

**Komisaris Utama:** dr. Seno Purnomo,  
**Direktur Utama:** dr. Mahesa Paranadipa Maykel, M.H.Kes,  
**Direktur Keuangan & Administrasi:** Dewi Poernomo Sari, SE, MM  
**Pemimpin Redaksi:** DR. Dr. Aida SD Hoemardani, SpKK(K), FINSDV, FAADV,  
**Sekretaris Direktur:** Indah Permata Sari, SE

**Redaksi:** dr. Muhamad Angki Firmansyah, dr. Maria Florencia Deslivia, dr. Hayatun Nufus, Sp.PD,  
dr. Hari Nugroho, Sp.OG, dr. Gita Nurul Hidayah, dr. Risca Marcelena, dr. Frans Liwang, dr. Naldo Sofian,  
dr. Husniah, Sp.ak, **Kepala Divisi Penelitian :** dr. Ekasakti Octohariyanto, MPd, Ked., **Desain Grafis :** Nanung Haryanto,  
**Pemasaran :** Aminah, **Sirkulasi :** Endang Kusnaran,  
**Keuangan :** Kartini

**Kontributor:**  
Dr. dr. Pribakti Budinurdjaja, Sp.OG(K), dr. Denny Khusen, Sp.OG

**Koresponden:**  
Drs. Zainul Kamal (Jogjakarta), dr. Darmono S.S (Semarang), dr. Dwicha Rahmawansa S. (Surabaya),  
dr. Laurentius A. Pramono (Jakarta), dr. Nyityasmono Tri Nugroho, Sp.B (Jerman)

**Alamat Redaksi & Sirkulasi:**  
Jl. Pemuda No. 289, Rawamangun, Jakarta Timur 13220, Telp. 0812 8484 4403  
E-mail : medika\_gp@yahoo.co.id, Website: jurnalmedika.com  
Rekening Bank a/n PT. Medika Media Mandiri :  
BANK CENTRAL ASIA KCU Wahid Hasyim, Jl KH. Wahid Hasyim No.183 A-B, Jakarta Pusat 10240, No. AC: 028 311 2541

**Diterbitkan oleh:**  
**PT. Medika Media Mandiri**  
Surat Izin Usaha Perdagangan (SIUP) Kecil : Nomor: 117/24.1PK/31.75.01/-1.824.27/e/2016.

## REDAKSI KEHORMATAN DAN MITRA BESTARI

**Dr. Bisono**, Bagian Ilmu Bedah-RSCM/FKUI Jakarta.  
**Dr. Moh. Adib Khumaidi, SpOT**, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan UMJ, Bagian Bedah Orthopedi dan Traumatologi RSUD Cengkareng, Banten.  
**Dr. Otte J. Rachman**, Bagian Kardiologi RSCM/FKUI Jakarta.  
**Prof. Dr. Arjatmo Tjokronegoro, PhD**, Bagian Biologi FKUI Jakarta.  
**Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp OG(K)**, Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD dr. Soetomo.  
**Prof. DR. dr. Fachmi Idris, M.Kes**, Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.  
**Prof. Dr. Hadiarto**, Bagian Paru RS Persahabatan, FKUI Jakarta.  
**Prof. DR. Iskandar Wahidiyat**, Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSCM/FKUI Jakarta.  
**Prof. Dr. Junus Alkatiri**, Bagian Penyakit Dalam, FK UNHAS Ujung Pandang.  
**Prof. M. Thaha MD, PhD, FINASIM, FACP, FASN**, FK UNAIR Surabaya.  
**Prof. Dr. Urip Harahap, Apt**, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.  
**Prof. DR. R. Utji**, Bagian Mikrobiologi, FKUI Jakarta.

### Pedoman Umum

- Naskah yang diterima adalah karangan asli yang hanya ditujukan kepada MEDIKA dan belum pernah dipublikasikan (kecuali abstrak atau laporan yang disajikan dalam temu ilmiah).
- Semua makalah yang ditujukan kepada jurnal ini akan melalui proses tanggapan ilmiah dari mitra bestari (peer reviewer) dan/atau tanggapan editorial. Dewan Redaksi berhak melakukan suntingan naskah dalam rupa, gaya, bentuk, dan kejelasan, tanpa mengubah isi.
- Naskah yang tidak dimuat akan dikembalikan jika sebelumnya ada permintaan. Naskah dialamatkan kepada Redaksi Jurnal Kedokteran Indonesia MEDIKA: Jl. Pemuda No. 289, Rawamangun, Jakarta Timur 13220; e-mail: medika\_gp@yahoo.co.id atau redaksi@jurnalmedika.com. Telp: 0812 8484 4403. Naskah yang dikirimkan dan urutan nama penulis dianggap sudah mendapat persetujuan publikasi dari semua penulis.
- Naskah dikirimkan dalam bentuk CD atau file program MS-WORD atau yang kompatibel dan 2 (dua) berkas salinan (print out) yang tersusun sesuai urutan: 1) halaman judul; 2) abstrak Indonesia dan Inggris; 3) isi; 4) ucapan terima kasih; 5) daftar pustaka; 6) tabel; 7) gambar dan keterangan.

### Penulis

- Pencantuman nama penulis berdasarkan kontribusi yang bermakna dalam:
- Konsep, desain, analisis, dan interpretasi data;
- Penulisan makalah atau revisi kritis bagian isi;
- Pembuatan makalah versi terakhir yang dipublikasikan;
- Setiap perubahan dalam pencantuman nama penulis setelah naskah diserahkan harus menyertakan persetujuan tertulis oleh semua penulis.

### Hak Cipta

- Hak cipta seluruh isi naskah yang telah dipublikasikan beralih kepada penerbit MEDIKA dan seluruh isinya tidak boleh direproduksi dalam bentuk apapun tanpa izin penerbit.
- Seluruh pernyataan dalam naskah merupakan tanggung jawab penulis.

### Teks

- Naskah ditulis dalam Bahasa Indonesia yang baku, atau, dalam keadaan tertentu dapat ditulis dalam Bahasa Inggris dengan ejaan Amerika.
- Naskah diformat dengan ukuran kertas letter (8 x 11 inci atau 21,8 x 28,2 cm); diketik dengan spasi ganda; dengan huruf Times New Roman ukuran 12.
- Satuan ukuran yang dipakai menggunakan Sistem Internasional (SI).
- Semua teks dibuat dalam dokumen elektronik (WORD atau PDF).
- Kecuali untuk unit pengukuran, penggunaan singkatan sangat tidak dianjurkan kecuali didahului kepanjangannya pada kemunculan pertama.

### Naskah dari Luar

ARTIKEL PENELITIAN merupakan laporan hasil penelitian kesehatan dan kedokteran dasar.

- Susunan dimulai dari Judul; Abstrak; Pendahuluan;

Metodologi; Hasil; Diskusi; Kesimpulan; dan Ucapan Terima Kasih.

- Teks tidak melebihi 2700–3500 kata (15–20 halaman).
- Abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris (masing-masing maksimal 200 kata); disusun dalam satu alinea dengan struktur latar belakang, metode, hasil, dan simpulan, tanpa disertai subjudul tersebut; disertai 3–10 kata kunci.
- Jumlah keseluruhan tabel dan gambar maksimal 5 (lima) buah.

- Daftar pustaka tidak melebihi 30 buah.

TINJAUAN PUSTAKA merupakan tulisan kajian literatur yang komprehensif dan ilmiah dari sebuah topik, dengan penekanan pada perkembangan dalam lima tahun terakhir.

- Tulisan dapat menjelaskan konsep dasar, deteksi atau identifikasi masalah, atau intervensi terapi terkini yang berkembang.

- Teks tidak melebihi 3500 kata (20 halaman).

- Gambar dan tabel maksimal 6 (enam) buah.

- Daftar pustaka yang dimuat tidak melebihi 100 buah.

- Tidak memerlukan abstrak.

LAPORAN KASUS merupakan laporan kasus yang menarik, yang mungkin ditemui dokter umum, dengan kesulitan diagnosis, serta memberikan suatu pembelajaran. Lebih disukai jika memiliki ilustrasi yang baik. Harus disertakan surat persetujuan publikasi dari pasien atau keluarganya secara tertulis atau secara elektronik.

### Tulisan yang Diolah Redaksi

EDITORIAL berisi bahasan tentang sebuah artikel yang secara bersamaan di muat di MEDIKA. Bahasan mengenai substansi, konsep, metodologi, atau pengambilan simpulan.

### Nama Obat

- Harus menggunakan nama generik.
- Bila merek tertentu digunakan dalam penelitian, cantumkan nama merek dan produsennya dalam tanda kurung mengikuti penulisan pertama nama generik pada bagian

### Metode Statistik

- Metode statistik yang digunakan harus diterangkan dalam bab Metodologi dan untuk metode yang jarang digunakan harus diterangkan secara detail serta diberi keterangan rujukannya.

- Panduannya tercantum di Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting - articles for medical journals: amplifications and explanations. Ann Intern Med 1988;108:266–73.

### Daftar Pustaka

- Usia rujukan diutamakan tidak lebih dari lima tahun.
- Daftar rujukan disusun sesuai ketentuan Vancouver.
- Rujukan diberi nomor sesuai urutan pemunculan dalam makalah.
- Nama jurnal disingkat sesuai Index Medicus.
- Cantumkan semua penulis bila berjumlah enam orang atau kurang; tetapi bila tujuh orang atau lebih, cantumkan enam nama pertama dan diikuti dengan "et al."

Semua Naskah yang Dimuat Dalam Majalah Medika tidak Diperbolehkan Disalin atau Diperbanyak Tanpa Seizin Majalah Medika.

**EDITORIAL**

Pentingnya Menjaga Kesehatan Mata (MP) .....	124
---	-----

**ARTIKEL PENELITIAN**

Gambaran Gejala Klinis pada Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (RSKD), Jakarta (DESY KHAIRINA, PRADNYA SRI RAHAYU, AJOEDI, EVLINA SUZANNA) .....	125
--	-----

Profil Kontrasepsi Pasca Melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Tahun 2016-2018 (HERMIN S, ENRICO, PRIBAKTI B.) .....	131
--	-----

Perbedaan Rasio Sflt-1/Plgf antara Pasien Preeklampsia Onset Dini dengan Preeklampsia Onset Lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto (SUTRISNO-FK) .....	136
--	-----

**TINJAUAN PUSTAKA**

Ablasio Retina Regmatogen (ELVIRA, ERNES ERLYANA SURYAWIJAYA, VELA ALTAIR AMALTHEA) .....	145
--	-----

Penatalaksanaan Hiponatremia pada Sirosis Hati (ZULKHAIRI, GONTAR A. SIREGAR) .....	153
--	-----

## Pentingnya Menjaga Kesehatan Mata

Mata adalah salah satu organ indra yang diberikan Tuhan YME kepada sekian banyak makhluk hidup terkhusus kepada manusia. Melalui mata, manusia dapat berkembang menjadi makhluk dengan keunggulannya dibandingkan makhluk hidup lain. Melalui mata yang sehat, setiap manusia menyimpan sekian banyak memori dalam perjalanan hidupnya. Namun gangguan terhadap penglihatan banyak terjadi, mulai dari gangguan ringan hingga gangguan yang berat yang dapat mengakibatkan kebutaan. Upaya mencegah dan menanggulangi gangguan penglihatan dan kebutaan perlu mendapatkan perhatian.

