

Perubahan Fisiologis Otak pada Pasien Preeklampsia

Niken Asri Utami

Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Preeklampsia,
Fisiologis,
Otak

Preeklampsia adalah salah satu faktor utama morbiditas dan mortalitas maternal terutama di negara berkembang. Secara umum, 10% kehamilan mengalami komplikasi preeklampsia. Preeklampsia adalah endoteliopati sistemik dan multiorgan, berdampak pada ginjal, jantung, liver dan otak. Preeklampsia dapat dihubungkan dengan persalinan prematur, solusio plasenta dan stillbirth. Komplikasi potensial pada otak termasuk di dalamnya stroke iskemik, stroke perdarahan, edema serebri serta kejang. Patofisiologi yang mendasari komplikasi neurologis pada preeklampsia adalah gangguan autoregulasi CBF, penurunan resistensi serebrovaskuler, hipoperfusi otak, disrupsi sawar darah otak serta edema vasogenik. Sirkulasi serebral memiliki peran sentral dalam komplikasi neurologis preeklampsia. Insiden kejadian serebrovaskuler menyumbang 40% kematian maternal. Pada wanita dengan preeklampsia dan wanita dengan hipertensi sistemik, CPP didapat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan wanita hamil dengan normotensi. Disamping itu, kecepatan CBF menunjukkan peningkatan pada masa preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. Strategi terapi terhadap komplikasi pada otak terutama dilakukan dengan pemberian anti hipertensi untuk mencegah peningkatan tekanan darah dengan tetap mempertahankan CPP dan autoregulasi otak. Terapi khusus dan spesifik untuk mengatasi stroke pada preeklampsia masih belum mendapat dasar yang cukup kuat untuk menjadi ketetapan. L-Arginine merupakan suatu asam amino yang dapat menjadi harapan sebagai neuroprotektif pada preeklampsia meskipun perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya.

Korespondensi: nikenzaf@gmail.com (Niken Asri Utami)

ABSTRACT

Keywords:

preeclampsia,
physiology,
brain

Preeclampsia still the main problem in morbidity and mortality gestational women at growth country. Ten percent of preeclampsia patients have complications. Preeclampsia is a systemic, multiorgan endotheliopathy, affecting the kidneys, heart, liver, and brain and associated with premature delivery, placental abruption and stillbirth and can lead to complications on the brain, such as ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral edema and seizures. Impaired CBF autoregulation is associated with decreased cerebrovascular resistance, hyperperfusion of the brain, BBB disruption, and vasogenic edema formation. The cerebral circulation has a central role in neurologic complications associated with preeclampsia. In fact, cerebrovascular involvement in conditions such as edema and hemorrhage is a direct cause of death, accounting for 40% of maternal deaths during pregnancy. In both women with preeclampsia and systemic hypertension, CPP has been found to be significantly higher than in normotensive pregnant women. Furthermore, CBF velocity has been shown to increase during preeclampsia compared to normal pregnancy. Management for brain dysfunction is treatment of severe hypertension in pregnancy with antihypertensive therapy to maintain cerebral perfusion pressure and cerebral autoregulation. There's no specific therapy for stroke because there's not enough evidence base for guidelines. L-Arginine maybe usefull as neuroprotectetion in the future with a lot of research.

PENDAHULUAN

Preeklampsia adalah salah satu faktor utama morbiditas dan mortalitas maternal terutama di negara berkembang. Secara umum, 10% kehamilan mengalami komplikasi preeklampsia. Dari data divisi Fetomaternal, Obstetri dan Ginekologi – Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr Soetomo, sebagai pusat rujukan pelayanan tersier di Indonesia timur, didapatkan prevalensi hipertensi dalam kehamilan meningkat hingga dua kali yaitu sebanyak 1106 kasus (21%) selama 2 tahun.¹

