

**PENGUNAAN NITROVASODILATOR SEBAGAI DONOR OKSIDA NITRIK
PADA PREEKLAMPSIA**

Muhammad Anas¹, Uning Marlina²
^{1,2)} Fakultas Kedokteran UM Surabaya

ABSTRACT

Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of preeclampsia leading to production insufficiency and endothelial nitric oxide secretion. This can be corrected with a nitric oxide donor in the form of nitrovasodilators. Such as Nitroglycerin (GTN), Sodium nitroprusside (SNP), S-nitrosogluthatione (GSNO), and Isosorbid dinitrate (ISDN).

Nitric oxide donor has a biological effect on fetoplacental circulation, such as uterine artery, umbilical artery and placental blood vessels relaxation, relaxation of smooth muscle of the uterus, preventing microtrombi in fetoplacental circulation, preventing uncontrolled maternal hypertension, increasing amniotic fluid, and preventing fetal growth inhibited.

Keywords : endothelial dysfunction, preeclampsia, nitric oxide, donor,
Correspondence to : muhanasjamil1@yahoo.co.id

ABSTRAK

Disfungsi endotel memegang peranan penting dalam patogenesis preeklampsia yang menyebabkan insufisiensi produksi dan sekresi oksida nitrik endotel. Hal ini dapat dikoreksi dengan donor oksida nitrik yang berupa nitrovasodilator. Seperti Nitrogliserin (GTN), Sodium nitroprusside (SNP), S-nitrosogluthatione (GSNO), dan Isosorbid dinitrat (ISDN).

Donor oksida nitrik mempunyai efek biologis terhadap sirkulasi fetoplasenta, seperti relaksasi arteri uterina, arteri umbilikus dan pembuluh darah plasenta, relaksasi otot polos uterus, mencegah mikrotrombi pada sirkulasi fetoplasenta, mencegah hipertensi ibu yang tidak terkontrol, meningkatkan cairan amnion, dan mencegah pertumbuhan janin terhambat.

Kata kunci : disfungsi endotel, preeklampsia, oksida nitrik, donor,
Korespondensi : muhanasjamil1@yahoo.co.id

PENDAHULUAN / INTRODUCTION

Kehamilan normal ditandai dengan vasodilatasi sirkulasi sistemik ibu dan penurunan reaktifitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor. Perubahan ini diregulasi paling tidak oleh oksida nitrik yang disekresi oleh endotel.

Preeklampsia, penyebab utama morbiditas ibu dan perinatal, ditandai dengan peningkatan sensitivitas terhadap vasopresor dan resistensi perifer, aktivasi kaskade koagulasi dan hipoperfusi terhadap banyak vaskular bed. Studi-studi klinis dan eksperimental yang didasarkan pada gangguan

fungsi endotel dengan penurunan produksi dan sekresi oksida nitrik ikut ambil bagian dari gangguan hemodinamik pada preeklamsia.¹

Gangguan aktifitas oksida nitrik basal dan terstimulasi juga terdapat pada sirkulasi fetoplasenta pada preeklamsia.¹ Oksida nitrik dengan aktifitas untuk vasodilatasi melalui cGMP dan hiperpolarisasi melalui pembukaan Chanel K, anti agregasi dan adhesi melalui hambatan pada ekspresi molekul adhesi, mengatur pertumbuhan sel-sel lokal, sebagai anti oksidan menghambat oksidasi LDL, juga mengatur kadar Na melalui NaKATPase.²³

Jika disfungsi endotel memegang peranan penting dalam patogenesis preeklamsia, yang menyebabkan insufisiensi produksi dan sekresi oksida nitrik endotel. Sehingga terjadi defisiensi oksida nitrik, dengan ketidakimbangan vasodilator dengan vasokonstriktor. Kemungkinan dapat dikoreksi dengan donor oksida nitrik.¹

Oksida nitrik bisa kita dapatkan sebagai oksida nitrik endogen, oksida nitrik eksogen (donor) yang bersifat endotel dependen dan endotel independen. Nitrovasodilator merupakan sumber oksida nitrik eksogen.⁶

NITROVASODILATOR

Nitrat organik, nitrat anorganik, nitrit organik dan senyawa lain yang dapat didenitrasi serta melepaskan oksida nitrik disebut nitrovasodilator.^{6,24} Pada pembicaraan berikut ini senyawa yang kami bahas adalah glyceryl trinitrate / nitroglicerine (GTN), isosorbid dinitrate (ISDN), sodium nitroprussid (SNP) dan s-nitrosoglutathione (GSNO).

A. Sifat Kimia

Nitrat organik dengan berat molekul rendah (seperti GTN, BM 277) adalah mudah menguap dan dapat melintasi plasenta dengan cepat.^{12,25,35} Sedangkan yang berat molekul tinggi (seperti erythryl tetranitrat, pentaerythritol tetranitrate, ISDN) adalah padat.^{6,14} SNP molekulnya tidak stabil, dirusak dalam kondisi alkali dan pengaruh cahaya.¹³

B. Farmakokinetik

Biotransformasi nitrat organik hasil reduksi hidrolisis yang dikatalisasi enzim

glutathione nitrat organik reduktase dari hepar. Enzim ini mengkonversi ester nitrat organik yang larut lemak menjadi metabolit terdenitrasi yang larut air dan nitrit inorganik. Metabolit yang terdenitrasi sebagian merupakan vasodilator yang kurang poten dibanding senyawa asal. Tetapi aktifitas metabolit ini penting dalam kondisi tertentu. Biotransformasi ini merupakan faktor utama yang menjelaskan bioavailabilitas oral dan durasi aksinya.

Nitroglicerine (GTN) diserap lewat kulit, mukosa mulut dan saluran cerna. Pada manusia konsentrasi puncak plasmanya tercapai dalam 4 menit dengan sediaan sublingual dengan waktu paroh 1-3 menit. Metabolitnya dengan potensi 1/10 mempunyai waktu paroh 40 menit.^{4,6,14} David dkk (2000) Dengan studi farmakokinetik pada wanita yang menjalani bedah sesar diberikan 0,25 mg dan 0,5 mg GTN. Didapatkan kadar plasma ibu pada 1 menit pertama 500 kali lebih tinggi dibanding pada janin. Kadarnya pada vena dan arteri umbilikalis 7,4 . 1 pada dosis 0,5 mg dan 1:1 pada dosis 0,25 mg.³⁵

Isosorbid dinitrate (ISDN) diserap lewat mukosa mulut dan saluran cerna dengan slow onset dan aksi yang lebih lama. ISDN sublingual mencapai konsentrasi puncak plasma dalam waktu 6 menit dengan waktu paroh 45 menit. Metabolit primernya, isosorbid-2-mononitrat (IS-2-MN) dan isosorbid-5-mononitrat (IS-5-MN), mempunyai waktu paroh 2-5 jam dan berkaitan dengan efikasi terapinya. IS-5-MN mempunyai bioavailabilitas yang baik setelah pemberian oral dan waktu parohnya lebih lama dibanding ISDN.^{4,6,14}

Onset aksi sodium nitroprusside sekitar 30 detik, efek hipotensi puncak terjadi pada menit ke-2 dan jika infus dihentikan efeknya hilang dalam 3 menit. Metabolismenya di otot polos diinisiasi oleh pengurangan konsentrasi yang disebabkan oleh pelepasan cyanida dan oksida nitrik. Aktifasi metabolisme SNP dikatalisis oleh sistem pelepasan oksida nitrik yang berbeda dengan GTN sehingga menyebabkan potensinya berbeda. Cyanida oleh rodanase dirubah menjadi thiocyanate dengan waktu paroh 3 hari bila fungsi ginjal normal.¹⁵

