

Patofisiologi Serebrovaskuler dan Implikasi Anestesi pada Preeklampsia/Eklampsia

Rafidya Indah Septica, Yusmein Uyun, Bambang Suryono S

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada –Rumah Sakit Dr Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Preeklampsia adalah kelainan multisistem unik pada ibu hamil. Preeklampsia terjadi pada sekitar 3-8% kehamilan, dengan angka mortalitas akibat gangguan serebrovaskuler yang cukup tinggi (67%). Adanya 2 protein antiangiogenik yang diproduksi berlebihan oleh plasenta yang memberi akses masuk ke sirkulasi maternal merupakan molekul yang bertanggung jawab terhadap munculnya preeklampsia, yaitu *soluble Fms-like tyrosine kinase*, yang merupakan inhibitor endogen *vascular endothelial growth factor* dan *placental growth factor*, dan endoglin terlarut (sEng). Faktor-faktor tersebut menyebabkan disfungsi endotel sistemik yang berefek terutama ke hati, otak, dan ginjal. Disfungsi endotel pada otak diasumsikan berperan melalui 2 teori, yaitu sebagai respon terhadap hipertensi berat akut, sehingga regulasi berlebihan serebrovaskuler memicu terjadinya vasospasme; dihipotesakan aliran darah otak (ADO) hilang akibat iskemia, edema sitotoksik, infark dan terjadinya peningkatan mendadak tekanan darah sistemik melebihi kapasitas autoregulasi serebrovaskuler normal, sehingga terjadi kerusakan tekanan ujung kapiler yang menyebabkan kenaikan tekanan hidrostatis, hiperperfusi, ekstrasvasasi plasma dan sel darah merah melalui *endothelial tight junctions* yang terbuka mengakibatkan akumulasi edema vasogenik. Walaupun demikian perubahan serebrovaskuler tidak selalu menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Dengan bantuan teknologi yang lebih baik dan canggih, abnormalitas serebrovaskuler yang dipicu oleh preeklampsia-eklampsia, juga efek hipertensi pada perfusi serebral dapat dijelaskan dengan lebih baik. Pertimbangan khusus pemilihan teknik anestesi pada preeklampsia dimulai dengan persiapan preoperatif berupa penilaian preanestesi, pemilihan manajemen anestesi, teknik induksi pada anestesi umum, dan interaksi antara MgSO₄ dan pelumpuh otot nondepolarisasi. Teknik anestesi sesuai kaidah neuroanestesi adalah teknik terpilih pada preeklampsia/eklampsia dengan kenaikan tekanan intrakranial

Kata kunci: preeklampsia, patofisiologi serebrovaskuler, manajemen anestesi

JNI 2015; 4 (2): 134–48

Cerebrovascular Pathophysiology and Anesthetic Implication in Preeclampsia/Eclampsia

Abstract

Preeclampsia is a unique multisystem disorder in pregnant women. Preeclampsia affecting 3-8% of pregnancies, with high maternal mortality related to cerebrovascular accident (67%). The over produced two antiangiogenic proteins by placenta that gain access to the maternal circulation have become the main molecules responsible for phenotype of preeclampsia; which are soluble Fms-like tyrosine kinase, endogenous inhibitor of vascular endothelial growth factor and placental growth factor, and soluble endoglin (sEng). All these factors cause systemic endothelial dysfunction, mostly affected liver, brain, and kidney. Endothelial cell dysfunction may play role in two theories: as respon to acute severe hypertension thus cerebrovascular overregulation leads to vasospasm; as hypothesized, the diminished cerebral blood flow (CBF) resulted in ischaemia, cytotoxic edema, and infarct and a sudden elevation in systemic blood pressure exceeded the normal cerebrovascular autoregulatory capacity, and lead to disruption of the end-capillary pressure which causes increased hydrostatic pressure, hyperperfusion, and extravasation of plasma as well as red cells through disruption of the endothelial tight junctions leading to the accumulation of vasogenic edema. Nevertheless, cerebrovascular changes not always increase intracranial pressure. With the new and better technologies, the abnormal cerebrovascular related to preeclampsia-eclampsia, and hypertension effect on cerebral perfusion can be more clearly explained. Special consideration for anesthesia technique in preeclampsia should be begin with preoperative preparation as pre-anesthesia assesment, choosing the anesthesia technique, induction technique and consideration of MgSO₄ and nondepolarising muscle relaxant interaction when using general anesthesia. If intracranial pressure increased, neuroanesthesia technique is recommended. In preeclampsia/eclampsia cases.

Key words: preeclampsia, cerebrovascular pathophysiology, anesthetic management

JNI 2015; 4 (2): 134–48*

I. Pendahuluan

Sindrom klinik preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi dan proteinuria yang muncul setelah kehamilan 20 minggu. Edema tidak lagi dimasukkan dalam kriteria diagnosa, karena rendahnya spesifisitas.^{1,2} Edema banyak terjadi pada wanita hamil yang sehat.¹ Preeklampsia terjadi pada sekitar 3–8% kehamilan.² Selama tahun 2003–2005 *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* (CEMACH) melaporkan, 18 kematian akibat preeklampsia dan eklampsia; 67% akibat gangguan serebrovaskuler (10 perdarahan intrakranial, ICH; dan 2 infark serebral).¹ Preeklampsia adalah penyakit multisistem unik pada ibu hamil. Walaupun penelitian berlanjut, pemahaman tentang etiologinya tetap belum jelas. Adanya 2 protein antiangiogenik yang diproduksi berlebihan oleh plasenta yang memberi akses masuk ke sirkulasi maternal merupakan molekul yang bertanggung jawab terhadap munculnya preeklampsia. *Soluble Fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1), *inhibitor endogen vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF) dan endoglin terlarut (sEng), co-reseptor yang mengubah *growth factor* beta diketahui meningkat pada serum ibu preeklampsia. Pada penelitian, injeksi mediator-mediator tersebut pada tikus, menyebabkan disfungsi endotel sistemik yang mirip dengan preeklampsia, termasuk hipertensi berat, proteinuria, endoteliosis glomerular, dan sindroma HELLP.³ Progresivitas disfungsi endotel sistemik pada ibu berefek terutama pada hati, otak, dan ginjal.² Otak mempunyai peran sentral pada sindrom preeklampsia-eklampsia. Penelitian neuroanatomi semakin baik dan canggih dengan ditemukannya teknologi *computed tomography* (CT), Doppler, dan *magnetic resonance imaging*. Dengan bantuan teknologi tersebut abnormalitas serebrovaskuler yang dipicu preeklampsia-eklampsia, juga efek hipertensi pada perfusi serebral dapat digambarkan dengan lebih baik.⁴

II. Neuroanatomi pada Eklampsia

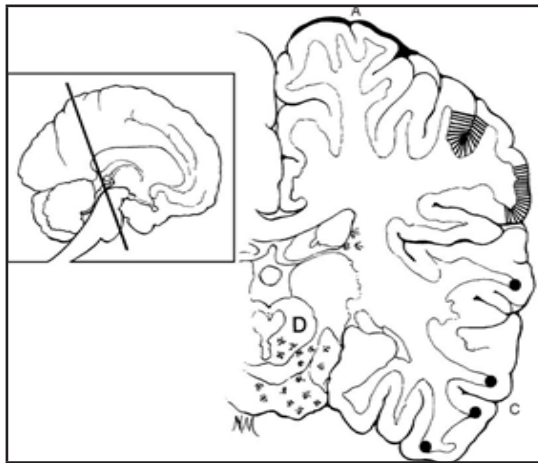
Mayoritas kematian akibat eklampsia adalah edema pulmonum sedangkan lesi pada otak merupakan ko-insiden.⁴ Perdarahan intraserebral

lebih dari 60%, hanya menyebabkan kematian pada 50% pasien eklampsia. Lesi utama lain yang ditemukan saat otopsi adalah petekia kortikal dan subkortikal seperti tampak pada gambar 1. Gambaran histologinya terdiri dari sejumlah perdarahan kecil diameter 0,3–1,0 mm membentuk garis-garis radial 2–4 cm di korteks. Banyak muncul di permukaan gyrus, terbanyak pada lobus oksipital, paling sedikit pada lobus temporal. Lesi lain yang tampak, edema subkortikal, area multipel nonperdarahan, area perdarahan pada substansia alba, perdarahan pada basal ganglia atau pons, sering dengan ruptur yang meluas ke ventrikel. Beberapa kasus menunjukkan infark kecil kortikal, bervariasi dengan diameter 0,3 sampai 1,0 mm dan kadang-kadang menyatu. Lesi vaskuler klasik yang tampak secara mikroskopis adalah nekrosis fibrinoid dinding arteri dan mikroinfark perivaskuler dan perdarahan perivaskuler.⁴