Untuk menangani permasalahan kebutaan dan gangguan penglihatan, WHO membuat program Vision 2020 yang direkomendasikan untuk diadaptasi oleh negara-negara anggotanya. Vision 2020 adalah suatu inisiatif global untuk penanganan kebutaan dan gangguan penglihatan di seluruh dunia. Di Indonesia, Vision 2020 telah dicanangkan pada tanggal 15 Februari 2000 oleh Ibu Megawati Soekarnoputri sebagai Wakil Presiden saat itu. Dalam upaya mencapai Vision 2020 ini WHO telah menetapkan setiap hari Kamis minggu kedua di bulan Oktober sebagai Hari Penglihatan Sedunia (World Sight Day/WSD) yang sudah dilaksanakan sejak tahun 2000.

Program penanggulangan kebutaan dan gangguan penglihatan yang direkomendasikan oleh WHO melalui Vision 2020 adalah ketersediaan data mengenai keadaan kebutaan dan gangguan penglihatan di suatu wilayah atau negara melalui metoda survei yang dapat diandalkan. Ketersediaan data ini sangat penting agar program penanganan kebutaan dan gangguan penglihatan dirancang berdasarkan permasalahan yang muncul di masyarakat sehingga dapat dilakukan perencanaan program yang efektif dan efisien. Pada

dokumen WHO, WHA 66.4 tahun 2013, Menuju Universal Eye Health 2014-2019, terdapat tiga indikator yang dapat digunakan untuk mengukur kemajuan kesehatan mata di tingkat nasional di suatu negara, yaitu:

1. Prevalensi Kebutuhan dan gangguan penglihatan
2. Jumlah tenaga kesehatan mata
3. Jumlah operasi katarak, yang dapat berupa angka CSR (Cataract Surgical Rate) atau CSC (Cataract Surgical Coverage).

Berdasarkan survei kebutaan tahun 1993, angka kebutaan Indonesia mencapai 1,5% dari seluruh populasi. Pada tahun 2003 telah dilaporkan melalui sebuah penelitian di Sumatera bahwa angka kebutaan pada kedua mata sebesar 2,2%. Dan pada tahun 2007 sebuah survei di Purwakarta Jawa Barat mengemukakan angka kebutaan 1,67%. Angka kebutaan yang besar ini menempatkan angka kebutaan di Indonesia menjadi yang tertinggi kedua di

dunia setelah Ethiopia, dilaporkan pada pertemuan Asia Pacific Academy of Ophthalmology di Sydney 2010 (lampiran). Dengan angka kebutaan Indonesia yang di atas 1% menjadikan kebutaan di Indonesia tidak hanya menjadi masalah kesehatan tetapi sudah menjadi masalah sosial.

Ablasio retina adalah suatu kelainan pada mata yang disebabkan karena terpisahnya lapisan neuroretina dari lapisan epitel pigmen retina. Penyakit ini tidak langsung menyebabkan gangguan penglihatan, Namun jika terjadi komplikasi berat dapat mengganggu penglihatan.

Di dalam edisi kali ini, MEDIKA menghadirkan artikel berjudul Ablasio Retina Regmatogen. Mudah-mudahan informasi dan pengetahuan yang dihadirkan dapat memberikan manfaat. (MP)

# Gambaran Gejala Klinis pada Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” (RSKD), Jakarta

## Abstrak

Kasus kanker kolorektal terjadi dengan beberapa gejala klinis. Terkadang, kanker kolorektal muncul tanpa gejala klinis. Gejala klinis tergantung dengan lokasi tumor. Gejala klinis yang diketahui sejak awal dapat memudahkan penatalaksanaan diagnosa dan terapi bagi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran gejala klinis kanker kolorektal. Penelitian potong lintang (*cross sectional*) dilakukan dengan mengambil data sekunder tahun kejadian 1994-2008 yang berasal dari kegiatan registrasi kanker berbasis rumah sakit di RSKD. Sebanyak 175 pasien kanker kolorektal yang masuk dalam penelitian ini. Klasifikasi kasus menggunakan WHO-ICD-O-3. Frekuensi kejadian kanker kolorektal lebih tinggi pada laki-laki (52%) daripada perempuan (48%), paling sering terjadi pada kelompok umur 45-59 tahun (34.9%). Sebagian besar lokasi tumor terletak pada rektum (61.1%). Gejala klinis yang paling sering dialami oleh pasien kanker kolorektal adalah tinja berdarah (32%), konstipasi (17.7%), nyeri perut (14.9%), diare (8.6%), dan benjolan/massa pada perut (6.3%).

**Kata kunci:** kanker kolorektal, gejala klinis, registrasi kanker.

## Abstract

Most colorectal cancers occurred with some clinical symptoms. But sometimes, colorectal cancer cases came without any clinical symptoms. Clinical symptom depends on the location of tumour. Finding an earlier clinical symptom could present a good diagnostic and management of therapy for the patients. The purpose of this study was to know the various clinical symptoms in colorectal cancer. Cross sectional study was held with secondary data in 1994-2008 from hospital based cancer registration in “Dharmais” National Cancer Hospital. There were 175 patients included in this study. The classification of cases is used WHO criteria, ICD-O-3. The frequency of colorectal cancer was higher in male (52%) than female (48%), in the age group 45-59 years (34.9%). Most of tumours were located in the rectum (61.1%). The most common clinical symptoms in colorectal cancer were bloody stools (32%), constipation (17.7%), abdominal pain (14.9%), diarrhea (8.6%), and abdominal mass (6.3%).

**Keywords:** colorectal cancer, clinical symptoms, cancer registration.

## Pendahuluan

Kanker kolorektal merupakan kanker yang terjadi pada kolon atau rektum. Kolon dan rektum merupakan bagian dari sistem pencernaan manusia.<sup>1</sup> Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan masyarakat, terdapat hampir satu juta kasus baru kanker kolorektal didiagnosis di seluruh dunia setiap tahun

DESY KHAIRINA<sup>1</sup>,  
PRADNYA SRI  
RAHAYU<sup>1</sup>, AJOEDI<sup>2</sup>,  
EVLINA SUZANNA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Subbagian Registrasi  
Kanker, Bagian Penelitian  
dan Pengembangan,  
RSKD

<sup>2</sup>Staf Medik Fungsional  
Bedah Digestif, RSKD

dan setengah juta kasus kematian karena kanker kolorektal.<sup>2</sup> Jumlah kasus kanker kolorektal di Asia cenderung meningkat dengan cepat.<sup>3</sup> Kanker kolorektal merupakan masalah penting di Asia. Insidens kanker kolorektal meningkat di beberapa Negara Asia, seperti China, Jepang, Korea Selatan, dan Singapura. Kematian yang berhubungan dengan kanker kolorektal juga meningkat di Asia.<sup>4</sup>

Berdasarkan data yang didapatkan dari SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) dari tahun 2005-2009, usia rata-rata saat diagnosis untuk kanker kolorektal adalah 69 tahun dengan insidens kanker kolorektal 54.1 pada laki-laki dan 40.2 pada perempuan. Data kematian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa usia rata-rata pada saat kematian untuk kanker kolorektal adalah 74 tahun dengan angka kematian pada laki-laki dan perempuan adalah 20.2 dan 14.1.<sup>5</sup>

Berdasarkan data Globocan 2018, insidens dan kematian kanker kolorektal di Indonesia menduduki peringkat keempat. Insidens kanker kolorektal pada pria menempati peringkat kedua (ASR(w) = 16.2 per 100.000 penduduk), sedangkan pada wanita menempati peringkat keempat (ASR(w) = 8.4 per 100.000 penduduk).<sup>6</sup> Frekuensi kasus kanker kolorektal di RSKD kurun waktu 3 tahun (2011-2013) adalah 11.2% pada laki-laki dan 5% pada perempuan dari seluruh kasus kanker.<sup>7</sup> Berdasarkan data dari kegiatan registrasi kanker berbasis rumah sakit di RSKD untuk periode tahun 2003-2007 berturut-turut kematian karena kanker kolorektal berada di peringkat kelima pada laki-laki (7.3%) dan peringkat keenam pada perempuan (4.5%).<sup>8</sup>

Kanker kolorektal termasuk dalam peringkat 10 besar, baik pada tingkat rumah sakit maupun populasi, oleh karena itu diperlukan berbagai informasi epidemiologi yang terkait dengan penyakit kanker kolorektal untuk dapat dipakai sebagai acuan bagi penelitian epidemiologi klinis maupun penelitian molekuler. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran epidemiologi dan gejala klinis pasien kanker kolorektal di RSKD, serta untuk menyediakan data dasar bagi penelitian kanker kolorektal selanjutnya.

## Metodologi

Penelitian dilakukan secara potong lintang

(*cross sectional*). Penelitian dilaksanakan di RSKD dengan sumber data sekunder yang berasal dari hasil kegiatan registrasi kanker berbasis rumah sakit. Populasi penelitian meliputi kasus kanker kolorektal yang terjadi pada tahun 1994-2008. Kriteria inklusi terdiri dari: (1) Pasien kanker kolorektal yang datang ke RSKD dan belum didiagnosa secara mikroskopik serta belum pernah mendapatkan terapi utama untuk pengobatan kankernya, dan (2) Pasien kanker kolorektal yang penegakan diagnosanya secara mikroskopik baik yang dilakukan di dalam maupun di luar RSKD, tetapi datang pertama kali untuk memeriksa penyakit kankernya di RSKD. Rumus presisi digunakan untuk menentukan jumlah sampel yang diambil, sehingga didapat jumlah sampel minimal sebesar 175 kasus. Gambaran klinis yang dimaksud dalam penelitian ini adalah keluhan utama pasien yang ditulis oleh dokter primer pada rekam medik pasien pada saat datang pertama kali ke RSKD. Semua data diolah dan dianalisis secara univariat dengan menggunakan program Ms. Excel dan ditampilkan dalam bentuk tabel.

## Hasil Penelitian

Distribusi kasus kanker kolorektal berdasarkan variabel demografi, pasien yang datang ke RSKD lebih banyak laki-laki (52%) daripada perempuan (48%) dan berusia di antara 45-59 tahun (34.9%). Sebagian besar pasien kanker kolorektal berdomisili di luar Jakarta (56%) dan berstatus menikah (82.3%). Persentase kasus kanker rektum (61.1%) lebih besar daripada kanker kolon. Berdasarkan terapi yang dijalani oleh pasien, sebagian besar mendapatkan terapi operasi (41.1%) (Tabel 1).