Tabel 1. Preparasi nitrat : dosis, preparasi dan durasi efek

Compound	Route	Preparation and Dose	Duration of Effects and Comments
Amyl nitrite	Inhalation	2-5 mg	10 sec-10 min; for diagnosis of LV outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy
Nitroglycerin (nitric, TNT, glyceryl trinitrate)	(a) Sublingual tablets	0.3-0.6 mg up to 1.5 mg	Peak blood levels at 2 min; t 1/2 7 min; for acute therapy of effort or rest angina
	(b) Spray	0.4 mg/metered dose, as needed	Similar to tablets at same dose.
	(c) Ointment	2% 6 x 6 ins or 15 x 15 cm or 7.5-40 mg	Apply 2 x daily; 6 h intervals; effect up to 7 h after first dose. No efficacy data for chronic use.
	(d) Transdermal patches	0.2-0.8 mg/h patch on for 12 h, patch off for 12 h.	Effects start within 1-2 h, last 8-12 h during intermittent therapy. Not effective during continuous patch-on therapy.
	(e) Oral; sustained release	2.5-13 mg 1-2 tablets 3 x daily	4-8 h after first dose; no efficacy data for chronic therapy.
	(f) Buccal	1-3 mg tablets 3 x daily	Effects start within minutes and last 3-5 h. No efficacy data for second or third doses during chronic therapy.
	(g) Intravenous infusion	5-200 µg/min (care with PVC) Tridil 0.5 mg/ml or 5.0 mg/ml Nitro-bid IV 5 mg/ml	In unstable angina, increasing doses are often needed to overcome tolerance. High-concentration solutions contain propylene glycol; cross-reacts with heparin.
Isosorbide dinitrate (= isobutyl nitrate); Isordil	(a) Sublingual	2.5-15 mg	Onset 5-10 min, effect up to 60 min
	(b) Oral tablets	5-80 mg 2-3 x daily	Up to 8 h (first dose; then tolerance) with 3 x or 4 x daily doses; 2 x daily 7 h apart may be effective but data inadequate
	(c) Spray	1.25 mg on tongue	Rapid action 2-3 min
	(d) Chewable	5 mg as single dose	Exercise time raised for 2 min-2 1/2 h.
	(e) Oral; slow-release	40 mg once or 2 x daily	Up to 8 h (first dose; 2x daily not superior to placebo) ⁶
	(f) Intravenous infusion	1.25-5.0 mg/h (care with PVC)	May need increasing doses for unstable angina at rest
	(g) Ointment	100 mg/24 h	Not effective during continuous therapy
Isosorbide-5-mononitrate	Oral tablets	20 mg 2 x day (7 h apart) 120-240 mg 1 x daily (slow release)	12-14 h after chronic dosing for 2 weeks Efficacy up to 12 h after 4 weeks
Pentaerythritol tetranitrate	Sublingual	10 mg as needed	No efficacy data
Erythryl tetranitrate	(a) Sublingual	5-10 mg as needed	No efficacy data
	(b) Oral	10-30 mg 3 x daily, chew before swallowing	No efficacy data

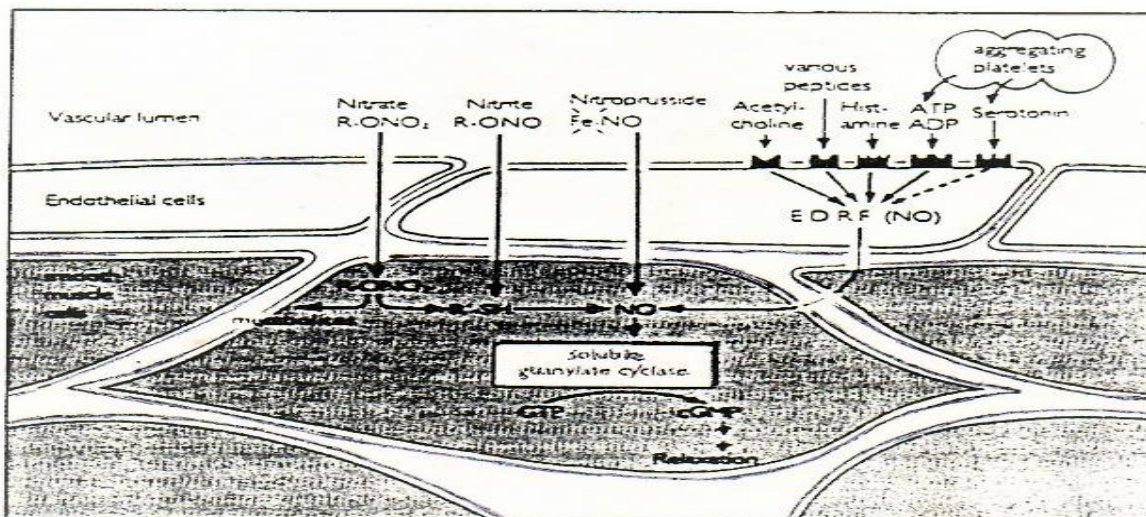
For references, see previous edition and text.
IV = intravenous, PVC = polyvinylchloride tubing.

Dikutip dari no.4

C. Farmakodinamik

Nitrit, nitrat organik, senyawa nitroso dan zat yang mengandung oksida nitrik dapat mengaktifasi guanylyl cyclase dan meningkatkan sintesis cGMP pada otot polos dan jaringan yang lain. Senyawa cGMP yang

tergantung protein kinase terstimulasi dengan hasil yang mempengaruhi fosforilasi bermacam-macam protein pada otot polos. Yang menyebabkan defosforilasi (*myosin light chain*) MLC. Fosforilasi MLC meregulasi kemandapan kontraksi otot polos.⁶



Gambar 1. Skema mekanisme berbagai nitrovasodilator dan EDRF pada sel otot polos. Nitrat menginduksi pembentukan oksida nitrik melalui interaksi dengan senyawa R'-SH seperti cysteine. Nitroprusside melepaskan oksida nitrik secara langsung. EDRF yang identik dengan oksida nitrik terbentuk spontan dan setelah stimulasi reseptor-reseptor pada sel endotel. EDRF yang terstimulasi dari ATP/ADP dan serotonin (yang dilepaskan dari trombosit teragregasi). Oleh karenanya trombosit teragregasi dapat menginduksi vasodilatasi dengan keberadaan endotel yang intact. Oksida nitrik menstimulasi guanylate cyclase. cGMP memediasi relaksasi otot polos pembuluh darah

Dikutip dari kepustakaan no. 17

Nitrat mendilatasi pembuluh darah baik endotelnya intak maupun tidak. Reseptor nitrat lebih banyak terletak pada myocyte dibanding di endotel.^{4,16}

SNP melepaskan oksida nitrik spontan dari kompleksnya.¹⁵ Nitrat organik (GTN, ISDN, ISMN) membutuhkan grup sulfhydryl (SH) dalam sel untuk melepas dan memproduksi oksida nitrik. Mereka dapat mendilatasi pembuluh darah dan menurunkan tendensi agregasi trombosit walaupun dalam kondisi aterosklerosis lanjut.^{4,16,17} GSNO melepaskan oksida nitrik dengan bantuan enzim γ -glutamil transferase dan s-nitrosoglutathionase pada membran trombosit.³⁰

D. Efek Terapi

Nitrat menurunkan afterload, terlebih pada preload dengan peningkatan kapasitansi vena perifer. Nitrat selain dipakai sebagai terapi angina pektoris juga dipakai untuk gagal jantung ventrikel kiri, fase awal infark miokard dan menghambat agregasi trombosit.^{4,6,14,30} SNP aman dan bermanfaat untuk mengatasi hipertensi emergensi.¹⁵ GSNO efek anti trombositnya lebih besar dibanding efek vasodilatasinya.³⁰

E. Efek Samping

Sakit kepala, lemah, mual, muntah, postural hipotensi, peningkatan tekanan intra okuli.⁴⁻⁶ Paling sering sakit kepala, paling serius hipotensi, penggunaan lama dengan dosis tinggi menyebabkan methemoglobinemia.^{4,6,14}

F. Toleransi

Penggunaan kronik menyebabkan toleransi yang membatasi efikasi terapi. Proposal utama adalah kondisi bebas nitrat atau interval yang jarang memungkinkan level nitrat darah turun dan mengembalikan respon pembuluh darah terhadap nitrat.^{4,5,14}

Mekanismenya sebagai berikut:^{4,6,14}

1. Depleksi sulfhydryl (teori klasik).
2. Hipotesis neurohormonal (teori saat ini).
3. Reseptor afinitas tinggi dan rendah (hipotetikal).

Prevensinya sebagai berikut :^{4,5}

1. Penjadwalan dosis
 - a. Dosis interval dengan eksentrik untuk jangka lama.

- b. Dosis eskalasi untuk manuver jangka pendek.

2. Cara yang lain

- a. Sistem pelepasan fasik
 - Hydralazine
 - Diuretik
- b. Donor sulfhydryl
 - ACE Inhibitor

G. Keamanan Terhadap Fetus

Berdasarkan kategorisasi Australia, yang dikembangkan dari sistem yang digunakan di Swedia dan USA, berkaitan dengan resiko pemakaian obat-obatan dalam kehamilan dibedakan menjadi 5 kategori:¹⁸

Kategori A:

Obat yang telah digunakan pada sejumlah besar wanita hamil dan wanita menyusui tanpa peningkatan frekuensi malformasi / efek yang merugikan baik langsung maupun tidak langsung pada fetus.

Kategori B:

Obat yang telah digunakan pada wanita hamil dan wanita menyusui dalam jumlah yang terbatas tanpa peningkatan frekuensi malformasi / efek yang merugikan baik langsung maupun tidak langsung pada fetus.

Grup B1:

Studi pada hewan tidak menunjukkan peningkatan kejadian kerusakan fetus.

Grup B2:

Studi pada hewan tidak adekuat dan mungkin kurang, tetapi data yang ada tidak menunjukkan peningkatan kejadian kerusakan fetus.

Grup B3:

Studi pada hewan menunjukkan peningkatan kejadian kerusakan fetus. Tetapi sigifikansinya pada manusia tidak tentu.

Kategori C:

Obat yang efek farmakologinya menyebabkan / mungkin menyebabkan efek merugikan pada fetus / neonatus manusia tanpa menyebabkan malformasi. Efek ini reversibel.

Kategori D:

Obat yang menyebabkan peningkatan malformasi fetus manusia / kerusakan yang irreversibel.

Kategori X:

Obat yang beresiko tinggi menyebabkan kerusakan permanen pada fetus

dan seharusnya tidak digunakan pada kehamilan / kemungkinan hamil.