Penyebab utama berbagai gejala yang timbul adalah terjadinya iskemia plasenta menyebabkan peningkatan sekresi *Endoglin* (Eng) di plasenta. Penelitian pada plasenta preeklampsia, menunjukkan peningkatan Eng akibat rendahnya konsentrasi oksigen dan *hypoxic inducible factor-1*

(HIF-1) dibandingkan kehamilan normal. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa gangguan TGF- β yang disebabkan sEng dapat mengganggu aktivasi eNOS dan juga vasodilatasi yang terjadi, hal ini menunjukkan peran Eng terhadap gangguan vaskularisasi dan terjadinya disfungsi endotel sebagai salah satu karakteristik preeklampsia.^{2,3}

Preeklampsia adalah endoteliopati sistemik dan multiorgan, berdampak pada ginjal, jantung, liver dan otak. Preeklampsia dapat dihubungkan dengan persalinan prematur, solusio plasenta dan *stillbirth*. Komplikasi potensial pada otak termasuk di dalamnya stroke iskemik, stroke perdarahan, edema serebri serta kejang. Preeklampsia dihubungkan dengan *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) and *reversible cerebral vasoconstriction syndrome* (RCVS). Diagnosa diferensial pada preeklampsia dengan komplikasi serebral pada umumnya

termasuk gangguan metabolik, ingesti toksik, infeksi susunan saraf pusat dan cerebral venous sinus thrombosis.⁴

Edema serebri dan perdarahan intraserebral merupakan penemuan yang sering didapatkan pada otopsi wanita yang meninggal karena eklampsia. Bagaimanapun, edema serebri pada eklampsia tidak berkorelasi dengan tingginya derajat hipertensi, serta menunjukkan bahwa edema adalah sekunder oleh karena disfungsi endotel daripada akibat langsung dari peningkatan tekanan darah.⁵

DEFINISI DAN DIAGNOSIS

Preeklampsia adalah kumpulan gejala / sindroma yang ditunjukkan dengan hipertensi yang baru muncul pada paruh kedua kehamilan. Meskipun sering diikuti proteinuria namun dapat juga digantikan oleh berbagai gangguan organ lain termasuk gangguan visual, nyeri kepala, nyeri epigastrik dan pertumbuhan cepat edema yang menunjukkan terjadinya suatu disfungsi organ akibat hipertensi tersebut. Kriteria diagnostiknya adalah peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ setelah umur kehamilan 20 minggu pada wanita yang sebelumnya normal. Kriteria lain yang harus dipenuhi adalah adanya proteinuria yang juga baru muncul. Jika tidak ditemukan proteinuria, beberapa gejala lain dapat menggantikannya, seperti trombositopenia, gangguan fungsi hati, ginjal, edema paru atau gangguan visual dan otak.⁶

Beberapa patogenesis yang diketahui pada preeklampsia adalah adanya maladaptasi toleransi imunitas antara jaringan maternal, paternal (plasenta) dan janin serta terjadinya implantasi plasenta dengan invasi trofoblast abnormal yang menyebabkan gangguan *remodeling* arteri spiralis. Proses invasi trofoblast dan keberhasilan kehamilan bergantung pada interaksi sel trofoblast dan jaringan maternal. Sistem imun maternal memainkan peranan penting dimana sistem ini harus dapat mentoleransi kehadiran aloantigen (janin) yang bersifat *nonself*. Beberapa hipotesis mengenai preeklampsia menyebutkan adanya abnormalitas invasi trofoblast pada awal

kehamilan yang disebabkan perubahan respon imun maternal atau gangguan adaptasi toleransi maternal terhadap janin *semiallograft*. *Cluster of differentiation* Seminar (CD)4 dan CD8, sel *Natural Killer* (NK) dan *dendritic cell* (DC) diketahui memiliki respon berbeda pada preeklampsia dibandingkan kehamilan normal dengan kecenderungan memberikan respon inflamasi.^{6,7}

