

# PATOFISIOLOGI KEJANG DAN PERUBAHAN SUSUNAN SARAF PUSAT PADA EKLAMPSIA

## *PATHOPHYSIOLOGY OF CONVULSION AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM CHANGES IN ECLAMPSIA*

**Emilzon. T**

Bagian Anestesi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/  
RS. Dr. M. Djamil Padang

### **Abstract**

*Eclampsia is a serious complication of pregnancy due to some neurologic complications, including convulsion and central nervous system changes in eclampsia remains unknown and continues to be the subject of extensive investigation.*

*Some of etiologic mechanisms that are implicated in the pathophysiology/pathogenesis of eclamptic convulsion and other central nervous system changes have included vasospasm hypertensive encephalopathy, cerebral edema (mostly vasogenic edema), the uteroplacental ischemia, and endothelial damage/endothel dysfunction.*

*Neurologic complication of eclampsia are thought to be similar to hypertensive encephalopathy in which an acute, excessive elevation in blood pressure causes blood-brain barrier disruption, loss of cerebral blood flow autoregulation, hyperperfusion, and edema formation. Brain edema in patients with preeclampsia-eclampsia also was associated with abnormalities in endothelial damage markers.*

**Keywords:** *eclampsia, convulsion, neurologic complication, hypertensive encephalopathy, cerebral edema, endothelial damage, the uteroplacental ischemia.*

*JNI 2013;2(1):69-73*

### **Abstrak**

Eklampsia merupakan komplikasi serius kehamilan yang menimbulkan berbagai komplikasi neurologis seperti nyeri kepala, gangguan penglihatan, mual, muntah, koma, dan kejang. Patofisiologi /patogenesis kejang serta perubahan sistem saraf pusat pada eklampsia belum diketahui secara pasti dan merupakan pokok bahasan yang terus diteliti secara ekstensif.

Beberapa mekanisme etiologi yang berimplikasi terhadap patofisiologi/patogenesis kejang eklampsia dan berbagai perubahan sistem saraf pusat meliputi vasospasme hipertensi ensefalopati, edema serebral (terutama edema vasogenik), iskemia uteroplasental, dan kerusakan/difungsi endotel.

Komplikasi neurologik eklampsia mirip dengan hipertensi ensefalopati yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah secara akut dan ekstrim sehingga menyebabkan kerusakan sawar darah otak, berkurangnya aliran darah ke otak, gangguan autoregulasi, hiperperfusi, dan edema. Edema otak pada pasien preeklampsia-eklampsia juga berhubungan dengan abnormalitas penanda kerusakan endotel.

**Kata kunci:** eklampsia, kejang, komplikasi neurologi, hipertensi ensefalopati, edema otak, kerusakan endotel, iskemia uteroplasental

*JNI 2013;2(1):60-73*

### **I. Pendahuluan**

Eklampsia adalah sindrom preeklampsia yang disertai komplikasi kejang, merupakan penyulit kehamilan dan salah satu penyebab kematian utama bagi ibu maupun bayi. Eklampsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu selain perdarahan dan infeksi di Indonesia.<sup>1</sup>

Kejadian eklampsia kira-kira 0,1% dari kehamilan, dapat terjadi tanpa didahului hipertensi atau tanpa

proteinuria. Sepertiga kasus terjadi postpartum dan sering didapatkan lebih dari 48 jam setelah persalinan. Eklampsia ditandai terutama oleh komplikasi neurologis yaitu, kejang eklamptik, edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial, dan stroke. Penyebab kematian utama pada ibu adalah perdarahan intrakranial, edema paru, koagulasi intravaskular menyeluruh (*disseminated intravascular coagulopathy*), gagal ginjal dan hepar serta hemolisis, sedangkan morbiditas fetus

disebabkan oleh insufisiensi dan infark plasenta, prematuritas, serta abrupsi plasenta.<sup>2,3</sup>

Prioritas manajemen kejang eklamptik adalah proteksi jalan nafas, oksigenasi, terminasi, dan pencegahan kejang, namun 10% pasien eklampsia mengalami kejang berulang walaupun mendapatkan magnesium. Kejang berulang atau *prolonged unconsciousness* mengindikasikan patologi serebral tambahan seperti edema serebral, perdarahan intrakranial, dan trombosis vena.<sup>2,3</sup>