Senyawa nitrat seperti ISDN termasuk dalam kategori B grup BI sedang GTN termasuk dalam kategori B grup B2.¹⁸

Tabel 2. Keuntungan dan kerugian penggunaan anti hipertensi selama kehamilan

Drugs	Advantages	Disadvantages/adverse effects
Central α_2 -adrenoceptor agonists Methyldopa	Safe for fetus	Central adverse effects: drowsiness, lethargy, fatigue, depression, psychotic reactions (rare), nasal stuffiness, positive Coomb's test (haemolysis rare), jaundice
β -Adrenoceptor antagonists (β -blockers) Acebutolol Atenolol Labetalol Metoprolol Oxprenolol Propranolol	Good safety/efficacy if used in third trimester	Fetal growth retardation if used for prolonged periods from early pregnancy, airways obstruction, cold extremities, tremulousness (labetalol)
Vasodilators Hydralazine	Good safety record (oral/intramuscular/intravenous)	Flushing, headache, tachycardia
Nifedipine	Good efficacy data	Flushing, headache, tachycardia, chest pain, leg oedema; wide interindividual variation in dosage requirements
Prazosin Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)	Safety record good Intravenous in emergency only for speed/efficacy/rapid titration	Limited experience Tolerance
Thiazide diuretics Bendroflumethiazide Chlorthalidzide Hydrochlorothiazide	Good safety record	Hyperuricaemia (dose-related)

Dikutip dari kepustakaan no. 31

PENATALAKSANAAN PREEKLAMISIA

A. Penatalaksanaan Preeklamsia Pada Beberapa Senter

1. Bankura Sanmillani Medical Collage, West Bengal India 1982

Bankura Sanmillani Medical Collage bertujuan mencegah eklamsia, melahirkan bayi sehat dengan trauma minimal, mencegah sisa hipertensi.

Preeklamsia ringan diterminasi pada usia kehamilan 37 minggu dengan amniotomi dan atau induksi oksitosin.

Preeklamsia berat dan kenaikan tekanan darah yang progresif menunggu bukan merupakan saran yang baik sebab fetus tidak diharapkan mati dalam rahim atau lahir bayi dengan kemungkinan hidup yang jelek disamping resiko kejang dan solusio plasenta. Perawatannya adalah tirah baring, sedasi (diazepam, petidin, klorpromazin, prometazin), anti hipertensi (guanetidin, methyl dopa, hidralazin, klormetiazole), terminasi dengan amniotomi dan atau induksi oksitosin. Pada kasus prematur bila terdapat keraguan untuk melakukan terminasi maka pemantauan serial estriol, alkali fosfatase dan laktogen plasenta merupakan hal yang penting.

Penatalaksanaan eklamsia dibedakan menjadi dua macam :

- Terapi konservatif bertujuan mengontrol konvulsi dan hipertensi, menghambat komplikasi, dan terminasi kehamilan (pervaginam bila gagal baru perabdominam)
- Terapi kurang konservatif bertujuan terminasi cepat dan aman agar prospek pengobatannya terbaik (perabdominam).¹⁹

2. Queen Charlotte's and Chelsea Hospital London 1995

Prinsip terapi preeklamsia adalah skrening, diagnosa, dan waktu yang tepat untuk melakukan persalinan. Antara diagnosa dan persalinan perlu MRS, tirah baring, dan observasi ketat. Sekali diagnosa dibuat, keputusan penatalaksanaan kritis tergantung kemajuan kondisi pasien untuk itu perlu rawat inap guna observasi ketat.

Bila pemeriksaan klinis didapatkan PER maka perawatan konservatif dilakukan melalui poliklinik rutin.

Perawatan PEB dibedakan menjadi 2 bagian :

- Perawatan aktif.
Terapi definitifnya adalah persalinan, antihipertensi diberikan untuk melindungi ibu dengan tujuan agar

tekanan darah dibawah 170/110 mm Hg (hidralazine, labetolol, diazoxide, GTN, SNP, CCB)

b. Perawatan konservatif

Terapi konservatif dengan menunda persalinan hipertensi proteinuri pada usia kurang dari 36 mgg, jika sudah lebih 34 minggu sulit memutuskan konservatif. Paling sulit preeklamsia proteinuri pada usia kehamilan 26-34 minggu. Antihipertensi diberikan bila MAP 140 (180-190/110-130) dengan methyldopa, β -bloker (labetolol). Jika dapat diperpanjang 2 minggu atau lebih maka maturasi paru dapat dicapai dan observasi kontinyu terhadap fetus. Persalinan penting jika : 1) tekanan darah tidak terkontrol, 2) trombosit $< 50.10^9$, 3) serum kreatinin $> 120 \mu\text{mol}$, dan 4) kerusakan liver .

Pencegahan dan pengobatan eklamsia bertujuan untuk perawatan jalan nafas, pemberian antikonvulsi (diazepam, phenitoin dan MgSO_4), mengontrol hipertensi berat, dan persalinan (pervaginam lebih disukai jika aman).³²

3. Parkland Memorial Hospital 1997

Tujuan perawatan preeklamsia adalah: 1) melakukan terminasi kehamilan dengan trauma minimal, 2) melahirkan janin yang dapat bertahan hidup, dan 3) memulihkan kesehatan ibu. Untuk itu dibutuhkan informasi paling penting yaitu usia kehamilan.

PER dilakukan rawat jalan dengan tirah baring dan PAN 2x/mgg. PEB/PER dilakukan rawat inap bila tekanan darah $> 140/90$ dan tetap atau bahkan menjelek. Terapi PEB : tirah baring, TKTP, cukup air dan garam. Terapi anti hipertensi : metildopa, hidralazine, atenolol, nifedipine. Terapi lebih lanjut tergantung beratnya penyakit, usia kehamilan, dan kondisi servik. Monitor keluhan subyektif, BB/2hr, protein urin/2hr, laboratorium, biometri janin.

Perawatan PEB dibedakan menjadi 2 bagian :

a. Perawatan aktif

Diberikan MgSO_4 s/d 24 jam PP, Hidralazine untuk mencegah kejang, cva,

melindungi organ vital, dan melahirkan bayi sehat.

b. Perawatan konservatif

Dilakukan pada usia kehamilan kurang dari 35 minggu. Terminasi pervaginam atau perabdominam; SC dikatakan lebih bahaya dibanding dengan pematangan servik melalui observasi ketat.

4. John Hopkins Medical School Baltimore Maryland 1999

Dikatakan bahwa preeklamsia terapi definitifnya adalah persalinan bila usia kehamilannya lebih dari 34 minggu.

PER preterm dilakukan perawatan ekpektatif dengan rawat jalan PAN 2x/mgg. Dan rawat inap dengan tirah baring, diit biasa, TD 6x/hr, protein urin/hr, laboratorium 2x/mgg, USG/2mgg, NST /mgg.

PEB dilakukan perawatan aktif bila usia kehamilan lebih dari 34 minggu dan konservatif dengan mengutamakan keselamatan ibu, dan prioritasnya adalah stabilisasi maternal terutama masalah koagulasi. Rawat inap dengan tirah baring dan mencegah kejang dengan MgSO_4 atau phenitoin, terapi antihipertensi untuk menjaga agat TDD < 105 (tidak normotensi tetapi 90-100 dengan hidralazine, labetolol, trimethaphan).

Perawatan eklamsia dengan tujuan mengontrol kejang, hipoksia, asidosis metabolik, hipertensi berat dan melakukan persalinan.³³

B. Penggunaan Antihipertensi Pada Preeklamsia

Pada preeklamsia dari segi hemodinamik terjadi hal - hal seperti yang tersebut di bawah ini:²⁰

1. Vasokonstriksi pembuluh darah perifer
2. Hipovolemia
3. Menurunnya aliran darah ke otak
4. Meningkatnya tahanan aliran darah ke otak
5. Menurunnya aliran darah ke dalam plasenta.

Berdasarkan fakta tersebut maka pemberian anti hipertensi pada preeklamsia perlu mempertimbangkan keadaan berikut ini:²⁰

1. Pemberian anti hipertensi semata-mata demi keselamatan ibu, bukan keselamatan

janin. Pemberian anti hipertensi hanya pada keadaan akut yaitu bila desakan sistol > 180 mmHg atau diastol 110 mmHg.

2. Pemberian anti hipertensi jangan sampai menimbulkan penurunan aliran darah ke dalam plasenta maupun otak. Penurunan desakan diastol dijaga agar tidak turun lebih dari 25%, guna tetap mempertahankan perfusi plasenta.