Gejala klinis yang paling sering dikeluhkan oleh pasien kanker kolorektal adalah tinja berdarah (32%). Berdasarkan letak tumor, gejala klinis yang paling sering dialami oleh penderita kanker kolon adalah nyeri perut (23.5%), tinja berdarah (19.1%), dan diare (14.7%); sedangkan gejala klinis yang paling sering dialami oleh penderita kanker rektum adalah tinja berdarah (40.2%), konstipasi (21.5%), dan nyeri perut (9.3%). Hasil distribusi gejala klinis dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 1. Distribusi Kasus Kanker Kolorektal Berdasarkan Variabel Demografi**

Variabel Demografi (n= 175)	n	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	91	52,0
Perempuan	84	48,0
<b>Umur</b>		
< 45 tahun	53	30,3
45-59 tahun	61	34,9
> 59 tahun	61	34,9
<b>Domisili</b>		
Jakarta	77	44,0
Luar Jakarta	98	56,0
<b>Status Perkawinan</b>		
Tidak diketahui	1	0,6
Menikah	144	82,3
Duda/ Janda	19	10,9
Belum menikah	11	6,3
<b>Lokasi Tumor</b>		
Kolon (C18.0-C18.9)	68	38,9
Rektum (C19.9-C20.9)	107	61,1
<b>Terapi</b>		
Tanpa terapi	51	29,1
Operasi	72	41,1
Radiasi	2	1,1
Operasi dan Radiasi	13	7,4
Kemoterapi	3	1,7
Operasi dan Kemoterapi	28	16,0
Radiasi dan Kemoterapi	1	0,6
Operasi, Radiasi, dan Kemoterapi	5	2,9

## Diskusi

Berdasarkan jenis kelamin, pasien kanker kolorektal yang datang ke RSKD lebih banyak laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan data insidens kanker kolorektal dunia berdasarkan SEER tahun 2005-2009 di mana kanker kolorektal

lebih banyak terjadi pada laki-laki (52%).<sup>5</sup> Insidens kanker kolorektal di Indonesia dan frekuensi kanker kolorektal di RSKD juga menunjukkan hasil yang sama, di mana kanker kolorektal pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.<sup>6-9</sup>

Sebagian besar pasien kanker kolorektal di RSKD berusia diantara 45-59 tahun (34.9%) dan lebih dari 59 tahun (34.9%). Beberapa penelitian menemukan bahwa usia merupakan salah satu faktor resiko pada kanker kolorektal. Orang dewasa muda dapat menderita kanker kolorektal, tapi kemungkinan meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Sebanyak sembilan dari sepuluh orang didiagnosis dengan kanker kolorektal setidaknya pada usia 50 tahun.<sup>1</sup> Berdasarkan penelitian Edwards<sup>10</sup> et al, di Amerika Serikat kanker kolorektal merupakan kanker yang paling sering terjadi pada orang yang berusia 75 tahun dan lebih tua. Kejadian kanker kolorektal meningkat tajam setelah usia 45 tahun dan 90% kasus terjadi pada orang di atas usia 50 tahun.<sup>11</sup> Penelitian lain

**Tabel 2. Distribusi Gejala Klinis Kanker Kolorektal**

Gejala Klinis	Kolon		Rektum		Total	
	n	%	n	%	n	%
Tinja berdarah	13	19,1	43	40,2	56	32,0
Konstipasi	8	11,8	23	21,5	31	17,7
Nyeri perut	16	23,5	10	9,3	26	14,9
Diare	10	14,7	5	4,7	15	8,6
Benjolan/ massa pada perut	8	11,8	3	2,8	11	6,3
Benjolan/ massa pada dubur	-	-	10	9,3	10	5,7
Kembung	6	8,8	-	-	6	3,4
Sakit saat buang air besar	2	2,9	3	2,8	5	2,9
Nafsu makan menurun	1	1,5	3	2,8	4	2,3
Nyeri dubur	-	-	3	2,8	3	1,7
Tinja berlendir	-	-	2	1,9	2	1,1
Penurunan berat badan	1	1,5	1	0,9	2	1,1
Mudah lelah dan lemah	-	-	1	0,9	1	0,6
Demam	1	1,5	-	-	1	0,6
Mual	1	1,5	-	-	1	0,6
Muntah	1	1,5	-	-	1	0,6
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100</b>	<b>107</b>	<b>100</b>	<b>175</b>	<b>100</b>

menemukan bahwa sebagian besar penderita kanker kolorektal berusia lebih dari 60 tahun (50.8%).<sup>11-12</sup> Rumah Sakit Kanker "Dharmais" sebagai Pusat Kanker Nasional (PKN) menjadi tujuan dan rujukan untuk pengobatan kanker, termasuk kanker kolorektal dari seluruh Indonesia. Sebagian besar pasien kanker kolorektal yang datang ke RSKD berasal dari Luar Jakarta (55.9%).

Pasien kanker kolorektal yang datang ke RSKD sebagian besar sudah menikah (82.3%). Pada pasien yang sudah menikah, mereka akan mendapatkan dukungan dari pasangannya untuk mendapatkan pengobatan yang lebih baik. Adanya dukungan dari pasangan bisa membuat pasien lebih tanggap dan peduli akan penyakit yang dideritanya, karena dengan pasangan hidup mereka bisa berbagi cerita. Dukungan yang berasal dari pasangan dapat menimbulkan semangat bagi pasien untuk dapat bertahan hidup dan tetap berusaha untuk melanjutkan pengobatan sampai selesai. Sudah dilakukan penelitian yang mencoba melihat pengaruh dari status perkawinan terhadap kelangsungan hidup (*survival*) pada pasien dengan kanker kolon dan rektum. Status perkawinan merupakan faktor prognostik independen untuk bertahan hidup dari kanker kolon selama 5 tahun kasus ditindaklanjuti (*follow up*), di mana kematian karena kanker usus lebih rendah pada pasien yang sudah menikah dibandingkan dengan pasien yang belum menikah. Untuk pasien kanker rektum, tidak ada efek yang terlihat dengan status pernikahan. Sebuah analisis penyebab spesifik kematian mengungkapkan bahwa semua penyebab utama kematian berkontribusi rendah pada pasien kanker kolorektal yang sudah menikah sejak 5 tahun setelah diagnosis.<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Cornelia<sup>14</sup> et al, menunjukkan bahwa dalam kelompok usia 55-64 tahun, di mana masalah kesehatan cenderung menonjol, pada responden yang sudah menikah dan dewasa lebih patuh daripada yang belum menikah dalam menghadiri skrining untuk kanker kolorektal. Dampak positif dari pernikahan adalah sama kuat untuk perempuan dan laki-laki.

Operasi merupakan terapi yang paling sering dijalani oleh pasien kanker kolorektal di RSKD

(40.7%). Operasi menjadi modalitas utama pengobatan untuk keganasan dari saluran pencernaan yang lebih rendah, dan reseksi standar satu-satunya pengobatan yang dibutuhkan untuk tahap awal kanker.<sup>15</sup> Reseksi tetap menjadi landasan kuratif pengelolaan kanker kolorektal dan ini dilakukan oleh berbagai ahli bedah.<sup>16</sup>

Penelitian ini menemukan 17 gejala klinis yang umum dikeluhkan oleh pasien kanker kolorektal. Gejala klinis yang paling sering dikeluhkan oleh pasien kanker kolorektal di RSKD adalah tinja berdarah (32%), konstipasi (17.7%), nyeri perut (14.9%), diare (8.6%), dan benjolan/ massa pada perut (6.3%). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian di mana tinja berdarah merupakan gejala utama yang paling banyak dikeluhkan.<sup>12,17-20</sup> Pada penelitian Majumdar,<sup>12</sup> terdapat tiga gejala yang paling umum ditemui pada pasien kanker kolorektal, yaitu perdarahan rektum termasuk tinja berdarah (58%), nyeri perut (52%), dan perubahan kebiasaan buang air besar (51%). Pada penelitian Hamilton,<sup>19</sup> gejala terbanyak adalah perdarahan pada rektum (42.4%), nyeri perut (42.4%), dan diare (37.8%).

Hasil penelitian Peedikayil,<sup>17</sup> menunjukkan gejala klinis yang dialami oleh pasien adalah perdarahan per rektum (70.5%), penurunan berat badan yang signifikan (39.1%), konstipasi (33%), dan diare (25%). Penelitian ini juga menemukan hubungan antara lokasi tumor dengan gejala klinis. Perdarahan per rektum dan konstipasi lebih sering berhubungan dengan lokasi tumor di bagian distal kolorektal. Sedangkan, nyeri perut, anoreksia, hemoglobin rendah, dan teraba massa abdominal berhubungan dengan lokasi tumor di bagian proksimal. Peedikayil<sup>17</sup> melanjutkan penelitiannya dengan menggunakan analisa multivariat regresi logistik yang menunjukkan bahwa perdarahan per rektum berhubungan dengan lokasi tumor di bagian distal kolorektal dan massa yang teraba berhubungan dengan lokasi tumor di bagian proksimal kolorektal.

Pendarahan per rektum dan perubahan kebiasaan diare adalah gejala yang umum pada kanker kolorektal di populasi, dengan frekuensi sekitar 37-84% gejala pendarahan per anus pada salah satu penelitian. Perubahan pada perut biasanya berupa perubahan frekuensi defekasi/



buang air besar (BAB), konstipasi/diare, perubahan konsistensi, bentuk tinja dan kesulitan BAB yang umumnya terkait dengan keterlambatan pasien berobat dan terjadi pada 48-77% kasus.<sup>21</sup> Gejala yang dapat dideteksi dalam pemeriksaan kanker kolorektal adalah: perubahan frekuensi buang air besar, diare, konstipasi, perasaan bahwa usus tidak sepenuhnya kosong, terdapat feses dalam darah baik berwarna merah terang atau sangat gelap, ketidaknyamanan pada perut; misalnya sering buang gas/kembung/kram, tinja lebih kecil dari biasanya, penurunan berat badan tanpa sebab, rasa lelah yang menetap, serta muntah.<sup>22</sup> Pasien dapat mengeluhkan hal ini akibat pertumbuhan tumor pada kolorektal. Pertumbuhan tumor dalam kolon dapat menyebabkan perubahan kebiasaan buang air besar baik dari segi frekuensi maupun konsistensi buang air besar misalnya, seorang yang tidak pernah diare mengalami diare yang tidak kunjung sembuh dalam beberapa hari. Selain perubahan ini, pertumbuhan tumor dapat memberikan tekanan pada organ abdomen sehingga dapat menyebabkan rasa kram pada perut serta mual dan muntah juga rasa kembung. Jika terdapat tumor, kolon pun akan menjadi lebih sempit sehingga tinja yang terbentuk dari makanan yang masuk menjadi kecil. Selain itu penurunan nafsu makan sehingga terjadi penurunan asupan makanan sehingga badan menjadi lemah dan mengalami penurunan berat badan.<sup>23</sup>

Penelitian Abdulhussain<sup>24</sup> et al, menunjukkan gejala utama yang berbeda dengan penelitian ini. Gejala klinis yang banyak dikeluhkan pasien adalah nyeri perut (41%), lalu diikuti perdarahan per rektum (21.6%), konstipasi (16%), distensi abdominal (10.3%), pucat dan lelah (6.2%), penurunan berat badan (1.0%), diare (1.0%), dan muntah (1.0%). Nyeri perut merupakan gejala yang sangat umum dikeluhkan pasien dan gejala ini berhubungan dengan kanker kolorektal. Penelitian Panzuto<sup>25</sup> et al, juga menemukan bahwa nyeri perut (79.6%) merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien. Nyeri perut dan perdarahan rektum merupakan dua gejala yang berhubungan dengan kanker kolorektal selama tiga bulan sebelum diagnosis. Perlu perhatian yang sangat serius pada kemungkinan

kanker dengan nyeri perut dan tidak ada diagnosis yang jelas. Dokter harus menanyakan gejala, pemeriksaan abdominal dan rektum, melakukan tes darah tinja dan pemeriksaan hemoglobin. Hasil temuan positif dari tes darah tinja dan pemeriksaan hemoglobin akan menyarankan rujukan untuk penyelidikan kemungkinan kanker kolorektal.<sup>19</sup>

### Kesimpulan

Frekuensi kejadian kanker kolorektal lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan dan paling sering terjadi pada kelompok umur 45-59 tahun. Sebagian besar pasien kanker kolorektal berdomisili di luar Jakarta dan berstatus menikah. Berdasarkan terapi yang dijalani oleh pasien, sebagian besar mendapatkan terapi operasi. Persentase lokasi tumor lebih banyak terjadi pada rektum daripada kolon. Gejala klinis yang paling sering dialami oleh pasien kanker kolorektal adalah tinja berdarah, konstipasi, diare, tinja berlendir, dan nyeri perut.

### Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Colorectal cancer. Diunduh dari [www.cancer.org](http://www.cancer.org), 2 September 2012.
2. Peter B & Maria EL. Epidemiology of colorectal cancer. *British Medical Bulletin* 2002; 64: 1-25. The British Council.
3. Bijan M, Dehkordi, Azadeh S. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012 April 15; 4(4): 71-75.
4. Yuk KY, Victoria PYT, Pierre C, Ivan FNH, Roberta P, Benjamin CYW. Epidemiology Miniseries. Epidemiology of colorectal cancer in Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 1810-1816.
5. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum. Diunduh dari <http://seer.cancer.gov/>, 30 Januari 2013.
6. WHO-IARC. Indonesia : Source Globocan 2018. The Global Cancer Observatory. Lyon, France. Diunduh dari <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/population/360-indonesia-factsheets.pdf>
7. Data belum dipublikasikan. Tim Registrasi Kanker Rumah Sakit Kanker "Dharmais". Frekuensi Kasus Kanker Tahun 2011-2013 di Rumah Sakit Kanker "Dharmais".
8. Suzanna E, Sirait T, Rahayu PS, Shalmon G, Anwar E, Andalusia R, et al. Suplemen: Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit di Rumah Sakit Kanker "Dharmais", 1993-2007. *Indonesian Journal of Cancer* Volume 6 No.4 2012: 179-205.
9. Sudoyo AW, Hernowo B, Krisnuhoni E, Reksodiputro AH, Hardjodisastro D, Sinuraya ES. Colorectal cancer among young

- native Indonesians: A clinicopathological and molecular assessment on microsatellite instability. *Med J Indones* 2010; 19:245-51.
10. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-92.
  11. Armenian Medical Network. Colorectal cancer risk factors. Diunduh dari <http://www.health.am/cr/more/colorectal-cancer-risk-factors>, 9 Januari 2013.
  12. Majumdar SR, Fletcher RS, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(10): 3039-45).
  13. Johansen C, Schou G, Johanning HS, Mellemegaard A and Lynge E. Influence of marital status on survival from colon and rectal cancer in Denmark. *British Journal of Cancer* (1996) 74, 985-988. Stockton Press.
  14. Cornelia H, Mvan J, Anne M, Rob E and Jane W. Marriage and cancer prevention: does marital status and inviting both spouses together influence colorectal cancer screening participation?. *Journal of Medical Screening* 2006 Volume 13 Number 4.
  15. Heidi N, Nicholas P, Arthur C, Jean C, James F, Jose G, et al Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; Vol.93 No.8,: 583-596.
  16. Andrew JS, David KD, Karen S, Amber H, Robin SM, Marko S, et al. Guideline for Optimization of Colorectal Cancer Surgery and Pathology "for the Expert Panel on Colon and Rectal Cancer Surgery and Pathology". *Journal of Surgical Oncology* 2010;101: 5-12.
  17. Peedikayil MC, Nair P, Seena SM, Radhakrishnan L, Sadasivan S, Naryanan VA, et al. Colorectal cancer distribution in 220 Indian patients undergoing colonoscopy. *Indian J Gastroenterol* 2009(November-December):28(6): 212-215.
  18. Baretta J, Jiwab M, Rosec P, Hamilton W. Pathways to the diagnosis of colorectal cancer: an observational study in three UK cities. *Family Practice - an International Journal*. 2005: 15-19.
  19. Hamilton WT, Round A, Sharp D, Peters T. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population based case control study. *British Journal of Cancer* 2005, 93(4): 399-405.
  20. Alkarboly TAM. Characteristics Of Colorectal Cancer Patients In Kurdistan Centre For Gastroenterology & Hepatology (KCGH). *International Journal of Development Research* Vol. 5, Issue, 12, pp. 6327-6333, December, 2015.
  21. Kiran P, Glass R. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: a short history does not mean early disease. *Ann Roy Coll Surg Engl* 84: 381- 385; 2002.
  22. NIH Senior Health. Colorectal Cancer. April 2011. Diunduh dari [http://www.medicinenet.com/colon\\_cancer/article.htm](http://www.medicinenet.com/colon_cancer/article.htm), 17 Januari 2013.
  23. Leigh AZ. 10 Warning Signs of Colon Cancer. Diunduh dari <http://www.livestrong.com/article/22295-warning-signs-colon-cancer>, 18 Januari 2013.
  24. Abdulhussain SS, Othman OH. Epidemiological study of colorectal and anal cancer in Kirkuk City. *Iraqi Journal of Gastroenterology*. Issue 1 Vol. 6: 33-46.
  25. Panzuto F, Chiriatti A, Bevilacqua S, et al. Symptom-based approach to colorectal cancer: survey of primary care physicians in Italy. *Dig Liver Dis* 2003; 35(12): 869-875.

# Profil Kontrasepsi Pasca Melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Tahun 2016-2018

## Abstrak

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan kependudukan menjadi masalah utama. Kontrasepsi merupakan salah satu usaha untuk menekan laju pertumbuhan penduduk lewat program Keluarga Berencana (KB). Data kontrasepsi BKKBN kota Banjarmasin tahun 2018 ditemukan jumlah Pasangan Usia Subur (PUS) berdasarkan keikutsertaan KB sebesar 96.361 orang. Penelitian ini menggunakan metode analitik deskriptive observasional dengan cross sectional. Data diambil dari rekam medis rawat inap ibu pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2016-2018. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metode kontrasepsi pasca melahirkan yang paling banyak diminati di RSUD Ulin adalah Intra Uterine Device (IUD), diikuti Metode Operatif Wanita (MOW) dan Suntik.

**Kata Kunci:** Kontrasepsi, Keluarga Berencana, Postpartum

## Abstract

Indonesia is one of developing country where population are the main problems. Contraception is an effort to reduce the rate of population growth, that packed as a Family Planning (FP) program. National Family Planning Coordinating Committee or Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) shows the number of fertile age couples (PUS) based on family planning participation in Banjarmasin city contraception data at 2018 was 96,361 couples. Using descriptive-analytic observational analysis method to a set of cross-sectional data taken from outpatient and inpatient medical records in Ulin Banjarmasin Hospital from January 2016 to December 2018. Result this studi about profile contraceptive methods post delivery in Ulin Hospitals is respectively Intra Uterine Device, Female Sterilizations and DMPA Injections.

**Keywords:** Contraception, Family Planning, Postpartum

## Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan pertumbuhan penduduk yang menjadi masalah utama. Pada tahun 2019 jumlah penduduk Indonesia diproyeksikan sebesar 266.91 juta jiwa. Jumlah tersebut menurut jenis kelamin, terdiri atas 134 juta jiwa laki-laki dan 132,89 juta jiwa perempuan. Indonesia saat ini sedang menikmati masa bonus demografi di mana jumlah penduduk usia produktif lebih banyak dari usia tidak produktif, yakni lebih dari 68% dari total populasi. Terdapat tiga faktor utama yang mempengaruhi pertumbuhan jumlah penduduk ini yaitu kelahiran (Fertilitas), kematian (Mortalitas) dan perpindahan penduduk (Migrasi).

Salah satu usaha untuk menekan laju pertumbuhan penduduk adalah dengan program Keluarga Berencana (KB). Berbagai metode kontrasepsi

**HERMIN S<sup>1</sup>,  
ENRICO<sup>2</sup>,  
PRIBAKTI B<sup>3</sup>**

<sup>1,2</sup> PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin.

<sup>3</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung.

Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin

yang dilakukan pada pasca melahirkan dengan kehamilan yang berisiko tinggi. Secara umum kontrasepsi terdiri dari kontrasepsi sederhana, kontrasepsi hormonal, alat kontrasepsi dalam rahim dan kontrasepsi mantap. Kontrasepsi sederhana terdiri dari 2 macam yaitu dengan alat dan tanpa alat. Kontrasepsi hormonal terdiri dari progesterone dan kombinasi. Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) terdiri dari AKDR/ Intra uterine device (IUD) yang mengandung sintetik progesterone dan yang tidak mengandung hormone, sedangkan kontrasepsi mantap terdiri dari metode operatif wanita (MOW) dan metode operatif pria (MOP).

Data kontrasepsi BKKBN kota Banjarmasin tahun 2018 ditemukan jumlah Pasangan Usia Subur (PUS) berdasarkan keikutsertaan KB sebesar 96.361 orang. Jumlah PUS tersebut terbagi atas 3 yaitu sedang, pernah dan tidak pernah. Jumlah PUS kategori sedang sebesar 67.344 orang (69.89%), kategori pernah sebesar 14.018 orang (14.55%), dan untuk kategori tidak pernah sebesar 14.999 orang (15.57%). Adapun akseptor KB terbanyak di daerah Banjarmasin yaitu di daerah Banjarmasin Utara yaitu 23.550 PUS dan terbanyak menggunakan kontrasepsi suntik sebesar 7.827 orang (44.95%) dan yang paling sedikit menggunakan kontrasepsi yaitu di Banjarmasin Tengah sebesar 10.812 orang dengan penggunaan kontrasepsi terbanyak suntik yaitu sebesar 3.915 orang (54.60%). Macam kontrasepsi dari 5 kecamatan di Banjarmasin (Banjarmasin selatan, timur, barat, utara dan tengah) yang paling sedikit adalah akseptor kontrasepsi MOP (*metode operative pria*) dengan total 239 orang.