Eklampsia didefinisikan sebagai terdapatnya serangan kejang *grand mal* onset baru selama kehamilan atau postpartum yang tidak berhubungan dengan kondisi patologik serebral lainnya pada ibu hamil dengan preeklampsia.<sup>4</sup> Kepustakaan lain mendefinisikan eklampsia sebagai kejadian kejang pada ibu hamil dengan preeklampsia yang ditandai dengan hipertensi tiba-tiba, proteinuria, dan edema yang bukan disebabkan/tidak berhubungan dengan kelainan neurologik lainnya, terutama terjadi pada usia kehamilan 20-40 minggu atau dalam beberapa jam sampai 48 jam setelah kelahiran, namun terkadang dapat lebih dari 48 jam setelah kelahiran.<sup>5,7</sup> Eklampsia dapat terjadi tanpa adanya hipertensi dan proteinuria seperti 38% kasus eklampsia yang dilaporkan di Inggris dan 16% kasus eklampsia tanpa hipertensi yang dilaporkan di Amerika Serikat.<sup>7</sup>

## II. Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi eklampsia serta mekanisme yang mendasarinya sampai saat ini belum diketahui dengan pasti.<sup>4,8,9</sup> Beberapa faktor etiologi yang telah dikemukakan antara lain; predisposisi genetik, faktor imunologi, endokrin, nutrisi, abnormalitas invasi trofoblas, abnormalitas sistem koagulasi, kerusakan endotel vaskular, maladaptasi kardiovaskular, infeksi, ketidakseimbangan produksi prostanoïd, dan peningkatan antibodi antifosfolipid.<sup>7,9</sup>

Faktor risiko yang dipertimbangkan untuk terjadinya eklampsia adalah:<sup>7,8,9</sup>

- Nulliparitas
- Riwayat keluarga preeklampsia, riwayat preeklampsia, dan eklampsia sebelumnya
- Riwayat *intrauterine growth retardation*, abrupsi plasenta atau kematian fetus pada kehamilan sebelumnya
- Primigravid
- *Teen pregnancy*
- Usia lebih dari 35 tahun
- Hidrop fetalis

Kondisi medis seperti: obesitas, diabetes, hipertensi kronik, gangguan ginjal, trombofilia, sindrom

antibodi antifosfolipid, defisiensi antitrombin, gangguan vaskular dan jaringan penyambung juga merupakan faktor risiko yang harus dipertimbangkan.<sup>7,8</sup>

## III. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis utama eklampsia adalah kejang. Gejala dan tanda atau perubahan lainnya bervariasi tergantung kepada sistem organ yang dipengaruhi. Perubahan ini dapat memengaruhi hanya ibu, hanya bayi, atau memengaruhi ibu dan bayinya.<sup>8</sup> Manifestasi klinis eklampsia berdasarkan gejala dan tanda yang paling sering muncul adalah:<sup>7,8</sup>

- Kejang (100%)
- Nyeri kepala, biasanya bagian frontal (80%)
- Edema umum (50%)
- Gangguan penglihatan seperti kabur dan fotofobia (40%)
- Nyeri abdomen kuadran kanan atas disertai mual (20%)
- Amnesia dan perubahan mental lainnya

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan:<sup>7,8</sup>

- peningkatan tekanan sistolik (>160 mmHg) dan diastolik (>110 mmHg)
- takikardi, takipnu
- perubahan status mental
- hiperrefleks, klonus
- edema papil
- oliguria/anuria
- defisit neurologis lokal
- ketegangan abdomen kuadran kanan atas atau epigastrium
- edema umum
- tinggi fundus uteri kecil dari taksiran usia kehamilan.<sup>7,8</sup>

Derajat peningkatan tekanan darah bervariasi antara pasien, bahkan 20% ibu hamil dengan preeklampsia tidak pernah didapatkan peningkatan tekanan darah yang signifikan.<sup>8</sup>