Preeklampsia bermanifestasi sebagai *early* dan *late onset*. Bentuk tersebut dianggap sebagai variasi berbagai kesatuan atau subgroup dari preeklampsia. *Early* preeklampsia bermanifestasi sebelum 34 minggu kehamilan, sedangkan *late* preeklampsia bermanifestasi setelah 34 minggu. Morbiditas dan mortalitas fetal maupun maternal lebih sering terjadi pada subgroup *early* preeklampsia. Yang terpenting dari klasifikasi terkini dari preeklampsia adalah proteinuria tidak lagi menjadi dasar dan kriteria yang diperlukan untuk diagnosis dengan peningkatan tekanan darah $>140/90$ mmHg. Fakta penting lainnya adalah pengenalan indikator disfungsi endotelial multi sistem sebagai kriteria untuk mendiagnosa preeklampsia.⁸

Pada tahun 2014, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) mengetengahkan sebuah definisi baru tentang preeklampsia. Menurut definisi tersebut, diagnosis dapat dibuat jika terdapat onset hipertensi baru dengan kombinasi satu atau lebih hal-hal berikut ini:^{9,10}

1. Proteinuria (≥ 300 mg/24 jam atau kadar sewaktu protein/creatinine ratio urin ≥ 30 mg/mmol or ≥ 1 g/L (2+) pada tes *dipstick*.
2. Disfungsi organ maternal yang lain:
 - Insufisiensi ginjal (kreatinin serum > 90 μ mol/L)
 - Keterlibatan liver (peningkatan serum transaminase – paling tidak dua kali nilai batas atas normal, dengan atau tanpa nyeri kuadran kanan atas atau epigastrium)
 - Komplikasi neurologis (contohnya termasuk

eklampsia, perubahan status mental, kebutaan, stroke, atau lebih seringnya hiperrefleksia bersamaan dengan klonus, nyeri kepala hebat disertai hiperreflexia and skotoma visual persisten)

- Komplikasi hematologis (thrombositopenia – hitung jumlah platelet di kurang dari 150.000/dL, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), hemolisis)

3. Disfungsi uteroplacental

- Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)

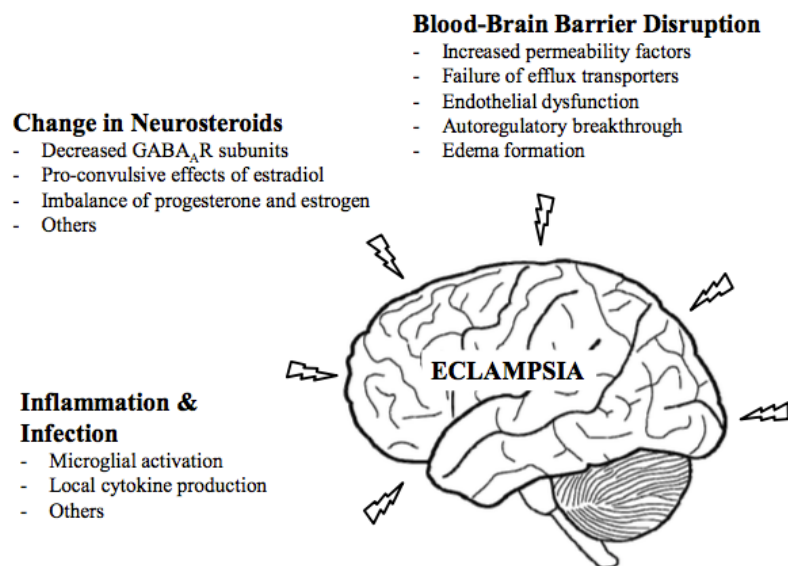
PERUBAHAN FISIOLOGIS PADA OTAK

Perubahan signifikan pada hemodinamika serebral telah diamati baik pada studi preeklampsia klinis maupun model hewan coba. Dibandingkan dengan wanita hamil normotensi, pasien preeklampsia menunjukkan peningkatan CPP pada arteri serebri media, anterior dan posterior, disertai perubahan indeks resistensi arteri serebri. Sebuah studi dengan animal model memberi bukti bahwa iskemia plasenta merupakan pencetus patologi