Berikut ini kami tampilkan obat antihipertensi yang disampaikan oleh beberapa penulis:

Penulis	Jenis Obat	Klasifikasi
Clark SL dkk 1994 ²¹	Hydralazine	-
	Labetolol	C
	GTN	B2
	SNP	-
	Nifedipine	C
Angsar D 1995 ²⁰	Hydralazine	-
	Diazoxide	C
	α -Methyl Dopa	A
	Clonidine	B3
	Captopril	D
	CCB(Nifedipine) Diuretik	C C
Williams Obstetrics 20 th Edition 1997 ²²	Nifedipine	C
	Labetolol	C
	ACE Inhibitor	D
Protap RSDS 1997 ³⁴	Clonidine	B3
	Nifedipine	C
	α -Methyl Dopa	A
	Atenolol	C
Van Hook 1999 ²³	Prostasiklin	-
	Hydralazine	-
	Nitrovasodilator	-
	- SNP	-
	- GTN	B2

C. Terapi Perspektif Dalam Penatalaksanaan Preeklamsia

1. Donor Oksida Nitrik

Nitrovasodilator adalah istilah untuk agen terapi yang melepaskan oksida nitrik in vivo dan menyebabkan stimulasi cGMP. Termasuk didalamnya senyawa yang mengandung nitrogen seperti GTN, nitrat anorganik seperti sodium nitrit dan nitrat serta senyawa - senyawa seperti SNP. Pemberian donor oksida nitrik pada hewan menurunkan ukuran infark miokard dan berhasil baik untuk menurunkan ventrikel after load pada krisis hipertensi.²⁴

Penggunaan SNP pada penatalaksanaan hipertensi berat untuk preeklamsia. Tidak seperti hydralazine, SNP mempunyai aksi anti

hipertensi yang kuat dan durasi pendek, yang merupakan vasodilator sangat poten. Dilaporkan bahwa GTN menurunkan tekanan rata-rata arteri tanpa mempengaruhi aliran darah ke uterus, dan terjadi perubahan kecepatan gelombang aliran darah arteri umbilikus (diperkirakan karena penurunan resistensi). GTN transdermal juga digunakan untuk penanganan partus prematurus yang dilaporkan aman, ditoleransi baik dengan metode yang tidak infasif. Penggunaan GSNO dengan aksi anti trombosit yang poten pada dosis yang tidak menyebabkan penurunan tekanan darah untuk penatalaksanaan sindroma Hellp.²⁴

2. Donor Grup Sulfhydryl

Abrams (1991) dan Lahera (1993) menyatakan bahwa N-acetylcysteine (NAC) merupakan prekursor glutathione (GSH) dan donor grup sulfhydryl. Studi terbaru menunjukkan bahwa NAC meningkatkan produksi oksida nitrik dari GTN dan potensiasi aksi hipotensi dari acetylcholme melalui mekanisme yang tergantung oksida nitrik.²⁴

Abrams (1991) mendapatkan bahwa NAC meningkatkan aktifitas vasoaktif dan anti trombosit dari donor oksida nitrik dengan pembentukan S-nitrosothiole yang mencegah oksida nitrik dari metabolisme oleh scavenger radikal bebas.²⁴

3. Suplemen L-Arginin

Morris dkk (1995) mengatakan bahwa level arginin fetus rendah pada kehamilan terkomplikasi dengan pertumbuhan janin terhambat. Rajj dkk (1993) menunjukkan bahwa suplemen L-Arginine akan mencegah trombosis glomerulus pada kehamilan tikus. Rossitch dkk (1991) menunjukkan bahwa pembuluh darah yang diisolasi dari hewan dengan aterosklerosis menunjukkan peningkatan relaksasi yang tergantung endotel setelah pemberian L-Arginine. Karitonov dkk (1995) menunjukkan bahwa pemberian L-arginine oral akan meningkatkan oksida nitrik yang dikeluarkan oleh hawa nafas pada wanita normal dan mereka menduga bahwa peningkatan substrat untuk NOS dapat meningkatkan oksida nitrik endogen pada penyakit dengan defek pada pembentukan oksida nitrik.²⁴

PENGGUNAAN NITRO VASODILATOR PADA PREEKLAMPSIA

Snyder S W dkk (1979) menggunakan GTN i. v. 32 µg/mnt hingga 220 µg/mnt untuk mengontrol tekanan darah ibu selama induksi dan intubasi general anestesi. Terdapat penurunan tekanan darah dari 230/110 menjadi 150/80. Bayi lahir dengan AS 7-8 dengan hemodinamik normal. Post partum terjadi perdarahan karena laserasi pada ligamentum latum, GTN distop dan diberikan penggantian volume. Dari hasil ini dikatakan bahwa GTN dengan cepat mengontrol hipertensi dan menekan respon intubasi endotrakeal terhadap hemodinamik ibu.

De Rosayro dkk (1980) menyelidiki efek GTN i.v. pada kera normotensi dan hipertensi. GTN menyebabkan penurunan aliran darah ke uterus yang disebabkan penurunan tekanan darah dengan tidak ada efek samping terhadap fetus.²⁴

Wheeler AS dkk (1980) pada kera gravid yang diinduksi menjadi hipertensi menggunakan *norepinephrine* (NE). GTN 10 µg/kg/mnt menurunkan *mean arterial pressure* (MAP) sebesar 19%, meningkatkan *heart rate* (HR) 33% dengan tidak ada perubahan pada aliran darah ke uterus dan konduksi dari pembuluh darah uterus. SNP 3 µg/kg/mnt menurunkan MAP 20%, meningkatkan HR 43% dengan tidak ada perubahan pada aliran darah ke uterus maupun konduksi pembuluh darah uterus. NE meningkatkan MAP, menurunkan aliran darah ke uterus, konduksi pembuluh darah uterus dan HR. Walaupun MAP, aliran darah ke uterus dan konduksi pembuluh darah uterus tetap tinggi dengan NE + GTN / SNP, tetapi MAP lebih rendah dan aliran darah ke uterus serta konduksi pembuluh darah uterus lebih meningkat dibanding dengan NE sendiri. Dengan infus kontinyu NE, GTN / SNP menyebabkan vasodilatasi arteri uterina dan peningkatan aliran darah ke uterus. GTN dan SNP efektif untuk melawan hipertensi ibu dan melawan efek NE pada pembuluh darah uterus. Disimpulkan bahwa GTN dan SNP melawan vasokonstriksi uterus oleh stimulasi α -adrenergik dan tidak menghasilkan shunting aliran darah menjauhi uterus.^{13,24,26}

Cotton DB dkk (1986) menggunakan GTN i.v. 6 µg/mnt dititrasi sampai terjadi

penurunan MAP sebesar 20% pada preeklamsia berat terkomplikasi edema paru. Didapatkan penurunan rata-rata *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP) dengan hasil perubahan gradien tekanan osmolaritas koloid terhadap PCWP. Tidak didapatkan perubahan HR, *central venous pressure* (CVP) dan *cardiac index* (CI) yang signifikan. Terdapat peningkatan ekstraksi dan pelepasan oksigen yang signifikan sesuai dengan peningkatan konsumsi oksigen sebesar 53%. Perubahan ini sekunder terhadap penurunan tekanan oksigen vena bercampur dan terjadi tanpa perbaikan yang signifikan pada tekanan oksigen arteri. Disimpulkan bahwa GTN i.v. dapat mengoreksi dengan cepat kecacauan tekanan hidrostatik pada preeklamsia berat terkomplikasi edema paru, sedang perbaikan yang cepat dari oksigen arteri tidak terjadi.^{7,13}

Cotton DB dkk (1986) menyelidiki efek GTN i.v. dengan dan tanpa ekspansi volume pembuluh darah. Pemberian GTN tunggal menurunkan MAP 27,5% tanpa perubahan signifikan pada HR, CVP dan *stroke volume* (SV). Terjadi penurunan PCWP sebesar 30% sehingga CI menurun dan terjadi penurunan pelepasan oksigen yang signifikan. Ekspansi volume tersendiri tidak berefek pada MAP. Sedang kombinasi keduanya menyebabkan resistensi yang nyata pada efek hipotensif dari GTN. Bila ekspansi volume diberikan sebelum GTN maka tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada CI, PCWP, pemakaian oksigen. Disimpulkan bahwa pengaruh GTN untuk menurunkan tekanan darah tergantung pada status volume penderita. Walaupun ekspansi volume dapat mempertahankan CI, PCWP dan pemakaian oksigen ketika digunakan secara kombinasi dengan GTN. Keuntungan ini mungkin mengganti kerugian dengan penurunan yang diikuti hipotensi.^{24,27}

Baker AB (1990) menggunakan SNP pada PEB dengan krisis hipertensi maksimal 6 jam sebelum persalinan dengan infus sangat cepat dan pemberian solusio plasma protein yang stabil sebanyak 1 liter sebelum pemberian SNP kemudian dilanjutkan dengan 1 lt/jam 2 kali tergantung CVP, volume urin, BGA dan X-ray yang selanjutnya diikuti dengan pemberian manitol. Semua neonatus tidak bermasalah dan AS-nya rata-rata baik. Berkenaan dengan resiko toksisitas cyanida dan transfernya lewat plasenta pada kera.