## IV. Patofisiologi Kejang dan Perubahan Susunan Saraf Pusat

Kejang pada eklampsia dapat berupa kejang motorik fokal atau kejang tonik klonik umum.<sup>6</sup> Patofisiologi kejang pada eklampsia belum sepenuhnya dimengerti dan sampai saat ini merupakan pokok bahasan yang tetap diteliti secara ekstensif sehingga melahirkan berbagai dugaan/teori. Beberapa dugaan yang dianggap sebagai pencetus kejang eklampsia adalah vasospasme serebral, edema serebral, iskemia serebral, hemoragi petekia, pemindahan ion antar ruang intraselular dan ekstraselular di otak, nekrosis, kongesti, hemoragi periportal hati, perubahan ginjal seperti pembengkakan endotel

glomerulus, proliferasi mesangial, dan penyempitan lumen kapiler glomeruli.<sup>9,10</sup> Untuk memastikan kondisi neuropatologik yang menjadi pencetus/pemicu kejang dapat dilakukan pemeriksaan tambahan seperti CT-scan, *magnetic resonance imaging* (MRI), dan foto ronsen.<sup>11</sup>

Temuan klinis terpenting (dan terbanyak) sebagai penyebab kejang pada eklampsia adalah edema serebral dan hipertensi ensefalopati. Iskemia uteroplasenta menyebabkan pelepasan molekul-molekul tertentu seperti neurokinin B, sitokin-sitokin inflamasi, endotelin, dan aktifator plasminogen jaringan. Molekul-molekul ini menstimulasi eksitasi reseptor neuronal dan merubah eksitabilitas neuron, transmisi sinaptik, dan *neuronal survival*.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian membuktikan bahwa proses patologik pada eklampsia yaitu vaskulopati sistem saraf pusat, berhubungan dengan hipertensi akut yang menyebabkan hilangnya autoregulasi dinding pembuluh darah dan terdapatnya disfungsi endotel.<sup>5,6</sup>

#### 4.1 Edema Serebri

Perubahan serebrovaskular utama pada eklampsia mirip dengan hipertensi ensefalopati, termasuk hilangnya autoregulasi aliran darah serebral, hiperperfusi, dan edema. Penemuan klinis dan *neuroimaging* selama eklampsia berhubungan erat dengan edema yang diakibatkan oleh peningkatan tekanan darah yang cepat (tiba-tiba) sehingga pembuluh darah serebral berdilatasi kuat, sawar darah otak dan autoregulasi terganggu.<sup>12</sup>

Edema serebri yang difus dapat menimbulkan kejang pada eklampsia. Edema sitotoksik maupun vasogenik dapat terjadi pada eklampsia. Edema sitotoksik terjadi jika sel-sel otak (astrostit) membengkak melebihi ruang ekstraselular sedangkan sawar darah otak tetap intak. Edema vasogenik terjadi jika permeabilitas serebrovaskular meningkat karena kerusakan sawar darah otak sehingga konstituen plasma influks ke otak dan ditemukan ekspansi ruang ekstraselular. Peningkatan air dalam otak (pada edema vasogenik) terjadi dalam ruang tengkorak yang tertutup sehingga menimbulkan kompresi otak yang progresif dan gejala klasik neurologik (nyeri kepala, mual, muntah, buta kortikal, dan kejang. Edema otak dapat merubah struktur otak dan mengurangi perfusi, selanjutnya dapat terjadi infark atau herniasi (merupakan penyebab tersering kematian pada eklampsia).<sup>12</sup> Edema vasogenik reversibel adalah yang paling predominan sehingga eklampsia hampir tidak pernah menimbulkan sekuele neurologik yang permanen.<sup>13,14</sup>

Edema serebri akibat mikroiskemik menyebabkan kerusakan sawar darah otak (*blood-brain barrier*). Pemicunya adalah kerusakan endotel, ketidakseimbangan antara vasokonstriktor dan vasodilator (defisiensi prostaglandin), reaktivitas simpatis berlebihan, dan abnormalitas plasenta. Secara teoritis terdapat dua keadaan yang mendasari berkembangnya edema fokal serebri yaitu vasospasme dan dilatasi yang kuat (*force dilatation*).<sup>5,13</sup>

Teori vasospasme menyatakan bahwa regulasi serebral berlebihan menimbulkan respons vasokonstriksi pembuluh darah arteri setelah terjadinya peningkatan tekanan darah secara tiba-tiba. Vasospasme menyebabkan iskemik lokal, ekstrasvasi protein, nekrosis arterial, kerusakan sawar darah otak, edema sitotoksik, dan lesi mikroiskemik susunan saraf pusat.<sup>5,6</sup> Teori *force dilatation* menyatakan bahwa akibat peningkatan tekanan darah yang berlebihan (ekstrim) menyebabkan kegagalan autoregulasi vasokonstriksi sehingga terjadi vasodilatasi yang berlebihan, terbukanya *tight junctions*, dan kerusakan sawar darah otak melalui kerusakan endotel. Hal tersebut menimbulkan udem vasogenik yang dapat meluas ke seluruh sistem saraf pusat dan menyebabkan kejang.<sup>5</sup>