Sampai saat ini belum ada penelitian tentang profil kontrasepsi pasca melahirkan baik secara pervaginam maupun perabdominal di RSUD Ulin Banjarmasin. Untuk itu perlu dilakukan penelitian mengingat data BKKBN kota Banjarmasin didapatkan peningkatan PUS dan banyaknya kasus rujukan kehamilan resiko tinggi di poliklinik obstetri RSUD Ulin Banjarmasin. Adapun tujuan penelitian ini untuk mengetahui profil kontrasepsi pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin selama 3 tahun mulai tahun 2016, 2017 dan 2018. Manfaat penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan untuk konseling KB petugas kesehatan

pada pasien kehamilan resiko tinggi ketika memeriksakan diri (antenatal care) di poliklinik obstetri RSUD Ulin Banjarmasin

## Bahan dan Metode

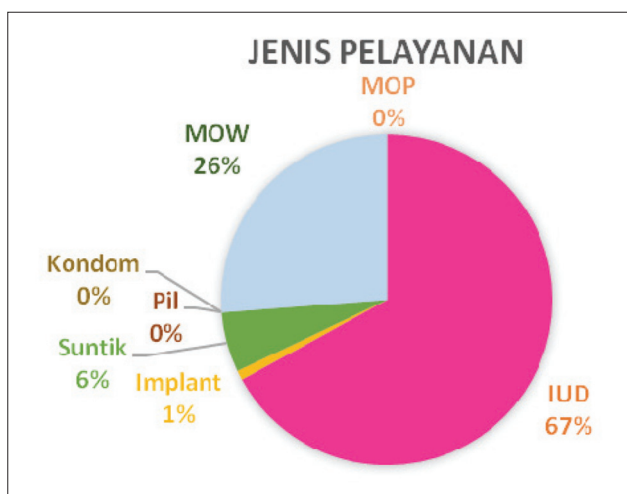
Penelitian ini menggunakan metode analitik deskriptive observasional dengan cross sectional. Data diambil dari rekam medis rawat inap di RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2016-2018. Sampel penelitian dipilih dengan metode pembatasan waktu. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan metode total sampling kemudian dianalisis sesuai dengan jenis kontrasepsi yaitu IUD, Implant, Suntik, Pil, Kondom, MOW dan MOP. Adapun kriteria inklusi pada penelitian: pasien yang melahirkan di kamar bersalin dan ruangan baik lahir pervaginam atau seksio sesarea, sedangkan kriteria eksklusi : pasien yang tidak lengkap data rekam medisnya

## Hasil

Dari jenis pelayanan kontrasepsi pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin didapatkan jumlah pelayanan pada tahun 2016 sebesar 343 orang dan jenis kontrasepsi yang paling banyak digunakan adalah IUD sebesar 225, MOW sebesar 75, Implant 3 dan suntik sebesar 40. Pada tahun 2017 jumlah pelayanan kontrasepsi yang digunakan sebesar 378 dengan kontrasepsi IUD menjadi pilihan terbanyak sebesar 240, kemudian MOW sebesar 119 dan suntik sebesar 17. Pada tahun 2018 jumlah pelayanan kontrasepsi sebesar 564 orang dengan pelayanan IUD terbanyak sebesar 396, MOW sebesar 143 dan suntik sebesar 396.

**Tabel 1. Tabel jenis pelayanan kontrasepsi pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin periode tahun 2016- 2018**

Jenis Pelayanan	Tahun 2016	Tahun 2017	Tahun 2018	Total
IUD	225	240	396	861
Implant	3	2	7	12
Suntik	40	17	18	75
Pil	0	0	0	0
Kondom	0	0	0	0
MOW	75	119	143	337
MOP	0	0	0	0
<b>JUMLAH</b>	<b>343</b>	<b>378</b>	<b>564</b>	<b>1285</b>



**Gambar 1. Presentase Jenis pelayanan kontrasepsi pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin periode tahun 2016-2018**

Dari tahun 2016, 2017 dan 2018 jenis pelayanan IUD menjadi pelayanan terbanyak dan terlihat terjadi peningkatan peminatan dari tahun 2016-2018, begitupula pada pelayanan MOW .

### Diskusi

Tak sedikit pria dan wanita yang mengandalkan kontrasepsi untuk mencegah kehamilan tak diinginkan pasca melahirkan. Sementara itu, tersedia bermacam metode kontrasepsi, mulai dari kondom hingga pil. Kesalahan penggunaan dan informasi yang tidak tepat dapat membuat "kebobolan" hamil. Kesalahan yang umum dilakukan dan perlu diperbaiki agar kehamilan resiko tinggi yang tidak diinginkan bisa dihindari seperti lupa tiga atau lebih pil KB kombinasi (mengandung estrogen dan progestin) bisa menyebabkan wanita lebih subur. Lebih dari itu, mengapa pil yang mengandung progestin saja perlu diminum pada jadwal yang sama setiap hari. Kandungan aktif di dalamnya tidak tinggal di dalam sistem tubuh cukup lama, biasanya 24 jam. Bila pil ini diminum pada jadwal berbeda, tubuh akan kembali pada kesuburan normalnya dan melepaskan sel telur. Bila seorang wanita berhubungan seks setelah terlambat minum pil, kemungkinannya untuk hamil lebih besar. Belum lagi metodenya tidak tepat dimana Pil KB adalah metode kontrasepsi yang paling populer. Sekitar

28 persen wanita yang ber-KB menggunakan metode ini dan kenyataan tidak semuanya konsisten meminum pil pada jadwal yang sama. Padahal, masih banyak metode KB lain yang lebih praktis dan bertahan lama yang bisa dipilih.

Pada penelitian ini jenis kontrasepsi yang paling banyak digunakan pasca melahirkan di RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2016-2018 adalah IUD pasca kelahiran plasenta dengan total sebesar 67% (Gambar 1). Pada tahun 2016 tercatat sebanyak 225 dan pada tahun 2017 sebanyak 240 serta pada tahun 2018 sebanyak 396 (tabel 1). Hal tersebut terjadi selain keberhasilan konseling sebelum persalinan, juga dikarenakan pemasangan IUD pasca kelahiran plasenta tanpa membutuhkan pembiusan. Pemasangan IUD mudah karena pasca kelahiran plasenta, servik masih membuka sehingga tidak menimbulkan rasa nyeri.

Seperti diketahui kontrasepsi IUD merupakan kontrasepsi jangka panjang yang dapat digunakan sampai 10 tahun. Oleh karena pada protaps saat konseling KB, IUD merupakan kontrasepsi pasca melahirkan yang pertama diajukan, khususnya pada wanita reproduktif. Hal ini sangat menguntungkan karena bagi ibu yang melahirkan dengan seksio sesaria akibat resiko tinggi bisa menunda kehamilan sehingga membuat ibu lebih sehat pada kehamilan berikutnya. Pada penelitian ini IUD bisa dipasang pada saat seksio sesaria dan pervaginam pasca kelahiran plasenta. Pada konseling pra tindakan baik pada persalinan pervaginam maupun seksio sesaria juga ditekankan pada pasien tentang keuntungan dan kerugian penggunaan IUD. Seperti IUD bersifat fleksibel, bisa dipegang dan dibengkokkan sedemikian rupa mengikuti insertor dan akan kembali ke bentuk semula setelah menempati cavum uteri.<sup>1,2</sup>

Beberapa keuntungan yang didapatkan dari pemasangan IUD ini antara lain tidak mempengaruhi hubungan seksual, produksi, maupun kualitas ASI, walaupun IUD juga mempunyai beberapa sisi kekurangan antara lain dapat terjadi perubahan siklus haid yang pada umumnya terjadi 3 bulan pertama setelah pemasangan, menstruasi lebih lama dan lebih banyak, setelah dilepas bahkan setelah penggunaan jangka panjang, kesuburan dapat segera kembali normal walaupun IUD kadang terjadi perdarahan flek (spotting) antar

menstruasi, saat menstruasi lebih sakit. Kekurangan lain dari penggunaan IUD adalah IUD tidak dapat mencegah tertularnya Infeksi Menular Seksual (IMS) termasuk HIV/AIDS. Beberapa kekurangan IUD diatas tersebut yang membuat IUD tidak direkomendasikan untuk perempuan yang sering berganti pasangan atau pada perempuan yang menderita IMS. Dilaporkan pada beberapa kasus bahwa perempuan dengan IMS yang menggunakan IUD sering terkena penyakit radang panggul.<sup>3,4</sup>

Pilihan kedua terbanyak penggunaan kontrasepsi pasca melahirkan pada penelitian ini adalah MOW yaitu sebesar 26%. Tindakan MOW dalam penelitian ini sebagian besar dilakukan bersamaan dengan seksio sesaria khususnya pada kehamilan berisiko tinggi untuk kehamilan berikutnya. Seperti pasien dengan luka bekas seksio sesaria dua kali atau atas permintaan suami untuk tidak menginginkan isteri hamil lagi karena ibu sudah tua, anak banyak (multipara) dan isteri punya kelainan jantung. Umumnya kontrasepsi ini digunakan hanya untuk pasangan suami istri yang telah memutuskan untuk tidak lagi memiliki anak. Oleh sebab itu jika ingin menggunakan kontrasepsi ini perlu diperhatikan betul bahwa kontrasepsi ini merupakan kontrasepsi yang permanen, meskipun saluran telur yang tadinya di potong atau diikat dapat disambung kembali, namun tingkat keberhasilan untuk hamil lagi sangat kecil. Untuk itu perlu konseling KB yang baik sebelum dilakukan tindakan MOW.

Hasil penelitian ini dilaporkan penggunaan MOW sebagai kontrasepsi pasca seksio sesaria pada tahun 2016 sebanyak 75, tahun 2017 sebanyak 119 serta sebanyak 143 pada tahun 2018. Hal ini dikarenakan MOW merupakan suatu kontrasepsi permanen, untuk itu pada tahap konseling pra operasi seksio sesaria dilakukan konseling secara aktif. Di RSUD Ulin Banjarmasin, MOW merupakan pilihan kontrasepsi yang terbanyak pada wanita multipara. Keuntungan dari MOW antara lain yaitu tidak mengganggu hubungan seksual dan tidak mengganggu produksi serta pengeluaran ASI. Kontrasepsi MOW merupakan suatu jenis kontrasepsi yang bersifat permanen sehingga hanya memiliki peluang 0,1 % untuk hamil kembali.<sup>5,6</sup>

Kontrasepsi jenis suntik menjadi pilihan ketiga sebagai kontrasepsi pasca melahirkan yang diminati di RSUD Ulin yaitu sebesar 6%. Tahun 2016 didapatkan sebanyak 40, tahun 2017 sebanyak 17 serta tahun 2018 sebanyak 18 yang menggunakan KB suntik. Biasanya pada tahap konseling tidak ditawarkan kontrasepsi jenis ini, karena angka drop out kontrasepsi ini sangat besar. Biasanya ditawarkan oleh petugas Kesehatan bila pasien tidak mau/menolak dilakukan pemasangan IUD atau MOW. Pemilihan jenis kontrasepsi ini dikarenakan lebih mudah tanpa intervensi tindakan. Kontrasepsi jenis ini juga dapat dikatakan lebih mudah karena dapat dikerjakan oleh bidan atau paramedik lainnya di puskesmas atau tempat praktek pribadi bidan sehingga dapat dengan mudah pasien untuk kontrol dan mendapatkan jadwal suntikan selanjutnya. Beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan dari kontrasepsi jenis ini yaitu mual, nyeri kepala, nyeri pada payudara, keputihan, bertambahnya nafsu makan disertai bertambahnya berat badan, haid tidak teratur.<sup>7,8</sup>

Implan menjadi urutan keempat jenis kontrasepsi pasca melahirkan terbanyak di RSUD Ulin yaitu sebesar 1 %. Pengguna kontrasepsi jenis ini pada tahun 2016 sebanyak 3, tahun 2017 sebanyak 2 serta pada tahun 2018 sebanyak 7. Penggunaan kontrasepsi ini di RSUD Ulin tergantung ada tidaknya implan yang disediakan BKKBN kota Banjarmasin. Beberapa alasan yang dikemukakan oleh terkait penggunaan kontrasepsi jenis ini karena implan lebih simpel dan tidak terlalu banyak melakukan kontrol ke petugas kesehatan atau paramedik. Menurut data penelitian dikatakan bahwa Implant efektif sebagai kontrasepsi selama 3 tahun. Beberapa jenis implan 3 tahunan adalah sebagai berikut (Jedena, Indoplant atau Implanon) dan yang efektif selama 5 tahun adalah *norplant*. Implan juga aman dipakai pada saat masa laktasi karena pada implan tidak terdapat kandungan hormon estrogen.<sup>9,10</sup> Keuntungan lain implan adalah tidak mengganggu hubungan seksual. Sedangkan kekurangan dari penggunaan kontrasepsi implan adalah sering terjadi perubahan pola haid berupa bercak (*spotting*), hipermenorea atau meningkatnya jumlah darah haid, serta

amenorea sehingga banyak menimbulkan depresi.<sup>10</sup>

Jenis kontrasepsi yang tidak dipilih pasca melahirkan di RSUD Ulin banjarmasin antara lain adalah pil, MOP dan kondom. Hal ini dapat dilihat dari data kontrasepsi di RSUD Ulin didapatkan sebesar 0% pada tahun 2016-2018. Saat ini belum ada alasan yang jelas dari untuk tidak memilih kontrasepsi jenis pil, kondom dan MOP.

