gangguan hipertensi).

Sulfasalazine, obat antiinflamasi yang digunakan untuk mengobati penyakit radang usus, telah terbukti mengurangi sekresi sFlt-1 plasenta, meningkatkan faktor pertumbuhan plasenta (PlGF), dan menurunkan disfungsi endotel. Keuntungan potensialnya adalah sifat antiinflamasinya

yang kuat dapat membantu mengatasi peradangan plasenta dan sistemik yang terjadi pada preeklamsia. Namun, tidak jelas berapa banyak obat yang diserap ke dalam sirkulasi. Ada molekul kecil lain yang dilaporkan menurunkan sekresi sFlt-1, namun keamanannya masih belum pasti.^[311]

17.4 PRAVASTATIN

Pravastatin, obat penurun lipid, telah mendapat perhatian besar karena potensinya dalam mengobati atau mencegah preeklamsia selama dekade terakhir. Studi praklinis menunjukkan bahwa pravastatin mungkin memiliki efek menguntungkan pada penyakit pembuluh darah maternal dan plasenta. Secara *in vitro*, pemberian pravastatin ke jaringan atau sel plasenta meningkatkan regulasi jalur antioksidan dan dapat meningkatkan profil angiogenik yang menguntungkan dengan menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng. Ada juga bukti eksperimental *in vitro* yang menunjukkan bahwa pravastatin dapat memperbaiki disfungsi endotel dalam beberapa studi eksperimental.^[312]

Beberapa kelompok telah melaporkan bahwa pravastatin dapat mengatasi fenotip preeklamsia pada berbagai model hewan, seperti hipertensi dan proteinuria. Pada model hewan ini, terdapat bukti bahwa pravastatin dapat mengurangi sirkulasi sFlt-1, mengurangi peradangan, dan meningkatkan regulasi *nitric oxide synthase*. Pengobatan menggunakan pravastatin selama kehamilan bahkan dapat meningkatkan luaran jangka panjang setelah kehamilan. Pada model tikus yang mengalami preeklamsia, pravastatin yang diberikan selama kehamilan mengatasi hipertensi, remodeling ventrikel kiri, dan persalinan preterm pada model tikus yang mengalami preeklamsia.^[313,314]

Pada uji coba pravastatin fase awal, seperti uji coba teracak dengan jumlah sampel kecil yang dilakukan Costantine *et al.* di mana 20 peserta dengan riwayat preeklamsia prematur diberikan 10 mg pravastatin setiap hari atau plasebo. Waktu paruhnya adalah 2 hingga 3 jam, dan pemberian pravastatin terbukti aman pada ibu dan janinnya. 4 dari 10 peserta yang menerima plasebo mengalami preeklamsia, namun tidak satupun dari

mereka yang menerima pravastatin mengalami preeklamsia. Kadar sFlt-1 dalam sirkulasi darah cenderung lebih rendah pada kelompok yang diberikan pravastatin meskipun tidak signifikan.^[315]

Lefkou dkk. melaporkan penelitian yang tidak tersamar dan tidak terkontrol terhadap 11 peserta dengan sindrom antifosfolipid yang menerima 20 mg pravastatin setiap hari dan membandingkannya dengan 10 peserta yang tidak menerima obat tersebut. Perbedaan hasil klinis sangat mencolok, dengan hanya 6 dari 11 neonatus yang diberikan plasebo dapat bertahan hidup, sedangkan 11 peserta yang diberikan pravastatin melahirkan bayi cukup bulan dengan sehat. Bukti USG menunjukkan bahwa pravastatin meningkatkan aliran darah uterus juga ditemukan pada studi ini.^[316,317]

Pravastatin awalnya diberi peringkat kategori X, yang berarti bahwa obat ini harus dihindari selama kehamilan. Tinjauan sistematis menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kelainan janin dan pemberian pravastatin prenatal, namun penelitian toksikologi pada hewan menunjukkan bahwa obat tersebut aman. Uji coba pravastatin dalam jumlah besar idealnya harus memantau kesehatan neonatal dan anak-anak, dan uji coba yang sedang berlangsung memberikan harapan bahwa akan ada jawaban yang jelas mengenai apakah pravastatin dapat mencegah preeklamsia.^[318]

Kami melakukan studi multisenter teracak untuk mengetahui apakah pemberian pravastatin dapat mencegah terjadinya preeklamsia pada ibu hamil berisiko tinggi (INOVASIA: Indonesia Pravastatin to Prevent Preeclampsia).^[319] Studi ini dilakukan di empat rumah sakit tersier di Indonesia, antara tahun 2017–2021. Ibu hamil berisiko tinggi preeklamsia akan dibagi menjadi dua kelompok dengan perbedaan perlakuan. Kelompok kontrol akan mendapatkan aspirin 80 mg/hari, sedangkan kelompok perlakuan akan mendapatkan aspirin 80 mg/hari ditambah pravastatin 2×20 mg/hari. Total didapatkan 173 partisipan yang terlibat pada studi ini. Kelompok pravastatin memiliki angka kejadian preeklamsia preterm dan persalinan preterm yang lebih rendah secara signifikan. Selain itu, kelompok pravastatin juga memiliki luaran perinatal yang lebih baik dalam hal nilai skor Apgar serta angka kejadian

bayi berat lahir rendah. Penelitian ini mengonfirmasi bahwa pravaastatin memiliki potensi sebagai agen pencegahan preeklamsia pada kelompok risiko tinggi.^[319]

17.5 ANTIOKSIDAN, EKTRAK TANAMAN, DAN MIKRONUTRIEN

Preeklamsia, suatu kondisi yang ditandai dengan stres oksidatif, telah menjadi subjek banyak penelitian yang mengevaluasi potensi obat antioksidan untuk mencegah atau mengobatinya. Melatonin, senyawa alami yang dilepaskan oleh kelenjar pineal, telah terbukti mengurangi stres oksidatif plasenta dan meningkatkan regulasi molekul yang terlibat dalam respons antioksidan. Dalam uji coba satu kelompok fase I, 10 mg melatonin oral (diberikan tiga kali sehari) kepada 20 wanita dengan preeklamsia prematur memperpanjang kehamilan rata-rata 62,3 hari dan mengurangi kebutuhan obat antihipertensi dibandingkan dengan 48 kontrol yang pernah dilakukan.^[320]

MitoQ, sebuah molekul kecil yang tersedia sebagai suplemen nutrisi yang menargetkan stres oksidatif mitokondria, ditemukan mengurangi stres oksidatif plasenta dan mengatasi preeklamsia pada model tikus hanya jika diberikan pada akhir kehamilan.^[321] Polifenol, seperti buah beri, kacang-kacangan, sayuran, teh, kacang-kacangan, dan anggur merah, memiliki sifat antioksidan yang ditemukan dalam makanan seperti buah beri, kacang-kacangan, sayuran, teh, kacang-kacangan, dan anggur merah.^[322]

Beberapa mikronutrien dan ekstrak nabati, termasuk polifenol dan flavonoid, telah dilaporkan dapat mengatasi preeklamsia pada model hewan.^[323] Percobaan pengobatan acak dari kecambah brokoli (diperkaya dengan antioksidan sulforaphane) telah didaftarkan.^[324] Suplementasi asam folat dosis tinggi telah diusulkan sebagai pengobatan pencegahan, namun sayangnya, uji coba fase III yang besar tidak menemukan manfaatnya.^[325] Nikotinamida (vitamin B3) telah terbukti memusuhi vasokonstriksi dan mengatasi fenotip preeklamsia pada dua model hewan.^[326]

Meskipun banyak kandidat yang diidentifikasi dalam studi praklinis, tantangannya terletak pada pemilihan kandidat mana yang harus diuji dalam uji klinis. Penyaringan praklinis sistematis yang membandingkan kandidat dalam model serupa mungkin merupakan pendekatan pragmatis untuk memilih mana yang diprioritaskan untuk uji coba pada manusia.

17.6 OBAT-OBATAN YANG MENARGET JALUR SINTESIS OKSIDA NITRIT

Oksida nitrat, suatu zat yang dihasilkan oleh sintase oksida nitrat, telah menjadi topik yang menarik dalam strategi terapi karena potensinya untuk mengatasi penyakit pembuluh darah ibu. Sebuah uji coba acak yang membandingkan 50 mg sildenafil oral dengan plasebo pada 100 peserta dengan preeklamsia prematur menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam durasi kehamilan dan penurunan resistansi aliran darah arteri uterina dan arteri umbilikalis.^[327] Namun, terdapat kekhawatiran mengenai potensi adanya hubungan antara paparan sildenafil pada masa prenatal dan kematian neonatal akibat hipertensi pulmonal.^[328]

Uji coba pencegahan tersamar secara acak menemukan bahwa konsumsi batangan yang mengandung L-arginin, substrat oksida nitrat, pada ibu dengan riwayat preeklamsia dapat mengurangi angka preeklamsia.^[329] Sebuah uji coba pencegahan skala kecil juga menemukan dukungan praklinis bahwa L-arginin dapat mencegah preeklamsia.^[330] Dan temuan ini didukung oleh penelitian praklinis yang mendapatkan bahwa L-arginin dapat mencegah preeklamsia.^[331] Namun, sayangnya sampai saat ini belum ada uji klinis besar yang akan dikerjakan terkait peran L-arginin pada pencegahan preeklamsia.

Percobaan kecil pemberian *S-nitrosoglutathione* (donor oksida nitrat) intravena pada 6 peserta dengan preeklamsia prematur menunjukkan penurunan tekanan darah dan perbaikan beberapa indeks yang mencerminkan tingkat keparahan penyakit.^[332] Uji coba pencegahan acak dan tersamar terhadap 100 peserta yang membandingkan isosorbid mononitrate oral (donor oksida nitrat) dengan plasebo menemukan

perbedaan dalam kejadian preeklamsia, namun kemungkinan besar hal tersebut kurang berpengaruh.^[333]

Relaxin, hormon peptida endogen yang meningkatkan produksi oksida nitrat dan dapat mengurangi disfungsi endotel, juga telah dipelajari sebagai pengobatan potensial untuk preeklamsia.^[334]

17.7 APHERESIS

Pengobatan apheresis telah diusulkan sebagai pengobatan preeklamsia sejak tahun 2003 dan 2006, dengan fokus beralih dari menghilangkan lipid yang menyebabkan penyakit kardiovaskular ke potensinya untuk menghilangkan sFlt-1 dari sirkulasi.^(100,101) Sebuah studi percontohan oleh Thadhani *et al.* menunjukkan penurunan 15% hingga 28% pada kadar sFlt-1 yang bersirkulasi setelah pengobatan apheresis tunggal (102). Percobaan tambahan telah melaporkan hasil dari 11 lebih wanita dengan preeklamsia prematur yang menjalani pengobatan apheresis, yang berpotensi menghasilkan kehamilan lebih lama.⁽¹⁰³⁾ Percobaan pengobatan apheresis pada 23 peserta terdaftar (sukarelawan sehat dan wanita dengan preeklamsia) saat ini sedang berlangsung.

Apheresis bersifat invasif dan menantang untuk melakukan uji klinis besar. Namun, pengobatan ini mungkin mempunyai peran dalam mengobati penyakit yang terjadi pada kehamilan yang sangat prematur, di mana pilihannya terbatas dan prognosisnya buruk. Analoginya mungkin adalah abdominal cerclage, yang ditawarkan kepada wanita yang pernah mengalami kelahiran prematur berulang pada usia kehamilan sangat dini, walaupun bukti yang mendukung teknik ini hanya dari serangkaian kasus.⁽¹⁰⁴⁾

17.8 ANTIBODI MONOKLONAL

Antibodi monoklonal, seperti etanercept dan eculizumab, telah menunjukkan potensi dalam mengobati preeklamsia karena spesifisitasnya yang tinggi dan potensinya untuk menghindari melintasi plasenta. TNF-a, suatu sitokin yang meningkat pada preeklamsia, diyakini

berperan dalam respons proinflamasi yang terkait dengan penyakit ini.⁽²⁶⁾ Etanercept, protein fusi yang digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis, berikatan dengan reseptor TNF- α pada etanercept, menetralkan aktivitasnya. Dua tim telah menunjukkan bahwa etanercept dapat mengatasi fenotip preeklamsia pada model tikus.⁽¹⁰⁵⁾

Eculizumab, penghambat komplemen, telah digunakan untuk mengobati sindrom HELLP pada pasien pada usia kehamilan 26 3/7 minggu, menormalkan biokimia dan menambah usia kehamilan 17 hari sebelum melahirkan.⁽¹⁰⁸⁾ Hal ini juga telah digunakan untuk mengobati cedera ginjal akut dan fungsi ginjal buruk yang timbul akibat preeklamsia setelah kegagalan merespons dialisis.⁽¹⁰⁹⁾

Fragmen pengikat antigen imun digeoxin (Fab), sebuah fragmen imunoglobulin yang berasal dari domba, telah diusulkan sebagai pengobatan untuk preeklamsia. Fab imun digoksin memblokir faktor mirip digitalis endogen yang menghambat pompa natrium intraseluler di endotel, yang menyebabkan vasokonstriksi. Sebuah uji coba secara acak bertujuan untuk memberikan Fab kekebalan digoksin atau plasebo kepada 200 wanita dengan preeklamsia preterm, dengan uji coba menunjukkan bahwa obat ini aman dan mungkin meningkatkan aliran darah ginjal, namun tidak memengaruhi penggunaan obat antihipertensi.⁽¹¹¹⁾

17.9 ANTI TROMBIN III

Penggunaan antitrombin III rekombinan telah disarankan sebagai pendekatan terapi potensial untuk preeklamsia karena efek menguntungkan terhadap peradangan dan pembekuan darah. Sayangnya, studi klinis yang dilakukan di banyak pusat kesehatan di Amerika Serikat, yang melibatkan wanita yang didiagnosis menderita preeklamsia prematur, memberikan hasil yang tidak meyakinkan. Secara khusus, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati dalam median peningkatan usia kehamilan antara kelompok perlakuan (5,0 hari, dengan rentang 0 hingga 75 hari) dan kelompok plasebo (6,0 hari, dengan rentang 0 hingga 85 hari; $p = 0,95$).⁽¹¹²⁾

17.10 PLACENTAL GROWTH FACTOR (PLGF)

Pemberian PLGF berpotensi mengurangi efek penipisan/berkurangnya VEGF yang disebabkan oleh adanya sFlt-1 yang larut dalam sirkulasi. Pendekatan ini berpotensi memulihkan homeostatis pembuluh darah dan menjadi intervensi terapeutik untuk kondisi tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Makris dkk menunjukkan bahwa pemberian PLGF pada model preeklamsia babon, yang diinduksi dengan mengikat arteri uterina untuk menghasilkan hipoksia plasenta, menghasilkan perbaikan pada banyak indikator klinis, seperti hipertensi. Meskipun gagasan untuk meningkatkan produksi seluruh protein, seperti PLGF, untuk digunakan manusia cukup menjanjikan, hal ini menimbulkan tantangan yang signifikan dan memerlukan biaya yang sangat besar.⁽¹¹³⁾