CBF dan bahwa peningkatan brain water content adalah hasil dari peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan pembuluh darah serebri berdiameter lebih kecil yang terbebani akibat peningkatan tekanan ini. Kemungkinan CVR yang menurun pada preeklampsia menimbulkan hipoperfusi otak sehingga suseptibel terhadap edema vasogenik akibat timbulnya perbedaan tekanan hidrostatik yang tidak menguntungkan ketika tekanan mulai meningkat.⁸

Patofisiologi yang mendasari komplikasi neurologis pada preeklampsia, seperti kejang, adalah gangguan autoregulasi CBF dan pembentukan edema yang menyertainya (Gambar 1). Gangguan autoregulasi CBF juga dihubungkan dengan penurunan resistensi serebrovaskuler, hipoperfusi otak, disrupsi sawar darah otak serta edema vasogenik.¹¹

Pada individu dengan normotensi, cerebral blood flow (CBF) dipertahankan pada kisaran 50 mL per 100 g jaringan otak per menit, dengan cerebral perfusion pressure (CPP) berkisar 60 to 150 mm Hg. Bila CPP melebihi 150 mmHg, autoregulasi tidak dapat lagi dipertahankan dan terjadi “breakthrough”, sehingga terjadi penurunan cerebrovascular resistance (CVR) mengakibatkan hipoperfusi,



Gambar 1. Patofisiologi Gangguan Serebral pada Preeklampsia yang mendasari Eklampsia

disrupsi sawar darah otak dan edema vasogenik yang kemudian membuat komplikasi neurologis yang dihubungkan dengan hipertensi ensefalopati dan eklampsia. Sirkulasi serebral memiliki peran sentral dalam komplikasi neurologis preeklampsia. Faktanya, insiden kejadian serebrovaskuler menyumbangkan 40% kematian maternal.⁹

Hipoperfusi karena penurunan *cerebrovaskuler resistance* (CVR) dapat menyebabkan disrupsi sawar darah otak dan edema vasogenik dengan resultan gejala neurologis, seperti yang dijumpai pada kasus-kasus preeklampsia dan eklampsia. Mekanisme primer yang terjadi pada regulasi CBF adalah melalui perubahan CVR yang secara berlawanan dengan aliran pembuluh darah penyuplai otak maternal. Perubahan pada CVR adalah proporsional dengan seperempat radius lumen, sehingga perubahan kecil pada diameter arteri dan arteriol penyuplai otak maternal dapat secara langsung dan secara substansial mempengaruhi CBF. Pada individu dewasa sehat, CBF global dipertahankan pada kisaran 50 mL/100g jaringan otak per menit pada cerebral perfusion pressures (CPP) berkisar 60 – 160 mmHg. Pada kedua ujung batas ini, autoregulasi CBF hilang dan CBF menjadi bergantung langsung pada *mean arterial pressure* (MAP) secara linear. Dalam kondisi hipertensi akut ketika tekanan arterial dapat meningkat di atas nilai autoregulasi CBF, seperti pada beberapa kasus preeklampsia, peningkatan tekanan intravaskuler dapat membatasi vasokonstriksi myogenic pada arteri dan arteriol, menyebabkan hilangnya kemampuan mereka untuk menyediakan resistensi vaskuler. Hilangnya autoregulasi dan hipoperfusi dapat menimbulkan kerusakan endotel, edema dan risiko cedera otak.^{10,12}