Lesi serebral dengan patogenesis eklampsia

Kehamilan memicu perubahan pada sistem kardiovaskuler, sedangkan autoregulasi otak tetap terjaga. Walaupun demikian, perubahan hemodinamik serebrovaskuler yang dipicu oleh kehamilan belum banyak diteliti, sehingga patogenesis manifestasi serebral pada preeklampsia juga belum jelas. Beberapa dekade terakhir, temuan patologis dan neuroimaging menuju pada 2 teori umum yang menjelaskan abnormalitas serebral yang berkaitan dengan eklampsia. Yang terpenting adalah disfungsi sel endotel pada sindrom preeklampsia berperan dalam 2 teori, yaitu:

1. Disfungsi sel endotel sebagai respon terhadap hipertensi berat akut, sehingga regulasi berlebihan serebrovaskuler memicu terjadinya vasospasme. Asumsi ini didasari oleh tampilan angiografi difus atau segmental multifokal sempit diduga vasospasme pada serebrovaskuler wanita hamil dengan preeklampsia berat dan eklampsia. Dari sudut ini, hilangnya aliran darah otak (ADO) dihipotesiskan akibat iskemia, edema sitotoksik, dan bahkan infark jaringan otak.^{4,5}
2. Peningkatan mendadak tekanan darah sistemik melebihi kapasitas autoregulasi serebrovaskuler normal. Timbul daerah



Gambar 1. Lokasi perdarahan serebral dan petekie pada wanita dengan eklampsia: (A) perdarahan pia-arakhnoid; (B) petekie kortikal; (C) petekie subkortikal; (D) focal softening atau petekie di midbrain atau substansia alba

vasodilatasi terpaksa dan vasokonstriksi, terutama pada zona perbatasan arteri. Pada tingkat kapiler, kerusakan tekanan kapiler akhir (*end-capillary pressure*) menyebabkan kenaikan tekanan hidrostatik, hiperperfusi, dan ekstrasvasi plasma dan sel darah merah melalui *endothelial tight junctions* yang terbuka, sehingga terjadi akumulasi edema vasogenik.

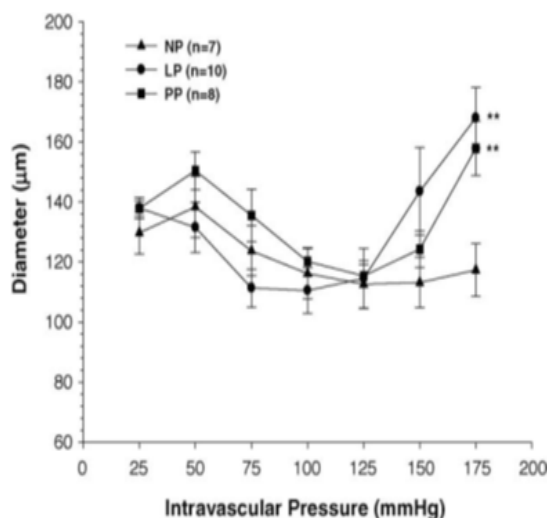
Kejang eklamptik diasumsikan sebagai akibat vasospasme serebral dan iskemia.^{1,5} Penelitian dengan CT-scan pada 43 wanita hamil dengan eklampsia menemukan edema terjadi pada 27 pasien, dan beratnya edema dihubungkan dengan lamanya kejang-kejang intermiten. Pada 5 pasien menunjukkan adanya kenaikan sekilas tekanan intrakranial dan perdarahan intrakranial yang bisa fatal ditemukan pada 4 pasien.

Penelitian lain dengan CT-scan, MRI, dan angiografi serebral menyokong konsep vasospasme daripada edema menyeluruh.¹ Kejang melepaskan neurotransmitter eksitatori berlebihan (terutama glutamat), depolarisasi masif jaringan neuron, dan *burst* aksi potensial. Bukti klinis dan penelitian menduga bahwa kejang yang lama akan menyebabkan cedera otak yang signifikan dan kemudian berlanjut menjadi disfungsi otak.^{4,6}

Kejang juga akan merusak sawar darah otak dan aliran darah otak yang berlebihan dan tidak terkontrol. Aktivasi reseptor glutamat pada otot polos vasa dan endotel dapat menyebabkan vasodilatasi serebral yang poten, kegagalan autoregulasi, dan hilangnya resistensi serebrovaskuler (CVR).⁴ Efek kejang mirip yang terjadi pada ensefalopati hipertensi.^{4,6} Adanya *sindrom Haemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets* (HELLP) dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) meningkatkan risiko terjadinya komplikasi perdarahan serebral.¹ Dengan demikian, adanya vasospasme serebral, edema, perdarahan, dan ensefalopati hipertensif berpengaruh pada patogenesis kejang eklamptik.⁵

Autoregulasi cerebral

Autoregulasi adalah proses regulasi agar aliran darah otak (ADO) relatif konstan terhadap gangguan tekanan perfusi serebral (*cerebral perfusion pressure*, CPP). Ketika CPP turun, CVR turun akibat vasodilatasi miogenik arteri pial dan arteriolae, sehingga menaikkan perfusi. Sebagai alternatif, bila CPP naik, autoregulasi akan menaikkan CVR dengan vasokonstriksi, sehingga ADO relatif konstan. Dengan demikian, autoregulasi adalah mekanisme protektif fisiologis yang mencegah iskemia otak selama tekanan turun dan mencegah kerusakan kapiler dan edema selama tekanan naik. Pada orang dewasa yang normotensif, ADO dipertahankan sekitar 50 ml/100gram jaringan otak/menit, akan memberikan CPP dalam batas 60–160 mmHg. Di atas dan di bawah batas tersebut, autoregulasi akan hilang dan ADO menjadi tergantung langsung dari tekanan arteri rerata (*mean arterial pressure/MAP*).⁴ Cedera otak yang signifikan terjadi bila mekanisme autoregulasi hilang. Misalnya saat hipertensi akut dengan MAP di atas batas autoregulasi, kira-kira 160 mmHg pada orang sehat, vasokonstriksi miogenik otot polos vasa terjadi akibat tekanan intravaskuler berlebih dan dilatasi terpaksa vasa-vasa serebral. Hilangnya tonus miogenik selama dilatasi paksa akan menurunkan CVR dan menaikkan ADO, menghasilkan hiperperfusi, rusaknya sawar darah otak, dan pembentukan edema.⁴



Gambar 2. Grafik Tekanan Darah vs Diameter Arteri Serebral pada Hewan tidak Hamil (NP, segitiga hitam), Hamil tua (LP, bulat hitam), dan Postpartum (PP, kotak hitam)

Hubungan antara autoregulasi, ADO dan kerusakan sawar darah otak telah banyak diteliti. Korelasi positif antara hilangnya autoregulasi, peningkatan perfusi, dan permeabilitas sawar darah otak yang mengarah pada edema serebral. Adanya mekanisme peningkatan resistensi, seperti stimulasi saraf simpatis atau remodeling arteriolae selama hipertensi kronis, melemahkan peningkatan ADO saat hipertensi akut dan memproteksi sawar darah otak. Umumnya ketika ADO dibandingkan antara area yang mengalami ekstrasvasi albumin maupun yang tidak, area dengan peningkatan permeabilitas mempunyai aliran darah yang terbanyak, mengindikasikan hilangnya autoregulasi dan penurunan CVR. Temuan ini mendukung pemikiran penurunan resistensi dan hiperperfusi saat hipertensi akut menyebabkan rusaknya sawar darah otak, sedangkan peningkatan resistensi merupakan proteksi mikrosirkulasi. Dengan demikian, penurunan CVR akibat hiperperfusi selama hipertensi akut dipertimbangkan sebagai penyebab utama edema selama ensefalopati hipertensif dan eklampsia.⁴ Laporan eksperimental tentang hipertensi berat yang dibuat dengan infus agen vasogenik, arteriolae membentuk pola konstriksi dan dilatasi, memunculkan gambaran yang disebut *sausage string*. Pola pembuluh darah ini muncul di mana-mana, termasuk di otak.