17.11 SHORT INTERFERING RNA

Dalam publikasi terbaru, Turanov dkk. memanfaatkan teknologi short interfering RNA (siRNA) untuk secara khusus menargetkan sFlt-1. Entitas yang disebutkan di atas adalah molekul RNA yang disingkat yang memanfaatkan mekanisme seluler yang sudah ada sebelumnya untuk mengurangi produksi protein spesifik. Tim peneliti menghasilkan RNA pengganggu kecil (siRNA) yang secara khusus menargetkan sFlt-1. SiRNA ini dimodifikasi secara kimia untuk meningkatkan stabilitasnya dan memperpanjang keberadaannya dalam aliran darah. Para peneliti melakukan percobaan pada tikus dan melihat penurunan ekspresi sFlt-1 akibat pengobatan siRNA. siRNA juga menunjukkan penurunan kadar sFlt-1 yang larut dalam sirkulasi, serta penurunan tekanan darah dan proteinuria pada model preeklamsia babon.⁽¹¹⁴⁾

Dalam studi mereka, Haase *et al.*, menggunakan teknologi siRNA untuk menyelidiki dampak membungkam (*silencing*) angiotensinogen pada fenotip preeklamsia pada model hewan. Temuan mereka menunjukkan bahwa intervensi ini secara efektif mengatasi berbagai manifestasi preeklamsia, seperti proteinuria, hipertensi, dan hambatan

pertumbuhan janin. Hasil ini menunjukkan bahwa gangguan pada sistem renin-angiotensin, yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel, kemungkinan besar merupakan karakteristik utama dari preeklamsia.⁽¹¹⁵⁾ Pendekatan yang digunakan cukup cerdas, mengingat sebagian besar siRNA yang dimasukkan ke dalam aliran darah diinternalisasi oleh sel-sel hati, bertepatan dengan tempat sintesis angiotensinogen yang bersirkulasi. Hal ini menyiratkan bahwa siRNA dapat dengan mudah dikirimkan melalui rute intravena, dengan sebagian besar ditargetkan ke hati. Produksi terapi siRNA dalam skala besar menjanjikan potensi kemajuan yang signifikan, terutama jika berhasil digunakan dalam uji klinis.⁽¹¹⁶⁾

17.12 TERAPI LAIN YANG SEDANG DIKEMBANGKAN

Metode praklinis tambahan yang telah menunjukkan potensi dalam mengatasi gejala preeklamsia pada model hewan, meskipun penerapannya dalam pengaturan klinis masih jauh, mencakup pemanfaatan sel induk (*stem cells*), pengiriman siRNA melalui nanopartikel, dan penggunaan biopolimer yang mampu membawa obat sambil mempertahankan kemanjurannya. Biopolimer ini mengandung obat aktif, khususnya fragmen peptida yang menghambat NF- κ B, pengatur utama respons proinflamasi, dan dirancang untuk menghambat peradangan sistemik pada kompartemen pembuluh darah maternal tanpa berdampak buruk pada transfer plasenta, sehingga meminimalkan potensi bahaya.⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ Rangkuman intervensi terapi baru yang sedang dikembangkan untuk pengobatan preeklamsia bisa dilihat pada Gambar 17.1.



DAFTAR PUSTAKA

- [1] L.C. Poon, A. Shennan, J.A. Hyett, A. Kapur, E. Hadar, H. Divakar, F. McAuliffe, F. Silva Costa, P. Dadelszen, H.D. McIntyre, A.B. Kihara, G.C. Di Renzo, R. Romero, M. D'Alton, V. Berghella, K.H. Nicolaides, M. Hod, M. Hanson, R. Ma, C. Purandare, C. Fuchtnner, G. Visser, J. Morris, R. Gooden, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention , *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 145 (2019) 1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- [2] L.A. Magee, M.A. Brown, D.R. Hall, S. Gupte, A. Hennessy, S.A. Karumanchi, L.C. Kenny, F. McCarthy, J. Myers, L.C. Poon, S. Rana, S. Saito, A.C. Staff, E. Tsigas, P. von Dadelszen, The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice, *Pregnancy Hypertens* 27 (2022) 148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
- [3] L.G. Kvalvik, A.J. Wilcox, R. Skjærven, T. Østbye, Q.E. Harmon, Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study, *BMJ* 369 (2020). <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1007>.
- [4] T. Pittara, A. Vyrides, D. Lamnisis, K. Giannakou, Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review, *BJOG* 128 (2021) 1421–1430. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16683>.
- [5] E.F. Davis, M. Lazdam, A.J. Lewandowski, S.A. Worton, B. Kelly, Y. Kenworthy, S. Adwani, A.R. Wilkinson, K. McCormick, I. Sargent, C. Redman, P. Leeson, Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review, *Pediatrics* 129 (2012). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2011-3093>.
- [6] D.L. Rolnik, D. Wright, L.C. Poon, N. O’Gorman, A. Syngelaki, C. de Paco Matallana, R. Akolekar, S. Cicero, D. Janga, M. Singh, F.S. Molina, N. Persico, J.C. Jani, W. Plasencia, G. Papaioannou, K. Tenenbaum-Gavish, H. Meiri, S. Gizurarson, K. Maclagan, K.H. Nicolaides, Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, *N Engl J Med* 377 (2017) 613–622. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1704559>.

- [7] N. O’Gorman, D. Wright, L.C. Poon, D.L. Rolnik, A. Syngelaki, M. de Alvarado, I.F. Carbone, V. Dutemeyer, M. Fiolna, A. Frick, N. Karagiotis, S. Mastrodima, C. de Paco Matallana, G. Papaioannou, A. Pazos, W. Plasencia, K.H. Nicolaides, Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations, *Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (2017) 756–760. <https://doi.org/10.1002/UOG.17455>.
- [8] J.M. Roberts, J.W. Rich-Edwards, T.F. McElrath, L. Garmire, L. Myatt, Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness, *Hypertension* 77 (2021) 1430–1441. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>.
- [9] S. Gupte, G. Wagh, Preeclampsia–Eclampsia, *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 64 (2014) 4–13. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0502-y>.
- [10] C.W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar, A.T.N. Tita, S. Oparil, Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review, *J Am Coll Cardiol* 76 (2020) 1690–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.
- [11] G.M. Hammoud, J.A. Ibdah, Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP syndrome, and acute fatty liver of pregnancy, *Clin Liver Dis (Hoboken)* 4 (2014) 69–73. <https://doi.org/10.1002/cld.409>.
- [12] J.M. Roberts, H.S. Gammill, Preeclampsia: Recent insights, *Hypertension* 46 (2005) 1243–1249. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000188408.49896.c5>.
- [13] G. Lambert, J.F. Brichant, G. Hartstein, V. Bonhomme, P.Y. Dewandre, Preeclampsia: An update, *Acta Anaesthesiol Belg* 65 (2014) 137–149. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0454-8>.
- [14] L. Myatt, J.M. Roberts, Preeclampsia: Syndrome or Disease?, *Curr Hypertens Rep* 17 (2015) 83. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0595-4>.
- [15] S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S.A. Karumanchi, Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives, *Circ Res* 124 (2019) 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>.
- [16] E. Phipps, D. Prasanna, W. Brima, B. Jim, Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11 (2016) 1102–1113. <https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>.
- [17] K. Haram, E. Svendsen, U. Abildgaard, The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review, *BMC Pregnancy Childbirth* 9 (2009) 1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>.

- [18] D. Mihiu, N. Costin, C.M. Mihiu, A. Seicean, R. Ciortea, HELLP syndrome - A multisystemic disorder, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 16 (2007) 419–424.
- [19] E. Abalos, C. Cuesta, G. Carroli, Z. Qureshi, M. Widmer, J.P. Vogel, J.P. Souza, WHO Multicountry Survey on Maternal, Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health., *BJOG* 121 Suppl 1 (2014) 14–24. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12629>.
- [20] ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002., *Obstetrics and Gynecology* (2002). <https://doi.org/10.1097/00006250-200201000-00028>.
- [21] G.J. Burton, C.W. Redman, J.M. Roberts, A. Moffett, Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications, *The BMJ* 366 (2019) 1–15. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>.
- [22] S.A. Karumanchi, J.P. Granger, Preeclampsia and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders, *Hypertension* 67 (2016) 238–242. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05024>.
- [23] W. Wang, X. Xie, T. Yuan, Y. Wang, F. Zhao, Z. Zhou, H. Zhang, Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study, *BMC Pregnancy Childbirth* 21 (2021) 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12884-021-03809-2/FIGURES/3>.
- [24] E. Dimitriadis, D.L. Rolnik, W. Zhou, G. Estrada-Gutierrez, K. Koga, R.P.V. Francisco, C. Whitehead, J. Hyett, F. da Silva Costa, K. Nicolaides, E. Menkhorst, Pre-eclampsia, *Nature Reviews Disease Primers* 2023 9:1 9 (2023) 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
- [25] K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say, A.M. Gülmezoglu, P.F. Van Look, WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review, *Lancet* 367 (2006) 1066–1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9).
- [26] E. Abalos, C. Cuesta, G. Carroli, Z. Qureshi, M. Widmer, J.P. Vogel, J.P. Souza, WHO Multicountry Survey on Maternal, Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health, *BJOG* 121 Suppl 1 (2014) 14–24. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12629>.
- [27] M.I. Aldika Akbar, M.A. Bachnas, J.C. Mose, E.G. Dachlan, E. Ernawati, G.A. Dekker, A.C. Staff, S. Sulistyowati, J. Dewantiningrum, A. Jayakusuma, J. Wantanai, M. Sitepu, J.S. Effendi, H. Kristanto, 28. The massive problem

- of preeclampsia in indonesia: In need of a redesigned national health care system, *Pregnancy Hypertens* 13 (2018) S16. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2018.08.051>.
- [28] A.A.F. El-Sayed, Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements, *Taiwan J Obstet Gynecol* 56 (2017) 593–598. <https://doi.org/10.1016/J.TJOG.2017.08.004>.
- [29] Y. S., S. K., O. S.Z., Q. R., M. S., Angiogenic factors in the pathogenesis and pathophysiology of preeclampsia: A Mini review, *Biomedical Research* 21 (2010) 246–251. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360140775%5Cnhttp://www.biomedres.org/journal/pdf/381.pdf%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0970938X&id=doi:&atitle=Angiogenic+factors+in+the+pathogenesis+and+path>.
- [30] A.C. Harmon, D.C. Cornelius, L.M. Amaral, J.L. Faulkner, M.W. Cunningham, K. Wallace, B. LaMarca, B. LaMarca, The role of inflammation in the pathology of preeclampsia., *Clin Sci (Lond)* 130 (2016) 409–19. <https://doi.org/10.1042/CS20150702>.
- [31] B. Jim, S.A. Karumanchi, Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications, *Semin Nephrol* 37 (2017) 386–397. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>.
- [32] B.C. Young, R.J. Levine, S.A. Karumanchi, Pathogenesis of preeclampsia, *Annu Rev Pathol* 5 (2010) 173–192. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102149>.
- [33] G. Gerretsen, H.J. Huisjes, J.D. Elema, Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation, *Br J Obstet Gynaecol* 88 (1981) 876–881. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1981.TB02222.X>.
- [34] F. Lyall, S.C. Robson, J.N. Bulmer, Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction relationship to clinical outcome, *Hypertension* 62 (2013) 1046–1054. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892/-/DC1>.
- [35] C.W.G. Redman, A.C. Staff, Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity, *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015) S9.e1-S9.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.003>.
- [36] N. O’Gorman, D. Wright, L.C. Poon, D.L. Rolnik, A. Syngelaki, A. Wright, R. Akolekar, S. Cicero, D. Janga, J. Jani, F.S. Molina, C. de Paco Matallana, N. Papantoniou, N. Persico, W. Plasencia, M. Singh, K.H. Nicolaides, Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal

- factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol* 49 (2017) 751–755. <https://doi.org/10.1002/UOG.17399>.
- [37] S. Saito, M. Sakai, Y. Sasaki, A. Nakashima, A. Shiozaki, Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia, *J Reprod Immunol* 76 (2007) 30–39. <https://doi.org/10.1016/J.JRI.2007.08.002>.
- [38] M.A. Zolfaghari, R. Arefnezhad, F. Parhizkar, M.S. Hejazi, F. Motavalli Khiavi, A. Mahmoodpoor, M. Yousefi, T lymphocytes and preeclampsia: The potential role of T-cell subsets and related MicroRNAs in the pathogenesis of preeclampsia, *Am J Reprod Immunol* 86 (2021). <https://doi.org/10.1111/AJI.13475>.
- [39] J. Lei, Y. Li, S. Zhang, Y. Wu, P. Wang, H. Liu, The Prognostic Role of Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibody in Non-Gravid Hypertension and Pre-eclampsia: A Meta-analysis and Our Studies, *Medicine* 95 (2016). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003494>.
- [40] M. Hu, J. Li, P.N. Baker, C. Tong, Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta, *FEBS J* 289 (2022) 336–354. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15745>.
- [41] R.O. Bahado-Singh, A. Syngelaki, R. Mandal, S.F. Graham, R. Akolekar, B. Han, T.C. Bjondahl, E. Dong, S. Bauer, Z. Alpay-Savasan, O. Turkoglu, D. Ogunyemi, L.C. Poon, D.S. Wishart, K.H. Nicolaides, Metabolomic determination of pathogenesis of late-onset preeclampsia, *J Matern Fetal Neonatal Med* 30 (2017) 658–664. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1185411>.
- [42] A. Farina, A. Sekizawa, P. De Sanctis, Y. Purwosunu, T. Okai, H.C. Dong, H.K. Jin, C. Vicenzi, A. Tempesta, N. Wibowo, L. Valvassori, N. Rizzo, Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia, *Prenat Diagn* 28 (2008) 956–961. <https://doi.org/10.1002/PD.2109>.
- [43] S.A. Founds, Y.P. Conley, J.F. Lyons-Weiler, A. Jeyabalan, W. Allen Hogge, K.P. Conrad, Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia, *Placenta* 30 (2009) 15–24. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2008.09.015>.
- [44] K. Jia, L. Ma, S. Wu, W. Yan, Serum Levels of Complement Factors C1q, Bb, and H in Normal Pregnancy and Severe Pre-Eclampsia, *Med Sci Monit* 25 (2019) 7087. <https://doi.org/10.12659/MSM.915777>.
- [45] K.E. Vennou, P.I. Kontou, G.G. Braliou, P.G. Bagos, Meta-analysis of gene expression profiles in preeclampsia, *Pregnancy Hypertens* 19 (2020) 52–60. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.12.007>.
- [46] Z. Ren, Y. Gao, Y. Gao, G. Liang, Q. Chen, S. Jiang, X. Yang, C. Fan, H. Wang, J. Wang, Y.W. Shi, C. Xiao, M. Zhong, X. Yang, Distinct placental molecular

- processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia, *Theranostics* 11 (2021) 5028. <https://doi.org/10.7150/THNO.56141>.
- [47] E.M. George, J.P. Granger, Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia, *Expert Rev Obstet Gynecol* 5 (2010) 557. <https://doi.org/10.1586/EOG.10.45>.
- [48] E.J. Flint, A.S. Cerdeira, C.W. Redman, M. Vatish, The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia, *Acta Obstet Gynecol Scand* 98 (2019) 700–707. <https://doi.org/10.1111/AOGS.13540>.
- [49] S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach, H. Zeisler, I. Herraiz, M.G. Moertl, J. Pape, J.W. Dudenhausen, B. Denk, H. Stepan, An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 202 (2010) 161.e1-161.e11. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2009.09.016>.
- [50] S.L. Adamson, SFLT1 in preeclampsia: Trophoblast defense against a decidual VEGFA barrage?, *Journal of Clinical Investigation* 124 (2014) 4690–4692. <https://doi.org/10.1172/JCI78532>.
- [51] S.L. Adamson, SFLT1 in preeclampsia: Trophoblast defense against a decidual VEGFA barrage?, *Journal of Clinical Investigation* 124 (2014) 4690–4692. <https://doi.org/10.1172/JCI78532>.
- [52] S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam, J.I. Hanai, T. Mammoto, Y.M. Kim, Y. Bdolah, K.H. Lim, H.T. Yuan, T.A. Libermann, I.E. Stillman, D. Roberts, P.A. D'Amore, F.H. Epstein, F.W. Sellke, R. Romero, V.P. Sukhatme, M. Letarte, S.A. Karumanchi, Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia, *Nat Med* 12 (2006) 642–649. <https://doi.org/10.1038/NM1429>.
- [53] P. Murthi, A.A. Pinar, E. Dimitriadis, C.S. Samuel, Inflammasomes—A Molecular Link for Altered Immunoregulation and Inflammation Mediated Vascular Dysfunction in Preeclampsia, *Int J Mol Sci* 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/IJMS21041406>.
- [54] H. Guo, J.B. Callaway, J.P.Y. Ting, Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics, *Nature Medicine* 2015 21:7 21 (2015) 677–687. <https://doi.org/10.1038/nm.3893>.
- [55] M. Silber, N. Dekel, I. Heusler, T. Biron-Shental, A. Amiel, D. Kidron, A. Weisz, S. Benchetrit, T. Zitman-Gal, Inflammasome activation in preeclampsia and intrauterine growth restriction, *American Journal of Reproductive Immunology* 88 (2022). <https://doi.org/10.1111/ajr.13598>.
- [56] A.L. Winship, K. Koga, E. Menkhorst, M. Van Sinderen, K. Rainczuk, M. Nagai, C. Cuman, J. Yap, J.G. Zhang, D. Simmons, M.J. Young, E. Dimitriadis, Interleukin-11 alters placentation and causes preeclampsia features in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A* 112 (2015) 15928–15933. https://doi.org/10.1073/PNAS.1515076112/SUPPL_FILE/PNAS.201515076SI.PDF.

