

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Preeklampsia

###### 2.1.1.1 Definisi

Preeklampsia merupakan penyakit khas pada kehamilan yang ditandai dengan adanya hipertensi (tekanan darah diastolik  $\geq 90$ mmHg) disertai proteinuria yang terjadi pertama kali setelah usia kehamilan 20 minggu sampai dengan puerperium. Walaupun proteinuria merupakan tanda objektif dan dapat menggambarkan kebocoran sistem endotel secara luas, ternyata tidak semua wanita dengan preeklampsia mengalami proteinuria, oleh karena itu Task Force (2013) mengemukakan kriteria diagnostik yang ditunjukkan oleh tabel 2.1.<sup>12,17,18</sup>

Preeklampsia dideskripsikan sebagai sindroma yang spesifik terjadi saat kehamilan dan dapat melibatkan multisistem organ seperti trombositopenia, gagal ginjal, nekrosis hepatoselular (gagal hati), gangguan sistem saraf pusat, atau edema paru-paru. Gejala penting saat kehamilan yang dapat mengindikasikan adanya preeklampsia adalah nyeri kepala, nyeri perut, napas pendek atau sensasi terbakar di belakang sternum, mual dan muntah, bingung, peningkatan kecemasan dan/atau gangguan penglihatan.<sup>12,17,18</sup>

### 2.1.1.2 Epidemiologi

Hipertensi pada kehamilan, termasuk preeklampsia, terjadi pada 10% kehamilan di dunia dan menjadi salah satu penyebab tersering morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal. Preeklampsia dapat terjadi pada 6-8% dari seluruh kehamilan. Estimasi angka kematian terkait preeklampsia adalah 50.000-60.000 kematian setiap tahun di dunia. Insidensi preeklampsia di dunia pada populasi nulipara 3-10%, sedangkan pada populasi multipara insidensinya bervariasi namun lebih sedikit dibandingkan dengan preeklampsia pada populasi nulipara. Di Amerika, peningkatan insidensi preeklampsia sebanyak 25% terjadi selama dua dekade terakhir.<sup>10,12,18</sup>

### 2.1.1.3 Faktor Risiko

Wanita muda dan nulipara merupakan kelompok yang rentan terkena preeklampsia. Ini penting untuk diingat bahwa mayoritas kasus preeklampsia terjadi pada wanita nulipara yang sehat tanpa faktor risiko lain yang jelas. Faktor lain yang meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia adalah lingkungan, sosioekonomi, ras afrika-amerika, usia maternal yang ekstrim (<15 tahun atau >35 tahun), kehamilan ganda, riwayat keluarga preeklampsia (meningkatkan risiko preeklampsia 2-4 kali lipat).<sup>10,12,13,17,18</sup>

Terdapat beberapa riwayat penyakit yang dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia yaitu riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya (meningkatkan risiko preeklampsia 7 kali lipat), hipertensi kronis, penyakit ginjal kronis, mutasi gen angiotensinogen T235, penyakit kardiovaskular, hiperhomosisteinemia, obesitas, dan diabetes mellitus.<sup>10,12,13,17,18</sup>

#### 2.1.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi berdasarkan derajat keparahan sindroma preeklampsia terdiri dari preeklampsia tidak berat (ringan dan sedang) dan preeklampsia berat. Namun kriteria untuk memisahkan preeklampsia ringan dan sedang belum ditentukan secara pasti dan belum disetujui secara menyeluruh tentang kriteria untuk preeklampsia sedang sebagai kategori ketiga. Menurut *Obstetrics and Gynecology at a Glance*, klasifikasi preeklampsi adalah preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Namun menurut American College Obstetrician and Gynecologists, penggunaan kata “preeklampsia ringan” harus dihindari sehingga diganti menjadi “preeklampsia tanpa ciri berat”<sup>10,12,18</sup>.

**Tabel 2.1 Indikator Kelainan Hipertensi Berat pada Kehamilan**

Abnormalitas	Tidak Berat	Berat
Tekanan darah sistolik	<160mmHg	≥160mmHg
Tekanan darah diastolik	<110mmHg	≥110mmHg
Proteinuria	Tidak ada/ positif	Tidak ada/positif
Nyeri kepala	Tidak ada	Ada
Gangguan penglihatan	Tidak ada	Ada
Nyeri perut atas	Tidak ada	Ada
Oliguria	Tidak ada	Ada
Kejang (eclampsia)	Tidak ada	Ada
Serum kreatinin	Normal	Meningkat
Trombositopenia (<100.000/ $\mu$ L)	Tidak ada	Ada
Peningkatan serum transaminase	Minimal	Jelas
Hambatan pertumbuhan fetus	Tidak ada	Jelas
Edema paru-paru	Tidak ada	Ada