Pada sirkulasi serebral, perkembangan *sausage string* sejalan dengan perkembangan kerusakan vaskuler, spesifik pada regio dilatasi (gagal mempertahankan vasokonstriksi miogenik), mengakibatkan hipermeabilitas endotelial dan ekstrasvasi makromolekul. Selain modulasi tonus vaskuler, aspek unik endotel serebrovaskuler adalah fungsinya sebagai sawar darah otak. Area yang dipasok oleh sirkulasi posterior paling rapuh merusak sawar darah otak dan gagal mempertahankan mekanisme autoregulasi, mungkin akibat sedikitnya inervasi simpatis yang dapat memaksa terjadinya dilatasi.

Pemahaman pengaruh kehamilan dan pemahaman preeklampsia berpengaruh pada sirkulasi posterior menjadi penting bila mempertimbangkan simptom-simptom yang sering menyertai eklampsia: skotomata, diploia, gangguan visual, dan berbagai derajat kebutaan.⁴ Kebutuhan kortikal pada preeklampsia-eklampsia disebabkan oleh mikroinfark dan perdarahan mikro dengan edema di substansia grisea oksipital. Adanya *flash* atau kejadian kilatan cahaya pada preeklampsia berat merupakan tanda terjadinya lesi kecil. Lesi-lesi ini menyebabkan kebutaan kortikal. Pupil tetap bereaksi terhadap cahaya (refleks otak tengah), tetapi kemampuan berkedip hilang. Bila lesi menjadi komplis, nistagmus optokinetik tidak ada dan pasien abai terhadap kebutaannya (simptom Anton). Dengan demikian *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) dengan kebutaan kortikal sebagai ciri klinis utamanya, mempunyai kemiripan klinis yang signifikan dengan kejang eklamptik, karena secara patologi lebih kurang identik.⁹ Adanya papiledema jelas merupakan edema serebri.⁹

Autoregulasi Aliran Darah Otak pada Kehamilan
 Nilai tekanan darah autoregulasi serebrovaskuler pada kehamilan tidak diketahui, dan sebaliknya nilai autoregulasi tersebut rusak. Kejadian eklampsia dengan hipertensi ringan tidak dapat membuat hipotesa nilai atas autoregulasi serebral turun pada sindrom preeklampsia, karena bukti yang ada terlalu sedikit.⁴ Efek kehamilan pada hemodinamik serebral dan autoregulasi ADO menjadi perhatian utama karena gangguan autoregulasi serebral dianggap kontributor utama

pada perkembangan eklampsia.^{4,7} Walaupun harus dipertimbangkan efek kejang serupa dengan hipertensi akut dan akan memunculkan efek yang sama pada hemodinamik serebral, termasuk hilangnya CVR, hiperperfusi, dan rusaknya sawar darah otak, penyebab dan efek kejang akan sulit dilihat. Kebanyakan ibu hamil dengan eklampsia, kejadiannya seperti itu, walaupun tekanan darahnya lebih rendah daripada yang terjadi pada ensefalopati hipertensif. Temuan ini mengasumsikan bahwa kurva autoregulasi ADO bergeser turun selama kehamilan. Penelitian pada tikus teranestesi menunjukkan: ketika kurva autoregulasi dibandingkan antara tikus tidak hamil dan tikus hamil tua, tidak terdapat perbedaan tekanan yang merusak sawar darah otak. Bagaimanapun hanya hewan hamil menunjukkan edema akibat hipertensi akut dan rusaknya autoregulasi, mengasumsikan endotel lebih rentan terhadap edema hidrostatik selama kehamilan. Penelitian lebih lanjut menunjukkan pada hamil tua terjadi penurunan bermakna CVR dengan peningkatan ADO lebih besar dibandingkan dengan hewan yang tidak hamil saat tekanan darah dinaikkan mendadak. Pada hewan-hewan ini, kehamilan dihubungkan dengan penurunan CVR sebesar 40% dibandingkan dengan hewan yang tidak hamil pada perubahan tekanan darah yang sama. Karena peningkatan CVR untuk menaikkan tekanan perfusi serebral merupakan mekanisme protektif otak yang mencegah transmisi tekanan hidrostatik yang membahayakan mikrosirkulasi, berkurangnya CVR selama kehamilan sebagai respon terhadap hipertensi akut dapat memunculkan kerusakan sawar darah otak dan edema vasogenik, mirip yang terjadi selama eklampsia.

Mekanisme kehamilan menurunkan CVR selama hipertensi akut masih belum jelas, tetapi mungkin berhubungan dengan perubahan struktural yang mempengaruhi diameter arteri dan arteriolae. Resistensi dan regulasi aliran darah secara prinsip ditentukan oleh kaliber pembuluh darah. Kemampuan miogenik otot polos serebrovaskuler penting untuk membuat CVR yang sesuai, yang memproteksi arteriolae dan kapiler terhadap perubahan tekanan perfusi dan untuk mempertahankan perfusi jaringan ketika tekanan darah turun. Sirkulasi serebral

merupakan jaringan vaskuler unik yang dalam jumlah besar vasa-vasa pial ekstrakranial dan intrakranial berkontribusi kira-kira 50% terhadap CVR total. Penelitian pada isolat arteri serebral pada hewan tidak hamil, hamil tua, dan postpartum menunjukkan bahwa dilatasi paksa terjadi pada tekanan darah yang lebih rendah selama kehamilan dan postpartum. Kemungkinan ini merupakan mekanisme yang menyebabkan penurunan CVR selama naiknya tekanan darah.

Grafik berikut (gambar 2) menunjukkan perubahan tekanan darah dibanding diameter kurva arteri-arteri serebral posterior pada nonhamil (NP, segitiga), hamil tua (P, bulat), dan postpartum (PP, kotak). Arteri semua grup mengalami vasokonstriksi sebagai respon terhadap kenaikan tekanan (tekanan 50–125 mmHg), menunjukkan reaktivitas miogenik. Arteri pada hamil tua dan postpartum mengalami dilatasi paksa pada tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan dengan hewan tidak hamil; ditunjukkan dengan peningkatan diameter sebagai respon peningkatan tekanan. Peningkatan diameter dengan dilatasi paksa merupakan kejadian primer pada perkembangan edema otak hidrostatik bila CVR turun.

Penelitian terbaru menunjukkan perbedaan resistensi vasa-vasa kecil pada parenkim otak dapat diperhitungkan menjadi perbedaan regional pada permeabilitas sawar darah otak selama hipertensi akut. Pada penelitian khusus arteriolae parenkim otak, vasa-vasa pada hewan hamil tua menunjukkan diameter lebih besar dibandingkan dengan yang tidak hamil. Dapat disimpulkan terjadi *remodeling arteriolae* parenkim yang dipicu oleh kehamilan. Walaupun perubahan struktur tidak berpengaruh terhadap ADO basal, perubahan tersebut berdampak nyata pada hemodinamik lokal pada kondisi rusaknya autoregulasi (saat vasa dilatasi maksimal) atau kejang. Vasa-vasa itu terlihat lebih tipis saat hamil. Dengan demikian, perubahan yang tampak pada arteri dan arteriolae serebral selama kehamilan tidak terbatas pada menurunkan CVR selama hipertensi akut, tetapi juga cenderung memicu terjadinya perdarahan otak, temuan patologis lain dari eklampsia, karena peningkatan tekanan/

stres dinding vasa yang besar (keadaan dimana diameter dan tekanan arteriolae meningkat tinggi). Dengan demikian, gagalnya mekanisme autoregulasi terjadi lebih sebagai akibat peningkatan tekanan darah akut dan atau relatif tinggi dibandingkan dengan kenaikan absolut tekanan darah. Keakutan kenaikan tekanan darah pada keadaan disfungsi endotel yang bertanggung jawab menyebabkan gangguan tekanan perfusi serebral dan kapiler pada eklampsia.⁴