- [57] E. Menkhorst, N.G. Than, U. Jeschke, G. Barrientos, L. Szereday, G. Dveksler, S.M. Blois, Medawar's PostEra: Galectins Emerged as Key Players During Fetal-Maternal Glycoimmune Adaptation, *Front Immunol* 12 (2021) 5152. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.784473/BIBTEX>.
- [58] E. Menkhorst, W. Zhou, L.L. Santos, S. Delforce, T. So, K. Rainczuk, H. Loke, A. Syngelaki, S. Varshney, N. Williamson, K. Pringle, M.J. Young, K.H. Nicolaidis, Y. St-Pierre, E. Dimitriadis, Galectin-7 Impairs Placentation and Causes Preeclampsia Features in Mice, *Hypertension* 76 (2020) 1185–1194. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15313>.
- [59] P. Pillay, N. Maharaj, J. Moodley, I. Mackraj, Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies, *Placenta* 46 (2016) 18–25. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2016.08.078>.
- [60] S.J. Germain, G.P. Sacks, S.R. Soorana, L. Ian, C.W. Redman, I.L. Sargent, Preeclampsia : The Role of Circulating Syncytiotrophoblast, *The Journal of Immunology* (2011). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5949>.
- [61] P. Ayala-Ramírez, C. Machuca-Acevedo, T. Gámez, S. Quijano, A. Barreto, J.L. Silva, M. Olaya-C, R. García-Robles, Assessment of Placental Extracellular Vesicles-Associated Fas Ligand and TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand in Pregnancies Complicated by Early and Late Onset Preeclampsia, *Front Physiol* 12 (2021) 1102. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.708824/BIBTEX>.
- [62] Y. Feng, Q. Chen, S.Y. Lau, B.W. Tsai, K. Groom, C.J. Barrett, L.W. Chamley, The Blocking of Integrin-Mediated Interactions with Maternal Endothelial Cells Reversed the Endothelial Cell Dysfunction Induced by EVs, Derived from Preeclamptic Placentae, *Int J Mol Sci* 23 (2022). <https://doi.org/10.3390/IJMS232113115>.
- [63] Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia, Himpunan Kedokteran Fetomaternal, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA PRE-EKLAMPSIA, 2016.
- [64] ACOG, Gestational Hypertension and Preeclampsia, *Obstetrics & Gynecology* 133 (2019) 168–186.
- [65] K. Webster, S. Fishburn, M. Maresh, S.C. Findlay, L.C. Chappell, Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance, *BMJ* 366 (2019). <https://doi.org/10.1136/BMJ.L5119>.
- [66] L.C. CHESLEY, D.W. COOPER, Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women, *Br J Obstet Gynaecol* 93 (1986) 898–908. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1986.TB08006.X>.
- [67] R. ARNGRIMSSON, S. BJÖRNSSON, R.T. GEIRSSON, H. BJÖRNSSON, J.J. WALKER, G. SNAEDAL, Genetic and familial predisposition to eclampsia

- and pre-eclampsia in a defined population, *Br J Obstet Gynaecol* 97 (1990) 762–769. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1990.TB02569.X>.
- [68] K. Duckitt, D. Harrington, Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies, *BMJ* 330 (2005) 565–567. <https://doi.org/10.1136/BMJ.38380.674340.E0>.
- [69] R.B. Cincotta, S.P. Brennecke, Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 60 (1998) 23–27. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(97\)00241-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(97)00241-5).
- [70] H.A. Boyd, H. Tahir, J. Wohlfahrt, M. Melbye, Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia, *Am J Epidemiol* 178 (2013) 1611–1619. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWT189>.
- [71] F.M. Fong, M.K. Sahemey, G. Hamedi, R. Eytayo, D. Yates, V. Kuan, S. Thangaratinam, R.T. Walton, Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review, *Am J Epidemiol* 180 (2014) 335–345. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWU151>.
- [72] C. Benedetto, L. Marozio, L. Salton, V. Maulà, G. Chieppa, M. Massobrio, Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome, *Acta Obstet Gynecol Scand* 81 (2002) 1095–1100. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0412.2002.811201.X>.
- [73] X. Wang, T. Bai, S. Liu, H. Pan, B. Wang, Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis, *PLoS One* 9 (2014). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0100789>.
- [74] N.A. Ahmed, H.Z. Hamdan, A.H. Kamis, I. Adam, The association of the prothrombin G20210A single-nucleotide polymorphism and the risk of preeclampsia: Systematic review and meta-analysis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 253 (2020) 162–169. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2020.08.005>.
- [75] F. Nasri, M. Zare, F. Hesampour, M. Ahmadi, M. Ali-Hassanzadeh, S. Mostafaei, B. Gharesi-Fard, Are genetic variations in IL-1 β and IL-6 cytokines associated with the risk of pre-eclampsia? Evidence from a systematic review and meta-analysis, *J Matern Fetal Neonatal Med* 35 (2022) 6600–6609. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1918092>.
- [76] S.E. Hiby, J.J. Walker, K.M. O’Shaughnessy, C.W.G. Redman, M. Carrington, J. Trowsdale, A. Moffett, Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success, *J Exp Med* 200 (2004) 957–965. <https://doi.org/10.1084/JEM.20041214>.
- [77] J. Liu, G. Song, G. Zhao, T. Meng, Gene polymorphism associated with TGF- β 1 and susceptibility to preeclampsia: A meta-analysis and trial

- sequential analysis, *J Obstet Gynaecol Res* 47 (2021) 2031–2041. <https://doi.org/10.1111/JOG.14751>.
- [78] O.A. Houlihan, K. O'Donoghue, The natural history of pregnancies with a diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13; a retrospective case series, *BMC Pregnancy Childbirth* 13 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-209>.
- [79] S.K. Dotters-Katz, W.M. Humphrey, K.L. Senz, V.R. Lee, B.L. Shaffer, J.A. Kuller, A.B. Caughey, Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study, *J Matern Fetal Neonatal Med* 31 (2018) 1951–1955. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1332037>.
- [80] V. Steinhorsdottir, R. McGinnis, N.O. Williams, L. Stefansdottir, G. Thorleifsson, S. Shooter, J. Fadista, J.K. Sigurdsson, K.M. Auro, G. Berezina, M.C. Borges, S. Bumpstead, J. Bybjerg-Grauholm, I. Colgiu, V.A. Dolby, F. Dudbridge, S.M. Engel, C.S. Franklin, M.L. Frigge, Y. Frisbaek, R.T. Geirsson, F. Geller, S. Gretarsdottir, D.F. Gudbjartsson, Q. Harmon, D.M. Hougaard, T. Hegay, A. Helgadottir, S. Hjartardottir, T. Jääskeläinen, H. Johannsdottir, I. Jonsdottir, T. Juliusdottir, N. Kalsheker, A. Kasimov, J.P. Kemp, K. Kivinen, K. Klungsøyr, W.K. Lee, M. Melbye, Z. Miedzybrodska, A. Moffett, D. Najmutdinova, F. Nishanova, T. Olafsdottir, M. Perola, F.B. Pipkin, L. Poston, G. Prescott, S. Saevarsdottir, D. Salimbayeva, P.J. Scaife, L. Skotte, E. Staines-Urias, O.A. Stefansson, K.M. Sørensen, L.C.V. Thomsen, V. Tragante, L. Trogstad, N.A.B. Simpson, H. Laivuori, S. Heinonen, E. Kajantie, J. Kere, K. Kivinen, A. Pouta, L. Morgan, F.B. Pipkin, N. Kalsheker, J.J. Walker, S. Macphail, M. Kilby, M. Habiba, C. Williamson, K. O'Shaughnessy, S. O'Brien, A. Cameron, C.W.G. Redman, M. Farrall, M. Caulfield, A.F. Dominiczak, T. Aripova, J.P. Casas, A.F. Dominiczak, U. Thorsteinsdottir, A.C. Iversen, B. Feenstra, D.A. Lawlor, H.A. Boyd, P. Magnus, N. Zakhidova, H. Laivuori, G. Svyatova, K. Stefansson, L. Morgan, Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women, *Nat Commun* 11 (2020). <https://doi.org/10.1038/S41467-020-19733-6>.
- [81] H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine, M. Vatish, A.C. Staff, M. Sennström, M. Olovsson, S.P. Brennecke, H. Stepan, D. Allegranza, P. Dilba, M. Schoedl, M. Hund, S. Verlohren, Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia, *N Engl J Med* 374 (2016) 13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1414838>.
- [82] M.F. Feitosa, A.T. Kraja, D.I. Chasman, Y.J. Sung, T.W. Winkler, I. Ntalla, X. Guo, N. Franceschini, C.Y. Cheng, X. Sim, D. Vojinovic, J. Marten, S.K. Musani, C. Li, A.R. Bentley, M.R. Brown, K. Schwander, M.A. Richard, R. Noordam, H. Aschard, T.M. Bartz, L.F. Bielak, R. Dorajoo, V. Fisher, F.P. Hartwig, A.R.V.R. Horimoto, K.K. Lohman, A.K. Manning, T. Rankinen, A. V. Smith,

S.M. Tajuddin, M.K. Wojczynski, M. Alver, M. Boissel, Q. Cai, A. Campbell, J.F. Chai, X. Chen, J. Divers, C. Gao, A. Goel, Y. Hagemeyer, S.E. Harris, M. He, F.C. Hsu, A.U. Jackson, M. Kähönen, A. Kasturiratne, P. Komulainen, B. Kühnel, F. Laguzzi, J. Luan, N. Matoba, I.M. Nolte, S. Padmanabhan, M. Riaz, R. Rueedi, A. Robino, M.A. Said, R.A. Scott, T. Sofer, A. Stančáková, F. Takeuchi, B.O. Tayo, P.J. Van Der Most, T. V. Varga, V. Vitart, Y. Wang, E.B. Ware, H.R. Warren, S. Weiss, W. Wen, L.R. Yanek, W. Zhang, J.H. Zhao, S. Afaq, N. Amin, M. Amini, D.E. Arking, T. Aung, E. Boerwinkle, I. Borecki, U. Broeckel, M. Brown, M. Brumat, G.L. Burke, M. Canouil, A. Chakravarti, S. Charumathi, Y.D.I. Chen, J.M. Connell, A. Correa, L. De Las Fuentes, R. De Mutsert, H.J. De Silva, X. Deng, J. Ding, Q. Duan, C.B. Eaton, G. Ehret, R.N. Eppinga, E. Evangelou, J.D. Faul, S.B. Felix, N.G. Forouhi, T. Forrester, O.H. Franco, Y. Friedlander, I. Gandin, H. Gao, M. Ghanbari, B. Gigante, C.C. Gu, D. Gu, S.P. Hagenaars, G. Hallmans, T.B. Harris, J. He, S. Heikkinen, C.K. Heng, M. Hirata, B. V. Howard, M.A. Ikram, U. John, T. Katsuya, C.C. Khor, T.O. Kilpeläinen, W.P. Koh, J.E. Krieger, S.B. Kritchevsky, M. Kubo, J. Kuusisto, T.A. Lakka, C.D. Langefeld, C. Langenberg, L.J. Launer, B. Lehne, C.E. Lewis, Y. Li, S. Lin, J. Liu, J. Liu, M. Loh, T. Louie, R. Mägi, C.A. McKenzie, T. Meitinger, A. Metspalu, Y. Milaneschi, L. Milani, K.L. Mohlke, Y. Momozawa, M.A. Nalls, C.P. Nelson, N. Sotoodehnia, J.M. Norris, J.R. O'Connell, N.D. Palmer, T. Perls, N.L. Pedersen, A. Peters, P.A. Peyser, N. Poulter, L.J. Raffel, O.T. Raitakari, K. Roll, L.M. Rose, F.R. Rosendaal, J.I. Rotter, C.O. Schmidt, P.J. Schreiner, N. Schupf, W.R. Scott, P.S. Sever, Y. Shi, S. Sidney, M. Sims, C.M. Sitlani, J.A. Smith, H. Snieder, J.M. Starr, K. Strauch, H.M. Stringham, N.Y.Q. Tan, H. Tang, K.D. Taylor, Y.Y. Teo, Y.C. Tham, S.T. Turner, A.G. Uitterlinden, P. Vollenweider, M. Waldenberger, L. Wang, Y.X. Wang, W. Bin Wei, C. Williams, J. Yao, C. Yu, J.M. Yuan, W. Zhao, A.B. Zonderman, D.M. Becker, M. Boehnke, D.W. Bowden, J.C. Chambers, I.J. Deary, T. Esko, M. Farrall, P.W. Franks, B.I. Freedman, P. Froguel, P. Gasparini, C. Gieger, J.B. Jonas, Y. Kamatani, N. Kato, J.S. Kooner, Z. Kutalik, M. Laakso, C.C. Laurie, K. Leander, T. Lehtimäki, P.K.E. Magnusson, A.J. Oldehinkel, B.W.J.H. Penninx, O. Polasek, D.J. Porteous, R. Rauramaa, N.J. Samani, J. Scott, X.O. Shu, P. Van Der Harst, L.E. Wagenknecht, N.J. Wareham, H. Watkins, D.R. Weir, A.R. Wickremasinghe, T. Wu, W. Zheng, C. Bouchard, K. Christensen, M.K. Evans, V. Gudnason, B.L. Horta, S.L.R. Kardia, Y. Liu, A.C. Pereira, B.M. Psaty, P.M. Ridker, R.M. Van Dam, W.J. Gauderman, X. Zhu, D.O. Mook-Kanamori, M. Fornage, C.N. Rotimi, L.A. Cupples, T.N. Kelly, E.R. Fox, C. Hayward, C.M. Van Duijn, E.S. Tai, T.Y. Wong, C. Kooperberg, W. Palmas, K. Rice, A.C. Morrison, P. Elliott, M.J. Caulfield, P.B. Munroe, D.C. Rao, M.A. Province, D. Levy, Novel genetic associations

for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries, *PLoS One* 13 (2018). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0198166>.