Dikutip dari: Williams Obstetrics<sup>12</sup>

#### 2.1.1.5 Etiopatogenesis

Berdasarkan pengamatan yang telah dilakukan, terdapat beberapa mekanisme yang dapat memicu penyebab munculnya preeklampsia seperti implantasi plasenta dengan invasi tropoblastik pada pembuluh darah uterus yang

abnormal; toleransi imun yang bersifat maladaptif antara maternal, paternal (plasenta), dan jaringan fetus; maladaptasi maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi dari kehamilan normal; respon inflamasi berlebih dari maternal terhadap kehamilan; iskemia uterus; gangguan keseimbangan hormon (prostasiklin dan tromboksan) yang mengatur diameter pembuluh darah; aktivasi dan disfungsi endotel termasuk produksi faktor angiogenesis plasenta berlebih yang menyebabkan kelainan pada pembuluh darah maternal yang dapat menyebabkan hipertensi dan kerusakan ginjal; kerusakan pada pembuluh darah akibat aliran atau tekanan darah yang berlebih; kondisi maternal sebelumnya seperti hipertensi yang tidak terdiagnosis, diabetes, lupus, hipertiroidisme, kelainan ginjal, dan lain-lain; obesitas terkait kecenderungan menjadi hipertensi, diabetes dan resistensi insulin, dan juga efek obesitas terhadap sistem inflamasi; kekurangan nutrisi seperti protein, minyak ikan, vitamin D, dan faktor lain; defisiensi kalsium yang ikut berperan dalam mengatur tekanan darah dan pembuluh darah; dan faktor genetik termasuk gen predisposisi yang diturunkan.<sup>12,17</sup>

Etiologi dari preeklampsia masih menyisakan beberapa mekanisme yang belum diketahui secara pasti, namun telah disetujui bahwa plasenta merupakan kunci utama yang berperan dalam patogenesis preeklampsia. Tahap awal perkembangan preeklampsia pada awal kehamilan yaitu adanya kegagalan invasi trofoblas pada minggu ke 8 sampai minggu ke 18 yang mengakibatkan *remodeling* arteriol spiralis di miometrium. Hal tersebut berpengaruh terhadap perkembangan plasenta yang berperan dalam sirkulasi definitif uteroplacenta. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, unit fetoplacenta mengalami

peningkatan kebutuhan metabolik, tetapi arteri spiral tidak dapat memenuhi kebutuhan suplai darah. Hal tersebut memicu gangguan plasenta yang bermanifestasi sebagai preeklampsia. Apapun kelainan dari plasenta, hasil akhirnya adalah vasospasme dan kerusakan endotel yang luas.<sup>7,17,18</sup>

### 2.1.1.6 Patofisiologi

Preeklampsia dapat menyebabkan perubahan pada multisistem organ, sebagai berikut:

#### A. Sistem Kardiovaskular

Gangguan pada sistem kardiovaskular tergantung pada keparahan penyakit. Pada 40% pasien preeklampsia ditemukan adanya *remodelling* ventrikel dan kegagalan fungsi diastolik. Hipertensi menyebabkan peningkatan afterload sehingga memicu *remodelling* ventrikel sebagai bentuk kompensasi jantung untuk mempertahankan kontraktilitasnya.<sup>12,19</sup>

#### B. Sistem Hematologi

Abnormalitas hematologi yang berat memiliki hubungan dengan sindroma preeklampsia, diantaranya trombositopenia, penurunan faktor pembekuan di plasma darah, dan abnormalitas bentuk eritrosit yang dapat memicu hemolisis. Frekuensi dan intensitas trombositopenia dapat bervariasi tergantung durasi dan keparahan preeklampsia. Hemolisis, peningkatan enzim hepar (yang akan dijelaskan pada pembahasan patofisiologi hepar), dan penurunan platelet disebut sebagai sindroma HELLP.<sup>12,20</sup>

### C. Faktor Koagulasi

Pada pasien preeklampsia terjadi gangguan faktor koagulasi yang ringan seperti peningkatan konsumsi faktor VII; peningkatan kadar fibrinopeptida A, B dan *D-dimers*; penurunan kadar protein regulator seperti antitrombin III, protein C, dan protein S; dan peningkatan kadar fibronectin.<sup>12</sup>

### D. Homeostasis

Atrial natriuretik peptida meningkat pada kehamilan normal sebagai respon kontraksi jantung dan akan semakin meningkat pada ibu hamil dengan preeklampsia. Peningkatan volume ekstraselular yang menyebabkan edema pada pasien preeklampsia lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal dan retensi cairan tersebut ikut bertanggung jawab dalam mekanisme kerusakan endotel.<sup>12,21</sup>

### E. Ginjal

Pada kehamilan normal, aliran darah menuju ginjal dan laju filtrasi glomerulus mengalami peningkatan sedangkan pada kehamilan dengan preeklampsia terdapat beberapa perubahan anatomi dan patofisiologi seperti terjadinya pembengkakan pada sel endotel yang menutupi sebagian atau seluruh lumen kapiler dan menyebabkan penyempitan pada fenestra. Pembengkakan sel endotel diakibatkan oleh protein angiogenik bebas berikatan dengan reseptor protein antiangiogenik di sirkulasi yang menyebabkan *angiogenic factor* “*withdrawal*”. Perubahan anatomi dan patofisiologi tersebut menyebabkan

perfusi ginjal dan laju filtrasi glomerulus menurun, ditambah akibat peningkatan resistensi pada *afferent arteriolar* di ginjal hingga 5x lipat.<sup>12,21</sup>

Pada kebanyakan wanita dengan preeklampsia, terjadi peningkatan konsentrasi sodium urin, peningkatan asam urat plasma dan penurunan ekskresi kalsium melalui urin akibat reabsorpsi tubular yang meningkat, dan diagnosis proteinuria dapat ditegakan jika kadar protein >300mg/24jam, atau protein kreatinin rasio  $\geq 0,3$ , atau dipstik persisten 1+.<sup>12,21</sup>