III. Sawar Darah Otak

Mekanisme primer terjadinya edema otak pada eklampsia adalah peningkatan permeabilitas sawar darah otak akibat peningkatan tekanan hidrostatik darah yang patologis, pembentukan edema vasogenik-edema otak hidrostatik.^{4,5} Endotel serebral yang membentuk sawar darah otak adalah unik; tidak terpengaruh ion atau yang terlarut. Struktur unik ini menyebabkan efek tekanan hidrostatik pada filtrasi kapiler minimal dan merupakan proteksi melawan edema vasogenik. Peningkatan tekanan darah akut yang menurunkan CVR tetap meningkatkan tekanan hidrostatik tinggi pada mikrosirkulasi, menyebabkan kerusakan sawar darah otak dan edema otak hidrostatik.⁴

Sawar Darah Otak pada Kehamilan

Adaptasi serebrovaskuler pada kehamilan normal memberi kecenderungan terjadinya edema otak hidrostatik ketika tekanan darah meningkat akut. Remodeling bagian luararteriolae parenkim otak menurunkan resistensi vasa-vasa kecil. Keadaan ini pada hipertensi akut dan dilatasi paksa menyebabkan transmisi tekanan hidrostatik ke mikrosirkulasi dan memicu kerusakan sawar darah otak. Penurunan resistensi vasa-vasa kecil hanya sebagai konsekuensi kenaikan tekanan darah yang tinggi saat aliran vasa-vasa pial mengalami dilatasi paksa. Bila tekanan darah stabil dalam batas normal, perubahan resistensi vasa-vasa kecil lebih ditoleransi, tetapi kehamilan merubah endotel serebral, sehingga menyebabkan permeabilitas sawar darah otak membesar dan/atau konduktivitas hidrostatik membesar terhadap tekanan hidrostatik biasanya, menjadi penentu munculnya edema serebral.⁴

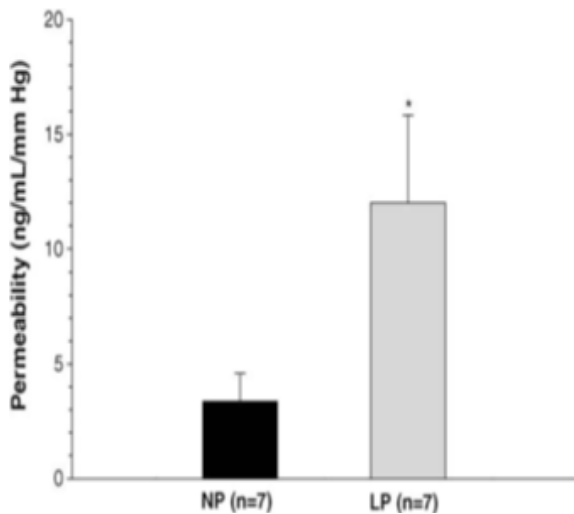
Penelitian dengan menggunakan Lucifer Yellow menunjukkan membesarnya permeabilitas sawar darah otak; diduga terjadi perubahan permeabilitas itu disebabkan oleh transpor transeluler yang merupakan kontributor utama pada permeabilitas sawar darah otak selama eklampsia. Walaupun demikian efek kehamilan pada vena-vena serebral belum pernah dilakukan.⁴

Gambar 3 menunjukkan permeabilitas sawar darah otak terhadap Lucifer yellow yang dinilai pada arteri serebral sebagai respon terhadap kenaikan tekanan darah dari 60 sampai 200 mmHg. Perhatikan bahwa kehamilan menyebabkan peningkatan signifikan permeabilitas sawar darah otak sebagai respon terhadap perubahan yang sama pada tekanan hidrostatik ($p < 0,5$ vs NP).

Pengaruh Hipertensi pada Remodeling Arteri Serebral selama Kehamilan

Simptom eklampsia mirip dengan PRES dan ensefalopati hipertensif akibat hipertensi akut, sedangkan hipertensi selama kehamilan juga mirip dengan hipertensi kronis, yaitu terjadi adaptasi struktural dan remodeling.⁴ Hipertensi kronis dihubungkan dengan remodeling serebrovaskuler dan hipertrofi medial yang diasumsikan melindungi otak. Hipertrofi tunika media pada arteri serebral yang besar dan kecil sebagai respon hipertensi kronis menebalkan dinding: rasio lumen dan tekanan lingkaran dinding yang meningkat akibat kenaikan tekanan arteri rata-rata. Hipertrofi tunika media dan remodeling arteri serebral besar dan kecil menurunkan kenaikan tekanan bagian awal mikrovasa, sehingga melindungi sawar darah otak dari kerusakan.⁴

Remodeling dan hipertrofi tunika media arteri serebral pada hipertensi kronis merupakan perlindungan terhadap sawar darah otak. Pada penelitian dengan hewan hamil, hal tersebut tidak tampak. Bahkan pada hewan hamil dengan kondisi hipertensi yang dipertahankan 2–5 minggu mengalami reverse remodelling ke bentuk awal. Reverse remodelling ini memungkinkan predisposisi ibu hamil dengan hipertensi kronis mengalami eklampsia karena tekanan darahnya meningkat, tetapi tanpa peningkatan rasio dinding: lumen yang dapat melindungi sawar



Gambar 3. Pengaruh Kehamilan terhadap Permeabilitas Sawar Darah Otak sebagai Respon terhadap Kenaikan Tekanan Hidrostatik. (Sumber: Lindheimer.⁴)

darah otak.⁴ Mekanisme kehamilan mencegah dan mengembalikan remodeling akibat hipertensi pada arteri serebral tidak diketahui, tetapi tampaknya berhubungan dengan keadaan hamil. Salah satu alasan adalah bahwa kehamilan sendiri sudah menyebabkan remodeling serebrovaskuler tanpa perlu mengalami hipertensi. Keadaan ini ditunjukkan pada keadaan arteriolae-arteriolae yang berpenetrasi mengalami remodeling untuk menurunkan resistensi vasa-vasa kecil, dan vasa-vasa pial juga mengalami remodeling luar pada kondisi hipertensi untuk mereverse remodeling dalam akibat hipertensi itu.⁴

Aquaporin dan Edema Serebral

Aquaporin adalah *famili channel* yang membentuk protein transmembran yang memfasilitasi pergerakan air, gliserol, dan larutan lain melewati membran sel. Tiga aquaporin (AQP1, AQP4, dan AQP9) teridentifikasi di otak. AQP4 merupakan aquaporin dominan di otak, terutama di ujung kaki (endfeet) astrosit seputar vasa, membran glia dan ependima. AQP4 berdasarkan keberadaannya diasumsikan memfasilitasi pergerakan air pada permukaan sawar darah-otak dan darah-cairan serebrospinal.⁴ Ketiga aquaporin terdapat pada otak selama kehamilan. AQP4 memiliki tingkat ekspresi yang jelas meningkat selama kehamilan dibandingkan dengan kondisi tidak hamil.

Temuan ini mengasumsikan bahwa kehamilan saja merupakan keadaan yang mengubah homeostasis air otak. Karena AQP4 tidak ditemukan pada endotel serebral, tidak mempengaruhi konduktivitas hidrolis pada sawar darah otak. Peningkatan AQP4 selama kehamilan lebih berhubungan dengan resolusi edema, seperti yang ditunjukkan pada model cedera otak. Mutasi AQP4 dihubungkan dengan pembentukan edema saat stroke, sehingga adanya variasi genetik menjelaskan mengapa beberapa ibu hamil dengan preeklampsia mengalami edema serebri dan eklampsia, tetapi selebihnya tidak.⁴ AQP4 mempengaruhi homeostasis K⁺ pada otak dan memodulasi kejang. Penelitian AQP4 pada tikus pingsan menunjukkan penurunan ambang kejang ketika dipaparkan kemokonvulsan fentylentetrozol atau stimulasi kejang elektrik. Keadaan tersebut diasumsikan dimediasi oleh homeostasis K⁺ otak yang berubah. Dengan demikian, peningkatan ekspresi AQP4 selama kehamilan menurunkan ambang kejang.⁴