- [83] Y.J. Sung, T.W. Winkler, L. de las Fuentes, A.R. Bentley, M.R. Brown, A.T. Kraja, K. Schwander, I. Ntalla, X. Guo, N. Franceschini, Y. Lu, C.Y. Cheng, X. Sim, D. Vojinovic, J. Marten, S.K. Musani, C. Li, M.F. Feitosa, T.O. Kilpeläinen, M.A. Richard, R. Noordam, S. Aslibekyan, H. Aschard, T.M. Bartz, R. Dorajoo, Y. Liu, A.K. Manning, T. Rankinen, A.V. Smith, S.M. Tajuddin, B.O. Tayo, H.R. Warren, W. Zhao, Y. Zhou, N. Matoba, T. Sofer, M. Alver, M. Amini, M. Boissel, J.F. Chai, X. Chen, J. Divers, I. Gandin, C. Gao, F. Giulianini, A. Goel, S.E. Harris, F.P. Hartwig, A.R.V.R. Horimoto, F.C. Hsu, A.U. Jackson, M. Kähönen, A. Kasturiratne, B. Kühnel, K. Leander, W.J. Lee, K.H. Lin, J. 'an Luan, C.A. McKenzie, H. Meian, C.P. Nelson, R. Rauramaa, N. Schupf, R.A. Scott, W.H.H. Sheu, A. Stančáková, F. Takeuchi, P.J. van der Most, T. V. Varga, H. Wang, Y. Wang, E.B. Ware, S. Weiss, W. Wen, L.R. Yanek, W. Zhang, J.H. Zhao, S. Afaq, T. Alfred, N. Amin, D. Arking, T. Aung, R.G. Barr, L.F. Bielak, E. Boerwinkle, E.P. Bottinger, P.S. Braund, J.A. Brody, U. Broeckel, C.P. Cabrera, B. Cade, Y. Caizheng, A. Campbell, M. Canouil, A. Chakravarti, G. Chauhan, K. Christensen, M. Cocca, J.M. Connell, R. de Mutsert, H.J. de Silva, S. Debette, M. Dörr, Q. Duan, C.B. Eaton, G. Ehret, E. Evangelou, J.D. Faul, V.A. Fisher, N.G. Forouhi, O.H. Franco, Y. Friedlander, H. Gao, B. Gigante, M. Graff, C.C. Gu, D. Gu, P. Gupta, S.P. Hagenaars, T.B. Harris, J. He, S. Heikkinen, C.K. Heng, M. Hirata, A. Hofman, B. V. Howard, S. Hunt, M.R. Irvin, Y. Jia, R. Joehanes, A.E. Justice, T. Katsuya, J. Kaufman, N.D. Kerrison, C.C. Khor, W.P. Koh, H.A. Koistinen, P. Komulainen, C. Kooperberg, J.E. Krieger, M. Kubo, J. Kuusisto, C.D. Langefeld, C. Langenberg, L.J. Launer, B. Lehne, C.E. Lewis, Y. Li, S.H. Lim, S. Lin, C.T. Liu, J. Liu, J. Liu, K. Liu, Y. Liu, M. Loh, K.K. Lohman, J. Long, T. Louie, R. Mägi, A. Mahajan, T. Meitinger, A. Metspalu, L. Milani, Y. Momozawa, A.P. Morris, T.H. Mosley, P. Munson, A.D. Murray, M.A. Nalls, U. Nasri, J.M. Norris, K. North, A. Ogunniyi, S. Padmanabhan, W.R. Palmas, N.D. Palmer, J.S. Pankow, N.L. Pedersen, A. Peters, P.A. Peyser, O. Polasek, O.T. Raitakari, F. Renström, T.K. Rice, P.M. Ridker, A. Robino, J.G. Robinson, L.M. Rose, I. Rudan, C. Sabanayagam, B.L. Salako, K. Sandow, C.O. Schmidt, P.J. Schreiner, W.R. Scott, S. Seshadri, P. Sever, C.M. Sitlani, J.A. Smith, H. Snieder, J.M. Starr, K. Strauch, H. Tang, K.D. Taylor, Y.Y. Teo, Y.C. Tham, A.G. Uitterlinden, M. Waldenberger, L. Wang, Y.X. Wang, W. Bin Wei, C. Williams, G. Wilson, M.K. Wojczynski, J. Yao, J.M. Yuan, A.B. Zonderman, D.M. Becker, M. Boehnke, D.W. Bowden, J.C. Chambers, Y.D.I. Chen, U. de Faire, I.J. Deary, T. Esko, M. Farrall, T. Forrester, P.W. Franks, B.I. Freedman, P. Froguel, P. Gasparini, C. Gieger,

- B.L. Horta, Y.J. Hung, J.B. Jonas, N. Kato, J.S. Kooner, M. Laakso, T. Lehtimäki, K.W. Liang, P.K.E. Magnusson, A.B. Newman, A.J. Oldehinkel, A.C. Pereira, S. Redline, R. Rettig, N.J. Samani, J. Scott, X.O. Shu, P. van der Harst, L.E. Wagenknecht, N.J. Wareham, H. Watkins, D.R. Weir, A.R. Wickremasinghe, T. Wu, W. Zheng, Y. Kamatani, C.C. Laurie, C. Bouchard, R.S. Cooper, M.K. Evans, V. Gudnason, S.L.R. Kardia, S.B. Kritchevsky, D. Levy, J.R. O'Connell, B.M. Psaty, R.M. van Dam, M. Sims, D.K. Arnett, D.O. Mook-Kanamori, T.N. Kelly, E.R. Fox, C. Hayward, M. Fornage, C.N. Rotimi, M.A. Province, C.M. van Duijn, E.S. Tai, T.Y. Wong, R.J.F. Loos, A.P. Reiner, J.I. Rotter, X. Zhu, L.J. Bierut, W.J. Gauderman, M.J. Caulfield, P. Elliott, K. Rice, P.B. Munroe, A.C. Morrison, L.A. Cupples, D.C. Rao, D.I. Chasman, A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure, *Am J Hum Genet* 102 (2018) 375–400. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2018.01.015>.
- [84] T.M. Frayling, N.J. Timpson, M.N. Weedon, E. Zeggini, R.M. Freathy, C.M. Lindgren, J.R.B. Perry, K.S. Elliott, H. Lango, N.W. Rayner, B. Shields, L.W. Harries, J.C. Barrett, S. Ellard, C.J. Groves, B. Knight, A.M. Patch, A.R. Ness, S. Ebrahim, D.A. Lawlor, S.M. Ring, Y. Ben-Shlomo, M.R. Jarvelin, U. Sovio, A.J. Bennett, D. Melzer, L. Ferrucci, R.J.F. Loos, I. Barroso, N.J. Wareham, F. Karpe, K.R. Owen, L.R. Cardon, M. Walker, G.A. Hitman, C.N.A. Palmer, A.S.F. Doney, A.D. Morris, G.D. Smith, A.T. Hattersley, M.I. McCarthy, A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity, *Science* 316 (2007) 889–894. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1141634>.
- [85] F.P. Cappuccio, D.G. Cook, R.W. Atkinson, P. Strazzullo, Prevalence, detection, and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London, *Heart* 78 (1997) 555–563. <https://doi.org/10.1136/HRT.78.6.555>.
- [86] F.P. Cappuccio, Ethnicity and cardiovascular risk: variations in people of African ancestry and South Asian origin, *J Hum Hypertens* 11 (1997) 571–576. <https://doi.org/10.1038/SJ.JHH.1000516>.
- [87] R. Ramaraj, P. Chellappa, Cardiovascular risk in South Asians, *Postgrad Med J* 84 (2008) 518–523. <https://doi.org/10.1136/PGMJ.2007.066381>.
- [88] N.H. Anderson, L.C. Sadler, A.W. Stewart, E.M. Fyfe, L.M.E. McCowan, Ethnicity, body mass index and risk of pre-eclampsia in a multiethnic New Zealand population, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 52 (2012) 552–558. <https://doi.org/10.1111/J.1479-828X.2012.01475.X>.
- [89] S. Zhang, K. Cardarelli, R. Shim, J. Ye, K.L. Booker, G. Rust, Racial disparities in economic and clinical outcomes of pregnancy among Medicaid recipients, *Matern Child Health J* 17 (2013) 1518–1525. <https://doi.org/10.1007/S10995-012-1162-0>.

- [90] J. Gong, D.A. Savitz, C.R. Stein, S.M. Engel, Maternal Ethnicity and Preeclampsia in New York City, 1995–2003, *Paediatr Perinat Epidemiol* 26 (2012) 45. <https://doi.org/10.1111/J.1365-3016.2011.01222.X>.
- [91] A. Arechvo, D. Voicu, M.M. Gil, A. Syngelaki, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, Maternal race and pre-eclampsia: Cohort study and systematic review with meta-analysis, *BJOG* 129 (2022) 2082–2093. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17240>.
- [92] A. Bianco, J. Stone, L. Lynch, R. Lapinski, G. Berkowitz, R.L. Berkowitz, Pregnancy outcome at age 40 and older, *Obstetrics and Gynecology* 87 (1996) 917–922. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00045-2](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00045-2).
- [93] L.C.Y. Poon, N.A. Kametas, T. Chelemen, A. Leal, K.H. Nicolaides, Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach, *J Hum Hypertens* 24 (2010) 104–110. <https://doi.org/10.1038/JHH.2009.45>.
- [94] L. Yan, Y. Jin, H. Hang, B. Yan, The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis, *Medicine (United States)* 97 (2018). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012192>.
- [95] P.Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia, F. Bonsante, S. Iacobelli, M. Boukerrou, T.C. Hulsey, The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases, <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786516> 35 (2020) 2450–2456. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786516>.
- [96] A. Conde-Agudelo, J.M. Belizán, Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women, *BJOG* 107 (2000) 75–83. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2000.TB11582.X>.
- [97] A.T. Tita, J.M. Szychowski, K. Boggess, L. Dugoff, B. Sibai, K. Lawrence, B.L. Hughes, J. Bell, K. Aagaard, R.K. Edwards, K. Gibson, D.M. Haas, L. Plante, T. Metz, B. Casey, S. Esplin, S. Longo, M. Hoffman, G.R. Saade, K.K. Hoppe, J. Foroutan, M. Tuuli, M.Y. Owens, H.N. Simhan, H. Frey, T. Rosen, A. Palatnik, S. Baker, P. August, U.M. Reddy, W. Kinzler, E. Su, I. Krishna, N. Nguyen, M.E. Norton, D. Skupski, Y.Y. El-Sayed, D. Ogunyemi, Z.S. Galis, L. Harper, N. Ambalavanan, N.L. Geller, S. Oparil, G.R. Cutter, W.W. Andrews, Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy, *N Engl J Med* 386 (2022) 1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2201295>.
- [98] J.K. Durst, M.G. Tuuli, M.J. Stout, G.A. Macones, A.G. Cahill, Degree of obesity at delivery and risk of preeclampsia with severe features, *Am J Obstet Gynecol* 214 (2016) 651.e1–651.e5. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2015.11.024>.

- [99] A. Syngelaki, F.E. Bredaki, E. Vaikousi, N. Maiz, K.H. Nicolaidis, Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications, *Fetal Diagn Ther* 30 (2011) 250–265. <https://doi.org/10.1159/000328083>.
- [100] P.Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia, F. Bonsante, S. Iacobelli, M. Boukerrou, T.C. Hulsey, Increased BMI has a linear association with late-onset preeclampsia: A population-based study, *PLoS One* 14 (2019). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0223888>.
- [101] M.H. Davenport, S.M. Ruchat, V.J. Poitras, A. Jaramillo Garcia, C.E. Gray, N. Barrowman, R.J. Skow, V.L. Meah, L. Riske, F. Sobierajski, M. James, A.J. Kathol, M. Nuspl, A.A. Marchand, T.S. Nagpal, L.G. Slater, A. Weeks, K.B. Adamo, G.A. Davies, R. Barakat, M.F. Mottola, Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Br J Sports Med* 52 (2018) 1367–1375. <https://doi.org/10.1136/BJSPO RTS-2018-099355>.
- [102] P.R. Garner, M.E. D'Alton, D.K. Dudley, P. Huard, M. Hardie, Preeclampsia in diabetic pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 163 (1990) 505–508. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91184-E](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91184-E).
- [103] Y. Yang, N. Wu, Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors, *Front Cardiovasc Med* 9 (2022) 193. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.831297/BIBTEX>.
- [104] S. Al Khalaf, E. Bodunde, G.M. Maher, É.J. O'Reilly, F.P. McCarthy, M.M. O'Shaughnessy, S.M. O'Neill, A.S. Khashan, Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol* 226 (2022) 656-670.e32. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.10.037>.
- [105] F.J.K. Toloza, A. Derakhshan, T. Männistö, S. Bliddal, P. V. Popova, D.M. Carty, L. Chen, P. Taylor, L. Mosso, E. Oken, E. Suvanto, S. Itoh, R. Kishi, J. Bassols, J. Auvinen, A. López-Bermejo, S.J. Brown, L. Boucai, A. Hisada, J. Yoshinaga, E. Shilova, E.N. Grineva, T.G.M. Vrijkotte, J. Sunyer, A. Jiménez-Zabala, I. Riaño-Galan, M.J. Lopez-Espinosa, L.J. Prokop, N. Singh Ospina, J.P. Brito, R. Rodriguez-Gutierrez, E.K. Alexander, L. Chaker, E.N. Pearce, R.P. Peeters, U. Feldt-Rasmussen, M. Guxens, L. Chatzi, C. Delles, J.E. Roeters van Lennep, V.J.M. Pop, X. Lu, J.P. Walsh, S.M. Nelson, T.I.M. Korevaar, S. Maraka, Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis, *Lancet Diabetes Endocrinol* 10 (2022) 243–252. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9).
- [106] J.M. Alves Junior, W.M. Bernardo, L.S. Ward, D. Villagelin, Effect of Hyperthyroidism Control During Pregnancy on Maternal and Fetal Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front Endocrinol (Lausanne)* 13 (2022). <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.800257>.