#### 4.2 Hipertensi Ensefalopati

Sebagian besar pasien preeklampsia berat-eklampsia menunjukkan gejala dan tanda-tanda gangguan neurologik seperti, nyeri kepala, gangguan penglihatan, buta kortikal, kejang, dan penurunan kesadaran. Manifestasi neurologik ini identik dengan hipertensi ensefalopati.<sup>12,15</sup> Penelitian angiografi terhadap pasien eklampsia dan visualisasi arterial secara langsung pada tikus, kucing, dan kera hipertensi menegaskan bahwa vasospasme adalah keadaan yang mendasari hipertensi ensefalopati dan berimplikasi terhadap berkembangnya edema serebri.<sup>5</sup>

Edema otak vasogenik pada hipertensi ensefalopati disebabkan oleh peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan/atau peningkatan fluks air ke dalam otak akibat peningkatan tekanan hidrostatik darah secara patologis. Endotel yang membentuk sawar darah otak (pada otak yang intak) sangat unik karena konduktifitas hidrauliknya sangat rendah dan secara esensial tidak ionik. Konfigurasi yang unik ini menyebabkan efek tekanan hidrostatik terhadap filtrasi kapiler minimal dan bersifat protektif terhadap edema vasogenik. Namun jika autoregulasi menurun (terganggu), peningkatan tekanan darah akut dapat meningkatkan tekanan hidrostatik pada mikrosirkulasi dan menyebabkan kerusakan sel endotel, peningkatan permeabilitas

sawar darah otak, dan edema vasogenik. Edema vasogenik ini disebut dengan *hydrostatic brain edema*, merupakan mekanisme utama yang mendasari komplikasi neurologik hipertensi ensefalopati dan eklampsia.<sup>12</sup> Sebagian besar pasien eklampsia mempunyai gambaran edema vasogenik pada *imaging* serebri sehingga disimpulkan bahwa hipertensi ensefalopati berperan penting pada patogenesis kejang eklamptik.<sup>16</sup>

Berdasarkan penemuan *imaging* serebri, hipertensi ensefalopati merupakan model untuk berbagai abnormalitas sistem saraf pusat pada eklampsia. Kegagalan autoregulasi aliran darah otak yang normal ditemukan pada pasien hipertensi ensefalopati dan pasien eklampsia.<sup>16</sup>

#### 4.3 Kerusakan/Disfungsi Endotel

Penelitian yang dilakukan oleh Schwartz RB *et al* terhadap 28 pasien preeklampsia-eklampsia dengan simptom neurologik membuktikan bahwa edema otak pada *magnetic resonance imaging* pasien-pasien ini berhubungan dengan abnormalitas penanda kerusakan endotel dan tidak berkaitan dengan derajat hipertensi. Pada pasien ini ditemukan kelainan morfologi eritrosit dan peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH). Kedua hal tersebut menunjukkan hemolitik mikroangiopatik yang berhubungan dengan kerusakan endotel.<sup>15</sup>

Ketidakteraturan (irregularitas) dinding endotel akan merusak eritrosit sehingga ditemukan kelainan morfologi eritrosit seperti skistosit dan mikrosferosit serta pelepasan LDH eritrosit menuju serum. Penanda yang lebih spesifik terhadap disfungsi endotel ditemukan pula pada pasien preeklampsia-eklampsia. Penanda tersebut antara lain fibronektin, *tissue plasminogen activator*, trombomodulin, endotelin-1, dan faktor von Willebrand. Pengukuran penanda-penanda spesifik ini berguna untuk mengevaluasi integritas endotel pada pasien preeklampsia-eklampsia, terutama pasien-pasien yang mempunyai risiko hipertensi ensefalopati progresif seperti ditemukannya nyeri kepala berat serta gejala dan tanda neurologik lainnya.<sup>15</sup>