Pemberian Magnesium Sulfat

Beberapa penelitian berasumsi bahwa magnesium bekerja pada serebrovaskuler menyebabkan vasodilatasi dan melepaskan vasospasme. Penelitian lain menunjukkan magnesium sulfat hanya mempunyai sedikit efek pada hemodinamik serebral dan aliran darah otak.^{4,7} Penelitian dengan isolat dan arteri serebral bertekanan, magnesium menunjukkan efek vasodilator, tetapi respon sensitivitasnya selama kehamilan dan masa postpartum menurun. Pada penelitian klinis, magnesium sulfat lebih efektif mencegah eklamptik dibandingkan nimodipin (*ca-channel blocker*). Temuan-temuan ini mendukung asumsi bahwa aksi utama magnesium sulfat mencegah eklampsia bukan berefek pada vasospasmenya.⁴ Banyak penelitian melaporkan efek magnesium sulfat menurunkan permeabilitas sawar darah otak dan pembentukan edema pada berbagai kondisi cedera otak; cedera otak akibat trauma, ensefalopati pada sepsis, hipoglikemia, dan injeksi manitol hiperosmoler. Euser dkk menunjukkan bahwa magnesium sulfat selama kehamilan menurunkan permeabilitas sawar darah otak terhadap Evans blue sebagai respon terhadap hipertensi akut. Efek tersebut terutama terjadi

pada otak posterior, regio otak paling mudah terjadi pembentukan edema pada eklampsia.⁴

Eklampsia sebagai Bentuk Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

Eklampsia dianggap sebagai salah satu bentuk PRES, karena mempunyai etiologi yang mirip. Pada pasien tidak hamil, PRES biasanya merupakan penyakit serebral akut dengan gejala sakit kepala, mual, gangguan fungsi mental, gangguan penglihatan, dan kejang. Kejang umumnya, tetapi tidak khusus, muncul di bagian oksipital dan berkorelasi secara karakteristik predomnan dengan lesi otak posterior seperti tampak pada MRI. Pada manusia, regio paling sering terkena di korteks adalah regio sulcus parieto-oksipital yang mewakili zona batas arteri anterior, medial, dan posterior. Keterlibatan korteks dapat meluas ke batang otak, serebelum, ganglia basalis, dan lobus frontalis.^{4,9} Beberapa pasien dengan PRES hanya mengalami kejang dan tidak muncul gejala lain. Dapat muncul juga, hanya kenaikan tekanan darah ringan-sedang akut, tetapi tanpa kenaikan tekanan darah yang dramatis yang menjadi tipikal ensefalopati hipertensif. Dengan demikian, PRES dapat terjadi hanya dengan hipertensi ringan dengan kerusakan endotel. Keadaan tersebut digambarkan pada *thrombotic microangiopathy syndromes – hemolytic uremic syndromes (HUS)* dan *thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)*, seperti juga pada *Systemic Lupus Erythematous (SLE)*, dengan toksisitas obat imunosupresif, atau dengan penggunaan agen kemoterapi termasuk metotreksat dan cisplatin. Lebih lanjut, adalah penting mengenali PRES karena gangguan neurologis dapat diterapi dengan menurunkan kenaikan tekanan darah dan melakukan koreksi kondisi medis yang mendasari yang menyebabkan terjadinya cedera endotel.⁴

Neuroimaging pada Eklampsia

Teknik pencitraan digunakan untuk memahami mekanisme serebrovaskuler pada sindrom preeklampsia, termasuk angiografi, CT-scan, dan MRI. Perkembangan MRI sangat berguna memberi informasi etiopatogenesis manifestasi serebral pada preeklampsia.

Computed Tomography

Adanya lesi hipodens terlokalisir pada *junction* substansia alba-grisea, terutama pada lobus parieto-oksipital merupakan ciri yang ditemukan pada eklampsia. Lesi tersebut dapat terlihat juga di lobus frontalis dan temporal inferior, juga ganglia basalis dan thalamus. Pada kasus dengan edema luas, tampak penekanan atau bahkan penyumbatan ventrikel. Beberapa memunculkan tanda-tanda herniasi transtentorial yang mengancam jiwa. Banyak laporan menunjukkan reversibilitas edema serebral. Pada sedikit ibu hamil dengan eklampsia, infark serebral telah dilaporkan dan terjadi transformasi serebral hemoragik menjadi infark iskemik. Temuan ini menonjolkan isu tentang patogenesis preeklampsia memicu perdarahan intrakranial dan pencegahannya.^{4,5,9}

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Temuan yang umum pada eklampsia adalah lesi hiperintens T2 pada regio korteks dan subkorteks pada lobus parietal dan oksipital dengan kadang-kadang ganglia basalis dan atau batang otak. Ketika lesi PRES umumnya tampak pada eklampsia, insidensinya pada preeklampsia belum jelas. Diasumsikan tampak pada ibu hamil dengan sakit berat atau yang muncul gejala neurologis. Walaupun biasanya reversibel, lesi hiperintens tampak sebagai infark dan persisten.

Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Apparent Diffusion Coefficient

Dahulu, terdapat 2 perbedaan yang nyata edema serebri pada eklampsia, edema vasogenik dan edema sitotoksik.^{1,4,5} Edema vasogenik dihubungkan dengan peningkatan tekanan hidrostatik dan kebocoran kapiler, sedangkan edema sitotoksik dihubungkan dengan iskemia dan kematian sel akibat infark. Kedua perbedaan ini sangat penting, karena edema vasogenik biasanya reversibel, sedangkan edema sitotoksik tidak. Tidak mungkin dengan menggunakan CT scan biasa atau MRI biasa untuk membedakan 2 bentuk edema ini. Dengan menggunakan rangkaian *diffusion-weighted imaging (DWI)* dan *apparent diffusion coefficient (ADC)*, lesi hiperintens pada pencitraan T2 dapat dinilai lebih baik.⁴ DWI bekerja dengan mengambil keuntungan gradien

difusi yang kuat yang mendeteksi perubahan pada distribusi molekul air di jaringan. Pengukuran kuantitatif dari difusi pada jaringan diekspresikan sebagai ADC. Edema vasogenik dicirikan dengan peningkatan cairan ekstrasel dengan peningkatan difusi air dan akan terlihat sebagai kombinasi normal DWI dengan lesi hiperintens T2 dan peningkatan ADC. Sebaliknya, adanya kejadian iskemik, edema sitotoksik disebabkan oleh kegagalan pompa Na dan kematian sel.^{4,9,10} Keadaan ini menyebabkan penurunan difusi proton akibat pergeseran air dari ekstrasel ke intrasel dan memunculkan gambaran hiperintens pada DWI, tetapi menurunkan ADC. Gambaran regio iskemik diidentifikasi dalam menit sampai jam setelah onset simptom neurologis muncul.⁴ Pada eklampsia, penelitian dengan menggunakan serial DWI menunjukkan bahwa aslinya edema serebral adalah vasogenik, tetapi sedikit jarang dengan iskemik dan perubahan sitotoksik seperti infark. Perubahan sitotoksik dan iskemik memberi gambaran lesi hiperintens T2 pada DWI dan penurunan ADC pada pola edema vasogenik.⁴

Hemodinamik Cerebral pada Kehamilan Normal dan Preeklampsia

Sirkulus Willis yang terdapat pada basis cranii divaskularisasi oleh arteri karotis interna dan arteri vertebralis dan mendistribusikan aliran darah ke korteks serebral. Arteri serebralis media membawa hampir 80% darah ke hemisfer. Setelah keluar dari sirkulus willisi, sebagian cabang arteri anterior, medialis, dan posterior membentuk jaringan arteriolae-kapiler. Bagian vasa-vasa berpasangan ini mempunyai peran penting pada preeklampsia, karena kejang eklamptik biasanya muncul dengan abnormalitas motorik dengan gangguan elektrik lobus parietalis.⁴ Pada eklampsia, ketika pasokan oksigen dan ADO normal, kira-kira 20% penggunaan oksigen menurun.^{4,11}

Transcranial Doppler (TCD) Ultrasonography

Ultrasonografi Doppler adalah teknik noninvasif untuk menilai sirkulasi intraserebral. Telah digunakan luas pada pasien bedah saraf untuk mendeteksi awal terjadinya vasospasme serebral yang mengikuti perdarahan subarakhnoid. TCD pada arteri serebral media memberi informasi

perubahan kecepatan aliran sel darah merah, dan ketika dikombinasikan dengan tekanan darah, indeks relatif perfusi serebral dan CVR muncul di awal arteriolae.⁴ Penelitian pada kehamilan normal menunjukkan penurunan kecepatan rata-rata arteri serebral media sejalan dengan bertambahnya usia kehamilan dan kembali ke nilai sebelum hamil pada masa puerperium.^{4,9} Penurunan kecepatan rata-rata akibat penurunan resistensi vaskuler, yang menunjukkan vasodilatasi arteri yang lebih distal dan sesuai dengan penelitian yang menunjukkan remodeling luar vasa-vasa kecil otak selama hamil.