### Kesimpulan

Profil pelayanan kontrasepsi pasca melahirkan di RSUD.Ulin Banjarmasin adalah kontrasepsi IUD yang terbanyak diikuti MOW, Suntik dan Implan. Penggunaan kontrasepsi pasca melahirkan dengan konseling KB terlebih dahulu pada pasien dengan kehamilan resiko tinggi saat pra tindakan baik pada persalinan pervaginam dan seksio sesaria.

### Daftar Pustaka

1. Astuti, E. 2014. Deskriptif Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Wanita Usia Subur (WUS) Tidak Menggunakan Alat Kontrasepsi. *Akademi Kebidanan YLPP Purwokerto*. Vol. 5 No. 2 Desember 2014. Hlm. 99-108.
2. Bakri, S., dan Abdullah, A., 2018, Effect of Depot Medroxy-progesterone (DMPA) on Body Weight and Serum Lipid Profile in Adult Female Rats, *Journal of Biochemistry & Molecular Biology*, 2:1.
3. BKKBN. 2005. *Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi*. Jakarta: BKKBN.
4. BKKBN. 2012. *Pelayanan Kontrasepsi*. Jakarta: BKKBN.
5. BKKBN Gorontalo. 2012. *Manfaat Utama Keluarga Berencana*. Diakses: 22 April 2015. <http://gorontalo.bkkbn.go.id/>.
6. BKKBN Jatim. 2015. *Cara-Cara Kontrasepsi Yang Digunakan Dewasa Ini*. Diakses: 23 April 2015. <http://www.bkkbn-jatim.go.id/>.
7. BKKBN, 2016, *Buku Saku Bagi Petugas Lapangan Program KB Nasional Materi Konseling*, Jakarta: BKKBN.
8. BPS, BKKBN, Kemenkes, dan ICF International. 2013. *Survei Demografi Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta: BPS, BKKBN, Kemenkes, dan ICF International.
9. Brynhildsen, J. 2014. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf* (5): 5; 201-13.
10. Charlotte Wessel Skovlund C.W., et. al. 2017. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-1162 doi:10.1001/jamapsychiatry. 2016. 2387. Published online September 28, 2016. Corrected on June 7, 2017.

# Perbedaan Rasio sFlt-1/Plgf antara Pasien Preeklampsia Onset Dini dengan Preeklampsia Onset Lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

## Abstrak

Angka kejadian preeklampsia saat ini sangat tinggi, dan sulit memprediksi sedini mungkin kasus preeklampsia di wilayah kerja/pelayanan masing-masing. Semakin awal preeklampsia terjadi pada pasien (usia kehamilan <34 minggu/ *early onset preeclampsia*), semakin buruk hasil luaran fetal/maternalnya, dibandingkan dengan preeklampsia yang muncul pada usia kehamilan  $\geq 34$  minggu (*late onset preeclampsia*).

*Placental Growth Factor* faktor proangiogenik dan mitogenik kuat sel endotel, mempunyai peran penting sebagai vasodilator, diproduksi terutama oleh plasenta yang akan meningkat karena adanya hipoksia plasenta. *Soluble fms-like tyrosinekinase-1* (sFlt-1) merupakan protein antiangiogenik endogen yang dihasilkan oleh plasenta dan bekerja dengan menetralkan protein pertumbuhan plasenta PIGF dengan cara menghambat interaksi dengan reseptornya. Pada preeklampsia kadar PIGF diikat oleh sFlt-1 yang tinggi sehingga kadar PIGF bebas yang beredar dalam sirkulasi menjadi rendah/berkurang. Rasio sFlt-1/PIGF akan meningkat dimulai sejak 5 minggu sebelum onset preeklampsia, sehingga dapat dijadikan prediktor kejadian preeklampsia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan rasio sFlt-1/PIGF antara pasien preeklampsia onset dini dengan preeklampsia onset lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Desain penelitian ini menggunakan analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel dipilih menggunakan *consecutive sampling* pada 2 kelompok. Pada kelompok kasus maupun kontrol didapatkan sebanyak 30 ibu hamil. Proses pengukuran rasio sFlt-1/PIGF ini mengacu pada ELISA Kit untuk kedua marker.

Hasil penelitian berdasarkan rasio sFlt-1/PIGF tampak bahwa kelompok kehamilan preeklampsia onset lambat memiliki median rasio sFlt-1/PIGF yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kehamilan dengan preeklampsia onset dini didapatkan nilai  $p=0,022$ .

Simpulan, terdapat perbedaan rasio sFlt-1/PIGF antara pasien preeklampsia onset dini dengan preeklampsia onset lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto yang bermakna secara statistik.

**Kata Kunci:** Ibu hamil, pre-eklampsia, sFlt-1/PIGF

## Abstract

*Preeclampsia incidence is currently very high, and difficult to predict as early as possible in the work area/service other. The early preeclampsia occurs in patients (gestational age <34 weeks/ early onset preeclampsia), the worse the results of the outer covering of fetal/maternal, compared with preeclampsia that appears at a gestational age  $\geq 34$  weeks (late onset preeclampsia).*

## SUTRISNO

FK UNSOED/Departemen  
Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Prof. Dr. Margono  
Purwokerto



*Placental Growth Factor, factors proangiogenic and mitogenic strong, endothelial cells have significant roles as a vasodilator, produced mainly by the placenta will increase due to the placenta. Soluble fms-like tyrosinekinase-1 (sFlt-1) antiangiogenic endogenous is protein produced by the placenta and working with the growth of the placenta PIGF neutralize protein with a way to interaction with reseptor. Levels in preeclampsia PIGF fastened by sFlt-1 who high PIGF levels that circulates in the free circulation of being inferior/decreased. The ratio of sFlt-1/PIGF will increase started since 5 weeks before the onset of preeclampsia, so that it can be used as predictor preeclampsia scene.*

*This study attempts to analyze the differences between sFlt-1/PIGF preeclampsia patients with early onset preeclampsia slow onset hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.*

*A design was used in the study analytic observational with the approach of cross sectional. In the entire household sample had been selected based on using consecutive the sampling method of on 2 a group. Kind of thing with groups the case of and control as many as 30 of pregnant women or new these charges in the future. Process of measuring the ratio of the sFlt-1/PIGF is in line with the ELISA previously had become ill a kit for second mark jet.*

*The results of the study based on the ratio sFlt-1/PIGF looked that the pregnancy preeclampsia onset slow having median the ratio sFlt-1/PIGF higher than with the pregnancy by preeclampsia onset early obtained value  $p=0,022$ .*

*Conclusion, there was a gap in the ratio between sFlt-1/PIGF preeclampsia patients with early onset preeclampsia slow onset hospital RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto statistically meaningful.*

**Key words:** Pregnant women, pre-eclampsia, sFlt-1/PIGF

## Latar Belakang Penelitian

Preeklampsia merupakan suatu penyakit sistemik yang terjadi pada ibu hamil dan menyebabkan komplikasi pada 5 - 10% wanita hamil di negara maju. Preeklampsia juga masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal di negara berkembang. Di Indonesia angka kejadian preeklampsia 3 - 10%.<sup>1</sup>

Hipertensi dalam kehamilan, termasuk di dalamnya adalah preeklampsia, merupakan 3 penyebab kematian ibu terbesar di Indonesia yang sering disebut trias klasik, yaitu perdarahan (30,3%), hipertensi dalam kehamilan (27,1%), dan infeksi (7,3%). Namun dengan melihat pola dari tahun 2010-2013, angka kematian ibu akibat perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan sedangkan hipertensi dalam kehamilan proporsinya semakin meningkat Kementerian Kesehatan RI.<sup>2</sup> Kejadian preeklampsia di Kabupaten Banyumas sendiri pada tahun 2011 sebanyak 551 orang (32,1%) dari 1714 ibu hamil, dan

pada tahun 2012 mengalami peningkatan menjadi 930 orang (50,9%) dari 1826 ibu hamil. Terdapat 33 kasus kematian ibu yang dilaporkan pada tahun 2013, dengan 9 kasus di antaranya disebabkan oleh preeklampsia.<sup>3</sup> Angka kunjungan/rujukan kasus preeklampsia di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo sebagai rumah sakit rujukan utama kasus preeklampsia wilayah Provinsi Jawa Tengah bagian Selatan, juga terus meningkat. Pada tahun 2017, jumlah kunjungan/rujukan preeklampsia di rawat jalan sebanyak 146 kasus, dan rawat inap sebanyak 633 kasus. Apabila dibandingkan dengan tahun 2017, hingga bulan Juni 2018, kunjungan/rujukan kasus preeklampsia juga terus meningkat dari 63 kasus menjadi 101 kasus pada Instalasi Rawat Jalan dan 284 kasus menjadi 303 kasus pada Instalasi Rawat Inap. Data tersebut merupakan hal yang penting untuk segera dipelajari dan dilakukan langkah inovatif serta solutif.