#### F. Hepar

Keterlibatan hepar hanya terjadi pada preeklampsia berat ditandai dengan adanya nekrosis hepatoselular akibat perdarahan periportal pada hepar perifer. Gangguan pada hepar dapat ditandai dengan peningkatan serum aminotransferase seperti AST dan ALT. Adanya keterlibatan hepar ditandai dengan nyeri atau nyeri tekan di *right upper quadrant* atau *midpigastriac*. Adanya peningkatan enzim liver, hemolisis, dan penurunan platelet disebut dengan sindroma HELLP yang dapat mengakibatkan banyak komplikasi.<sup>12,18,20,21</sup>

#### G. Otak

Hipertensi yang bersifat akut dan berat menyebabkan respon *cerebrovascular overregulation* yang berakibat vasospasme pembuluh darah otak. Penurunan aliran darah otak sebagai efek dari vasospasme dapat menyebabkan iskemia, edema sitotoksik, dan infark jaringan. Peningkatan tekanan darah sistemik yang tiba-tiba akan melebihi kapasitas autoregulasi serebrovaskular, zona yang paling mengalami dampaknya adalah korteks parietooksipital yang

merupakan zona batas dari *anterior, middle, dan posterior cerebral arteries*. Gangguan pada *end-capillary pressure* menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik, hiperperfusi, dan ekstrasvasi plasma dan sel darah merah melalui bukaan *tight-junction* pada endotel yang dapat menyebabkan edema perivaskular.<sup>12,20,21</sup>

Nyeri kepala dan gangguan penglihatan seperti skomata dan pandangan kabur merupakan gejala yang sering ditemui pada preeklampsia berat dan membutuhkan perhatian khusus secepatnya. Mekanisme nyeri kepala dan gangguan penglihatan diakibatkan karena hiperperfusi pada serebrovaskular dengan predileksi pada lobus oksipital. Pada pasien preeklampsia berat 50-75% mengalami nyeri kepala ringan sampai berat yang hilang timbul atau nyeri kepala yang terus-menerus dan gangguan penglihatan terjadi pada 20-30% penderita preeklampsia berat.<sup>7,12</sup>

#### 2.1.1.7 Diagnosis

Preeklampsia dapat didiagnosis dengan melihat tekanan darah (terutama diastolik) dan proteinuria dengan karakteristik tertentu. Kriteria diagnosis untuk preeklampsia, sebagai berikut:<sup>10,12,18</sup>

- Tekanan darah sistolik  $\geq 140$ mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$ mmHg pada 2x pemeriksaan terpisah 4jam, atau
- tekanan darah sistolik  $\geq 160$ mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 110$ mmHg dan hipertensi dapat dengan cepat didiagnosis dalam hitungan menit untuk segera diberikan obat antihipertensi, dan



- proteinuria  $\geq 300\text{mg}/24\text{jam}$ , protein/kreatinin rasio  $\geq 0,3\text{mg}/\text{dL}$ , dipstik 1+ (hanya digunakan jika uji kuantitatif lain tidak ada)

Tidak semua pasien preeklampsia mengalami proteinuria. Dalam keadaan tidak adanya proteinuria, terdapat beberapa kriteria alternatif yang dapat digunakan untuk diagnosis preeklampsia, yaitu:<sup>10,12</sup>

- Trombositopenia dengan jumlah platelet  $< 100.000/\text{mikroliter}$ ,
- gangguan ginjal dengan konsentrasi kreatinin  $> 1,1\text{mg}/\text{dL}$  atau konsentrasi kreatinin yang meningkat 2x lipat pada keadaan tidak ada penyakit ginjal lain,
- gangguan fungsi liver dengan peningkatan konsentrasi transaminase 2x lipat dibanding nilai normal,
- edema paru-paru, atau
- gejala saraf atau gejala penglihatan

Preeklampsia tanpa manifestasi berat dapat dikategorikan sebagai preeklampsia tidak berat. Preeklampsia berat dapat ditegakkan menggunakan kriteria diagnosis yaitu:<sup>10,12</sup>

- Tekanan darah sistolik  $\geq 160\text{mmHg}$  atau tekanan darah diastolik  $\geq 110\text{mmHg}$  pada dua kali pemeriksaan terpisah 4jam saat istirahat di kasur dengan antihipertensi telah diberikan sebelumnya, dan
- trombositopenia dengan jumlah platelet  $< 100.000/\text{mikroliter}$ ,
- gangguan fungsi hepar dengan peningkatan konsentrasi transaminase 2x lipat dibanding nilai normal atau nyeri berat menetap pada kuadran kanan

atas atau epigastrik yang tidak merespon terhadap obat dan bukan karena alternatif diagnosis lain atau keduanya,

- gangguan fungsi ginjal progresif dengan konsentrasi kreatinin  $>1,1$ mg/dL atau konsentrasi kreatinin yang meningkat 2x lipat pada keadaan tidak ada penyakit ginjal lain,
- edema paru-paru, atau
- gangguan saraf atau visual yang terjadi pertama kali.