- [107] D.R. Shinohara, T.D.S. Santos, H.C. De Carvalho, L.C.B. Lopes, L.S.A. Günther, S.M.A. Aristides, J.J.V. Teixeira, I.G. Demarchi, Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review, *Obstet Gynecol Surv* 73 (2018) 219–230. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000547>.
- [108] M.E.B. Clowse, M. Jamison, E. Myers, A.H. James, A national study of the complications of lupus in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 199 (2008) 127. e1-127.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.012>.
- [109] K. Abou-Nassar, M. Carrier, T. Ramsay, M.A. Rodger, The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis, *Thromb Res* 128 (2011) 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.006>.
- [110] X. Chen, P. Li, M. Liu, H. Zheng, Y. He, M.X. Chen, W. Tang, X. Yue, Y. Huang, L. Zhuang, Z. Wang, M. Zhong, G. Ke, H. Hu, Y. Feng, Y. Chen, Y. Yu, H. Zhou, L. Huang, Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation, *Gut* 69 (2020) 513–522. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2019-319101>.
- [111] A. ris Y. Collier, L.A. Smith, S.A. Karumanchi, Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy, *Hum Immunol* 82 (2021) 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.004>.
- [112] G.A. Dekker, B.M. Sibai, Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts, *Am J Obstet Gynecol* 179 (1998) 1359–1375. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70160-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70160-7).
- [113] R. Skjærven, A.J. Wilcox, R.T. Lie, The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia, *N Engl J Med* 346 (2002) 33–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA011379>.
- [114] A. Keukens, M. Van Wely, C. Van Der Meulen, M.H. Mochtar, Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod* 37 (2022) 586–599. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEAB267>.
- [115] K. Narang, L.M. Szymanski, Multiple Gestations and Hypertensive Disorders of Pregnancy: What Do We Know?, *Curr Hypertens Rep* 23 (2020). <https://doi.org/10.1007/S11906-020-01107-4>.
- [116] J.H. Jhee, S. Lee, Y. Park, S.E. Lee, Y.A. Kim, S.W. Kang, J.Y. Kwon, J.T. Park, Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods, *PLoS One* 14 (2019). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0221202>.
- [117] P. Wadhvani, P.K. Saha, J.K. Kalra, S. Gainer, V. Sundaram, A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset

- preeclampsia, *Obstet Gynecol Sci* 63 (2020) 270–277. <https://doi.org/10.5468/OGS.2020.63.3.270>.
- [118] M.F. Van Oostwaard, J. Langenveld, E. Schuit, D.N.M. Papatsonis, M.A. Brown, R.N. Byaruhanga, S. Bhattacharya, D.M. Campbell, L.C. Chappell, F. Chiaffarino, I. Crippa, F. Facchinetti, S. Ferrazzani, E. Ferrazzi, E.A. Figueiró-Filho, I.P.M. Gaugler-Senden, C. Haavaldsen, J.A. Lykke, A.K. Mbah, V.M. Oliveira, L. Poston, C.W.G. Redman, R. Salim, B. Thilaganathan, P. Vergani, J. Zhang, E.A.P. Steegers, B.W.J. Mol, W. Ganzevoort, Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol* 212 (2015) 624.e1–624.e17. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2015.01.009>.
- [119] S. Bhattacharya, D.J. McLernon, A.J. Lee, S. Bhattacharya, Reproductive outcomes following ectopic pregnancy: register-based retrospective cohort study, *PLoS Med* 9 (2012) 16. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001243>.
- [120] S. Opdahl, A.A. Henningsen, A. Tiitinen, C. Bergh, A. Pinborg, P.R. Romundstad, U.B. Wennerholm, M. Gissler, R. Skjærven, L.B. Romundstad, Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group, *Hum Reprod* 30 (2015) 1724–1731. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEV090>.
- [121] S. Yaghoobpoor, M. Fathi, K. Vakili, Z. Tutunchian, M. Dehghani, A. Bahrami, R. Hajibeygi, S. Eslami, T. Yaghoobpour, M. Hajiesmaeili, Cardiovascular Complications of COVID-19 among Pregnant Women and Their Fetuses: A Systematic Review, *J Clin Med* 11 (2022). <https://doi.org/10.3390/JCM11206194>.
- [122] G. Tossetta, S. Fantone, N. Delli Muti, G. Balercia, A. Ciavattini, S.R. Giannubilo, D. Marzoni, Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review, *J Hypertens* 40 (2022) 1629–1638. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003213>.
- [123] S. Zamudio, High-altitude hypoxia and preeclampsia, *Front Biosci* 12 (2007) 2967. <https://doi.org/10.2741/2286>.
- [124] L.G. Moore, HYPOXIA AND REPRODUCTIVE HEALTH: Reproductive challenges at high altitude: fertility, pregnancy and neonatal well-being, *Reproduction* 161 (2021) F81–F90. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0349>.
- [125] M.A. Nieves-Colón, K.M. Badillo Rivera, K. Sandoval, V. Villanueva Dávalos, L.E. Enriquez Lencinas, J. Mendoza-Revilla, K. Adhikari, R. González-Buenfil, J.W. Chen, E.T. Zhang, A. Sockell, P. Ortiz-Tello, G.M. Hurtado, R. Condori Salas, R. Cebrecos, J.C. Manzaneda Choque, F.P. Manzaneda Choque, G.P. Yábar Pilco, E. Rawls, C. Eng, S. Huntsman, E. Burchard, A. Ruiz-Linares, R. González-José, G. Bedoya, F. Rothhammer, M.C. Bortolini,

- G. Poletti, C. Gallo, C.D. Bustamante, J.C. Baker, C.R. Gignoux, G.L. Wojcik, A. Moreno-Estrada, Clotting factor genes are associated with preeclampsia in high-altitude pregnant women in the Peruvian Andes, *Am J Hum Genet* 109 (2022) 1117–1139. <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2022.04.014>.
- [126] Y. Mandakh, R. Rittner, E. Flanagan, A. Oudin, C. Isaxon, M. Familiari, S.R. Hansson, E. Malmqvist, Maternal Exposure to Ambient Air Pollution and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Scania, Sweden, *Int J Environ Res Public Health* 17 (2020). <https://doi.org/10.3390/IJERPH17051744>.
- [127] E. Bearblock, C.E. Aiken, G.J. Burton, Air pollution and pre-eclampsia; associations and potential mechanisms, *Placenta* 104 (2021) 188–194. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2020.12.009>.
- [128] J.H. Rah, A. Melse-Boonstra, R. Agustina, K.G. van Zutphen, K. Kraemer, The Triple Burden of Malnutrition Among Adolescents in Indonesia, *Food Nutr Bull* 42 (2021) S4–S8. <https://doi.org/10.1177/03795721211007114>.
- [129] M. Endeshaw, F. Ambaw, A. Aragaw, A. Ayalew, Effect of Maternal Nutrition and Dietary Habits on Preeclampsia: A Case-Control Study, *Int J Clin Med* 05 (2014) 1405–1416. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.521179>.
- [130] P.M. Brannon, C.L. Taylor, Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy, *Nutrients* 9 (2017). <https://doi.org/10.3390/NU9121327>.
- [131] R. Sultana, S. Ahmed, N. Sultana, S.F. Karim, Iron Status in Pre-Eclampsia: A Case-Comparison Study, *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry* 5 (2013) 53–55. <https://doi.org/10.3329/bjmb.v5i2.13345>.
- [132] S. Akhter, T. Ali, S. Begum, S. Ferdousi, Micronutrient Deficiency in Severe Preeclampsia, *Journal of Bangladesh Society of Physiologist* 8 (2013) 26–32. <https://doi.org/10.3329/JBSP.V8I1.16644>.
- [133] P. Bahadoran, M. Zendejdel, A. Movahedian, R.H. Zahraee, The relationship between serum zinc level and preeclampsia., *Iran J Nurs Midwifery Res* 15 (2010) 120–4.
- [134] M.A. Anasiru, Pengaturan Gizi Pada Penanganan Preeklampsia, *Health and Nutritions Journal I* (2019) 62–72.
- [135] E. Handayani, Faktor Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Preeklampsia di RSUD Wates Kabupaten Kulon Progo DIY Tahun 2019, *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta* 1 (2019) 1–35.
- [136] S.W. Wen, J. Champagne, R. Rennicks White, D. Coyle, W. Fraser, G. Smith, D. Fergusson, M.C. Walker, Effect of Folic Acid Supplementation in Pregnancy on Preeclampsia: The Folic Acid Clinical Trial Study, *J Pregnancy* 2013 (2013) 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/294312>.
- [137] N.G. Kemse, A.A. Kale, S.R. Joshi, Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10

- and VEGF levels, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 104 (2016) 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.11.003>.
- [138] M.I. Akbar, H. Kinanti, E.E. Ernawati, P. Lestari, Maternal and Perinatal Outcomes of Early-onset and Late-onset Preeclampsia at a Tertiary Center Hospital, *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* 13 (2021) 338–342. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1915>.
- [139] A.C. Palei, F.T. Spradley, J.P. Warrington, E.M. George, J.P. Granger, Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology, *Acta Physiol (Oxf)* 208 (2013) 224–233. <https://doi.org/10.1111/APHA.12106>.
- [140] W. Gyselaers, Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 226 (2022) S988–S1005. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2021.11.022>.
- [141] M.M. Pereira, J. Torrado, C. Sosa, Y. Zócalo, D. Bia, Role of arterial impairment in preeclampsia: should the paradigm shift?, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 320 (2021) H2011–H2030. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.01005.2020>.
- [142] A.C. Sciscione, T. Ivester, M. Largoza, J. Manley, P. Shlossman, G.H.C. Colmorgen, Acute pulmonary edema in pregnancy, *Obstetrics and Gynecology* 101 (2003) 511–515. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02733-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02733-3).
- [143] M.P. Wardhana, E.G. Dachlan, G. Dekker, Pulmonary edema in preeclampsia: an Indonesian case–control study, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 31 (2018) 689–695. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1295442>.
- [144] R.L. Cypher, Pulmonary Edema in Obstetrics: Essential Facts for Critical Care Nurses, *AACN Adv Crit Care* 29 (2018) 327–335. <https://doi.org/10.4037/AACNACC2018958>.
- [145] Z. Armaly, J.E. Jadaon, A. Jabbour, Z.A. Abassi, Preeclampsia: Novel mechanisms and potential therapeutic approaches, *Front Physiol* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973>.
- [146] I.E. Stillman, S.A. Karumanchi, The glomerular injury of preeclampsia, *Journal of the American Society of Nephrology* 18 (2007) 2281–2284. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020255>.
- [147] V.D. Garovic, S.J. Wagner, S.T. Turner, D.W. Rosenthal, W.J. Watson, B.C. Brost, C.H. Rose, L. Gavrilova, P. Craig, K.R. Bailey, J. Achenbach, M. Schiffer, J.P. Grande, Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) 320.e1–320.e7. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2007.02.007>.
- [148] L.A. Magee, K.H. Nicolaides, P. von Dadelszen, Preeclampsia, *N Engl J Med* 386 (2022) 1817–1832. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2109523>.

- [149] I. Mikolasevic, T. Filipec-Kanizaj, I. Jakopcic, I. Majurec, A. Brncic-Fischer, N. Sobocan, I. Hrstic, T. Stimac, D. Stimac, S. Milic, Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue, *Med Sci Monit* 24 (2018) 4080–4090. <https://doi.org/10.12659/MSM.907723>.
- [150] K. Haram, E. Svendsen, U. Abildgaard, The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review, *BMC Pregnancy Childbirth* 9 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>.
- [151] E.C. Miller, S. Vollbracht, Neurology of Preeclampsia and Related Disorders: an Update in Neuro-obstetrics, *Curr Pain Headache Rep* 25 (2021). <https://doi.org/10.1007/S11916-021-00958-Z>.
- [152] E.C. Miller, Preeclampsia and Cerebrovascular Disease, *Hypertension* 74 (2019) 5–13. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513>.
- [153] V. Mahendra, S.L. Clark, M.S. Suresh, Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy, *Pregnancy Hypertens* 23 (2021) 104–111. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2020.10.013>.
- [154] H.D. Kamphof, S. Posthuma, S.J. Gordijn, W. Ganzevoort, Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management, *Maternal-Fetal Medicine* 4 (2022) 186–196. <https://doi.org/10.1097/FM9.000000000000161>.
- [155] A.A. Baschat, K. Hecher, Fetal growth restriction due to placental disease., *Semin Perinatol* 28 (2004) 67–80.
- [156] M. Egbor, T. Ansari, N. Morris, C.J. Green, P.D. Sibbons, Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset preeclampsia with and without fetal growth restriction, *BJOG* 113 (2006) 580–589. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2006.00882.X>.
- [157] R. Shanmugalingam, A. Hennessy, A. Makris, Aspirin in the prevention of preeclampsia: the conundrum of how, who and when, *J Hum Hypertens* 33 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0113-7>.
- [158] L. Loussert, F. Vidal, O. Parant, S.M. Hamdi, C. Vayssiere, P. Guerby, Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction, *Prenat Diagn* 40 (2020) 519–527. <https://doi.org/10.1002/pd.5645>.
- [159] K.M. Mirabito Colafella, R.I. Neuman, W. Visser, A.H.J. Danser, J. Versmissen, Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition?, *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 127 (2020) 132–141. <https://doi.org/10.1111/BCPT.13308>.
- [160] R.G. Sinkey, A.N. Battarbee, N.A. Bello, C.W. Ives, S. Oparil, A.T.N. Tita, Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines, *Curr Hypertens Rep* 22 (2020). <https://doi.org/10.1007/S11906-020-01082-W>.

- [161] A.J. Crandon, D.M. Isherwood, Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia, *Lancet* 1 (1979) 1356. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)91996-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)91996-2).
- [162] M. Beaufils, R. Donsimoni, S. Uzan, J.C. Colau, Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy, *Lancet* 1 (1985) 840–842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92207-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92207-X).
- [163] L.M. Askie, L. Duley, D.J. Henderson-Smart, L.A. Stewart, Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data, *Lancet* 369 (2007) 1791–1798. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60712-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60712-0).
- [164] E. Bujold, S. Roberge, K.H. Nicolaides, Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation, *Prenat Diagn* 34 (2014) 642–648. <https://doi.org/10.1002/PD.4403>.
- [165] S. Roberge, Y. Giguère, P. Villa, K. Nicolaides, M. Vainio, J.C. Forest, P. Von Dadelszen, D. Vaiman, S. Tapp, E. Bujold, Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis, *Am J Perinatol* 29 (2012) 551–556. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1310527>.
- [166] D. Wright, D.L. Rolnik, A. Syngelaki, C. de Paco Matallana, M. Machuca, M. de Alvarado, S. Mastrodima, M.Y. Tan, S. Shearing, N. Persico, J.C. Jani, W. Plasencia, G. Papaioannou, F.S. Molina, L.C. Poon, K.H. Nicolaides, Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit, *Am J Obstet Gynecol* 218 (2018) 612.e1–612.e6. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.02.014>.
- [167] G.J. Hofmeyr, S. Manyame, N. Medley, M.J. Williams, Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev* 9 (2019) CD011192. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011192.PUB3>.
- [168] G.J. Hofmeyr, J.M. Belizán, P. Von Dadelszen, Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary, *BJOG* 121 (2014) 951–957. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12613>.
- [169] G.J. Hofmeyr, A.P. Betrán, M. Singata-Madliki, G. Cormick, S.P. Munjanja, S. Fawcus, S. Mose, D. Hall, A. Ciganda, A.H. Seuc, T.A. Lawrie, E. Bergel, J.M. Roberts, P. von Dadelszen, J.M. Belizán, F. Althabe, D. Sawchuck, M. Vidler, S. Allie, J. Anthony, K. Frank, A. de Greeff, S. Fawcus, J. Hofmeyr, M. Kovane, P. Kovane, T. Lawrie, N. Mshweshwe, V. Mqikela, P. Njikelana, N. Novikova, A. Oyebajo, C. Parker, A. Phuti, E. van Papendorp, X. Williams, T. Dannemann, A. Seuc, L. Magee, F. Donnay, S. Drebit, J. Roberts, B. Guzha, E. Makaza, S. Manyame, S. Munjanja, E. Tahuringana, Prepregnancy and

- early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet* 393 (2019) 330–339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31818-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31818-X).
- [170] M.H. Davenport, S.M. Ruchat, V.J. Poitras, A. Jaramillo Garcia, C.E. Gray, N. Barrowman, R.J. Skow, V.L. Meah, L. Riske, F. Sobierajski, M. James, A.J. Kathol, M. Nuspl, A.A. Marchand, T.S. Nagpal, L.G. Slater, A. Weeks, K.B. Adamo, G.A. Davies, R. Barakat, M.F. Mottola, Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Br J Sports Med* 52 (2018) 1367–1375. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2018-099355>.
- [171] M.F. Mottola, M.H. Davenport, S.M. Ruchat, G.A. Davies, V.J. Poitras, C.E. Gray, A. Jaramillo Garcia, N. Barrowman, K.B. Adamo, M. Duggan, R. Barakat, P. Chilibeck, K. Fleming, M. Forte, J. Korolnek, T. Nagpal, L.G. Slater, D. Stirling, L. Zehr, 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy, *Br J Sports Med* 52 (2018) 1339–1346. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2018-100056>.
- [172] L.A. Magee, P. Von Dadelszen, J. Singer, T. Lee, E. Rey, S. Ross, E. Asztalos, K.E. Murphy, J. Menzies, J. Sanchez, A. Gafni, M. Helewa, E. Hutton, G. Koren, S.K. Lee, A.G. Logan, W. Ganzevoort, R. Welch, J.G. Thornton, J.M. Moutquin, The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study), *Hypertension* 68 (2016) 1153–1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862>.
- [173] K. Sridharan, R.P. Sequeira, Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials, *Br J Clin Pharmacol* 84 (2018) 1906–1916. <https://doi.org/10.1111/BCP.13649>.
- [174] S. Alavifard, R. Chase, G. Janoudi, A. Chaumont, A. Lanes, M. Walker, L. Gaudet, First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis, *Pregnancy Hypertens* 18 (2019) 179–187. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.09.019>.
- [175] K.M. Graham, L. Duley, K. Mahomed, Magnesium sulphate in eclampsia (multiple letters) [3], *Lancet* 351 (1998) 1061–1062. <http://www.thelancet.com/article/S0140673605790310/fulltext> (accessed March 21, 2023).
- [176] Divisi Kedokteran Fetomaternal Departmen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran UNAIR dan RSUD DR. Soetomo - SATGAS PENAKIB JATIM, Buku Panduan Praktis Hipertensi Dalam Kehamilan, 2017.