Sehingga dikatakan penggunaan jangka pendek cukup baik tetapi untuk jangka panjang masih dipertanyakan. Dalam kasus seperti ini pemberian cyanokobalamin untuk proteksi pada fetus cukup bijaksana.^{24,28}

Wasserstrum N (1991) melaporkan bahwa distres sirkulasi dan bradikardia paradoksial dapat berkembang mengikuti pemakaian SNP pada preeklamsia yang belum diterapi sebelumnya dengan ekspansi volume plasma.²⁴

Longmire S dkk (1991) menggunakan GTN i.v. yang diberikan sebelum induksi general anestesi pada preeklamsia berat. Indikasi SC yang dilakukan adalah bradikardia fetus (1), disproporsi sefalopelvik (3), gagal induksi (1) dan memburuknya tanda sindroma hellp (1). Semua penderita menjalani induksi oksitosin dan ekspansi volume dengan kristaloid dan atau koloid untuk mencapai target PCWP 10-15 mmHg dan tekanan koloid osmotik > 17 mmHg. Efek hemodinamik berkaitan dengan intubasi endotrakeal menampakkan peningkatan HR, MAP dan *sistemic vascular resisten* (SVR) yang sesuai dengan perubahan kecil CI. Dilaporkan satu kasus methemoglobinemia pada neonatus yang ibunya mendapat GTN > 30 µg/kgbb/mnt. Semua penderita mengalami pendataran variabilitas *fetal heart rate* (FHR) dan satu kasus bradikardia yang membutuhkan penghentian infus GTN dengan AS menit I < 7. Dikatakan GTN i.v. tidak efektif untuk mengontrol hipertensi akibat respon intubasi endotrakeal pada preeklamsia berat yang telah mendapat ekspansi volume. Efek samping yang ditemukan mual, muntah dan sakit kepala.²⁹

Giles W dkk (1992) menyelidiki efek GTN sublingual 300 µg pada preeklamsia dan IUGR dengan usia kehamilan 34 - 38 minggu. Didapatkan penurunan rasio S/D arteri umbilikalisis sebesar 17% pada menit ke 10 dan sebesar 21% pada menit ke-20 tanpa perubahan FHR maupun MAP ibu. Hal ini berarti efek sirkulasi umum terhadap fetus adalah minimal.^{1,8,13,24}

Hardy E dkk (1994) pada percobaan invitro dengan donor oksida nitrik, SNP dan 3-morpholinodionimine, mendapatkan hasil bahwa SNP mempunyai efek penghambatan trombosit lebih besar dan terlebih pada post partum dibanding ante partum.⁹

Ramsay dkk (1994) dengan GTN i.v. pada trimester I didapatkan peningkatan kecepatan aliran darah diastol arteri uterina pada awal kehamilan normal, menirukan perubahan fisiologis kecepatan gelombang aliran darah arteri uterina yang tampak dengan berkembangnya kehamilan. Bagaimanapun, pemberian GTN menyebabkan peningkatan kecepatan gelombang aliran darah arteri uterina yang tidak signifikan pada wanita dengan gelombang aliran darah arteri uterina yang abnormal pada usia kehamilan 24 minggu dan tidak mempengaruhi kecepatan gelombang aliran darah arteri umbilikus.^{13,24}

Grunewald dkk (1994) dengan pemberian GTN i.v. pada penderita preeklamsia berat dan mendapatkan penurunan yang signifikan pada tekanan darah selama infus, tetapi tidak mendapatkan sedikitpun perubahan pada kecepatan gelombang aliran darah arteri uterina.²⁴

Grunewald C dkk (1995) menggunakan GTN i.v. 0,25 µg/kgbb/mnt yang ditingkatkan gradual sehingga tekanan darah diastol 100 mmHg pada preeklamsia dengan usia kehamilan 33 minggu dan 17%nya IUGR. Didapatkan penurunan tekanan darah sistol dari 161 menjadi 138 (14,29%) dan tekanan darah diastol 116 menjadi 103 (11,21%). *Puhatility index* (PI) arteri uterina tidak berubah signifikan sedangkan arteri umbilikalisis menurun signifikan (12%) terutama pada penderita dengan nilai basal yang tinggi dengan tidak didapatkan FHR yang signifikan. Disimpulkan bahwa penurunan PI arteri umbilikalisis menunjukkan adanya vasodilatasi sirkulasi umbilikalisis.^{1,12,13}

Luzi G dkk (1995) menggunakan GTN sublingual 0,3 mg pada partus prematurus. Didapatkan penurunan *resistensy index* (RI) arteri uterina dan arteri umbilikalisis yang berarti bahwa terjadi peningkatan sirkulasi plasenta. Juga didapatkan penurunan aktifitas uterus dalam 20 menit. Tanpa disertai perubahan berarti pada tekanan darah ibu dan terjadi peningkatan HR ibu. Sedang efek samping yang teramati adalah sakit kepala dan mual.¹¹

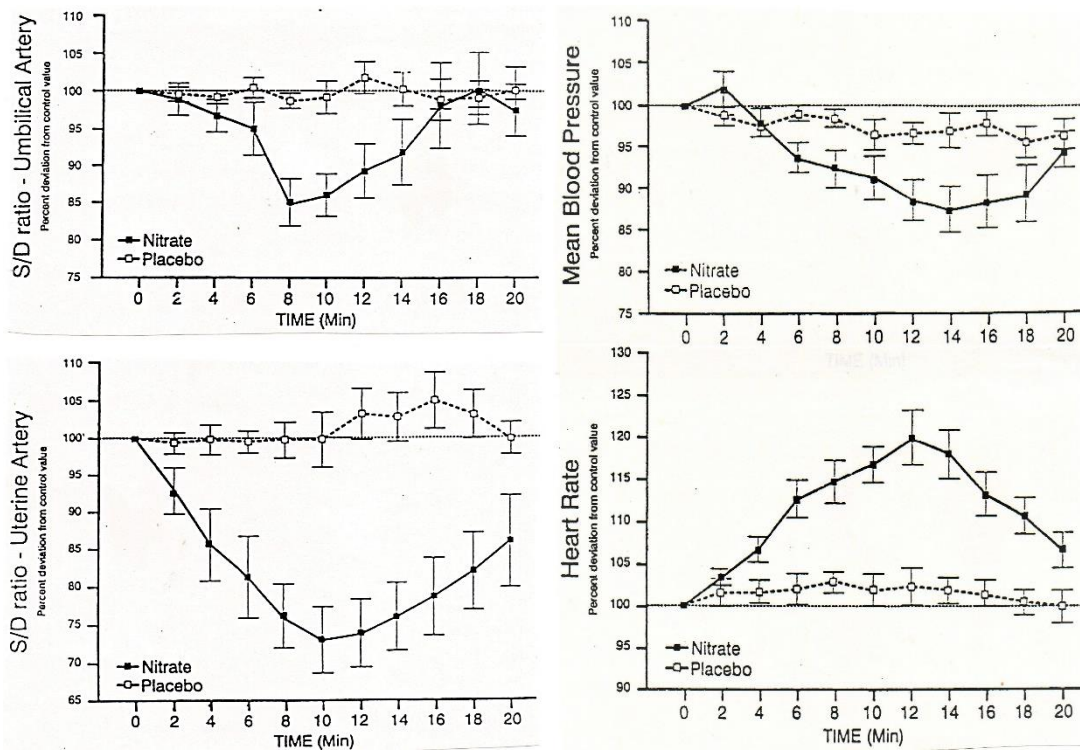
De Balder (1994) mendapatkan hasil dari penelitiannya bahwa GSNO mempunyai aksi anti trombosit yang poten pada dosis yang tidak menyebabkan penurunan tekanan darah.²⁴

De Belder dkk (1995) menggunakan GSNO pada sindroma hellp. Kasus wanita 41th GII 38 mgg T=200/95 Alb+2 HB=10,7 trombo=150x10⁹. Esoknya lahir SptB 2,6 kg. Tekanan darah (TD) dan proteinurianya tetap dan kejang 2 kali diterapi dengan diazepam i.v dan phenitoin. Hb=8,6 trombo=29x10⁹. Alanin amino transferase 1777 iu/l, alkaline fosfatase 168 iu/l, bilirubin 36 gr/l, Sc 104 mcgmol/l, BUN 6,6 mmol/l dilakukan tranfusi trombosit kemudian dirujuk. Saat datang pucat, ikterus dan kesadaran menurun. TD 210/85 N=80 kontraksi uterus baik. Organomegali tidak ada ascites (-). Reflek simetris. BGA normal, hematologis dan biokimiawi sesuai dengan sindroma hellp. Terapi MgSO₄ 1 gr/jam i.v, prostasiklin 5 ng/kgbb/mnt, N-acetylcystein 440 mg/jam dan hydralazine 1-4 mg/jam i.v. 24 jam kemudian, TD dan trombosit tetap. Dengan informed konsent digunakan GSNO untuk memutuskan rantai perusakan trombosit dan hemolisis intravaskuler. Sembilan puluh menit setelah infus GSNO terjadi perbaikan dan dilanjutkan 30 menit ke depan dengan GSNO 50 mcg/mnt, TD 150/50 dan trombosit 55x10⁹. Peningkatan GSNO 100 mcg/mnt menurunkan TD 110/40 dan trombosit meningkat 58x10⁹. TD, trombosit, LFT, RFT dan kondisi klinis membaik dengan cepat. Interaksi antara N-acetylcystein dengan GSNO membentuk S-nitrosoacetylcystein dengan efek anti trombosit dan vasodilator yang poten.