Pada wanita dengan preeklampsia dan wanita dengan hipertensi sistemik, CPP diketahui dapat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan wanita hamil dengan normotensi. Disamping itu, kecepatan CBF menunjukkan peningkatan pada masa preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. Beberapa pembagian pada populasi wanita hamil dengan hipertensi dalam grup-grup yaitu hipertensi gestasional, hipertensi kronis atau preeklampsia dan

mengukur kecepatan CBF dengan TCD.¹²

Meskipun dalam jumlah yang kecil di beberapa grup, ditemukan bahwa wanita hamil dengan hipertensi kronis dan preeklampsia memiliki indeks autoregulatori yang berkurang signifikan dibandingkan dengan normal dan hipertensi gestasional, dan diinterpretasikan sebagai autoregulasi yang kurang efektif. Di samping fakta bahwa mayoritas wanita dengan preeklampsia memiliki autoregulasi CBF yang efektif, terdapat juga beberapa penelitian dengan wanita preeklampsia atau eklampsia diketahui memiliki CVR yang menurun. Lebih lanjut, penurunan CVR ini diketahui merupakan kombinasi dengan timbulnya edema serebri pada CT-Scan atau MRI. Data tersebut menunjukkan bahwa mayoritas wanita dengan preeklampsia memiliki autoregulasi CBF yang adekuat, namun kejadian penurunan CVR serta terobosan (*breakthrough*) autoregulatori, *over perfusion injury*, pembentukan edema dan gejala neurologis juga ditemukan.¹²

Edema serebri dan perdarahan parenkim intracranial adalah temuan yang umum dijumpai pada otopsi wanita yang meninggal karena eklampsia. Bagaimanapun, edema serebri pada eklampsia tidak berkorelasi dengan beratnya hipertensi, menunjukkan bahwa edema adalah sekunder lebih karena disfungsi endotel daripada akibat langsung dari peningkatan tekanan darah. Temuan dari pemeriksaan *computed tomography scans* dan *magnetic resonance imaging* (MRI) serupa dengan temuan yang dijumpai pada ensefalopati hipertensi, dengan edema vasogenik dan infark pada white matter subkortikal dan gray matter yang bersebelahan, predominan pada korteks parietal dan oksipital.⁵

Investigasi selama beberapa dekade telah menunjukkan bahwa sel astrosit otak dapat memproduksi beberapa molekul pro inflamasi, termasuk berbagai sitokin, kemokin, *growth factor* dan molekul kecil seperti prostaglandin (PGE) dan NO. Teknologi terbaru yang memungkinkan analisa *cell type specific transcriptome* telah mulai mendefinisikan konteks spesifik di mana astrosit menghasilkan sebuah repertoire luas molekul-molekul pro inflamasi in vivo dan untuk

mengidentifikasi kombinasi dari pencetus molecular yang meregulasi produksinya in vitro. Sebagai contoh, analisa profil transkriptom astrosit mengindikasikan bahwa paparan astrosit baik in vivo maupun in vitro terhadap *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) seperti *lipopolysaccharide* (LPS) dan sitokin yang menyertainya menunjukkan kecenderungan transkriptom astrosit ke arah pro inflamasi dan profil potensial sitotoksiknya. Kontras dengan itu, iskemia yang disebabkan percobaan stroke in vivo mengubah transkriptom astrosit ke arah mekanisme neuroprotektif.¹³

Beberapa pemeriksaan neurodiagnostik seperti *electroencephalography (EEG)*, *computed axial tomographic scan (CT)*, *cerebral Doppler velocimetry*, *magnetic resonance imaging (MRI)*, and *cerebral angiography* (both traditional and MRI angiography) telah pernah dilakukan penelitian terhadap pasien eklampsia. Hampir seluruh EEG dijumpai abnormal meskipun tidak menunjukkan gambaran patognomonik pada pasien eklampsia. Hasil EEG tidak dipengaruhi oleh pemberian MgSO₄ sehingga tidak bermanfaat dalam mendiagnosis dan penatalaksanaan eklampsia. *Cerebral angiography and Doppler velocimetry* dianjurkan jika timbul tanda-tanda vasospasme.¹⁴