#### 2.1.1.8 Komplikasi

Preeklampsia merupakan penyakit yang dapat menyerang berbagai organ, sehingga angka kematian tinggi akibat adanya kegagalan dari sistem organ tersebut. Salah satu komplikasi yang sering dari preeklampsia adalah eklampsia yang merupakan perjalanan penyakit setelah preeklampsia berat, ditandai dengan adanya kejang dan ikut menyumbang angka mortalitas tinggi maternal. Pasien preeklampsia dengan HELLP memiliki banyak komplikasi lainnya seperti *subcapsular liver hematoma*, eklampsia, kerusakan ginjal akut, edema paru-paru, stroke, koagulopati, *respiratory distress syndrome*, sepsis, kelahiran prematur, dan mortalitas perinatal.<sup>12,17</sup>

Wanita dengan riwayat preeklampsia memiliki hubungan dengan resiko jangka panjang hipertensi, stroke, dan penyakit kardiovaskular. Pada sebagian kecil wanita dengan preeklampsia berat memiliki komplikasi penyakit serebrovaskular terutama stroke pada kehamilan yang dapat menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat disfungsi endotel, kerusakan autoregulasi cerebrum, dan hipertensi berat.<sup>7,10,17</sup>

Perbandingan prevalensi wanita dengan penyakit hipertensi pada kehamilan dengan wanita yang memiliki riwayat kehamilan normal pada penyakit *ischemic heart disease* adalah 24% dan 6,5%, pada stroke adalah 9,5% dan 6,5%. Insidensi hipertensi kronis meningkat 5,2kali lipat pada pasien dengan preeklampsia berat, dan meningkat 4x lipat untuk penyakit gagal ginjal pada pasien preeklampsia. Lesi pada *white matter* di otak juga dapat ditemukan pada pasien preeklampsia. Komplikasi lain yang dapat terjadi adalah kelainan pertumbuhan fetus, tromboemboli vena, sindroma metabolik, dan semua penyebab yang dapat menimbulkan kematian.<sup>12,17</sup>

## **2.1.2 Nyeri Kepala**

### **2.1.2.1 Definisi**

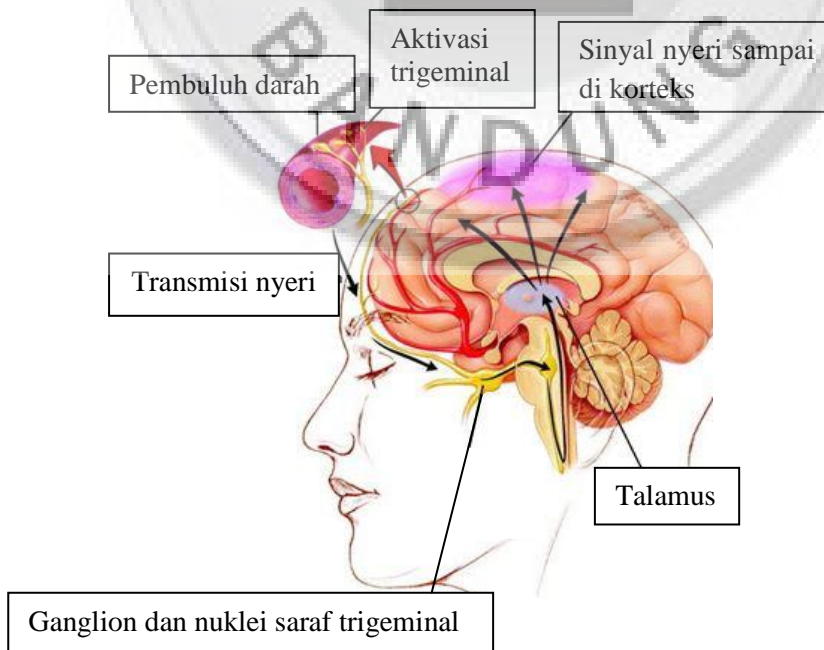
Nyeri kepala merupakan salah satu kelainan sistem saraf yang paling umum dialami oleh masyarakat. Secara bahasa, nyeri kepala mencakup seluruh nyeri yang berlokasi di kepala, namun secara praktis istilah nyeri kepala difokuskan pada perasaan tidak nyaman di daerah kubah kranium. Nyeri kepala merupakan sensasi yang menyakitkan dan dapat menyebabkan ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Nyeri kepala juga dapat didefinisikan sebagai suatu sensasi nyeri atau perasaan tidak nyaman pada daerah antara orbital dan oksipital yang muncul dari struktur peka nyeri. Nyeri kepala bisa muncul akibat adanya penyakit psikologi, otologi, optalmologi, neurologi atau penyakit sistemik.<sup>22-24</sup>

Nyeri kepala diklasifikasikan menjadi nyeri kepala primer dan nyeri kepala sekunder. Nyeri kepala primer merupakan nyeri kepala yang terjadi bukan

akibat suatu penyakit yang mendasari, sedangkan nyeri kepala sekunder merupakan nyeri kepala yang muncul akibat adanya penyakit yang menyebabkan nyeri kepala.<sup>3,22,23</sup>

### 2.1.2.2 Patomekanisme

Nyeri kepala diakibatkan karena adanya traksi, perubahan posisi, inflamasi, spasme pembuluh darah, atau distensi dari struktur peka nyeri di kepala atau leher. Keterlibatan tulang tengkorak, mayoritas dura, atau kebanyakan parenkim otak justru tidak memproduksi sakit. Hal tersebut berarti nyeri kepala bukan diakibatkan karena kerusakan pada otak itu sendiri melainkan karena *tugging* pada sinus venosus di sekitar otak, kerusakan tentorium, peregangan dura pada bagian dasar otak, atau kerusakan atau peregangan pembuluh darah dalam meninges. Mekanisme nyeri yang berasal dari spasme atau peregangan pembuluh darah sebagai struktur peka nyeri ditunjukkan oleh Gambar 2.1.<sup>23-26</sup>