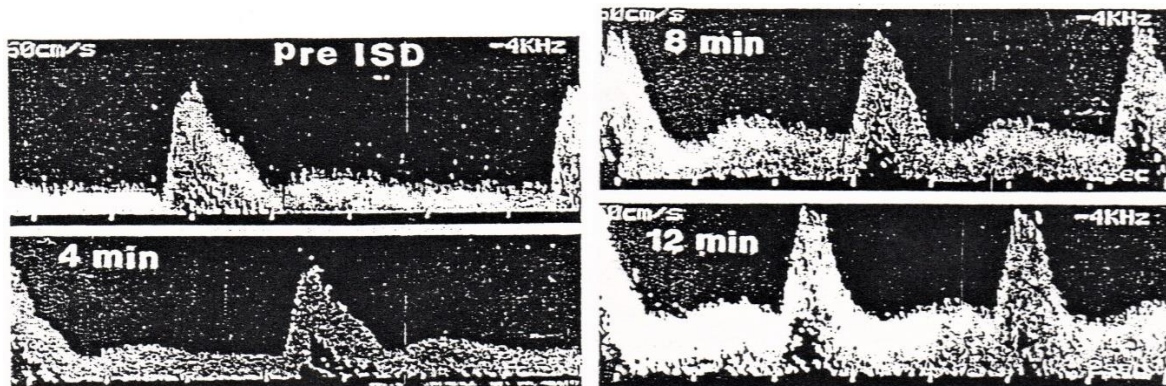
Lees dkk (1996) dengan infus GSNO pada preeklamsia dengan usia kehamilan 29 minggu dan kebanyakan telah minum antihipertensi, yang 80% fetusnya IUGR. Didapatkan penurunan RI arteri uterina yang

signifikan. RI arteri umbilikus tidak berubah secara signifikan. Juga didapatkan penurunan MAP dan peningkatan HR ibu yang signifikan.¹

Thaler dkk (1999) dengan menggunakan ISDN sublingual 5 mg menurunkan MAP signifikan pada menit ke-6 dan maksimal pada menit ke-14 (12%), HR ibu meningkat pada menit ke-4 dan maksimal pada menit ke-12 (19,8%), sedang FHR tidak berubah signifikan. Rata-rata rasio S/D arteri umbilikus menurun signifikan pada menit ke-8 sebesar 16% kemudian meningkat secara gradual ke baseline pada menit ke-18, sedang rata-rata rasio S/D arteri uterina menurun pada menit ke-10 (27,2%) kemudian meningkat gradual tetapi tetap dibawah baseline 17,7%. ISDN berefek besar dan signifikan pada rasio S/D, yang tak terpengaruh perubahan HR ibu. ISDN juga mengurangi / menghilangkan *early diastolic notch* arteri uterina setelah menit ke-6, pada menit ke-8-12 terdapat peningkatan kecepatan aliran *end diastolic*. ISDN merupakan donor oksida nitrik, yang menurunkan tekanan darah ibu dg aman pada wanita preeklamsia dan menurunkan resistensi arteri uterina dan arteri umbilikalis. Keberadaan *early diastolic notch* merupakan prediktor yang baik untuk outcome perinatal yang jelek. Sesuai dengan mekanisme baroreseptor, penurunan rasio S/D arteri umbilikus yang signifikan setelah ISDN dengan perubahan tidak berarti pada FHR menunjukkan tidak ada perubahan signifikan pada tekanan arteri fetus. Jadi, penurunan S/D arteri umbilikus berkaitan dengan penurunan resistensi pada sirkulasi fetoplasenta.¹



Gambar 2. Perubahan MAP, HR, rasio S/D arteri umbilikalisis dan rasio S/D arteri uterina. Plasebo (garis putus-putus) dan setelah ISDN 5 mg (garis sambung).
Dikutip dari kepustakaan no. 1



Gambar 3. Kecepatan aliran gelombang pada arteri uterina sebelum ISDN dan 4,8, dan 12 menit setelah 5 mg ISDN sublingual. Perhatikan peningkatan kecepatan aliran end diastolic dan perubahan gradual pada late systolic and early diastolic notch pattern.
Dikutip dari kepustakaan no. 1

Nakatsuka dkk (1999)¹³ menggunakan ISDN transdermal 20 mg diganti tiap 24 jam yang ditempelkan pada abdomen penderita preeklamsia dengan oligohidramnion, IUGR dan peningkatan resistensi aliran darah arteri uterina.

Terdapat empat kasus. Kasus 1 wanita dengan kehamilan 1 & 2 terkomplikasi PEB, IUGR dan RJFD. Karena riwayat obstetri jelek pada usia 9 -11 mng diberikan aspilet dosis

rendah 80 mg/hr dan prednisolone 20 mg/hr. Pada UK 20 mng terdeteksi oligohigramnion dan RJGR. UK 22 mng PI dan RI arteri uterina (AT) dan arteri umbilikalisis (AU) meningkat sedang arteri cerebri media (ACM) menurun kemudian diberi heparin kalsium 5000 IU/12 jam selama 1 mng dan dihentikan karena terjadi hematuria. Diberikan ritrodtrin untuk menurunkan kontraksi uterus yang menyebabkan deselerasi variabel. Karena hipertensi ibu dan doppler menjelek diberikan

ISDN pada UK 26 mgg. Tensi dari 190/80 menjadi 130/80 sedang PI dan RI AT menurun, AU dan ACM tidak berubah secara signifikan. Betametason diberikan mulai UK 25 mgg dan dilakukan SC karena pertumbuhan janin berhenti pada UK 27 mgg dengan BBL 465 gr dan tidak didapatkan *respiratory distress syndrome* (RDS).

Kasus 2 kehamilan kedua terkomplikasi PEB. Kehamilan sekarang didapatkan hipertensi, proteinuri dan HJGR pada UK 27 mgg. Dirujuk pada UK 29 mgg dengan tensi 178/110, proteinuri 214 mg/dl, PI dan RI AT dan AU meningkat sedang ACM rendah. *Amniotic pocket* (AP) 1,5 cm dan didapatkan deselerasi variabel akibat kontraksi uterus yang ringan. ISDN diberikan pada UK 29 mgg 2 hr tensinya menjadi 140/90, PI dan RI AT dan AU menurun sedang ACM tetap. Setelah pemberian betametason dua kali dilakukan SC karena variabilitas FHR hilang. Lahir BB 533 gr dan tidak didapatkan RDS.

Kasus 3 kehamilan pertama didapatkan oligohidramnion pada UK 34 mgg 3 hr dengan AFI 1,5 cm. Terdapat deselerasi variabel ringan yang sering walaupun telah diberikan ritrodin. PI dan RI AT meningkat tajam, AU meningkat sedang ACM relatif normal.

Diberikan ISDN sehingga resistensi AT menurun, volume amnion meningkat dan deselerasi variabel hilang. PI dan RI AU menurun sampai normal dan ACM tetap. ISDN dihentikan pada UK 36 mgg 3 hr PI dan RI AT meningkat, AFI tidak berubah. Pada UK 38 mgg 5 hr lahir spontan 2200 gr tanpa deselerasi.

Kasus 4 penderita dengan hipertensi esensial sejak usia 20 th. Kehamilan pertama dilakukan SC karena letak sungsang dan PER. Kehamilan sekarang pada UK 14 mgg tensinya 218/130, proteinuri + dilakukan tirah baring dan diit rendah garam sehingga tensinya berkisar 140/80. PI dan RI AT meningkat mulai UK 22 mgg hingga 29 mgg, AU dan ACM normal. Taksiran berat janin IUGR dan AFI menurun sampai 4 cm pada UK 29 mgg serta terdapat deselerasi variabel ringan. Diberikan ISDN sehingga PI dan RI AT menurun sedang AU dan ACM normal. AFI meningkat sampai 10 cm dan deselerasi variabel hilang dan ISDN dihentikan. PI dan RI AT meningkat, AFI menurun gradual sampai 2,8 cm pada UK 33 mgg 5 hr dan tensinya meningkat 150/100. Pada UK 34 mgg 1 hr terjadi KPP dan dilakukan SC dengan BBL 1996 gr (SMK).