- [177] A. Beardmore-Gray, P.T. Seed, J. Fleminger, E. Zwertbroek, T. Bernardes, B.W. Mol, C. Battersby, C. Koopmans, K. Broekhuijsen, K. Boers, M.Y. Owens, J. Thornton, M. Green, A.H. Shennan, H. Groen, L.C. Chappell, Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol* 227 (2022) 218-230. e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.034>.
- [178] S.W. Wu, W.Y. Zhang, Effects of Modes and Timings of Delivery on Feto-Maternal Outcomes in Women with Severe Preeclampsia: A Multi-Center Survey in Mainland China, *Int J Gen Med* 14 (2021) 9681. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S335893>.
- [179] E.M. Coviello, S.N. Iqbal, K.L. Grantz, C.C. Huang, H.J. Landy, U.M. Reddy, Early preterm preeclampsia outcomes by intended mode of delivery, *Am J Obstet Gynecol* 220 (2019) 100.e1. <https://doi.org/10.1016/j.AJOG.2018.09.027>.
- [180] M.G. Ross, Eclampsia: Overview, Etiologic and Risk Factors for Preeclampsia/Eclampsia, Multiorgan System Effects, *Emedicine*. Medscape (2022). <https://emedicine.medscape.com/article/253960-overview> (accessed March 22, 2023).
- [181] M. Geary, The HELLP syndrome, *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1997) 887-891. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1997.TB14346.X>.
- [182] P.U. Amelia Rahmah Kartika, Muhammad Ilham Aldika Akbar, Risk factor of severe preeclampsia in Dr. Soetomo Hospital Surabaya in 2015 copy. pdf, *Majalah Obstetri & Ginekologi* 25 (2017) 6-9.
- [183] B.M. Sibai, M.K. Ramadan, I. Usta, M. Salama, B.M. Mercer, S.A. Friedman, Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome), *Am J Obstet Gynecol* 169 (1993) 1000-1006. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-I).
- [184] E.F. Magann, J.N. Martin, Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome, *Clin Obstet Gynecol* 42 (1999) 532-550. <https://doi.org/10.1097/00003081-199909000-00009>.
- [185] B.M. Sibai, Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, *Obstetrics and Gynecology* 103 (2004) 981-991. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2A>.
- [186] J.N. Martin, C.H. Rose, C.M. Briery, Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child, *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 914-934. <https://doi.org/10.1016/j.AJOG.2005.08.044>.

- [187] B.M. Sibai, The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?, *Am J Obstet Gynecol* 162 (1990) 311–316. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90376-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90376-I).
- [188] J.G. AARNOUDSE, H.J. HOUTHOFF, J. WEITS, E. VELLENGA, H.J. HUISJES, A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study, *Br J Obstet Gynaecol* 93 (1986) 145–155. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1986.TB07879.X>.
- [189] S. V. Koenen, A.J.M. Huisjes, J. Dings, Y. Van Der Graaf, G.H.A. Visser, H.W. Bruinse, Is there a diurnal pattern in the clinical symptoms of HELLP syndrome?, *J Matern Fetal Neonatal Med* 19 (2006) 93–99. <https://doi.org/10.1080/14767050500380976>.
- [190] G. Wilke, W. Rath, E. Schutz, V.W. Armstrong, W. Kuhn, Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome, *Int J Gynaecol Obstet* 39 (1992) 29–34. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(92\)90776-F](https://doi.org/10.1016/0020-7292(92)90776-F).
- [191] W. Rath, A. Faridi, J.W. Dudenhausen, HELLP syndrome, *J Perinat Med* 28 (2000) 249–260. <https://doi.org/10.1515/JPM.2000.033>.
- [192] M.F.C.M. Knapen, T.P.J. Mulder, J.G.A. Bisseling, R.H.M.J. Penders, W.H.M. Peters, E.A.P. Steegers, Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: a more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 178 (1998) 161–165. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70645-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70645-3).
- [193] M. Parnas, E. Sheiner, I. Shoham-Vardi, E. Burstein, T. Yermiahu, I. Levi, G. Holcberg, R. Yerushalmi, Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128 (2006) 163–168. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2005.12.031>.
- [194] L. Beilin, C.W.G. Redman, J. Bonnar, Early platelet consumption in pre-eclampsia, *Br Med J* 1 (1978) 467–469. <https://doi.org/10.1136/BMJ.1.6111.467>.
- [195] B.M. Sibai, The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?, *Am J Obstet Gynecol* 162 (1990) 311–316. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90376-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90376-I).
- [196] B.M. Sibai, Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia, *Clin Perinatol* 31 (2004) 835–852. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2004.06.007>.
- [197] J.K. Baxter, L. Weinstein, HELLP syndrome: the state of the art, *Obstet Gynecol Surv* 59 (2004) 838–845. <https://doi.org/10.1097/01.OGX.0000146948.19308.C5>.
- [198] A. Ditisheim, B.M. Sibai, Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma, *Clin Obstet Gynecol* 60 (2017) 190–197. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000253>.

- [199] C. Wicke, P.L. Pereira, E. Neeser, I. Flesch, E.A. Rodegerdts, H.D. Becker, Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options - A unicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.029>.
- [200] F. Audibert, S.A. Friedman, A.Y. Frangieh, B.M. Sibai, Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 175 (1996) 460–464. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70162-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70162-X).
- [201] M.A. Osmanagaoglu, S. Osmanagaoglu, H. Ulusoy, H. Bozkaya, Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital, *Sao Paulo Med J* 124 (2006) 85–89. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802006000200007>.
- [202] W.M. Curtin, L. Weinstein, A review of HELLP syndrome, *J Perinatol* 19 (1999) 138–143. <https://doi.org/10.1038/SJ.JP.7200165>.
- [203] A. Gul, A. Cebeci, H. Aslan, I. Polat, A. Ozdemir, Y. Ceylan, Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome, *Gynecol Obstet Invest* 59 (2005) 113–118. <https://doi.org/10.1159/000082648>.
- [204] A. Vidaeff, J. Espinoza, H. Simhan, C.M. Pettker, ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy, *Obstetrics and Gynecology* 133 (2019) E26–E50. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003020>.
- [205] K.A. Douglas, C.W.G. Redman, Eclampsia in the United Kingdom, *BMJ* 309 (1994) 1395. <https://doi.org/10.1136/BMJ.309.6966.1395>.
- [206] National Institute for Health and Care Excellence, Hypertension in pregnancy: diagnosis and management, NICE Clinical Guidelines (2015) 54. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107>.
- [207] A.E. Cairns, L. Pealing, J.M.N. Duffy, N. Roberts, K.L. Tucker, P. Leeson, L.H. MacKillop, R.J. McManus, Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review, *BMJ Open* 7 (2017). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-018696>.
- [208] A.E. Cairns, K.L. Tucker, P. Leeson, L.H. Mackillop, M. Santos, C. Velardo, D. Salvi, S. Mort, J. Mollison, L. Tarassenko, R.J. McManus, Self-Management of Postnatal Hypertension: The SNAP-HT Trial, *Hypertension* 72 (2018) 425–432. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911>.
- [209] W. Ying, J.M. Catov, P. Ouyang, Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk, *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 7 (2018) 9382. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009382>.
- [210] E. Bonifacio, E.B. Schwartz, H. Jun, C.B. Wessel, J.A. Corbelli, Effect of Lactation on Maternal Hypertension: A Systematic Review, *Breastfeed Med* 13 (2018) 578–588. <https://doi.org/10.1089/BFM.2018.0108>.

- [211] A. Makris, C. Thornton, A. Hennessy, Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia, *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 577–578. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.08.030>.
- [212] O.A. Viteri, J.A. England, M.A. Alrais, K.A. Lash, M.I. Villegas, O.A.A. Balogun, S.P. Chauhan, B.M. Sibai, Association of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Postpartum Hypertension in Women With Preeclampsia With Severe Features, *Obstetrics and Gynecology* 130 (2017) 830–835. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002247>.
- [213] H.B. Anastasio, L.E. Campbell, A. Buermeyer, G. Saccone, S. Moreno, Y. Cruz, V. Berghella, C. Schoen, A. Roman, Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Administration and Postpartum Blood Pressure in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy., *Obstetrics and Gynecology* 132 (2018) 1471–1476. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002979>.
- [214] S.W. Wasden, E.S. Ragsdale, S.T. Chasen, D.W. Skupski, Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy, *Pregnancy Hypertens* 4 (2014) 259–263. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2014.06.001>.
- [215] N.R. Blue, C. Murray-Krezan, S. Drake-Lavelle, D. Weinberg, B.D. Holbrook, V.R. Katukuri, L. Leeman, E.L. Mozurkewich, Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol* 218 (2018) 616.e1–616.e8. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.02.016>.
- [216] P. Vigil-De Gracia, V. Solis, N. Ortega, Ibuprofen versus acetaminophen as a post-partum analgesic for women with severe pre-eclampsia: randomized clinical study, *J Matern Fetal Neonatal Med* 30 (2017) 1279–1282. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1210599>.
- [217] K. Khosla, S. Heimberger, K.M. Nieman, A. Tung, S. Shahul, A.C. Staff, S. Rana, Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension, *Hypertension* 78 (2021) 927–935. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16506/FORMAT/EPUB>.
- [218] J. Tooher, C. Thornton, A. Makris, R. Ogle, A. Korda, A. Hennessy, All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease, *Hypertension* 70 (2017) 798–803. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246>.
- [219] L.H. Theilen, A. Fraser, M.S. Hollingshaus, K.C. Schliep, M.W. Varner, K.R. Smith, M.S. Esplin, All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy, *Obstetrics and Gynecology* 128 (2016) 238–244. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001534>.

- [220] J.W. Rich-Edwards, J.J. Stuart, G. Skurnik, A.T. Roche, E. Tsigas, G.M. Fitzmaurice, L.E. Wilkins-Haug, S.E. Levkoff, E.W. Seely, Randomized Trial to Reduce Cardiovascular Risk in Women with Recent Preeclampsia, *J Womens Health (Larchmt)* 28 (2019) 1493–1504. <https://doi.org/10.1089/JWH.2018.7523>.
- [221] M.A. Brown, L. Roberts, A. Hoffman, A. Henry, G. Mangos, A. O'sullivan, F. Pettit, G. Youssef, L. Xu, G.K. Davis, Recognizing cardiovascular risk after preeclampsia: The P4 study, *J Am Heart Assoc* 9 (2020) 18604. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018604>.
- [222] K. Moe, M. Sugulle, R. Dechend, A.C. Staff, Risk prediction of maternal cardiovascular disease one year after hypertensive pregnancy complications or gestational diabetes mellitus, *Eur J Prev Cardiol* 27 (2020) 1273–1283. <https://doi.org/10.1177/2047487319879791>.
- [223] J.J. Stuart, L.J. Tanz, S.A. Missmer, E.B. Rimm, D. Spiegelman, T.M. James-Todd, J.W. Rich-Edwards, Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development: An Observational Cohort Study, *Ann Intern Med* 169 (2018) 224–232. <https://doi.org/10.7326/M17-2740>.
- [224] S.M. Goffin, J.G.B. Derraik, K.M. Groom, W.S. Cutfield, Maternal preeclampsia and long-term offspring health: Is there a shadow cast?, *Pregnancy Hypertens* 12 (2018) 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.PREGHY.2018.02.003>.
- [225] L.C. Poon, L.A. Magee, S. Verlohren, A. Shennan, P. von Dadelszen, E. Sheiner, E. Hadar, G. Visser, F. Da Silva Costa, A. Kapur, F. McAuliffe, A. Nazareth, M. Tahlak, A.B. Kihara, H. Divakar, H.D. McIntyre, V. Berghella, H. Yang, R. Romero, K.H. Nicolaides, N. Melamed, M. Hod, A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics), *Int J Gynaecol Obstet* 154 Suppl 1 (2021) 3–31. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13763>.
- [226] B. LaMarca, M. Cunningham, D. Cornelius, L. Amaral, Preeclampsia: long-term consequences for vascular health, *Vasc Health Risk Manag* 11 (2015) 403. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S64798>.
- [227] A.M. Hildebrand, M.A. Hladunewich, A.X. Garg, Preeclampsia and the Long-term Risk of Kidney Failure, *American Journal of Kidney Diseases* 69 (2017) 487–488. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.002>.
- [228] L.C. Poon, L. Nguyen-Hoang, G.N. Smith, L. Bergman, P. O'Brien, M. Hod, P. Okong, A. Kapur, C. V. Maxwell, H.D. McIntyre, B. Jacobsson, E. Aljurjia, M.A. Hanson, M.L. Rosser, R.C. Ma, S.L. O'Reilly, L. Regan, S. Adam, V.P.