**Gambar 2.1 Mekanisme Nyeri Kepala**  
Dikutip dari: KanseroLogi<sup>27</sup>

Struktur peka nyeri di dalam kranium antara lain sinus venosus (contohnya sinus sagital); arteri meningeal anterior dan tengah; dura di basis tengkorak; saraf trigeminal (V), saraf glosfaringeal (IX), dan saraf vagus (X); arteri internal karotid bagian proksimal dan cabangnya dekat *Circle of Willis*; *brainstem periaqueductal gray matter*; sensori nuklei dari talamus; vena korteks; arteri basalis; dan dura di fosa anterior, tengah, dan posterior. Struktur peka nyeri di luar kranium antara lain periosteum dari tengkorak; kulit; jaringan subkutan, otot, dan arteri kulit kepala; otot leher; saraf servikal kedua dan ketiga; mata, telinga, gigi, dan orofaring; dan membran mukosa dari rongga hidung dan sinus paranasal.<sup>24,25</sup>


Penjalaran nyeri tergantung kepada letak sumber nyeri. Nyeri akan diteruskan ke daerah lain berdasarkan distribusi saraf yang bekerja di lokasi tersebut. Sumber nyeri yang berasal dari struktur intrakranial di fosa anterior dan *middle* dari tengkorak akan dijalarkan sesuai distribusi dari saraf trigeminal yaitu ke bagian frontal kepala. Lebih jelasnya, stimulasi reseptor nyeri pada cerebrum diatas tentorium, termasuk permukaan atas dari tentorium, menginisiasi impuls nyeri di saraf ke-lima. Stimulasi tersebut menyebabkan nyeri kepala akan diteruskan ke setengah porsi dari kepala bagian depan di permukaan yang disuplai oleh somatosensori dari saraf kranial ke-lima.<sup>25,28</sup>

Impuls saraf yang berasal dari bawah tentorium akan memasuki sistem saraf pusat terutama melalui glosfaringeal, vagus, dan saraf kranial ke-dua, yang juga menyuplai lapisan kulit kepala bagian atas, belakang, dan sedikit dibawah telinga. Nyeri yang berasal dari subtentorial menyebabkan nyeri kepala di bagian oksipital yang menjalar ke bagian belakang dari kepala. Dengan kata lain, sumber nyeri di fosa posterior akan dijalarkan ke arah telinga atau tenggorokan oleh saraf

glossofaringeal (IX) dan saraf vagus (X). Beberapa nyeri kepala muncul akibat adanya stimulus nyeri dari dalam kranium, tetapi terdapat sebagian nyeri kepala lainnya yang muncul berasal dari luar kranium, contohnya dari sinus nasal. Area penjalaran nyeri ditunjukkan oleh gambar 2.1.<sup>25,28</sup>

### 2.1.2.3 Klasifikasi

Menurut ICHD III, klasifikasi nyeri kepala, terdiri dari:<sup>4,23</sup>

- 
- I. Nyeri kepala primer
    1. Migren
    2. *Tension type headache*
    3. *Trigeminal autonomic cephalgias*
    4. Kelainan nyeri kepala lainnya
  - II. Nyeri kepala sekunder
    5. Nyeri kepala yang berkaitan dengan trauma kepala dan/atau leher
    6. Nyeri kepala yang berkaitan dengan kelainan vaskuler kranial atau servikal
    7. Nyeri kepala yang berkaitan dengan kelainan nonvaskuler intrakranial
    8. Nyeri kepala yang berkaitan dengan substansi atau *withdrawalnya*
    9. Nyeri kepala yang berkaitan dengan infeksi
    10. Nyeri kepala yang berkaitan dengan kelainan homeostasis
    11. Nyeri kepala atau nyeri vaskuler yang berkaitan dengan kelainan kranium, leher, mata, telinga, hidung, sinus, gigi, mulut, atau struktur fasial atau kranial lainnya
    12. Nyeri kepala yang berkaitan dengan kelainan psikiatrik

- III. Nyeri kranium neuropati dan nyeri fasial lainnya
- IV. Kelainan nyeri kepala lainnya

**Nyeri Kepala yang Berkaitan dengan Kelainan Homeostasis<sup>4,23</sup>**

1. Nyeri kepala yang berkaitan dengan hipoksia dan/atau hiperkapnia
  - a. Nyeri kepala *high altitude*
  - b. Nyeri kepala yang berkaitan dengan *aeroplane travel*
  - c. Nyeri kepala *diving*
  - d. Nyeri kepala *sleep apnoea*
2. Nyeri kepala dialisis
3. Nyeri kepala yang berkaitan dengan hipertensi arterial
  - a. Nyeri kepala yang berkaitan dengan *phaeochromocytoma*
  - b. Nyeri kepala yang berkaitan dengan krisis hipertensi tanpa hipertensif ensefalopati
  - c. Nyeri kepala yang berkaitan dengan ensefalopati hipertensif
  - d. Nyeri kepala yang berkaitan dengan preeklampsia atau eklampsia
  - e. Nyeri kepala yang berkaitan dengan *autonomin dysreflexia*
4. Nyeri kepala yang berkaitan dengan hipertiroidisme
5. Nyeri kepala yang berkaitan dengan puasa
6. Cardiac cephalgia
7. Nyeri kepala yang berkaitan dengan kelainan homeostasis lainnya