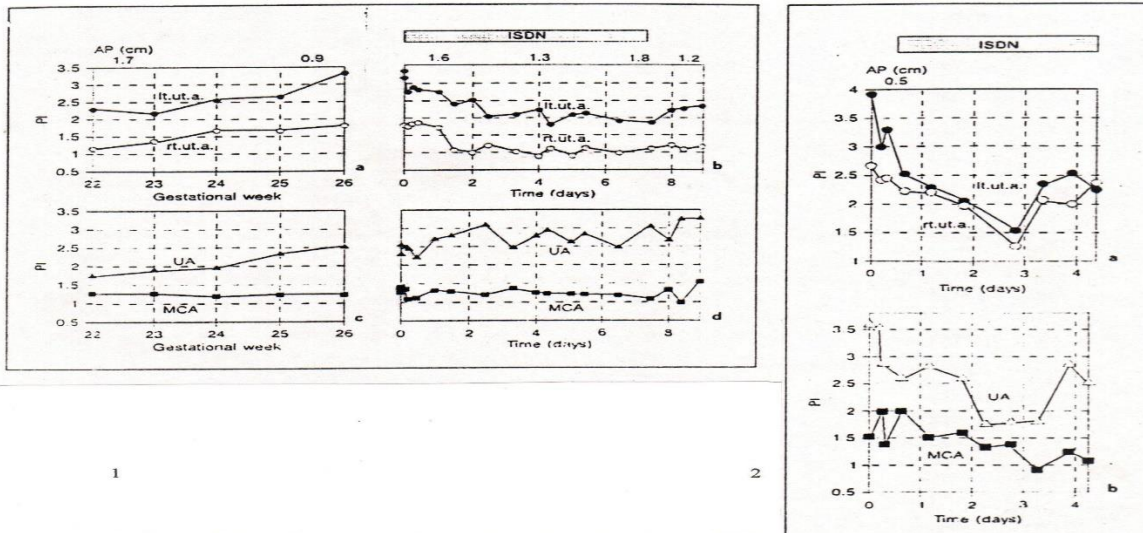
Tabel 3. Data penderita

Patient	Age, years	Obstetrical history	Before ISDN			Administration of ISDN	Delivery
			blood pressure	amniotic fluid	fetal growth		
1	33	G3P2 IUFD 9 weeks IUFD 22 weeks IUFD 28 weeks	190/80	AP 0.9	IUGR	from 26 weeks for 12 days	27 weeks 465 g light for date
2	30	G3P2 SA 34 weeks light for date 38 weeks AFD	178/110	AP 0.5	IUGR	from 29 weeks for 4 days	29 weeks 533 g light for date
3	25	G0	145/84	AFI 1.5	IUGR	from 34 weeks for 12 days	38 weeks 2,200 g light for date
4	37	G1P1 38 weeks AFD (27 years old)	142/86	AFI 4.0	IUGR	from 29 weeks for 16 days	35 weeks 1,996 g AFD

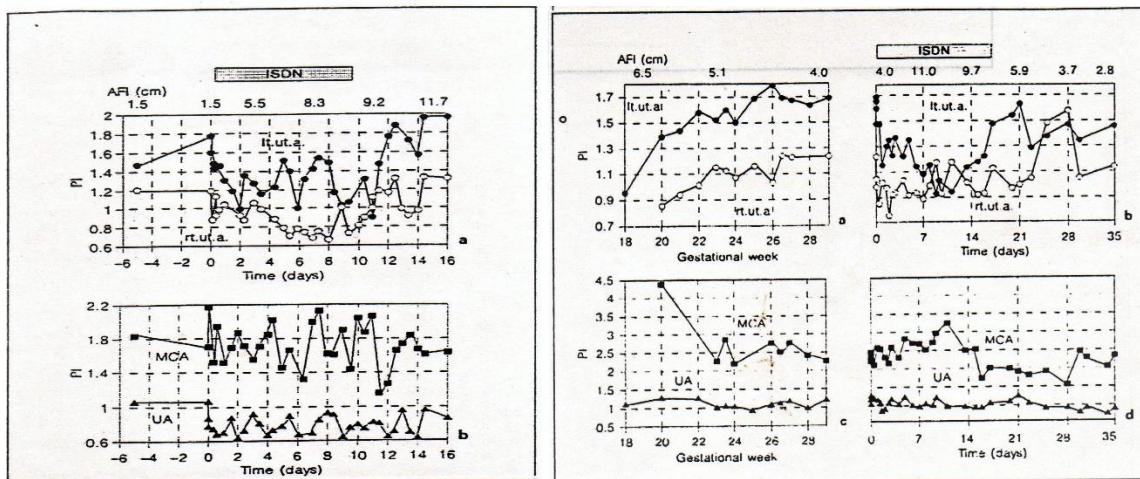
G = Gravidity; P = parity; IUFD = intrauterine fetal death; SA = spontaneous abortion; BP = blood pressure; IUGR = intrauterine growth retardation; AFD = appropriate for date; AP = amniotic pocket; AFI = amniotic fluid index.

Pulsatiliti Indeks (PI) dan Resistensi Indeks (RI) berubah cepat dan drastis setelah pemberian dan penghentian ISDN. Arteri uterina lebih sensitif dibanding arteri umbilikus maupun arteri cerebri media. Keberadaan *notch* merupakan prediktor *outeome* yang jelek dan mempunyai nilai lebih dibandingkan RI saja. *Notch* berkurang bahkan menghilang setelah pemberian ISDN. Cairan amnion menurun bahkan selama tirah

baring dan terapi ritrodine. Tetapi meningkat gradual setelah beberapa hari dengan pemberian ISDN. Dengan penghentian ISDN terjadi peningkatan PI dan RI AT dan perbaikan oligohidramnion. Menunjukkan bahwa ISDN menguntungkan untuk perbaikan sirkulasi fetoplasenta (dibanding tirah baring / ritrodine).



Gambar 4. PI dan AP kasus 1 dan 2 sebelum dan setelah pemberian ISDN
Dikutip dari kepustakaan no.13



Gambar 5. PI dan AFI kasus 3 dan 4 sebelum dan setelah pemberian ISDN
Dikutip dari kepustakaan no. 13

Kami menduga paling tidak terdapat 3 keuntungan efek biologis oksida nitrik berkaitan dengan peningkatan sirkulasi

fetoplasenta : *Pertama*, relaksasi pembuluh darah, arteri uterina, arteri umbilikus dan pembuluh darah plasenta. Pada studi ini arteri

uterina lebih sensitif dibanding arteri umbilikus. Arteri uterina diinervasi oleh serabut saraf vasodilator yang melepaskan oksida nitrik sebagai neurotransmitter setelah stimulasi kimia maupun listrik (Toda 94) sedang arteri umbilikus tidak punya inervasi yang dapat memodifikasi efek donor oksida nitrik. Kemungkinan keparahan kerusakan pembuluh darah mempengaruhi efek terapi sebab donor oksida nitrik harus dimetabolisme menjadi oksida nitrik dan meningkatkan cGMP pada pembuluh darah untuk mempengaruhi sirkulasi lokal (Torfagrd 94). Hal ini mendukung bahwa pada preeklamsia berat lebih resisten terhadap ISDN dibanding preeklamsia ringan dengan tingkat oligohidramnion yang sama. *Kedua*, relaksasi otot polos uterus (Yallampalli 93). Kontraksi uterus menyebabkan gangguan kronis sirkulasi fetoplasenta dengan perubahan kompresi langsung pada tali pusat. Terapi dengan donor oksida nitrik jangka lama menyebabkan penghentian partus prematurus dan pemanjangan kehamilan (Lees 94). Pada studi ini penderita telah diberi ritrodine sebelum ISDN tetapi tidak terjadi perbaikan sirkulasi fetoplasenta, donor oksida nitrik mungkin menyebabkan efek aditif.

Ketiga, mencegah mikrotrombi pada sirkulasi fetoplasenta. Diketahui bahwa aktivasi trombosit terjadi pada kehamilan normal dan teragregasi pada preeklamsia. Hal ini menunjukkan kompensasi / adaptasi yang menyebabkan trombosit lebih sensitif terhadap oksida nitrik pada preeklamsia (Hardy 94) dan lebih sensitif terhadap trombosit fetus dibanding trombosit ibu (Varela 92). Mekanisme ini dapat mencegah trombosis pada wanita preeklamsia dan pada fetus walaupun dalam kondisi viskositas meningkat demikian juga kadar hematokrit. *Keuntungan lainnya*, ISDN transdermal mencegah hipertensi ibu yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan terminasi kehamilan. ISDN transdermal kontinyu 20mg/hr efektif mengontrol hipertensi dan tidak terjadi hipotensi.

Pada studi ini ISDN transdermal menurunkan / menghilangkan deselerasi variabel yang menyebabkan terminasi kehamilan / yang membuat persalinan pervaginam tidak memungkinkan. Dengan jalan penurunan pengaruh kontraksi uterus dan

peningkatan cairan amnion membuat persalinan pervaginam menjadi mungkin dan mencegah fetal distres selama proses persalinan. Mekanisme ISDN meningkatkan cairan amnion belum jelas, tetapi semua efek yang menguntungkan terhadap sirkulasi fetoplasenta ikut terlibat.

Sulit untuk menjelaskan efek ISDN pada pertumbuhan fetus sebab membutuhkan waktu yang lama untuk memulihkan IUGR dibandingkan dengan memulihkan perubahan PI dan volume cairan amnion. Pada kasus 4 dengan pemberian ISDN selama 16 hari menghasilkan kelahiran bayi sesuai masa kehamilan walaupun sebelumnya didiagnosa IUGR sebelum terapi dengan ISDN. Hal ini menunjukkan terapi ISDN yang relatif lama untuk memulihkan IUGR dengan meningkatkan sirkulasi fetoplasenta.

Disimpulkan bahwa ISDN transdermal dianggap sebagai terapi yang efektif untuk memperpanjang periode kehamilan pada wanita preeklamsia. Disebabkan tidak adanya terapi efektif pada preeklamsia terkomplikasi oligohidramnion dan IUGR. Terapi donor oksida nitrik jangka lama sangat berharga untuk dipikirkan sebagai terapi efektif dan atau sebagai agen profilaksis terjadinya komplikasi tersebut.