Inflamasi perifer telah menunjukkan kemampuannya meningkatkan eksitabilitas neuron melalui mikroglia yang diaktivasi *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Hal ini juga ditemukan pada model preeklampsia tikus. Di sini hipereksitabilitas diturunkan kembali dengan pemberian MgSO₄, yang dapat menurunkan jumlah mikroglia pada status aktif. Pemeliharaan sifat-sifat sawar darah otak dan adaptasi efluks transporter dalam menghadapi kenaikan permeabilitas faktor-faktor dalam sirkulasi selama kehamilan tampak sangat protektif serta dapat berperan sentral dalam mencegah kejang.¹⁵

TNF- α adalah sitokin pro inflamasi dan aktivitas biologisnya adalah inflamasi dan aktivasi sel endotelial. Sumber produksi TNF- α pada eklampsia adalah neutrophil, monosit dan plasenta. Salah satu kemungkinan mekanisme terjadinya preeklampsia adalah faktor yang berasal dari

plasenta yang menstimulasi monosit dan neutrofil untuk menghasilkan TNF- α yang pada akhirnya menyebabkan gangguan endotel. Peningkatan TNF- α serum dapat menjadi bagian patologi preeklampsia. TNF- α mungkin terlibat dalam pathogenesis preeklampsia dan dapat membantu mengidentifikasi pasien dalam risiko preeklampsia serta dapat menjadi marker potensial atas tingkat keparahan sindroma preeklampsia. TNF- α dapat memodifikasi pertumbuhan dan invasi trofoblas pada arteri spiralis. Lebih jauh lagi, TNF- α dapat berkontribusi pada plasentasi abnormal, stress oksidatif dan gangguan endotel.¹⁶

STRATEGI TERAPI TERHADAP GANGGUAN FUNGSI OTAK

Penatalaksanaan terkini untuk mencegah preeklampsia didasari oleh deteksi dini hipertensi dalam kehamilan atau pemberian terapi preventif pada wanita berisiko. Beberapa rekomendasi terhadap wanita dengan risiko adalah pemantauan ketat baik di rumah ataupun di rumah sakit, pemberian anti hipertensi untuk mempertahankan tekanan darah pada batas normal (mendekati normal), mengatur waktu melahirkan dan segera memberikan penatalaksanaan paska melahirkan.¹⁴

Wanita dengan preeklampsia berat dengan tanda-tanda sakit kepala berat, klonus atau gangguan neurologis lainnya diberikan Magnesium Sulfat untuk mencegah eklampsia. Pemberian MgSO₄ menurunkan risiko kejang 50%-67%, menurunkan risiko kematian ibu dan juga dapat melindungi bayi dalam kandungan. Protokol standar terapi MgSO₄ adalah dosis awal (*loading dose*) 4 gr dengan pemeliharaan 1 gr/jam. Selama terapi perlu dilakukan pemantauan seksama urin output, laju nafas dan reflex tendon. Pada kehamilan yang lebih dari 34 minggu perlu dipertimbangan mengakhiri kehamilan dan melakukan identifikasi semua faktor risiko terhadap bayi yang akan dilahirkan.¹⁷

Penatalaksanaan terapi yang bertujuan menurunkan tekanan darah harus memperhatikan dan mencegah timbulnya hipotensi. Pencegahan

hipertensi harus tetap mempertahankan autoregulasi serebral dan mencegah gagal jantung kongestif dengan tetap mempertahankan perfusi serebral dan aliran darah uteroplasenta. Sebaiknya tekanan sistolik dipertahankan 140 sampai 160 mmHg dan tekanan diastolic antara 90 sampai 110 mmHg. Hal ini dapat dilakukan dengan pemberian bolus 5-10 mg Hidralazin atau labetalol (20-40 mg intravena) setiap 15 menit, atau 10-20 mg nifedipine setiap 30 menit dengan dosis maksimum 50mg dalam 1 jam. Antihipertensive lainnya seperti nitroprusside atau nitroglycerine dibutuhkan pada pasien eclampsia. Diuretik sebaiknya tidak diberikan kecuali untuk mengatasi edema paru.¹⁴