### 2.1.3 Nyeri Kepala yang Berkaitan dengan Preeklampsia Berat

#### 2.1.3.1 Definisi

Nyeri kepala terkait preeklampsia adalah nyeri kepala yang memiliki karakteristik bilateral dan berdenyut, terjadi pada wanita yang sedang hamil atau puerperium dengan diagnosis preeklampsia. Sekitar 50% pasien dengan hipertensi mengeluhkan nyeri kepala. Hipertensi berat dengan tekanan diastolik lebih dari 120mmHg akan menyebabkan nyeri kepala, sedangkan pada preeklampsia nyeri kepala dapat terjadi dengan tekanan diastolik kurang dari 120mmHg. Nyeri kepala jenis ini akan berakhir setelah preeklampsia sudah dalam tahap resolusi.<sup>4,23</sup>

#### 2.1.3.2 Epidemiologi

Menurut penelitian Tin-Wing *et al.*, 38,6% pasien preeklampsia mengalami nyeri kepala. Data lain yang diperoleh dari penelitian Sibai *and* Zwart, diketahuin bahwa 50-75% pasien preeklampsia berat mengalami nyeri kepala. Nyeri kepala pada preeklampsia harus menjadi salah satu fokus dokter karena dapat menjadi awal dari komplikasi preeklampsia berat. Pada penelitian Martin *et al.*, 96% pasien preeklampsia berat mengalami nyeri kepala berat sebelum terjadinya komplikasi stroke. Komplikasi lain dari preeklampsia berat adalah eklampsia, 75% wanita dengan eklampsia mengeluhkan nyeri kepala sebelum terjadinya kejang.<sup>2,7,12,13</sup>



### 2.1.3.3 Faktor Risiko

Terdapat beberapa karakteristik atau profil klinis pasien preeklampsia berat yang dapat mempengaruhi nyeri kepala, yaitu usia maternal, pekerjaan, paritas, dan derajat keparahan preeklampsia (ditinjau dari tekanan darah dan kadar proteinuria).<sup>29-35</sup>

Usia maternal yang kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun merupakan usia rentan maternal mengalami komplikasi dalam kehamilan yang salah satunya ditandai dengan nyeri kepala hebat (nyeri kepala derajat berat). Menurut penelitian Maryatun, wanita yang menikah atau hamil pada usia dini memiliki kelemahan yaitu ketidaksiapan secara psikis dalam menghadapi masalah yang mungkin timbul saat proses kehamilan atau persalinan, salah satunya preeklampsia berat.<sup>29,30</sup>

Pekerjaan memiliki unsur psikologis (stres) dan fisik (ketegangan otot, kekakuan portur, mata kering, pencahayaan, debu dan kimia lain) yang dapat menyebabkan nyeri kepala. Menurut penelitian Santos IS, nyeri kepala memiliki hubungan yang signifikan dengan pekerjaan, wanita, dan dukungan sosial yang rendah.<sup>31,32</sup>

Paritas terbagi menjadi nulipara, primipara, dan multipara. Menurut penelitian Natasha Howard, *et all*, wanita nulipara lebih sering mengeluhkan nyeri kepala dibanding multipara. Menurut penelitian Mayasuki Oga dan RA. Dwi Pujiastuti, wanita multipara lebih sering mengeluhkan nyeri kepala dengan derajat yang lebih berat dibandingkan dengan wanita nulipara.<sup>33-35</sup>

Menurut *International Headache Society (IHS)*, nyeri kepala yang dirasakan oleh pasien preeklampsia akan semakin berat seiring bertambah

parahnya kondisi preeklampsia. Unsur klinis penting yang paling mudah diukur sebagai indikasi semakin parahnya preeklampsia adalah tekanan darah dan proteinuria.<sup>4,12</sup>

#### **2.1.3.4 Patomekanisme**

Pada awal perkembangan preeklampsia terjadi kegagalan invasi trofoblas yang menyebabkan *remodeling* arteriol spiral di miometrium. Hal tersebut menyebabkan gangguan pada sirkulasi definitif uteroplacenta. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, kebutuhan suplai darah fetoplacenta meningkat, namun arteriol spiral tidak dapat memenuhi kriteria tersebut. Kegagalan fungsi plasenta menyebabkan vasospasme dan kerusakan endotel yang luas sehingga terjadi hipertensi sistemik. Hipertensi sistemik yang terjadi secara tiba-tiba akan melebihi kapasitas autoregulasi serebrovaskular yang menyebabkan vasospasme pembuluh darah di otak, peningkatan tekanan hidrostatik, hiperperfusi, dan ekstrasvasi plasma dan sel darah (edema perivaskular). Zona yang paling terkena dampaknya adalah korteks parietooksipital yang merupakan zona batas dari arteri serebral *anterior*, *middle*, dan *posterior*. Stimulus pada struktur peka nyeri tersebut akan menimbulkan sensasi nyeri kepala bagi maternal.<sup>7,12,17,18,20,21,23-25</sup>

#### **2.1.3.5 Karakteristik**

Karakteristik nyeri kepala yang berkaitan dengan preeklampsia berat adalah tumpul, berdenyut, terus-menerus, progresif, berat dan tidak berefek oleh obat yang bebas dijual tanpa resep dokter. Lokasi nyeri kepala pada pasien

preeklampsia berat bisa terjadi pada kedua lobus temporal, lobus frontal, lobus oksipital, maupun menyebar di seluruh kepala.<sup>1,2,8,14</sup>