Kita tidak mendapatkan efek samping kecuali sakit kepala ringan temporer. Tidak seperti antihipertensi lain, oksida nitrik dosis rendah kontinyu dari ISDN transdermal mungkin membatasi efek samping seperti hipotensi yang dapat menyebabkan insufisiensi aliran darah ke uterus dan fetal distres. Masih belum jelas kapan memulai donor oksida nitrik serta berapa dosis yang efektif dan aman.¹³

David dkk (2000) Dengan studi farmakokinetik pada wanita yang menjalani bedah sesar diberikan 0,25 mg dan 0,5 mg GTN. Kondisi janin pasca natal tidak terpengaruh oleh GTN; baik AS, pH arteri umbilikalis, tekanan darah, dan nadi. Dan tidak didapatkan efek toksik maupun teratogenik.³⁵

KESIMPULAN / CONCLUSION

Disfungsi endotel memegang peranan penting dalam patogenesis preeklamsia yang menyebabkan insufisiensi produksi dan

sekresi oksida nitrik endotel. Hal ini dapat dikoreksi dengan donor oksida nitrik.

Nitrat organik, nitrat anorganik, nitrit organik dan senyawa lain yang dapat didenitrasi serta melepaskan oksida nitrik disebut nitrovasodilator.

Nitrogliserin efektif untuk mengoreksi dengan cepat gangguan hemodinamik pada preeklamsia berat yang terkomplikasi dengan edema paru hidrostatis, juga menurunkan resistensi pembuluh darah umbilikus dan plasenta manusia sehingga dapat meningkatkan sirkulasi fetoplasenta.

Sodium nitroprusside mampu menghambat agregasi trombosit pada preeklamsia, disamping sebagai antihipertensi emergensi.

S-nitrosogluthatione mempunyai efek antiagregasi yang besar dengan sedikit efek vasodilatasi yang digunakan untuk mengobati sindroma Hellp pada preeklamsia.

Isosorbid dinitrat dapat menurunkan tekanan darah dan menurunkan rasio S/D arteri uterina dan arteri umbilikalis serta berkurang / menghilangnya *early diastolic notch*. ISDN transdermal dapat mencegah hipertensi ibu, fetal distress, oligohidramnion, "IUGR" serta dapat memperpanjang periode gestasi.

Efek biologis donor oksida nitrik berkaitan dengan sirkulasi fetoplasenta:

1. Relaksasi arteri uterina, arteri umbilikus dan pembuluh darah plasenta
2. Relaksasi otot polos uterus
3. Mencegah mikrotrombi pada sirkulasi fetoplasenta
4. Mencegah hipertensi ibu yang tidak terkontrol
5. Meningkatkan cairan amnion
6. Mencegah "IUGR"

DAFTAR PUSTAKA / BIBLIOGRAPHY

1. Thaler I, Amit A, Kamil D, and Eldor JI The Effects of Isosorbide Dinitrate on Placental Blood Flow and Maternal Blood Pressure in Women With Pregnancy Induced Hypertension Am J Hypertens April 1999; 12(4pl): 341-7.
2. Anas M Oksida Nitrik Dan Disfungsi Endotel Pada Preeklamsia Tinjauan Pustaka Lab/UPF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNAIR / RSUD Dr. Sutomo Surabaya 21 Maret 2000.
3. Nava E, Llinas MT, Gonzales JD and Salazar FJ Nitric oxide synthase activity in Renal cortex and

- medulla of normotensive and spontaneously hypertensive rats Am J Hypertens 1996; 9: 1236-39.
4. Thadani U, Opie LH Nitrates In : Drugs for the Heart 4th Edition WB Saunders Company 1995. p.31-48.
5. Abrams J Nitrate Delivery Systems in Perspective A Decade of Progress In: Second North American Conference on Nitroglycerin Therapy Perspectives and Mechanisms The American Journal of Medicine June 1984. P.38-46.
6. Robertson RM, Robertson D Drugs Used For The Treatment of Myocardial Ischemia In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Edition McGraw-Hill 1996. P.759-67.
7. Cotton DB, Jones MM, Longmires et al Role of Intravenous Nitroglycerin in The Treatment of Severe Pregnancy Induced Hypertension Complicated By Pulmonary Edema Am J Obstet Gynecol January 1986; 154: 91-3
8. Giles W, O'Callaghan S, Boura A and Walters W Reduction in human fetal umbilical placental vascular resistance by glyceryl trinitrate The Lancet October 1992; 340: 856.
9. Hardy E, Rubin PC, Horn EH Effects of Nitric Oxide Donors in vitro on the Arachidonic Acid Induce Platelet Release Reaction and Platelet Cyclic GMP Concentration in Preeclamsia Clinical Science 1994;85:195-202
10. De Beider A, Lees C, Martin J, et al Treatment of HELLP syndrome with Nitric Oxide Donor The Lancet January 1995; 345:124-5
11. Neri I, Di Renzo GC, Caserta G, Gallinelli A, Facchinetti F. Impact of the L-arginine/nitric oxide system in pregnancy. Obstet Gynecol Surv Desember 1995; 50(12): 851-8.
12. Grunewald C, Kublickas M, Carlstrom K et al Effects of Nitroglycerin on the Uterine and Umbilical Circulation in Severe Preeclamsia Obstet Gynecol October 1995; 86(4pl): 600-4.
13. Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, et al Clinical Experience of Long Term Transdermal Treatment with Nitric Oxide Donor for Women with Preeclamsia Gynecologic and Obstetric Investigation 1999;47(1):13-9.
14. McNeil JJ and Krum H. Cardiovascular Disorders In: Avery's Drug Treatment 4th Edition Adis International Limited New Zealand 1997. P. 839-41.
15. Oates JA Antihypertensive Agents And The Drug Therapy of Hypertension In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Edition McGraw-Hill 1996. P.797-9.
16. Fung HL Pharmacokinetic Determinants of Nitrate Action In: Second North American Conference on Nitroglycerin Therapy Perspectives and Mechanisms The American Journal of Medicine June 1984. P.22-6.
17. Lewis MJ EDRF And Its Significance In Coronary Heart Disease Schwarz Pharma Ltd
18. The Congenital Abnormalities Subcommittee of The Australian Drug Evaluation Committee Medicine In Pregnancy : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy Australian Government Publishing Service Canberra 1989 p. 1-5, p. 19-22

19. Banerji BN Toxaemia Of Pregnancy In: Fundamental Obstetrics Prentice Hall Of India Private Limited, New Delhi, 1982.
20. Angsar D Hipertensi Dalam Kehamilan (EPH GESTOSIS) Edisi I Lab/ UPF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNAIR / RSUD Dr. Sutomo Surabaya 1995.
21. Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JP Complications of Pregnancy Induced Hypertension In: Handbook of Critical Care Obstetrics Blackwell Scientific Publications, Boston 1994. P. 123-38.
22. Cunningham, F. G., MacDonald, P.C., Gant, N.F., dkk Williams Obstetrics 20th edition, International edition, Appleton & Lange A Simon & Schuster Company, USA, 1997.
23. Van Hook JW Management of Complicated Preeclamsia Seminar in Perinatology February 1999; 23(1): 79-90
24. Review. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclamsia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology January 1996; 103: 4-15.
25. Snyder SW, Wheeler AS, James FM The Use of Nitroglycerin to Control Severe Hypertension of Pregnancy during Cesarean Section Anesthesiology December 1979; 51: 563-4.
26. Wheeler AS, James FM, Meis PJ, et al Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on the Uterine Vasculature of Gravid Ewes Anesthesiology May 1980; 52(5): 390-4.
27. Cotton DB, Longmire S, Jones M et al Cardiovascular alterations in severe pregnancy induce hypertension: Effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion Am J Obstet Gynecol May 1986; 154(5): 1053-9
28. Baker AB Management of Severe Pregnancy Induced Hypertension, or Gestosis, with Sodium Nitroprusside Anaesthesia and Intensive Care August 1990; 18(3): 361-5.
29. Longmire S, Leduc L, Jones MM, et al The Hemodynamic effect of intubation during nitroglycerin infusion in severe preeclamsia Am J Obstet Gynecol February 1991; 164: 551-6.
30. Longford EJ, Brown AS, Waenwright RJ et al Inhibition of platelet activity by s-nitrosoglutathione during coronary angioplasty Lancet November 1994; 344:1458-60
31. Hall MH and Webster J Obstetric and gynaecological Disorders In: Avery's Drug Treatment 4th Ed. Adis International Limited NewZeland 1997. P.691
32. Redman CWG Hypertension in pregnancy In: Medical Disorders in Obstetric Practice 3rd Edition Blackwell Science Ltd, London, 1995.
33. Reddy U, Witter F. Hypertensive Disorders of Pregnancy In: The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania, 1999.
34. Pedoman Diagnosis Dan Terapi Obstetri Dan Ginekologi Lab/SMF Obstetri Dan Ginekologi FK Unair/ RS Dr. Sutomo Surabaya 1999 (Revisi)
35. David M, Walka MM, Schimd B etal Nitroglycerin application during cesarean delivery : Plasma levels, fetal/maternal ratio of nitroglycerin, effects in newborns Am J Obstet Gynecol April 2000; 182:955-61.