Beberapa peneliti mendapatkan peningkatan kecepatan aliran darah arteri serebral media pada preeklampsia. Preeklampsia dengan gejala gangguan penglihatan atau sakit kepala menunjukkan kecepatan yang paling tinggi. Peningkatan kecepatan juga dilaporkan terjadi pada eklampsia. Peningkatan kecepatan ini pada preeklampsia diasumsikan akibat sekunder dari resistensi yang tinggi pada bagian awal arteriolae. Pada hipertensi kronis tanpa preeklampsia tidak terdapat kenaikan kecepatan aliran darah serebral walaupun terjadi kenaikan tekanan arteri rata-rata.^{4,9} Uji autoregulasi serebral dinamis dengan menggunakan metode *transcranial Doppler* (TCD) didasarkan pada respon terhadap kecepatan aliran darah serebral pada perubahan kecil fisiologis pada tekanan darah arterial. Pada eklampsia menunjukkan hilangnya autoregulasi aliran darah serebral.

Velocity-Encoded Phase Contrast MRI

Aliran darah otak berkurang secara signifikan pada akhir trimester pertama. Aliran selanjutnya konstan sampai 36–38 minggu, selanjutnya menurun drastis (20%). Diameter arteri serebral media dan posterior tidak berubah selama kehamilan dan masa postpartum. Temuan-temuan ini mendukung penelitian dengan menggunakan TCD bahwa kecepatan aliran arteri serebral media menurun dan tonus dinding vasa hilang saat hamil tua. Dihipotesakan bahwa resistensi bagian awal arteriolae menjadi lebih dilatasi untuk menjaga aliran darah konstan pada tingkat jaringan. Pada preeklampsia berat, aliran darah otak pada masa aterm yang diukur dengan menggunakan *velocity-encoded phase contrast MRI* tampak

menunjukkan kenaikan signifikan dibandingkan dengan kehamilan normal. Peningkatan aliran darah otak tidak berhubungan dengan vasodilatasi arteri serebral besar karena diameter keempat vasa utama tidak berubah. Tetap tidak jelas dan spekulatif apakah kenaikan aliran darah berasal dari perubahan resistensi bagian awal arteriolae, kenaikan curah jantung, kenaikan tekanan arteri rata-rata, atau faktor-faktor sistem saraf pusat yang mengendalikan autoregulasi.

Teknik Lain untuk Menilai Hemodinamik Cerebral

Beberapa teknik lain untuk menilai hemodinamik serebral adalah dengan *perfusion-weighted imaging* (PWI), *single photon emission computed tomography* (SPECT), *proton magnetic resonance spectroscopy* (MRS), *near-infrared spectroscopy* (NIRS)

Perdarahan Serebral

Perdarahan intrakranial tidak mematikan (*nonlethal*) sering terjadi pada eklampsia. Pada beberapa kasus, kematian mendadak terjadi setelah kejang, dan merupakan akibat dari perdarahan serebral masif. Perdarahan lebih mudah terjadi pada ibu hamil dengan riwayat hipertensi kronis sebelumnya dan merupakan akibat sekunder dari lipohialinosis yang dipicu oleh hipertensi yang akan merusak arteri serebral kecil dan ukuran sedang di area striatokapsuler, talamus, serebelum, dan batang otak. Perubahan ini disebut *Charcot-Bouchard aneuroform* atau *miliary aneuroform*. Perdarahan dapat terjadi di area yang mengalami iskemia atau infark yang berubah menjadi infark hemoragik. Perdarahan seperti ini sering terjadi pada ibu muda dengan sindrom HELLP dan eklampsia. Preeklampsia juga dapat mengalami perdarahan subaraknoid. Pada beberapa kasus ditemukan sedikit darah pada lobus frontal atau parietal yang meluas ke fisura sylvian atau jaringan interhemisfer dan diduga akibat ruptur petekie kortikal permukaan otak atau ruptur vena-vena kecil pada piamater. Hanya sedikit dilaporkan adanya perdarahan intraserebral pada preeklampsia akibat ruptur aneurisma atau malformasi arteriovenosa (AVM).

Cortical Blindness (Buta Kortikal)

Kemungkinan disebabkan oleh perbedaan inervasi sirkulasi serebral posterior, gejala visual muncul pada 40% preeklampsia dan jarang didahului oleh gejala awal. Gejala-gejala yang muncul berupa skotomata, amaurosis, penglihatan kabur, diplopia, kromatopsia, dan *homonymous hemianopsia*.

Abnormalitas retina termasuk edema, vasospasme arteriolae, trombosis arteri retina sentral, lepasnya retina biasanya dapat disingkirkan. Edema fokal lobus oksipital termasuk edema bilateral nuclei geniculata lateral dapat dilihat dengan pencitraan serebral. Sebagai tambahan, refleks cahaya pupil dan pergerakan bola mata tetap baik. Mayoritas pada preeklampsia dengan buta kortikal pulih kembali penglihatannya dalam waktu 2 jam sampai 21 hari. Perbaikan klinis juga tampak pada pencitraan serebral. Ibu dengan kelainan penglihatan permanen termasuk kebutaan biasanya mempunyai iskemia atau infark arteri retinanya—Purtscher's retinopathy atau infark pada nuclei geniculata lateral.^{1,4,9,10,14}

Remote Prognosis Lesi Otak

Sampai saat ini, diketahui bahwa kejang pada preeklampsia tidak mempunyai sekuele jangka panjang. Penelitian-penelitian terbaru mendukung pandangan bahwa pulih kembali secara komplit tidak selalu terjadi. Dengan demikian, PRES tidak sesuai menggambarkan lesi otak yang tampak dengan MRI dan CT-scan pada eklampsia. Lesi-lesi tersebut tidak terbatas pada bagian posterior seberal dan kadang-kadang persisten. Lesi pada substansia alba 6–8 minggu postpartum juga tampak pada MRI. Parameter klinis keparahan eklampsia dengan atau tanpa lesi dapat dilihat pada tabel 1 di bawah. Data preliminari terbaru sesuai dengan persistensi jangka panjang lesi pada substansia alba yang terjadi saat kejang eklamptik.

Menetapnya lesi otak setelah eklampsia bahkan masih dapat dilihat 7 tahun setelah kejadian. Patofisiologi yang mendasari perubahan morfologi dan kaitan klinisnya tetap tidak jelas. Kejadian serebrovaskuler pada eklampsia yang muncul merupakan rangkaian yang digolongkan sebagai awal, fase reversibel edema vasogenik yang

disebabkan hipertensi dengan disfungsi endotel. Pada beberapa kasus, edema vasogenik berat dapat menurunkan perfusi serebral menyebabkan iskemia fokal. Paling tidak, seperempat kasus eklampsia pada MRI menunjukkan transisi antara edema vasogenik reversibel ke edema sitotoksik, iskemia serebral ireversibel, dan infark. Pada kasus-kasus ekstrim, edema otak global progresif menyebabkan kemunduran status neurologis, termasuk kebutaan, status mental, koma, herniasi transtentorial, dan kematian.^{4,9,10} Lesi otak persisten pada eklampsia meningkatkan kemungkinan adanya bukti disfungsi otak yang tidak jelas/samar. Dengan demikian, keadaan ini kontradiktif dengan pemikiran bahwa eklampsia akan diikuti oleh pulih komplisit status neurologis.^{4,9,10} Setidaknya terdapat 1 penelitian yang dirancang untuk meneliti hal ini. Penelitian kognitif terhadap ibu dengan eklampsia melaporkan terjadi gangguan fungsi kognitif, tetapi tidak ada data sebelum terjadi eklampsia.⁴ Beberapa kasus digambarkan mengalami epilepsi paska-eklampsia. Sklerosis hipokampus dilaporkan terjadi pada pasien dengan epilepsi lobus temporal beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah PRES. Tidak diketahui bila gliosis dapat menjadi fokus

epilepsi kronis, tetapi perlu dipertimbangkan. Telah didapatkan data epidemiologis yang mendukung konsekuensi serebrovaskuler jangka panjang pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal, bahwa mereka mengalami 3–5 kali stroke fatal pada preeklampsia. Tidak diketahui, apakah stroke sering terjadi pada eklampsia.^{4,7,11}