### 2.1.3.6 Kriteria diagnosis

Kriteria diagnosis untuk nyeri kepala yang berkaitan dengan preeklampsia atau eklampsia sebagai berikut:<sup>4</sup>

- A. Nyeri kepala, pada wanita hamil atau dalam puerperium (sampai dengan 4 minggu setelah melahirkan), memenuhi kriteria C
- B. Sudah terdiagnosis preeklampsia atau eklampsia
- C. Dibuktikan dengan setidaknya dua diantara berikut :
  1. Nyeri kepala yang muncul ketika mengalami preeklampsia atau eklampsia
  2. Salah satu atau keduanya dari :
    - a) Nyeri kepala menjadi semakin parah seiring semakin parahnya preeklampsia atau eklampsia
    - b) Nyeri kepala membaik secara signifikan atau sembuh seiring dengan perbaikan atau kesembuhan dari preeklampsia atau eklampsia
  3. Nyeri kepala memiliki minimal dua dari tiga karakteristik berikut:
    - a) Lokasi bilateral
    - b) Berdenyut
    - c) Bertambah berat dengan aktivitas fisik
- D. Tidak lebih baik saat diperhitungkan kembali oleh diagnosis ICHD-3 lainnya

### **2.1.3.7 Derajat Nyeri Kepala**

Derajat nyeri, termasuk nyeri kepala, dapat diukur menggunakan skala nyeri. Alat ukur skala nyeri terbagi menjadi dua klasifikasi yaitu unidimensional dan multidimensional. Unidimensional merupakan alat ukur skala nyeri yang hanya mengukur intensitasnya saja dan digunakan untuk mengukur nyeri akut. NRS merupakan alat ukur skala nyeri yang paling sering digunakan karena lebih sederhana, mudah dimengerti, dan dapat digunakan dalam berbagai kondisi. Derajat nyeri menurut NRS dikategorikan menjadi tidak nyeri (skala 0), nyeri ringan (skala 1-3), nyeri sedang (skala 4-6), dan nyeri berat (7-10).<sup>15,16</sup>

### **2.1.3.8 Manajemen**

Nyeri kepala sekunder yang berkaitan dengan preeklampsia berat tidak memiliki terapi khusus, karena nyeri kepala akan semakin parah atau semakin ringan seiring dengan kondisi penyakit preeklampsia pasien tersebut. Terapi antikonvulsan (magnesium sulfat) dan terapi antihipertensi (hidralazin) dapat mencegah preeklampsia semakin parah dan mencegah terjadinya komplikasi lain, sehingga terapi ini juga digunakan untuk pasien preeklampsia berat dengan nyeri kepala.<sup>4,14</sup>

## **2.2 Kerangka Pemikiran**

Lebih dari 80% wanita pada usia reproduktif pernah mengalami nyeri kepala, sehingga nyeri kepala merupakan gejala yang sering dikeluhkan saat kehamilan. Secara garis besar, nyeri kepala diklasifikasikan menjadi nyeri kepala primer dan nyeri kepala sekunder. Nyeri kepala sekunder muncul sebagai akibat

adanya suatu penyakit yang menyebabkan nyeri kepala. Salah satu penyakit yang menyebabkan nyeri kepala sekunder pada kehamilan adalah preeklampsia.<sup>2-5</sup>