Disfungsi endotel berperan sentral pada patofisiologi/patogenesis kelainan berbagai organ pada preeklampsia-eklampsia. Disfungsi endotel mungkin berhubungan dengan *circulating endothelial toxins* atau antibodi terhadap endotel. Beberapa peneliti membuktikan bahwa gabungan hipertensi dan kerusakan endotel menyebabkan edema hidrostatik, yaitu suatu bentuk spesifik edema vasogenik yang ditandai oleh kebocoran serum melalui dinding kapiler menuju intersisial

otak. Edema hidrostatik/vasogenik ini sebagian besar ditemukan pada hipertensi ensefalopati.<sup>12,15,16</sup>

#### V. Simpulan

Eklampsia adalah serangan kejang *grand mal* onset baru selama kehamilan atau postpartum yang tidak berhubungan dengan kondisi patologik serebral lainnya pada ibu hamil dengan preeklampsia, terutama terjadi pada usia kehamilan 20-40 minggu atau dalam beberapa jam sampai 48 jam setelah kelahiran, namun terkadang dapat lebih dari 48 jam setelah kelahiran.

Etiologi eklampsia serta mekanisme yang mendasari munculannya sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Beberapa faktor etiologi yang telah dikemukakan antara lain; predisposisi genetik, faktor imunologi, endokrin, nutrisi, abnormalitas invasi trofoblas, abnormalitas sistem koagulasi, kerusakan endotel vaskular, maladaptasi kardiovaskular, infeksi, ketidakseimbangan produksi prostanoide, dan peningkatan antibodi antifosfolipid.

Patogenesis/patofisiologi kejang serta manifestasi gangguan neurologis lainnya (nyeri kepala, gangguan penglihatan, dan lain-lain) masih merupakan kajian yang hingga saat ini terus diteliti secara ekstensif sehingga menimbulkan berbagai dugaan/teori. Semua teori bermuara kepada ditemukannya edema serebri, terutama edema hidrostatik (varian edema vasogenik), hipertensi ensefalopati, iskemia uteroplasenta, dan disfungsi endotel

#### Daftar Pustaka

1. Wibowo B. Preeklampsia dan eklampsia. Dalam: Prawirohardjo S, Wiknjosastro H, Sumapraja S, Saifuddin AB, eds. Ilmu Kebidanan. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka. 1976. 218-37.
2. Ngan Kee WD, Gin T. Pre-eclampsia and eclampsia. Dalam: Bersten AD, Soni N, eds. Oh's Intensive Care Manual. 6<sup>th</sup> ed. China: Elsevier; 2009, 665-71.
3. Rodie VA. Pre-eclampsia and eclampsia: pathophysiology and treatment options. Rev Bras Hipertens 2006; 13(2): 88-95.
4. Sibai BM. The pathophysiology of pre-eclampsia. US Obstetric & Gynecology Supplement 2011;1-5.
5. Felz MW, Barnes DB, Figueroa RE. Late postpartum eclampsia 16 day after delivery: Case report with clinical, radiologic, and

- pathophysiologic correlation. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13(1): 39-46.
6. Chacravarty A, Chakrabarti SD. The neurology of eclampsia: Some observation. *Neurol India* 2002; 50: 128-35.
  7. Eklampsia; Overview. Diunduh dari [emedicine-medscape.com/article/253960-overview](http://emedicine-medscape.com/article/253960-overview). Diakses tanggal 13-12-2012.
  8. Stoppler MC, Davis CP. Eklampsia. Diunduh dari [www.emedicinehealth.com/eclampsia/page2-em.htm](http://www.emedicinehealth.com/eclampsia/page2-em.htm). Diakses tanggal 13-12-2012.
  9. Suryaatmadja M. Sindrom HELLP pada preeklampsia & eklampsia. Dalam: Setiabudy RD, ed. Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2008. Jakarta: Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008, 81-96.
  10. Wasseff S. Mechanisms of convulsions in eclampsia. *MedHypothesis* 2009;72(1): 49-51.
  11. Gilstrap LC, Ramin SM. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.
  12. Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 2007; 50: 14-24
  13. Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 94-100.
  14. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 714-20.
  15. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Beckner KM, Bravo SM, et al. Preeclampsia-Eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insight into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217: 371-6.
  16. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Clinical Expert Series* 2005; 105(2): 402-10.