Strategi terapi terhadap hipertensi berat pada preeklampsia dilakukan untuk mencegah terjadinya perdarahan intraserebral. Kegagalan mencegah terjadinya komplikasi serebrovaskular dapat menyebabkan kematian ibu pada preeklampsia. Secara umum, banyak literatur merekomendasikan pemberian antihipertensi jika tekanan darah sistolik meningkat diatas 160 mmHg dan diastolic diatas 110 mmHg dengan MAP diatas 130 mmHg. Meskipun pada MAP dibawah 130 mmHg juga dilaporkan dapat terjadi perdarahan intraserebral. Namun menurunkan tekanan darah secara berlebihan dan dalam waktu cepat juga memberikan risiko terhadap gangguan perfusi otak.¹⁸

Strategi terapi untuk mencegah stroke pada preeklampsia masih terbatas dan belum dapat ditetapkan secara pasti. Stroke perdarahan akibat aneurysma yang rupture atau malformasi arteriovenosus dapat merupakan perdarahan sekunder yang disertai gangguan fungsi perdarahan pada pasien preeklampsia dan eclampsia. Secara umum stroke iskemik pada wanita preeklampsia diberikan terapi antikoagulan, meskipun tidak terdapat bukti yang kuat bahwa terapi trombolisis aman terhadap wanita hamil, khususnya preeklampsia.¹⁸

Pemberian L-Arginine secara intravena dengan dosis 300 mg/kg pada waktu 5 menit setelah terjadinya cedera mengembalikan kadar CBF menjadi seperti sesaat sebelum cedera serta secara

signifikan mereduksi volume otak yang memar. Efek neuroprotektif yang sama pada percobaan lain model *traumatic brain injury* (TBI) dan telah diamati pada beberapa model iskemia serebri dengan pemberian dini *L-Arginine*. Tidak seperti hipertensi yang diinduksi, di mana perawatan klinis biasa untuk hipoperfusi serebri pasca trauma, pemberian *L-Arginine* tidak berpotensi meningkatkan edema otak dan menurunkan tekanan intracranial secara signifikan seperti yang telah diamati pada percobaan-percobaan tersebut. Sebagai hasil dari pengamatan ini, *L-Arginine* telah menjadi agen terapeutik potensial yang sangat menarik untuk memperbaiki serebral setelah cedera otak. Sebelum *L-Arginine* dapat dipertimbangkan pada percobaan pada pasien cedera otak traumatis, dua hal penting harus diklarifikasi: pertama adalah dosis obat optimal, yang kedua adalah jendela waktu.^{13,19}

Pada tikus coba, pemberian NO menghasilkan reduksi signifikan 55% dari volume infark yang diukur 72 jam setelah oklusi permanen arteri cerebri media dan berkorelasi dengan hambatan pemulihan oleh karena penurunan plasma L-Arginine karena induksi iskemia pada 6 sampai 24 jam setelah onset iskemia. Bersama itu, data-data tersebut mengindikasikan bahwa penentuan kadar L-Arginine dalam darah dapat bermanfaat untuk mengevaluasi efek neuroproteksi terhadap NO. Penemuan menunjukkan manfaat strategi neuroproteksi terhadap pasien dengan stroke iskemia di masa mendatang.²⁰