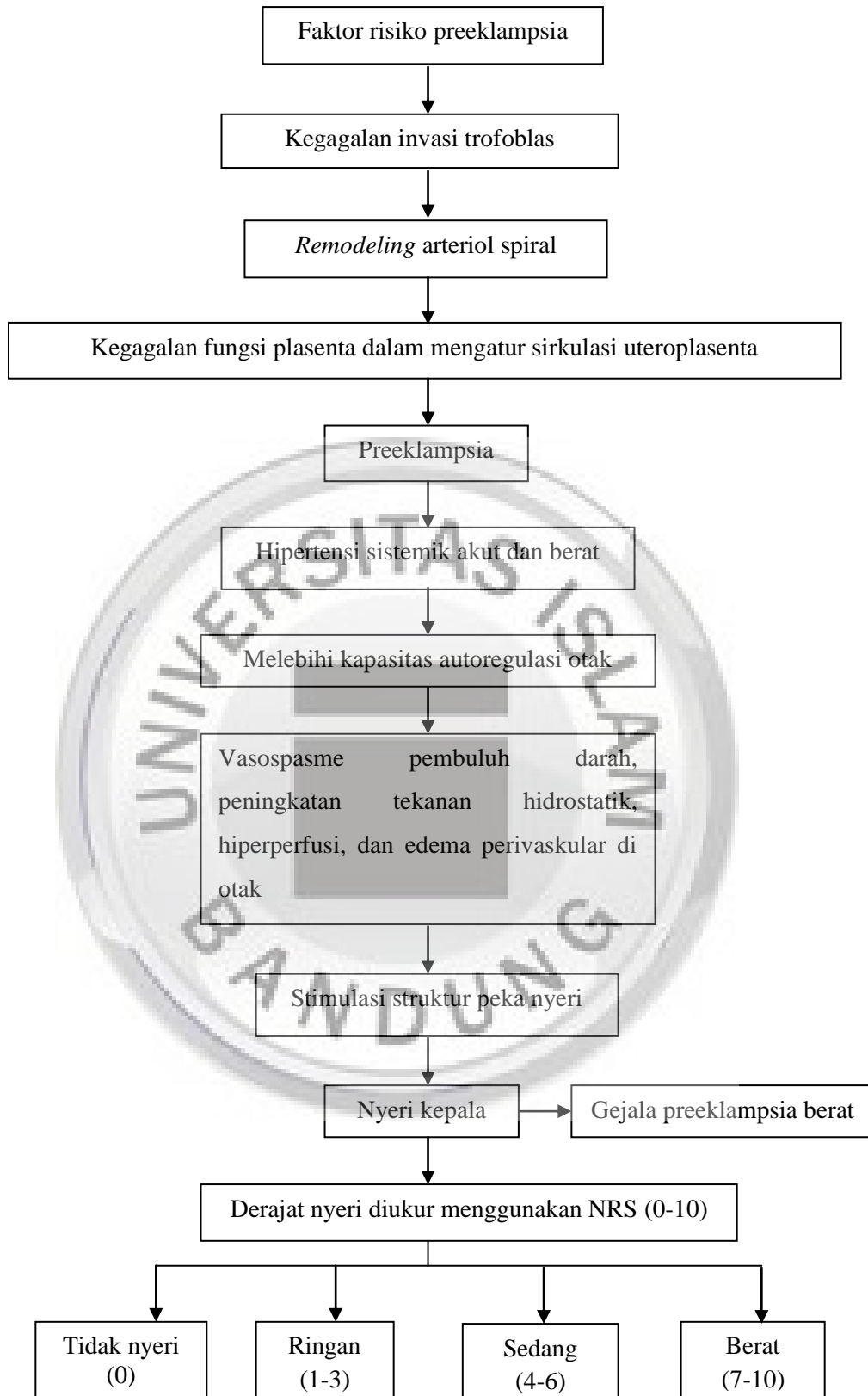
*International Classification of Headache Disorder (ICHD)* mengklasifikasikan nyeri kepala yang berkaitan dengan preeklampsia termasuk ke dalam nyeri kepala sekunder karena adanya kelainan homeostasis, dalam hal ini hipertensi arterial. Nyeri kepala sekunder lebih berbahaya dari nyeri kepala primer karena dapat menyebabkan komplikasi yang serius, seperti komplikasi eklampsia dan stroke pada penyakit preeklampsia berat.<sup>4,7,8</sup>

Nyeri kepala yang berkaitan dengan preeklampsia atau eklampsia terjadi akibat peningkatan tekanan darah yang terjadi secara tiba-tiba yang melebihi kapasitas autoregulasi serebrovaskular yang menyebabkan vasospasme pembuluh darah di otak, peningkatan tekanan hidrostatis, hiperperfusi, dan ekstrasvasi plasma dan sel darah (edema perivaskular). Stimulasi pada struktur peka nyeri dalam mekanisme tersebut menyebabkan adanya sensasi nyeri kepala pada pasien preeklampsia.<sup>12,23-25</sup>

Preeklampsia merupakan penyakit hipertensi yang spesifik terjadi saat kehamilan, umumnya diatas 20 minggu bahkan sering terjadi saat mendekati persalinan, dan dapat melibatkan berbagai sistem organ. Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi. Berdasarkan data hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, AKI di Indonesia mencapai 359 per 100.000 kelahiran hidup. Penyebab langsung AKI di Indonesia antara lain perdarahan 42%, preeklampsia/eklampsia 13%, abortus 11%, infeksi 10%, partus lama/persalinan macet 9%, dan penyebab lain 15%.<sup>10,11</sup>

Preeklampsia diklasifikasikan menjadi preeklampsia tanpa ciri berat dan preeklampsia berat. Gejala subjektif yang dapat menandakan adanya preeklampsia berat adalah gejala neurologis berupa nyeri kepala dan gangguan penglihatan dan nyeri di perut kanan atas atau di epigastrik. Menurut penelitian Tin-Wing *et al.*, 38,6% pasien preeklampsia mengalami nyeri kepala, 19,1% gangguan penglihatan, dan 18,9% nyeri epigastrik atau nyeri pada perut kanan atas. Menurut Sibai dan Zwart, pada pasien preeklampsia berat sekitar 50-75% mengalami nyeri kepala ringan sampai berat yang hilang timbul maupun terus-menerus dan 20-30% mengalami gangguan penglihatan. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri kepala merupakan gejala subjektif paling sering dialami oleh pasien preeklampsia berat.<sup>10,12,13</sup>

Menurut penelitian Sibai dan Zwart, derajat nyeri kepala pada pasien preeklampsia berat adalah ringan sampai berat sedangkan menurut Farhad Assarzagdegan, Schoen JC, Hjermsstad MJ, *et al.*, derajat nyeri kepala pada pasien preeklampsia berat adalah berat dan terus-menerus. Derajat nyeri, termasuk nyeri kepala, dapat diukur menggunakan skala nyeri. Skala nyeri yang sering dipakai adalah *Numerical Rating Scale* (NRS), *Visual Analogue Scale* (VAS), atau *Verbal Rating Scale* (VRS). Dari ketiga skala tersebut yang paling sering dipakai adalah NRS karena lebih sederhana, mudah dimengerti, dan dapat digunakan dalam berbagai kondisi. Derajat nyeri menurut NRS dikategorikan menjadi tidak nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, dan nyeri berat.<sup>1,8,12,14-16</sup>



**Gambar 2.2 Kerangka Pemikiran**