Sampai saat ini etiologi preeklampsia masih belum diketahui sehingga langkah pencegahan dan alat skrining kurang optimal, perawatan diarahkan pada manajemen manifestasi klinis dan persalinan tetap menjadi terapi definitif.<sup>7</sup> Berbagai penelitian dilakukan agar dapat melakukan penanganan komprehensif pada pasien dengan preeklampsia, termasuk penelitian biomarker yang dapat memprediksi terjadinya preeklampsia pada ibu hamil. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan ditemukannya beberapa biomarker yang dapat digunakan sebagai alat diagnostik dini pada pasien dengan preeklampsia.<sup>4-8</sup>

Pada saat ini tujuan penelitian biomarker preeklampsia lebih mengarah kepada usaha untuk menentukan ibu hamil yang berisiko menderita preeklampsia, hal ini menjadi penting, agar pada masa yang akan datang, pusat pelayanan kesehatan primer dapat menentukan ibu hamil yang memiliki risiko tinggi menderita preeklampsia, dan sesegera mungkin melakukan rujukan ke pusat kesehatan sekunder atau bahkan tersier. Biomarker yang ditemukan juga dapat menjadi landasan dalam menentukan terapi dan tindakan yang diperlukan jika terjadi perburukan kondisi pasien.<sup>7,9</sup>

Para klinisi sejauh ini masih sangat bergantung dengan berbagai faktor risiko yang didapatkan pada ibu hamil guna memprediksi kejadian preeklampsia, seperti usia ibu, riwayat keluarga, dan penyakit penyerta yang diduga dapat

meperberat kondisi ibu yang sedang hamil. Permasalahan yang muncul adalah tidak semua wanita yang memiliki faktor risiko tersebut menderita preeklampsia pada saat hamil, terlebih lagi sebagian besar dari faktor risiko tersebut tidak dapat dimodifikasi agar hasil kelahiran menjadi lebih baik.<sup>8-10</sup>

Sebagai salah satu pusat rujukan utama pasien preeklampsia Provinsi Jawa Tengah bagian selatan, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto dengan insidensi kasus preeklampsia yang tinggi, berkewajiban untuk ikut berperan aktif mengatasi permasalahan terkait preeklampsia. Dua permasalahan utama yang dihadapi pada kasus preeklampsia, khususnya di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto adalah tingginya angka kejadian preeklampsia dan sulitnya memprediksi kejadian preeklampsia sedini mungkin secara praktis di wilayah kerja/ pelayanannya. Semakin awal preeklampsia terjadi pada pasien (usia kehamilan <34 minggu/ *early onset preeclampsia*), semakin buruk hasil luaran fetal/maternalnya, dibandingkan dengan preeklampsia yang muncul pada usia kehamilan  $\geq 34$  minggu (*late onset preeclampsia*). Oleh karena itu, semakin awal prediksi kejadian preeklampsia dapat dilakukan, semakin baik hasil luaran fetal/maternalnya. Pengukuran rasio sFlt-1/PlGF sebagai prediktor kejadian preeklampsia sangat penting dilakukan agar dapat dijadikan panduan praktis khususnya sebagai prediktor preeklampsia onset dini dan onset lambat. Penelitian-penelitian yang mendukung/mengevaluasi nilai rujukan rasio sFlt-1/PlGF pada preeklampsia onset dini dan onset lambat masih terbatas, sehingga sampai saat ini belum ada pedoman nilai rujukan rasio sFlt-1/PlGF yang berlaku secara global. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik dan merasa perlu untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan rasio s-Flt-1/PlGF pada pasien preeklampsia onset dini dan onset lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai sumber data/bahan evaluasi/rekomendasi/pertimbangan mengenai rasio sFlt-1/PlGF pada pasien preeklampsia onset dini dan onset lambat, sehingga prediksi kedua jenis preeklampsia tersebut menjadi lebih mudah dan praktis, baik di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada khususnya maupun di Indonesia pada umumnya.

## Tinjauan Pustaka

Preeklampsia didefinisikan sebagai sindroma spesifik pada kehamilan yang terjadi karena multifaktor dan ditandai dengan adanya hipertensi disertai proteinuria pada usia kehamilan di atas 20 minggu.<sup>14</sup> Preeklampsia didefinisikan ulang oleh *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) sebagai hipertensi *de novo* yang muncul pada usia kehamilan di atas 20 minggu dengan disertai minimal salah satu dari kriteria proteinuria, disfungsi organ maternal, atau disfungsi uteroplasenta.<sup>13</sup>

Walaupun penyebab dari preeklampsia masih belum jelas, beberapa faktor risiko banyak dikaitkan dengan kejadian sindroma ini. Preeklampsia lebih sering terjadi pada wanita hamil dengan usia ekstrem (<20 atau >35 tahun), kehamilan pertama, kehamilan multipel (lebih dari 1 janin), ras Afrika-Amerika, riwayat preeklampsia sebelumnya, dan riwayat preeklampsia pada keluarga. Kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti hipertensi kronis, diabetes, penyakit ginjal, gangguan vaskular, gangguan jaringan ikat, dan *antiphospholipid antibody syndrome* (APS) juga meningkatkan risiko preeklampsia.<sup>15</sup>

Selain faktor risiko di atas, terdapat risiko yang lebih tinggi untuk mengalami preeklampsia pada wanita yang hamil dengan inseminasi buatan, wanita yang menggunakan kontrasepsi metode *barrier*, wanita multipara yang berganti pasangan setelah kehamilan terakhir, jarak paparan terhadap sperma pada saat koitus dengan terjadinya kehamilan yang pendek, dan wanita dengan infeksi saluran kencing (ISK).<sup>16</sup>

Preeklampsia merupakan hasil akhir dari berbagai faktor yang kemungkinan meliputi sejumlah faktor pada ibu, plasenta, dan janin. Hingga saat ini, etiologi maupun patogenesis dari preeklampsia belum diketahui dengan pasti. Faktor-faktor yang saat ini dianggap penting mencakup abnormalitas invasi trofoblas.<sup>17</sup>

Pada kehamilan normal, terjadi peningkatan aliran darah uterus untuk memungkinkan perfusi ke ruang intervillus plasenta dan mendukung pertumbuhan janin. Peningkatan aliran darah tersebut disebabkan oleh invasi trofoblas ke dinding uterus. Trofoblas mengalami diferensiasi fenotip dari trofoblas yang bersifat proliferasif menjadi trofoblas yang bersifat invasif, yang kemudian menghancurkan tunika media arteri spiralis dan mengubahnya menjadi pembuluh darah dengan diameter lumen yang lebih besar

sehingga perfusi ke plasenta menjadi lebih baik. Pada preeklampsia, terjadi abnormalitas invasi trofoblas yang menyebabkan plasentasi dangkal dan kegagalan transformasi arteri spiralis segmen miometrial yang lebih dalam pada trimester kedua, seperti pada Gambar 2.1, sehingga menyebabkan iskemia uteroplasenta. Kondisi tersebut menyebabkan stres oksidatif, menginduksi pelepasan debris dan faktor plasenta (*growth factor*, *activin-A*, CRH, leptin) beserta berbagai sitokin proinflamasi (seperti TNF- $\alpha$  dan IL) yang dapat menginduksi respon inflamasi sistemik maternal, dan menyebabkan ketidakseimbangan faktor proangiogenik seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Placental Growth Factor* (PlGF), *Tissue Growth Factor  $\beta$ -1* (TGF $\beta$ -1) dan antiangiogenik seperti *Soluble fms-like tyrosinekinase-1* (sFlt-1) dan *Soluble Endoglin* (sEng).<sup>16,18,19</sup>

Selain itu, arteri spiralis yang gagal bertransformasi juga menjadi rentan terbentuk aterosklerosis. Lesi aterosklerotik tersebut dapat terbentuk akibat stres oksidatif yang menyebabkan diproduksi sel busa makrofag yang penuh lipid. Lesi tersebut kemudian memperburuk aliran darah ke plasenta, yang dipertimbangkan pula menjadi salah satu penyebab iskemia uteroplasenta.<sup>14,18</sup>

Preeklampsia dapat diklasifikasikan berdasarkan usia kehamilan pada saat didiagnosis dan berdasarkan tingkat keparahannya.

#### 1. Klasifikasi berdasarkan usia kehamilan.<sup>18</sup>

a. Preeklampsia onset awal (*early preeclampsia*)  
Preeklampsia onset awal adalah preeklampsia yang didiagnosis pada usia kehamilan <34 minggu. Prevalensinya rendah (12% dari semua kasus preeklampsia), serta kejadiannya berhubungan dengan lesi vaskular dan vili yang luas pada plasenta. Preeklampsia jenis ini memiliki risiko lebih tinggi terhadap komplikasi fetal dan maternal dibandingkan dengan preeklampsia onset lambat.

b. Preeklampsia onset lambat (*late preeclampsia*)  
Preeklampsia onset lambat adalah preeklampsia yang didiagnosis pada usia kehamilan  $\geq$ 34 minggu. Prevalensi jenis ini jauh lebih tinggi (88% dari semua kasus preeklampsia) daripada preeklampsia onset awal. Kejadiannya berhubungan dengan faktor-faktor maternal seperti sindroma metabolik dan hipertensi, sedangkan lesi plasenta biasanya minimal. Sebagian besar kasus eklampsia dan kematian maternal terjadi pada preeklampsia jenis ini.

#### Biomarker sFlt-1/PlGF

Biomarker atau disebut juga *biological marker* merupakan suatu subkategori dari penanda medis yang digunakan untuk mengindikasikan suatu kondisi medis yang diamati dari luar tubuh pasien. Biomarker tersebut dapat berupa gen dan protein.<sup>41,42</sup> Menurut Strimbu dan Jorge, 32 pengukuran dengan biomarker ini memiliki kelebihan, yaitu sangat spesifik dan sensitif. Penggunaan biomarker ini sangat bermanfaat sebagai sebuah metode yang aman dan menghasilkan terapi yang lebih efektif dan akurat.<sup>9,42,43</sup>

Biomarker yang telah digunakan selama ini untuk pendeteksian preeklampsia antara lain *Human Chorionic Gonadotropin* ( $\beta$ -HCG), *Pregnancy-Associated Placental Protein A* (PAPP-A), *Placental Growth Factor* (PlGF), *Placental Protein-13/PP-13*, *Inhibin A & Activin A*, *Cell Free Fetal DNA/cffDNA*, *Soluble Endoglin* (sEng), *A-Disintegrin and Metalloprotease 12* (ADAM12), *P-selectin*, kombinasi PAPP-A & PlGF, kombinasi PAPP-A, *inhibin*, dan HCG.

Keakuratan, efektivitas, serta efisiensi menjadi pertimbangan dalam pengembangan sebuah biomarker deteksi dini preeklampsia. Untuk itu, dilakukan pengembangan metode dengan mempertimbangkan faktor angiogenik dan antiangiogenik yang terjadi selama kehamilan sehingga diperoleh biomarker potensial.

Penggunaan sebuah biomarker dilakukan dengan mempertimbangkan faktor angiogenik dan faktor antiangiogenik selama kehamilan. Selama perkembangan janin, plasenta manusia mengalami peningkatan hingga level tertinggi pada angiogenesis dan vasculogenesis.<sup>44</sup> Insiasi, maturasi, dan fase vaskular plasenta menjadi hal yang sangat penting. Kegagalan dalam melakukannya dapat menyebabkan preeklampsia.<sup>45</sup> Dari semua biomarker, *placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) merupakan satu-satunya biomarker yang berhubungan langsung dengan perkembangan janin. Tahapan awal pembangunan jaringan vaskular janin dimediasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang meliputi *placental growth factor* (PlGF) dan *placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1). PlGF ditemukan pada plasenta dan proangiogenik. Biomarker sFlt-1 mengikat PlGF dan juga dapat menghambat aktivitasnya. Verloren et al.<sup>46</sup> Menyatakan bahwa angiogenik dan antiangiogenik sFlt-1 dan PlGF terlibat dalam penyakit yang terjadi pada janin. Pada kasus preeklampsia, penyebab utamanya belum dapat didefinisikan secara spesifik, tetapi

beberapa penelitian menyebutkan bahwa faktor angiogenik seperti *placental growth factor* (PlGF) dan *soluble Fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) memiliki peranan penting dalam pendeteksian preeklampsia.