KESIMPULAN

Kehamilan dengan preeklampsia masih menjadi masalah utama pada wanita hamil oleh karena meningkatkan angka kematian dan morbiditas. Berbagai patofisiologi akibat gangguan sirkulasi uteroplasenta yang menyebabkan iskemik plasenta berdampak pada ginjal, jantung, liver dan otak. Patofisiologi yang mendasari komplikasi neurologis pada preeklampsia adalah gangguan autoregulasi CBF, penurunan resistensi serebrovaskuler, hipoperfusi otak, disrupsi sawar darah otak serta edema vasogenik. Strategi terapi terhadap komplikasi pada

otak terutama dilakukan dengan pemberian anti hipertensi untuk mencegah peningkatan tekanan darah dengan tetap mempertahankan CPP dan autoregulasi otak. Terapi khusus dan spesifik untuk mengatasi stroke pada preeklampsia masih belum mendapat dasar yang cukup kuat untuk menjadi ketetapan. L-Arginine merupakan suatu asam amino yang dapat menjadi harapan sebagai neuroprotektif pada preklampsia meskipun perlu penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wardhana, M. & Laksana, M.A.C, Gambaran Pelayanan Antenatal pada Kasus Hipertensi dalam Kehamilan Sebelum Dirujuk ke RSUD Dr Soetomo. Pertemuan Ilmiah Tahunan Himpunan Obstetri dan Ginekologi Sosial Indonesia VIII. Banjarmasin, 2015.
2. Lopez-Jaramillo, P. et al., 2008. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2008; 2(4) : 261-75.
3. Oujo, B., Perez-Barriocanal, F., Bernabeu, C. & M Lopez-Novoa, J., 2013. Membrane and soluble forms of endoglin in preeclampsia. *Current molecular medicine*, 2013; 13(8) : 345-57.
4. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD. Preeclampsia Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke. 2017; 49 : 524 – 530.
5. Young BC., Levine RJ., Karumachi SA. 2010. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annual Review Pathological Mechanism Diseases*. 2010; 5 : 173 – 92
6. Cunningham, F. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education. 2014
7. Perez-Sepulveda, A., Torres, M, Khoury, . Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunology*, 2015 ; 5(244) : 1-7.
8. Logue OC, George EM. Preeclampsia and the Brain: *Neural Pharmacology. Clinical Science* 2016 ; 130(16) : 1417-34
9. Mirkovic, Nejkovic L, Micic J. A New Pathophysiological Concept and New Classification of Preeclampsia. University of Belgrade Serbia 2018; 75(1): 83 – 94
10. Hammer ES M.D, Cipolla JM. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Current Hypertension Report*. 2015; 17(8): 64.
11. Johnson AC. Mechanisms of Seizure during Pregnancy and Preeclampsia. Graduate College Dissertations and Theses. University of Vermont. 2015. Paper 336.
12. Logue OC, George EM. Preeclampsia and the Brain: *Neural Pharmacology. Clinical Science* 2016 ; 130(16) : 1417-34
13. Cherian L, Chacko G, Goodman C, Robertson CS. Neuroprotective Effects of L-Arginine Administration after Cortical Impact Injury in Rats: Dose Response and Time Window. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002. Vol.304 : 617–623
14. Kane S.C. Dennis A. Contemporary Clinical Management of the Cerebral Complications of Preeclampsia *Obstetrics and Gynecology International* 2013 : 1-10
15. Hosomi N. Tumor Necrosis Factor-alpha Neutralization Reduced Cerebral Edema through Inhibition of Matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005; 25(8) :959-67
16. Patigaroo AF. Tumor Necrosis Factor Alpha in Preeclampsia. *International Journal of Basic and Applied Physiology*. 2013; 2(1) : 224-7
17. Townsend R. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy integrated Blood Pressure Control 2016:9 79–94

18. Sibai B.M, Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2005. 105 (2) : 1-9
19. Garry P.S, The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment From bench to bedside Experimental Neurology. 2015; 263: 235–43
20. Armengou A. L-Arginine Levels in Blood as a Marker of Nitric Oxide–Mediated Brain Damage in Acute Stroke: A Clinical and Experimental Study Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism .2003. 23 : 978–84