Implikasi Anestesia

Pelayanan anestesi meliputi pelayanan preanestesi, tindakan anestesi, dan postanestesi. Persiapan preoperatif yang tidak terburu-buru menurunkan risiko anestesi pada ibu dengan preeklampsia.^{9,12}

Penilaian preanestesi ibu preeklampsia difokuskan pada pemeriksaan jalan napas, hemodinamik dan status koagulasi, dan status hidrasi. Edema generalisata mungkin menyulitkan laringoskopi. Preeklampsia sering dihubungkan dengan berbagai derajat deplesi volume intravaskuler dan penilaian klinis status volume intravaskuler menjadi sulit. Penggunaan monitor vaskuler invasif direkomendasikan pada kasus-kasus berat.¹³ Penggunaan kateter vena sentral untuk monitoring respon pemberian cairan pada kasus oliguri sebetulnya layak, walaupun jarang

Tabel 1. Perbandingan Parameter Klinis Keparahan Eklampsia dengan ada atau tidaknya Infark Serebral. (Sumber: Lindheimer.⁴)

Faktor	Ada Infark (n=6)	Tidak Ada Infark (n=18)	p value
Umur (tahun)	23,0 ± 7,1	20,7 ± 6,4	0,465
Umur kehamilan (mg)	36,2 ± 2,4	39,0 ± 2,1	0,12
MAP (mmHg)	123 ± 10,8	112 ± 11,1	< 0,001
Δ MAP (mmHg)	40,4 ± 15,1	30,1 ± 11,7	0,096
Serum kreatinin > 0,9 (mg/dL)	4 (67%)	2 (11%)	0,007
Proteinuria ≥ 3+ (dipstick)	4 (67%)	3 (17%)	0,020
Jumlah trombosit (x1000/μL):			
Mean	105 ± 53	203 ± 63	0,002
< 150	4 (67%)	4 (22%)	0,046
< 100	3 (50%)	1 (6%)	0,012
Sindrom HELLP	3 (50%)	1 (6%)	0,012
Kejang berulang	5 (83%)	2 (11%)	< 0,001

dilakukan. Bila pemasangan monitor vaskuler invasif menunda atau memperlama tindakan definitif operatif, pemasangannya tidak dilakukan, karena tidak mengubah manajemen anestesi intraoperatif. Kebanyakan para dokter kandungan memilih segera melahirkan bayi walaupun ibu dalam keadaan oliguria dan mengoptimalkan status hidrasi setelah kelahiran.¹³

Pertimbangan anestesi pada kasus preeklampsia-eklampsia harus mengingat kembali kejadian yang sebenarnya terjadi pada serebrovaskuler otak. Bahwa telah terjadi perubahan serebrovaskuler di otak, tidak selalu memunculkan adanya kenaikan tekanan intrakranial yang menjadi pertimbangan penting pemilihan tindakan dan obat yang dipakai dalam anestesi. Bila terdapat kenaikan tekanan intrakranial, anestesi umum dengan kaidah neuroanestesi merupakan pilihan.^{5,13} Hiperventilasi dapat diberikan segera setelah kelahiran bayi untuk meminimalisir efek penurunan PaCO₂ pada arteri uterina.⁵ Dokter anestesi, dokter kebidanan, dan intensivis merupakan tim dalam penanganan kasus preeklampsia kritis. Penanganan ICU pada masa antenatal dan postpartum yang diindikasikan pada pasien dengan preeklampsia berat yang mengalami edema paru, hipertensi tidak terkontrol, anuria atau gagal ginjal, kejang berulang, DIC, gangguan neurologis yang membutuhkan ventilasi misalnya perdarahan intraserebral atau infark serebral atau edema serebri) dan gangguan kritis intraabdominal, seperti gagal hepar akut, hematoma hepar subkapsuler.⁹

Pada pelayanan tindakan obstetri, teknik regional anestesi merupakan pilihan bila tidak ada kontraindikasi, sehingga pemeriksaan mendetail tentang kontraindikasi masing-masing teknik anestesi harus diteliti pada pasien. Laporan tentang kematian ibu hamil di Inggris menunjukkan bahwa penyebab utama kematian ibu dengan preeklampsia adalah perdarahan intrakranial. Kerugian dilakukannya tindakan anestesi umum pada preeklampsia adalah risiko perdarahan intrakranial dari respon hipertensif akibat intubasi dan ekstubasi endotrakeal. Risiko sulit intubasi dan aspirasi yang besar juga merupakan faktor yang mungkin terjadi. Bagaimanapun, pertimbangan khusus pemilihan

teknik anestesi pada preeklampsia untuk seksio sesaria adalah: pemilihan teknik anestesi, teknik induksi pada anestesi umum, dan interaksi antara MgSO₄ dengan pelumpuh otot nondepolar.^{9,12,13}

Pada prinsipnya teknik regional tidak dilakukan pada pasien yang menolak tindakan anestesi regional, dengan gangguan faktor koagulasi, dan sepsis.^{6,8-13} Anestesi umum diindikasikan pada pasien dengan gawat janin berat, edema pulmonum, ketidakstabilan hemodinamik, risiko intraspinal hematom (misalnya abrupsio plasenta, trombositopenia berat) atau eklampsia dengan gangguan kesadaran atau defisit neurologis.⁹ Trombositopenia terjadi pada 15%–20% pasien dengan preeklampsia berat, sehingga pemeriksaan jumlah trombosit menjadi sangat penting. Aktivitas trombosit mungkin abnormal pada preeklampsia berat dengan jumlah trombosit <100.000/mm³, sehingga analisa fungsi trombosit atau faktor koagulasi lain menjadi penting.^{12,15,16} Beberapa literatur merekomendasikan batas 80.000/mm³ untuk dilakukan teknik regional anestesi dengan nilai faktor koagulasi lain dalam batas normal.⁶ Tidak diketahui nilai trombosit yang berisiko untuk terjadinya epidural hematom.^{12,13} Bila teknik regional anestesi tetap dipilih pada kasus jumlah trombosit <100.000/mm³, rekomendasi untuk mengurangi risiko epidural hematom dan sekuelnya adalah:

1. Tindakan sebaiknya dilakukan oleh dokter anestesi yang paling mahir untuk mengurangi penusukan dan kemungkinan berdarah.
2. Teknik spinal anestesi dipilih dibanding teknik epidural, karena kecilnya jarum.
3. Penggunaan kateter epidural yang lentur untuk menghindari trauma vena (bila epidural menjadi pilihan, sesuai indikasi).
4. Monitoring postanestesi-postoperasi terhadap tanda-tanda neurologis perdarahan epidural.
5. Cek jumlah trombosit sebelum lepas kateter epidural (sedikitnya 75.000 sampai 80.000/mm³).
6. Pemeriksaan pencitraan (CT scan/MRI) dan konsultasi neurologi atau bedah saraf harus dilakukan segera bila terdapat kecurigaan tentang epidural hematom untuk mencegah cedera neurologis permanen.¹³

Pada masa persalinan, pemberian analgesia neuroaksial sering diberikan dengan alasan

menghindari anestesi umum dengan kemungkinan sulit pengendalian jalan napas, risiko aspirasi dan hipertensi poten akibat laringoskopi pada persalinan dengan sc emergensi, mengoptimalkan kateter epidural sebelum terjadi penurunan jumlah trombosit, dan memberikan efek menguntungkan analgesia neuroaksial pada perfusi uteroplasenta.^{11,13}

Continuous lumbar epidural anesthesia atau *combined spinal epidural analgesia* merupakan pilihan manajemen nyeri selama persalinan pada preeklampsia, karena memberikan kualitas analgesi yang baik sehingga mengurangi respon hipertensif akibat nyeri, menurunkan kadar katekolamin yang beredar dan hormon stres lain, memperbaiki aliran darah intervlosa, dan memberi akses bila seksio sesarea emergensi harus dilakukan. Sayangnya teknik kombinasi tidak dapat dievaluasi sampai resolusi akibat anestesi spinal sudah terjadi kompli.^{11,13} Pada kasus emergensi, kateter epidural yang berfungsi baik dapat menjadi akses tindakan anestesi untuk seksio sesarea, tetapi bila membutuhkan waktu lebih lama untuk efektif, konversi ke anestesi umum dapat merupakan pilihan.