- Medina, F.M. McAuliffe, Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 160 (2023) 22–34. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14540>.
- [229] S.M. Nelson, I.A. Greer, Hypertensive disorders of pregnancy: preventative-, immediate- and long-term management, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 6 (2006) 541–554. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1586/14737167.6.5.541>.
- [230] Aditiawarman, N.A. Zulhijayanti, E. Ernawati, M.I.A. Akbar, A retrospective cohort study of hypertension, cardiovascular disease, and metabolic syndrome risk in women with history of preterm and term preeclampsia five years after delivery, *Pregnancy Hypertens* 32 (2023) 57–63. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2023.04.003>.
- [231] L. Bellamy, J.P. Casas, A.D. Hingorani, D.J. Williams, Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 335 (2007) 974–977. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39335.385301.BE>.
- [232] S.D. McDonald, A. Malinowski, Q. Zhou, S. Yusuf, P.J. Devereaux, Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses, *Am Heart J* 156 (2008) 918–930. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2008.06.042>.
- [233] L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, J.L. Bezanson, R.J. Dolor, D.M. Lloyd-Jones, L.K. Newby, I.L. Piña, V.L. Roger, L.J. Shaw, D. Zhao, T.M. Beckie, C. Bushnell, J. D’Armiento, P.M. Kris-Etherton, J. Fang, T.G. Ganiats, A.S. Gomes, C.R. Gracia, C.K. Haan, E.A. Jackson, D.R. Judelson, E. Kelepouris, C.J. Lavie, A. Moore, N.A. Nussmeier, E. Ofili, S. Oparil, P. Ouyang, V.W. Pinn, K. Sherif, S.C. Smith, G. Sopko, N. Chandra-Strobos, E.M. Urbina, V. Vaccarino, N.K. Wenger, Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association, *Circulation* 123 (2011) 1243–1262. <https://doi.org/10.1161/CIR.0B013E31820FAAF8>.
- [234] H.L. Brown, J.J. Warner, E. Gianos, M. Gulati, A.J. Hill, L.M. Hollier, S.E. Rosen, M.L. Rosser, N.K. Wenger, Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists, *Circulation* 137 (2018) e843–e852. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000582>.
- [235] H.U. Irgens, L. Reisater, L.M. Irgens, R.T. Lie, J.M. Roberts, Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based

- cohort study, *BMJ* 323 (2001) 1213–1217. <https://doi.org/10.1136/BMJ.323.7323.1213>.
- [236] R. Skjaerven, A.J. Wilcox, K. Klungsøyr, L.M. Irgens, B.E. Vikse, L.J. Vatten, R.T. Lie, Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study, *BMJ* 345 (2012). <https://doi.org/10.1136/BMJ.E7677>.
- [237] R. Kessous, I. Shoham-Vardi, G. Pariente, R. Sergienko, E. Sheiner, Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia, *Heart* 101 (2015) 442–446. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2014-306571>.
- [238] J.A. Lykke, J. Langhoff-Roos, B.M. Sibai, E.F. Funai, E.W. Triche, M.J. Paidas, Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother, *Hypertension* 53 (2009) 944–951. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765>.
- [239] B.E. Vikse, L.M. Irgens, T. Leivestad, R. Skjærven, B.M. Iversen, Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease, *N Engl J Med* 359 (2008) 800–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0706790>.
- [240] O. Beharier, E. Davidson, R. Sergienko, I. Szaingurten-Solodkin, R. Kessous, R. Charach, N.J. Belfair, E. Sheiner, Preeclampsia and Future Risk for Maternal Ophthalmic Complications, *Am J Perinatol* 33 (2016) 703–707. <https://doi.org/10.1055/S-0036-1571321>.
- [241] Y. Veisani, E. Jenabi, A. Delpisheh, S. Khazaei, Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis, *Int J Reprod Biomed* 17 (2019) 1. <https://doi.org/10.18502/IJRM.V17I1.3815>.
- [242] V. Pant, B.K. Yadav, J. Sharma, A cross sectional study to assess the sFlt-1:PlGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia, *BMC Pregnancy Childbirth* 19 (2019) 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12884-019-2399-Z/TABLES/4>.
- [243] C.W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar, A.T.N. Tita, S. Oparil, Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review, *J Am Coll Cardiol* 76 (2020) 1690–1702. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.08.014>.
- [244] M. Hod, V. Berghella, M.E. D'Alton, G.C. Di Renzo, E. Gratacós, V. Fanos, New technologies and perinatal medicine: Prediction and prevention of pregnancy complications, *New Technologies and Perinatal Medicine: Prediction and Prevention of Pregnancy Complications* (2019) 1–265. <https://doi.org/10.1201/9781315201955>.
- [245] S. Verlohren, S.P. Brennecke, A. Galindo, S.A. Karumanchi, L.B. Mirkovic, D. Schlembach, H. Stepan, M. Vatish, H. Zeisler, S. Rana, Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis

- and management of preeclampsia, *Pregnancy Hypertens* 27 (2022) 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.PREGHY.2021.12.003>.
- [246] A. Hamza, C. Gerlinger, J. Radosa, E.F. Solomayer, J. Hagmann, U. Sester, R. Bohle, R. Stroeder, Z. Takacs, G. Meyberg-Solomayer, I. Juhasz-Boess, M. Kasoha, Pilot study: placental biomarker predictive capability (sFlt-1, PlGF and their ratio) of postpartum maternal outcome., *Arch Gynecol Obstet* 299 (2019) 1557–1566. <https://doi.org/10.1007/S00404-019-05128-6>.
- [247] P. Nikuei, M. Rajaei, N. Roozbeh, F. Mohseni, F. Poordarvishi, M. Azad, S. Haidari, Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia, *BMC Pregnancy Childbirth* 20 (2020). <https://doi.org/10.1186/S12884-020-2744-2>.
- [248] C.E. Powe, R.J. Levine, S.A. Karumanchi, B. Israel, Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease *Clinical Features and Epidemiology of Preeclampsia*, 2011.
- [249] S. Kwiatkowski, B. Dołęgowska, E. Kwiatkowska, R. Rzepka, N. Marczuk, B. Loj, W. Mikolajek-Bedner, A. Torbe, Do the physiological aging of the placenta and the changes in angiogenesis marker sFlt-1 and PlGF concentrations predispose patients to late-onset preeclampsia?, *J Matern Fetal Neonatal Med* 32 (2019) 11–20. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369517>.
- [250] M. Shibuya, Involvement of Flt-1 (VEGF receptor-1) in cancer and preeclampsia, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87 (2011) 167–178. <https://doi.org/10.2183/PJAB.87.167>.
- [251] K. Chau, A. Hennessy, A. Makris, Placental growth factor and preeclampsia, *Journal of Human Hypertension* 2017 31:12 31 (2017) 782–786. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61>.
- [252] S. Agrawal, A.S. Cerdeira, C. Redman, M. Vatish, Meta-Analysis and Systematic Review to Assess the Role of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 and Placenta Growth Factor Ratio in Prediction of Preeclampsia: The SaPPPhirE Study, *Hypertension* 71 (2018) 306–316. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182>.
- [253] L. Benschop, S. Schalekamp-Timmermans, Z.A. Broere-Brown, J.E. Roeters Van Lennep, V.W.V. Jaddoe, J.W. Roos-Hesselink, M.K. Ikram, E.A.P. Steegers, J.M. Roberts, R.E. Gandley, Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy, *Circulation* 139 (2019) 1698–1709. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036632>.
- [254] Y. Chen, Novel angiogenic factors for predicting preeclampsia: sFlt-1, PlGF, and soluble endoglin, *Open Clinical Chemistry Journal* 2 (2009) 1–6. <https://doi.org/10.2174/1874241600902010001>.

- [255] V. Tarasevičienė, R. Grybauskienė, R. Mačiulevičienė, sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics, *Medicina (B Aires)* 52 (2016) 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.11.008>.
- [256] S.-Y. Kim, H.-M. Ryu, J.-H. Yang, M.-Y. Kim, J.-Y. Han, J.-O. Kim, J.-H. Chung, S.-Y. Park, M.-H. Lee, D.-J. Kim, Increased sFlt-1 to PlGF Ratio in Women Who Subsequently Develop Preeclampsia, *J Korean Med Sci* 22 (2007) 873. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.5.873>.
- [257] A. De Vivo, G. Baviera, D. Giordano, G. Todarello, F. Corrado, R. D'Anna, Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia, *Acta Obstet Gynecol Scand* 87 (2008) 837–842. <https://doi.org/10.1080/00016340802253759>.
- [258] T. Tomimatsu, K. Mimura, S. Matsuzaki, M. Endo, K. Kumasawa, T. Kimura, Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors, *Int J Mol Sci* 20 (2019). <https://doi.org/10.3390/IJMS20174246>.
- [259] T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo, K. Kumasawa, T. Kimura, Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction, *Hypertens Res* 40 (2017) 305–310. <https://doi.org/10.1038/HR.2016.152>.
- [260] L.C. Poon, L.A. Magee, S. Verlohren, A. Shennan, P. von Dadelszen, E. Sheiner, E. Hadar, G. Visser, F. Da Silva Costa, A. Kapur, F. McAuliffe, A. Nazareth, M. Tahlak, A.B. Kihara, H. Divakar, H.D. McIntyre, V. Berghella, H. Yang, R. Romero, K.H. Nicolaides, N. Melamed, M. Hod, A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics), *Int J Gynaecol Obstet* 154 Suppl 1 (2021) 3–31. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13763>.
- [261] S.A. Karumanchi, Angiogenic factors in preeclampsia: From diagnosis to therapy, *Hypertension* 67 (2016) 1072–1079. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06421>.
- [262] A. Wang, S. Rana, Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis, (2009). <https://doi.org/10.1152/physiol.00043.2008>.
- [263] L. Saleh, S.I.M. Tahitu, A.H.J. Danser, A.H. van den Meiracker, W. Visser, The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies, *Pregnancy Hypertens* 14 (2018) 222–227. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2018.03.014>.

- [264] V. Fabjan-Vodusek, K. Kumer, J. Osredkar, I. Verdenik, K. Gersak, T. Premru-Srsen, Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction, *Hypertens Pregnancy* 38 (2019) 32–40. <https://doi.org/10.1080/10641955.2018.1550579>.
- [265] R.I. Neuman, L. Saleh, K. Verdonk, A.H. Van Den Meiracker, H. Russcher, H.J. Metselaar, W. Visser, A.H.J. Danser, Accurate Prediction of Total PlGF (Placental Growth Factor) From Free PlGF and sFlt-1 (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1): Evidence for Markedly Elevated PlGF Levels in Women With Acute Fatty Liver of Pregnancy, *Hypertension* 78 (2021) 489. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17258>.
- [266] P. Nikuei, K. Malekzadeh, M. Rajaei, A. Nejatizadeh, N. Ghasemi, The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia, 2015.
- [267] A. Dathan-Stumpf, V. Czarnowsky, V. Hein, T. Andraczek, H. Stepan, Real-world data on the clinical use of angiogenic factors in pregnancies with placental dysfunction, *Am J Obstet Gynecol* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.028>.
- [268] S. Verlohren, H. Stepan, R. Dechend, Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia, *Clin Sci* 122 (2012) 43–52. <https://doi.org/10.1042/CS20110097>.
- [269] M.L.E. Hendrix, K.C.M. Palm, S.M.J. Van Kuijk, O. Bekers, M.E.A. Spaanderman, J.A.P. Bons, S. Al-Nasiry, Longitudinal changes in placental biomarkers in women with early versus late placental dysfunction, *Hypertens Pregnancy* 38 (2019) 268–277. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1668948>.
- [270] L.C. Poon, A. Shennan, J.A. Hyett, A. Kapur, E. Hadar, H. Divakar, F. McAuliffe, F. da Silva Costa, P. von Dadelszen, H.D. McIntyre, A.B. Kihara, G.C. Di Renzo, R. Romero, M. D'Alton, V. Berghella, K.H. Nicolaides, M. Hod, Erratum to: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention (*International Journal of Gynecology & Obstetrics*, (2019), 145, S1, (1-33), 10.1002/ijgo.12802), *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 146 (2019) 390–391. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12892>.
- [271] A. Perales, J.L. Delgado, M. de la Calle, J.A. García-Hernández, A.I. Escudero, J.M. Campillos, M.D. Sarabia, B. Laíz, M. Duque, M. Navarro, P. Calmarza, M. Hund, F. V. Álvarez, A. Romero, F. Cabrera, M. Vázquez, F. Moreno, Ó. Vaquerizo, M. Miguel, C. de Paco, M. Pertegal, A. Arteaga, M. Jesús Franco, B. Envid, E. Martín, J.L. Bartha, A. Buño, G. Pérez, S. Roig, R. Gómez, D.

- Hervás, Á.A. de la Cruz, N. López, V. Melero, M. Calero, M. de Ramón, A. Paya, sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain), *Ultrasound Obstet Gynecol* 50 (2017) 373–382. <https://doi.org/10.1002/UOG.17373>.
- [272] J.G. Parchem, C.O. Brock, H.Y. Chen, R. Kalluri, J.R. Barton, B.M. Sibai, Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes, *Obstetrics and Gynecology* 135 (2020) 665–673. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003694>.
- [273] J.R. Barton, D.A. Woelkers, R.B. Newman, C.A. Combs, H.Y. How, K.A. Boggess, J.N. Martin, K. Kupfer, B.M. Sibai, Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 222 (2020) 259.e1-259.e11. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2019.09.003>.
- [274] H. Zeisler, E. Llorba, F. Chantraine, M. Vatish, A.C. Staff, M. Sennström, M. Olovsson, S.P. Brennecke, H. Stepan, D. Allegranza, P. Dilba, M. Schoedl, M. Hund, S. Verlohren, Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia, *New England Journal of Medicine* 374 (2016) 13–22. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1414838/SUPPL_FILE/NEJMOA1414838_DISCLOSURES.PDF.
- [275] E. Sabrià, P. Lequerica-Fernández, P.L. Ganuza, E.E. Ángeles, A.I. Escudero, E. Martínez-Morillo, F. V. Álvarez, Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible?, *Clin Chem Lab Med* 56 (2018) 303–311. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2017-0443/MACHINEREADABLECITATION/RIS>.
- [276] The sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia, <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602338> 374 (2016) 1785–1786. <https://doi.org/10.1056/NEJMC1602338>.
- [277] S. Verlohren, I. Herraiz, O. Lapaire, D. Schlembach, H. Zeisler, P. Calda, J. Sabria, F. Markfeld-Erol, A. Galindo, K. Schoofs, B. Denk, H. Stepan, New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia, *Hypertension* 63 (2014) 346–352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787/-/DC1>.
- [278] A. Leañós-Miranda, A. Graciela Nolasco-Leañós, R. Ismael Carrillo-Juárez, C. José Molina-Pérez, L. Janet Sillas-Pardo, L. Manuel Jiménez-Trejo, I. Isordia-Salas, K. Leticia Ramírez-Valenzuela, Usefulness of the sFlt-1/PlGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) Ratio in Diagnosis or Misdiagnosis in Women with Clinical Diagnosis of Preeclampsia, *Hypertension* 76 (2020) 892–900. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15552>.