Ketika keputusan untuk melakukan anestesi umum dibuat, dokter anestesi dihadapkan pada 3 tantangan utama, yaitu potensi sulit laringoskopi-intubasi, respon hipertensif akibat laringoskopi-intubasi dan ekstubasi, dan efek MgSO₄ pada transmisi neuromuskuler dan tonus uterus.

Berikut adalah rekomendasi teknik anestesi umum pada ibu preeklampsia berat:^{12,13}

1. Pasang kanul arteri radialis untuk monitor tekanan darah kontinyu.
2. Pasang akses intravena besar untukantisipasi perdarahan postpartum.
3. Pastikan berbagai ukuran pipa endotrakheal dan perlengkapan sulit intubasi.
4. Berikan antagonis reseptor H₂ dan metoklopramid iv 30–60 menit sebelum induksi anestesi.
5. Berikan antasida nonpartikel per oral 30 menit sebelum induksi.
6. Denitrogenasi (3 menit bernapas biasa atau 8 kali bernapas dalam dengan oksigen 100% menggunakan sungkup muka).

7. Beri labetalol (10 mg iv bolus) untuk mentitrasi penurunan tekanan darah sampai 140/90 mmHg sebelum induksi anestesi. Labetolol merupakan obat pilihan, karena *onsetnya* lambat dan durasinya panjang. Bila tidak tersedia, tidak respon atau kontraindikasi dengan labetalol dapat digunakan hidralazin atau nikardipin, sodium nitroprusid (SNP) atau infus nitroglicerine. Pemberian SNP dan nitroglicerine harus hati-hati, karena berefek pada *preload*, sedangkan pasien dengan *preload* terbatas. Nikardipin diberikan dengan dosis 15–30 mcg/kgbb intravena. Karena sifatnya yang arterioselektif (tidak ada efek pada kapasitas vena atau *preload*), nikardipin tidak menurunkan dengan cepat tekanan darah dibandingkan dengan SNP dan nitroglicerine. Dapat juga diberikan MgSO₄ intravena bolus 30–45 mg/kgbb segera setelah induksi.
8. Monitor denyut jantung janin.
9. Lakukan *rapid sequence induction* (RSI) dengan propofol 2–2,8 mg/kgbb dan pelumpuh otot kemudian lakukan laringoskopi.
10. Pemeliharaan anestesi dengan agen volatil atau propofol intravena dan oksigen 100% sebelum lahir bayi. Bila bayi telah lahir, turunkan dosis agen volatil atau propofol untuk mengurangi risiko atoni dan berikan opioid dengan atau tanpa benzodiazepin. Sebaiknya tidak memberi tambahan pelumpuh otot nondepolar.
11. Pada akhir operasi, *reverse* pelumpuh otot nondepolar dan dapat diberikan lagi labetalol 5–10 mg intravena bolus untuk mencegah hipertensi akibat ekstubasi.

Pasien yang tidak kembali secara neurologis (tidak sadar/*awake* atau *conscious*) sebaiknya tetap terintubasi dan dimonitor di ICU. Bila kesadaran menetap, evaluasi neurologis lebih lanjut dengan elektroensefalografi dan pencitraan otak perlu dilakukan untuk menyingkirkan masalah neurologis lain yang mendasari.^{5,13}

Risiko preeklampsia berat tidak berakhir begitu saja setelah kelahiran bayi. Ibu preeklampsia masih berisiko terjadi edema pulmonum, hipertensi, stroke, tromboemboli, sumbatan jalan

napas, kejang, bahkan eklampsia dan sindroma HELLP. Risiko kejadian serebrovaskuler tinggi pada periode ini, karena ibu dengan preeklampsia biasanya mengalami pemanjangan kejadian hipertensif. Direkomendasikan untuk memberikan obat anti hipertensi bila tekanan darah sistol di atas 150 mmHg atau tekanan darah diastol di atas 100 mmHg. Keadaan ini harus dimonitor dengan baik. Pada ibu pada masa postpartum yang mengalami peningkatan tekanan darah disertai nyeri kepala atau gejala neurologis, atau munculnya tiba-tiba hipertensi berat, pemberian MgSO₄ selama 24 jam mencegah kejadian eklampsia atau gangguan serebrovaskuler.^{9,13-18}

Analgesia postoperasi tidak berbeda dengan kehamilan sehat termasuk *patient controlled intravenous opioids*, opioid intratekal, *continuous epidural infusion*. Penanggulangan nyeri menumpulkan respon hipertensif akibat nyeri pada postpartum preeklampsia/eklampsia.^{9,13}

III. Simpulan

Terjadi perubahan serebrovaskuler pada preeklampsia/eklampsia berupa edema vasogenik, edema sitotoksik, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dan rusaknya autoregulasi. Perubahan serebrovaskuler tidak selalu menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Persiapan preoperatif berupa penilaian preanestesi menurunkan risiko anestesi pada ibu dengan preeklampsia. Pertimbangan khusus pemilihan teknik anestesi pada preeklampsia adalah pemilihan teknik anestesi, teknik induksi pada anestesi umum, dan interaksi antara MgSO₄ dan NMDR. Teknik anestesi sesuai kaidah neuroanestesi merupakan rekomendasi pada preeklampsia/eklampsia dengan peningkatan tekanan intrakranial.

Daftar Pustaka

1. Polley LS. Hypertensive disorder. Dalam: Chesnut DH, Polley LS, Tsen LC, Wong, CA, editors. *Chesnut's Obstetric Anesthesia Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. 975–1007.
2. Sregovskikh D, Braveman FR. Pregnancy-associated diseases. Dalam: Stoelting RK, editor. *Stoelting's Anesthesia and Co-existing Disease*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.558–82.
3. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Biomarkers in preeclampsia. Dalam: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009; 385–426.
4. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. Cerebrovascular (Patho)Physiology in preeclampsia/eclampsia. Dalam: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.227–47.
5. Hepner DL, Kodali BS, Segal S. Pregnancy and obstetrics complications. Dalam: Fleisher LA, editor. *Anesthesia and Uncommon Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.537–72.
6. Priyambodo GD, Suwondo BS. Seksio sesaria pada pasien eklampsi dan preeklampsi. Dalam: Bisri T, Wahjoeningsih S, Suwondo BS, editors. *Anestesi Obstetri*. Bandung: Saga Olahcitra; 2013;135–51.
7. Veillon EW, Martin JN. Pregnancy-related stroke. Dalam: Belfort M, Saade G, Foley M, Phelan J, Dildy GA, editors. *Critical Care Obstetrics Volume 1*. 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010;235–55.
8. Dodson BA, Rosen MA. Anesthesia for neurosurgery during pregnancy. Dalam: Hughes SC, Levinson G, Rosen MA, editors. *Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002;509–27.
9. Dekker G. Hypertension. Dalam: James DK, editor. *High-Risk Pregnancy: Management Options*. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2011;599–610.

10. Markham KB, Funai EF. Pregnancy-related hypertension. Dalam: Creasy RK, Resnik R, Lams JD, editors. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014;756–89.
11. Beilin, Y. Preeclampsia. Dalam: Reed AP, Yudkowitz FS, editors. *Clinical Cases in Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014;285–90.
12. Baysinger CL. Hypertensive disorder of pregnancy. Dalam: Atlee JL, editor. *Complications in Anesthesia*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007;759–62.
13. Bateman BT, Polley LS. Hypertensive disorder. Dalam: Chesnut DH, editor. *Chesnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014; 825–59.
14. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:64–101.
15. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, Kheterpal S, Abbey KR, Argalious M, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the multicenter perioperative outcomes group research consortium. *Anesth Analg* 2013; 116: 1380–5.
16. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo, JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol* 2011; 18:819–25.
17. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123:2856–69.
18. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Preeclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118: 186–9.