- [279] N.S. Karpova, O.P. Dmitrenko, T.S. Budykina, Literature Review: The sFlt1/PIGF Ratio and Preeclampsia Maternal Comorbidities: New Risk Factors to Predict Pre-Eclampsia, *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 6744–6744 (2023) 6744. <https://doi.org/10.3390/IJMS24076744>.
- [280] R. Khatri, B. Jain, S. Mhapankar, S. Kumar, A Study of Doppler Velocimetry in Pre-eclampsia Patients, and their Perinatal Outcome, *Obstetrics and Gynecology Research* 4 (n.d.) 90–100. <http://www.fotunejournals.com/a-study-of-doppler-velocimetry-in-preeclampsia-patients-and-their-perinatal-outcome.html> (accessed September 29, 2023).
- [281] L. Detti, G. Mari, C.C. Cheng, R.O. Bahado-Singh, Fetal Doppler velocimetry, *Obstet Gynecol Clin North Am* 31 (2004) 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2003.12.002>.
- [282] D. Maulik, I. Zalud, Doppler ultrasound in Obstetrics and Gynecology, *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: 2nd Revised and Enlarged Edition* (2005) 1–630. <https://doi.org/10.1007/3-540-28903-8/COVER>.
- [283] O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández, M. Bannasar, J.M. Martínez, B. Puerto, E. Gratacós, Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation, *Ultrasound Obstet Gynecol* 32 (2008) 128–132. <https://doi.org/10.1002/UOG.5315>.
- [284] Arthur C. Fleischer Et Al. - *Fleischer's Sonography in Obstetrics & Gynecology* (2017, McGraw-Hill) | PDF | Medical Ultrasound | Hertz, (n.d.). <https://www.scribd.com/document/561974479/Arthur-C-Fleischer-Et-Al-Fleischer-s-Sonography-in-Obstetrics-Gynecology-2017-McGraw-Hill-Libgen-lc> (accessed September 29, 2023).
- [285] Y. Tian, X. Yang, A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications, *Front Med (Lausanne)* 9 (2022) 813343. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.813343/BIBTEX>.
- [286] A. Bhide, G. Acharya, C.M. Bilardo, C. Brezinka, D. Cafici, E. Hernandez-Andrade, K. Kalache, J. Kingdom, T. Kiserud, W. Lee, C. Lees, K.Y. Leung, G. Malinger, G. Mari, F. Prefumo, W. Sepulveda, B. Trudinger, *ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics*, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (2013) 233–239. <https://doi.org/10.1002/UOG.12371>.
- [287] M.A. Lopez-Mendez, V. Martinez-Gaytan, R. Cortes-Flores, R.M. Ramos-Gonzalez, M.A. Ochoa-Torres, I. Garza-Veloz, M.I. Martinez-Acuña, J.I. Badillo-Almaraz, M.L. Martinez-Fierro, Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia, *BMC Res Notes* 6 (2013). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-477>.

- [288] G. Albaiges, H. Missfelder-Lobos, C. Lees, M. Parra, K.H. Nicolaides, One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation, *Obstetrics and Gynecology* 96 (2000) 559–564. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00946-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00946-7).
- [289] R. Giordano, A. Cacciatore, M. Romano, B. La Rosa, I. Fonti, R. Vigna, Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice, *J Prenat Med* 4 (2010) 59. [/pmc/articles/PMC3279185/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185515/) (accessed September 29, 2023).
- [290] I.A. Abidoye, O.O. Ayoola, B.M. Idowu, A.S. Aderibigbe, O.M. Loto, Uterine artery Doppler velocimetry in hypertensive disorder of pregnancy in Nigeria, *J Ultrason* 17 (2017) 253. <https://doi.org/10.15557/JOU.2017.0037>.
- [291] A.T. Papageorgiou, C.K.H. Yu, S. Cicero, S. Bower, K.H. Nicolaides, Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review, *J Matern Fetal Neonatal Med* 12 (2002) 78–88. <https://doi.org/10.1080/JMF.12.2.78.88>.
- [292] E. Abalos, C. Cuesta, A.L. Grosso, D. Chou, L. Say, Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170 (2013) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>.
- [293] L. Duley, S. Meher, K.E. Hunter, A.L. Seidler, L.M. Askie, Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications, *Cochrane Database Syst Rev* 2019 (2019). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659>. PUB3.
- [294] G.J. Hofmeyr, T.A. Lawrie, Á.N. Atallah, M.R. Torloni, Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems, *Cochrane Database Syst Rev* 10 (2018). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059>. PUB5.
- [295] S. Tong, T.J. Kaitu'u-Lino, R. Hastie, F. Brownfoot, C. Cluver, N. Hannan, Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 226 (2022) S1157–S1170. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014>.
- [296] G.J. Burton, A.W. Woods, E. Jauniaux, J.C.P. Kingdom, Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy, *Placenta* 30 (2009) 473–482. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.009>.
- [297] C.W.G. Redman, D.S. Tannetta, R.A. Dragovic, C. Gardiner, J.H. Southcombe, G.P. Collett, I.L. Sargent, Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia, *Placenta* 33 Suppl (2012). <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.12.006>.
- [298] A.B. Hill, The environment and disease: association or causation? 1965, *J R Soc Med* 108 (2015) 32–37. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.

- [299] S. Rana, S.A. Karumanchi, R.J. Levine, S. Venkatesha, J.A. Rauh-Hain, H. Tamez, R. Thadhani, Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia, *Hypertension* 50 (2007) 137–142. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700>.
- [300] E. Laresgoiti-Servitje, A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia, *J Leukoc Biol* 94 (2013) 247–257. <https://doi.org/10.1189/JLB.1112603>.
- [301] S. Matsubara, I. Sato, Enzyme histochemically detectable NAD(P)H oxidase in human placental trophoblasts: normal, preeclamptic, and fetal growth restriction-complicated pregnancy, *Histochem Cell Biol* 116 (2001) 1–7. <https://doi.org/10.1007/S004180100301>.
- [302] F.C. Brownfoot, S. Tong, N.J. Hannan, N.K. Binder, S.P. Walker, P. Cannon, R. Hastie, K. Onda, T.J. Kaitu’U-Lino, Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia, *Hypertension* 66 (2015) 687–697. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445>.
- [303] K. Onda, S. Tong, S. Beard, N. Binder, M. Muto, S.N. Senadheera, L. Parry, M. Dilworth, L. Renshall, F. Brownfoot, R. Hastie, L. Tuohey, K. Palmer, T. Hirano, M. Ikawa, T. Kaitu’u-Lino, N.J. Hannan, Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction, *Hypertension* 69 (2017) 457–468. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408>.
- [304] B. Pasternak, A. Hviid, Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects, *N Engl J Med* 363 (2010) 2114–2123. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1002689>.
- [305] T. Lai, M. Wu, J. Liu, M. Luo, L. He, X. Wang, B. Wu, S. Ying, Z. Chen, W. Li, H. Shen, Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis, *Pediatrics* 141 (2018). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2017-0889>.
- [306] C.A. Cluver, N.J. Hannan, E. van Papendorp, R. Hiscock, S. Beard, B.W. Mol, G.B. Theron, D.R. Hall, E.H. Decloedt, M. Stander, K.T. Adams, M. Rensburg, P. Schubert, S.P. Walker, S. Tong, Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial, *Am J Obstet Gynecol* 219 (2018) 388.e1-388.e17. <https://doi.org/10.1016/j.AJOG.2018.07.019>.
- [307] F.C. Brownfoot, R. Hastie, N.J. Hannan, P. Cannon, L. Tuohey, L.J. Parry, S. Senadheera, S.E. Illanes, T.J. Kaitu’U-Lino, S. Tong, Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial

- dysfunction, *Am J Obstet Gynecol* 214 (2016) 356.e1-356.e15. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2015.12.019>.
- [308] A. Syngelaki, K.H. Nicolaides, J. Balani, S. Hyer, R. Akolekar, R. Kotecha, A. Pastides, H. Shehata, Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus, *N Engl J Med* 374 (2016) 434–443. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1509819>.
- [309] S.N. Landi, S. Radke, S.M. Engel, K. Boggess, T. Stürmer, A.S. Howe, M.J. Funk, Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes, *JAMA Pediatr* 173 (2019) 160–168. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2018.4214>.
- [310] L.A. Barbour, C. Scifres, A.M. Valent, J.E. Friedman, T.A. Buchanan, D. Coustan, K. Aagaard, K.L. Thornburg, P.M. Catalano, H.L. Galan, W.W. Hay, A.E. Frias, K. Shankar, R.A. Simmons, R.G. Moses, D.A. Sacks, M.R. Loeken, A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 219 (2018) 367.e1. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.06.013>.
- [311] F.C. Brownfoot, N.J. Hannan, P. Cannon, V. Nguyen, R. Hastie, L.J. Parry, S. Senadheera, L. Tuohey, S. Tong, T.J. Kaitu'u-Lino, Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction, *EBioMedicine* 41 (2019) 636–648. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.02.013>.
- [312] S. Tong, T.J. Kaitu'u-Lino, R. Hastie, F. Brownfoot, C. Cluver, N. Hannan, Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.014>.
- [313] J. Huai, Z. Yang, Y.-H. Yi, G.-J. Wang, Different Effects of Pravastatin on Preeclampsia-like Symptoms in Different Mouse Models, *Chin Med J (Engl)* 131 (2018) 461–470. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.225058>.
- [314] G. Girardi, Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies, *J Reprod Immunol* 124 (2017) 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.009>.
- [315] M.M. Costantine, K. Cleary, Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women., *Obstetrics and Gynecology* 121 (2013) 349–53. <https://doi.org/http://10.1097/AOG.0b013e31827d8ad5>.
- [316] E. Lefkou, A. Mamopoulos, T. Dagklis, C. Vosnakis, D. Rousso, G. Girardi, Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy, *Journal of Clinical Investigation* 126 (2016) 2933–2940. <https://doi.org/10.1172/JCI86957>.

- [317] M.M. Costantine, K. Cleary, M.F. Hebert, M.S. Ahmed, L.M. Brown, Z. Ren, T.R. Easterling, D.M. Haas, L.S. Haneline, S.N. Caritis, R. Venkataramanan, H. West, M. D'Alton, G. Hankins, Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: A pilot randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol* 214 (2016) 720.e1-720.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.038>.
- [318] J. Zarek, G. Koren, The Fetal Safety of Statins : A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 36 (2014) 506–509. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30565-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30565-X).
- [319] M.I. Aldika Akbar, M.A. Aziz, D.S. Riu, E. Wawengkang, E. Ernawati, M.A. Bachnas, S. Sulistyowati, E.G. Dachlan, J.C. Mose, G. Dekker, INOVASIA Study: A Multicenter Randomized Clinical Trial of Pravastatin to Prevent Preeclampsia in High Risk Patients, *Am J Perinatol* 0 (2022). <https://doi.org/10.1055/a-1798-1925>.
- [320] S.R. Hobson, S. Gurusinge, R. Lim, N.O. Alers, S.L. Miller, J.C. Kingdom, E.M. Wallace, Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia, *J Pineal Res* 65 (2018). <https://doi.org/10.1111/JPI.12508>.
- [321] Y. Yang, P. Xu, F. Zhu, J. Liao, Y. Wu, M. Hu, H. Fu, J. Qiao, L. Lin, B. Huang, H. Jin, X. Liu, Y. Zheng, L. Wen, R. Saffery, M.D. Kilby, J. Yan, L.C. Kenny, H. Qi, C. Tong, P.N. Baker, The Potent Antioxidant MitoQ Protects Against Preeclampsia During Late Gestation but Increases the Risk of Preeclampsia When Administered in Early Pregnancy, *Antioxid Redox Signal* 34 (2021) 118–136. <https://doi.org/10.1089/ARS.2019.7891>.
- [322] N.J. Hannan, F.C. Brownfoot, P. Cannon, M. Deo, S. Beard, T. V. Nguyen, K.R. Palmer, S. Tong, T.J. Kaitu'U-Lino, Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction – implications as a preeclampsia treatment, *Sci Rep* 7 (2017). <https://doi.org/10.1038/S41598-017-01993-W>.
- [323] A. de S. da Silva, D.V.Q. Nunes, L.C. dos R.M. de Carvalho, I.B. Santos, M.P. de Menezes, G.F. de Bem, C.A. da Costa, R.S. de Moura, A.C. Resende, D.T. Ognibene, Açaí (*Euterpe oleracea* Mart) seed extract protects against maternal vascular dysfunction, hypertension, and fetal growth restriction in experimental preeclampsia, *Hypertens Pregnancy* 39 (2020) 211–219. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1754850>.
- [324] A.G. Cox, S. Gurusinge, R. Abd Rahman, B. Leaw, S.T. Chan, J.C. Mockler, P. Murthi, S.A. Marshall, R. Lim, E.M. Wallace, Sulforaphane improves endothelial function and reduces placental oxidative stress in vitro, *Pregnancy Hypertens* 16 (2019) 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2019.02.002>.

- [325] S.W. Wen, R.R. White, N. Rybak, L.M. Gaudet, S. Robson, W. Hague, D. Simms-Stewart, G. Carroli, G. Smith, W.D. Fraser, G. Wells, S.T. Davidge, J. Kingdom, D. Coyle, D. Fergusson, D.J. Corsi, J. Champagne, E. Sabri, T. Ramsay, B.W.J. Mol, M.A. Oudijk, M.C. Walker, Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial, *BMJ* 362 (2018). <https://doi.org/10.1136/BMJ.K3478>.
- [326] F. Li, T. Fushima, G. Oyanagi, H.W.D. Townley-Tilson, E. Sato, H. Nakada, Y. Oe, J.R. Hagaman, J. Wilder, M. Li, A. Sekimoto, D. Saigusa, H. Sato, S. Ito, J.C. Jennette, N. Maeda, S.A. Karumanchi, O. Smithies, N. Takahashi, Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 113 (2016) 13450–13455. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1614947113>.
- [327] A. Trapani, L.F. Gonçalves, T.F. Trapani, S. Vieira, M. Pires, M.M.D.S. Pires, Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial, *Obstetrics and Gynecology* 128 (2016) 253–259. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001518>.
- [328] N. Hawkes, Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths, *BMJ* 362 (2018) k3247. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K3247>.
- [329] F. Vadillo-Ortega, O. Perichart-Perera, S. Espino, M.A. Avila-Vergara, I. Ibarra, R. Ahued, M. Godines, S. Parry, G. Macones, M. Yanow, E. Yanow, J.F. Strauss, Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial, *BMJ* 342 (2011). <https://doi.org/10.1136/BMJ.D2901>.
- [330] E.E. Camarena Pulido, L. García Benavides, J.G. Panduro Barón, S. Pascoe Gonzalez, A.J. Madrigal Saray, F.E. García Padilla, S.E. Totsuka Sutto, Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial, *Hypertens Pregnancy* 35 (2016) 217–225. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1137586>.
- [331] G.O. Oludare, H.D. Jinadu, O.O. Aro, L-arginine attenuates blood pressure and reverses the suppression of angiogenic risk factors in a rat model of preeclampsia, *Pathophysiology* 25 (2018) 389–395. <https://doi.org/10.1016/J.PATHOPHYS.2018.08.001>.
- [332] T.R. Everett, I.B. Wilkinson, A.A. Mahendru, C.M. McEniery, S.F. Garner, A.H. Goodall, C.C. Lees, S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset pre-eclampsia, *Br J Clin Pharmacol* 78 (2014) 660. <https://doi.org/10.1111/BCP.12379>.

- [333] G. Ponmozhi, A. Keepanasseril, J. Mathaiyan, K. Manikandan, Nitric Oxide in the Prevention of Pre-eclampsia (NOPE): A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy of Isosorbide Mononitrate in the Prevention of Pre-eclampsia in High-Risk Women, *J Obstet Gynaecol India* 69 (2019) 103–110. <https://doi.org/10.1007/S13224-018-1100-1>.
- [334] S.A. Marshall, C.H. Leo, J.E. Girling, M. Tare, S. Beard, N.J. Hannan, L.J. Parry, Relaxin treatment reduces angiotensin II-induced vasoconstriction in pregnancy and protects against endothelial dysfunction†, *Biol Reprod* 96 (2017) 895–906. <https://doi.org/10.1093/BIOLRE/IOX023>.

PREEKLAMSI

Tinjauan Komprehensif untuk Praktisi Medis



Airlangga
University
Press