Angiogenesis adalah proses kunci untuk perkembangan diagnosis kondisi plasenta yang efektif karena merepresentasikan perkembangan dari janin. Level PlGF bebas dalam darah ditemukan menurun pada penderita preeklampsia, meskipun secara normal, konsentrasinya meningkat selama 30 minggu awal.<sup>47,48</sup> Level PlGF dalam urin dapat diukur dengan mudah karena telah disaring melalui ginjal. Namun, konsentrasi yang rendah dari VEGF pada preeklampsia sulit untuk diukur dengan ELISA kits komersial.<sup>43</sup> Oleh karena itu, penurunan level rasio PlGF dan sFlt-1/PlGF yang terlihat selama kehamilan dapat dijadikan sebagai model deteksi dini untuk memperkirakan perkembangan dari janin.<sup>28</sup>

Apabila kedua faktor tersebut dapat dideteksi secara bersamaan, maka dapat menjadi suatu sistem deteksi yang efektif. Oleh sebab itu, kombinasi PlGF dan sFlt-1 dapat direkomendasikan sebagai pendeteksian dini preeklampsia. PlGF/sFlt-1 immunoassay dalam diagnosis dapat dilakukan melalui sebuah tes darah sederhana dengan hasil akurat serta dapat dijadikan *gold standard* untuk membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami preeklampsia.<sup>8</sup> Biomarker sFlt-1/PlGF memiliki kemampuan diagnosis yang lebih tinggi dibandingkan bila hanya menggunakan satu biomarker. Kalkulasi rasio sFlt-1/PlGF dapat mendeteksi preeklampsia dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

*Soluble Flt-1* (sFlt-1) adalah biomarker anti-angiogenik. sFlt-1 beredar bebas di serum dengan mengikat dan menetralkan VEGF dan PlGF. Beberapa studi telah menunjukkan hubungan antara peningkatan sFlt-1 dan PlGF.<sup>45,46</sup> Level sFlt-1 mulai meningkat mulai dari 5 minggu sebelum timbulnya preeklampsia dan kadarnya tetap tinggi hingga onset dari preeklampsia.<sup>47</sup> Level sFlt-1 berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit dan berbanding terbalik dengan waktu onset proteinuria dan hipertensi.<sup>49</sup>

Sebuah metode deteksi preeklampsia harus mampu membedakan preeklampsia dengan gangguan hipertensi pada kehamilan lainnya (hipertensi gestasional dan hipertensi kronik). Kegunaan klinis konsentrasi serum dari protein antiangiogenik dalam membedakan gangguan

hipertensi pada kehamilan telah dievaluasi, sensitivitas dan spesifisitas diagnostik dari sFlt-1 untuk diferensiasi preeklampsia dari hipertensi gestasional dan hipertensi kronik adalah 84% dan 95%.<sup>15,46</sup> Berdasarkan hal tersebut, sFlt-1 merupakan kandidat biomarker yang efektif dan akurat untuk dijadikan sarana diagnosis karena dapat digunakan untuk membedakan preeklampsia dengan hipertensi gestasional dan hipertensi kronik.

Pengukuran sFlt-1 dalam plasma menunjukkan sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas 90% pada preeklampsia dini (<34 minggu) dibandingkan persentase pada fase akhir preeklampsia (>34 minggu) dengan sensitivitas 55% dan spesifisitas 58%. Skrining urin dengan melakukan *assay* PlGF, diikuti dengan konfirmasi darah dengan memeriksa rasio sFlt-1/PlGF adalah strategi yang menjanjikan. Mekanisme peredaran sFlt-1 dan PlGF dalam darah yang dijadikan parameter pemeriksaan rasio dari keduanya adalah sebagai berikut, telah diketahui bahwa sFlt-1 merupakan faktor kausatif atau penyebab dari preeklampsia. sFlt-1 berperan sebagai antagonis dari VEGF dan PlGF dengan berikatan pada molekul-molekul tersebut dan menurunkan level dari VEGF dan PlGF yang bersirkulasi di dalam darah. Penurunan PlGF dan VEGF menghasilkan perubahan vasodilatasi yang menyebabkan hipertensi.<sup>43,50,51</sup>

Dari mekanisme tersebut, diketahui bahwa konsentrasi sFlt-1 yang bersirkulasi dalam darah wanita hamil dengan preeklampsia akan ditemukan meningkat, sedangkan konsentrasi PlGF bebas mengalami penurunan dalam darah.<sup>44</sup> Rasio sFlt-1/PlGF telah diusulkan sebagai indeks aktivitas antiangiogenik yang mencerminkan perubahan di kedua biomarker dan juga merupakan cara diagnosis preeklampsia yang lebih baik daripada salah satu ukuran saja. Mengenai efisiensi biomarker serum, sebuah penelitian telah dilakukan dengan penggunaan alat klinis rasio sFlt-1/PlGF dalam stratifikasi pasien berisiko preeklampsia mungkin mengurangi biaya (*cost-effective*) dan sumber daya.<sup>52</sup> Reduksi biaya dibutuhkan dalam pendeteksian menggunakan metode sFlt-1/PlGF disebabkan tingginya sensitivitas dan spesifisitas dari metode tersebut sehingga tidak diperlukan metode pengujian tambahan lainnya untuk memastikan diagnosis dari penyakit preeklampsia.<sup>53</sup>

Beberapa penelitian klinis telah merekomendasikan metode sFlt-1/PlGF dalam penegakan diagnosis preeklampsia. Berdasarkan penelitian

yang dilakukan oleh Zeisler.<sup>54</sup> Rasio dari sFlt-1/PIGF dapat digunakan untuk memprediksi dan mendeteksi kemungkinan kejadian preeklampsia secara klinis. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Klein et al., penggunaan sFlt-1/PIGF sebagai biomarker sangat potensial untuk dikembangkan dalam praktik klinis sehingga dapat membantu manajemen terapi dan rawat inap pasien dengan gejala preeklampsia, eklampsia, hemolisis, *elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP) syndrome*.<sup>55</sup>

### Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel *non-probability sampling*. Sampel dipilih menggunakan *consecutive sampling*, yaitu setiap pasien yang datang berurutan dan memenuhi kriteria sampel akan dipilih hingga kuota penelitian terpenuhi. Pada penelitian ini akan diteliti rasio sFlt-1/PIGF pada 2 kelompok, yaitu kelompok preeklampsia onset dini dan preeklampsia onset lambat. Sampel diambil dari kelompok usia kehamilan di atas 20 minggu di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama periode penelitian Juni - September 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Masing-masing kelompok mempunyai jumlah sampel yang sama. Perhitungan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus untuk menguji perbedaan dua rata-rata. Pada kelompok kasus maupun kontrol didapatkan sebanyak 30 ibu hamil. Proses pengukuran rasio sFlt-1/PIGF ini mengacu pada ELISA Kit untuk kedua marker.

### Hasil dan Pembahasan

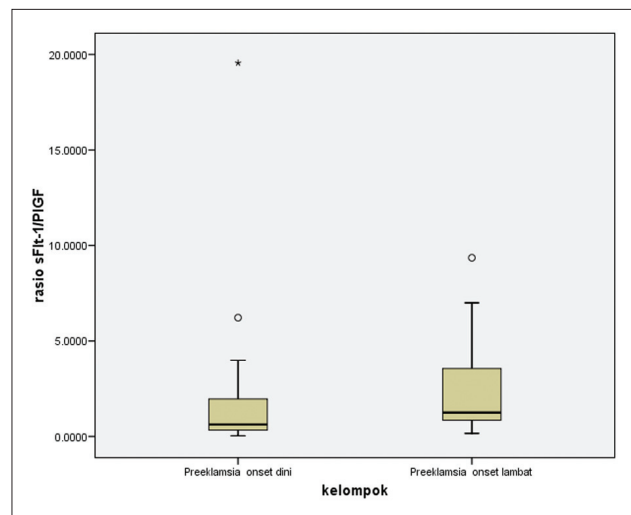
Perbandingan rasio sFlt-1/PIGF pada pasien preeklampsia onset lambat mediannya tampak lebih tinggi apabila dibandingkan dengan pasien preeklampsia onset dini (1,252 vs 0,629), perbedaan rasio sFlt-1/PIGF antara kedua kelompok ini secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ). Untuk lebih jelasnya perbedaan rasio sFlt-1/PIGF pada kedua kelompok preeklampsia ditunjukkan pas gambar 1 berikut ini.

#### Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pada karakteristik pasien, baik kelompok preeklampsia onset dini maupun preeklampsia onset lambat, tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Karakteristik pasien diantaranya Usia (tahun), Usia kehamilan (minggu), Paritas, TD Sistolik (mmHg), TD Diastolik (mmHg), IMT ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Kenaikan berat badan (kg),

dan Riwayat preeklampsia.

Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa pengukuran rasio sFlt-1/PIGF pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar biomarker-biomarker pada kelompok kehamilan preeklampsia onset dini dengan preeklampsia onset lambat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. Rerata (SD) rasio sFlt-1/PIGF pada kelompok preeklampsia onset dini adalah 1,827 (3,656) dengan median 0,629 dan rentang 0,035-19,558; sedangkan pada kelompok preeklampsia onset lambat adalah 2,212 (2,196) dengan median 1,252 dan rentang 0,165-9,357. Apabila dilihat berdasarkan rasio sFlt-1/PIGF maka tampak bahwa kelompok kehamilan preeklampsia onset lambat



**Gambar 1. Rasio sFlt-1/PIGF pada pasien preeklampsia onset dini dan onset lambat**

memiliki median rasio sFlt-1/PIGF yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kehamilan dengan preeklampsia onset dini (nilai  $p$ : 0,022).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa median kadar PIGF menurun seiring dengan lamanya onset preeklampsia (preeklampsia onset lambat lebih rendah dibandingkan dengan preeklampsia onset dini). Kondisi sebaliknya tampak pada hasil median kadar sFlt-1 yang meningkat seiring dengan lamanya onset preeklampsia (preeklampsia onset lambat lebih tinggi dibandingkan dengan preeklampsia onset dini). Peningkatan kadar sFlt-1 pada pasien preeklampsia juga sejalan dengan teori yang dikemukakan pada beberapa penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan kadar *soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)* pada serum

pasien dengan preeklampsia. sFlt-1 secara konsisten ditemukan dalam kadar yang tinggi pada pasien preeklampsia, berkebalikan dengan kadar PlGF. sFlt-1 merupakan varian dari VEGF *Receptor* (VEGFR) yang diproduksi sinsitiotrofoblas dan secara normal baru mengalami peningkatan pada trimester ketiga. sFlt-1 dapat mengikat PlGF sehingga menghambat faktor angiogenik ini untuk berikatan dengan reseptornya. Rendahnya kadar PlGF bebas dalam sirkulasi maternal dengan preeklampsia diperkirakan terjadi karena adanya proses netralisasi PlGF oleh sFlt-1.<sup>63,64</sup>

Penurunan kadar PlGF pada pasien preeklampsia sesuai dengan teori patogenesis preeklampsia yaitu terjadinya kegagalan sirkulasi uteroplasental yang normal. Kegagalan ini diakibatkan karena *remodelling* yang tidak memadai pada arteri spiralis uterus. Kadar PlGF pada kehamilan normal seharusnya lebih tinggi sehingga proses invasi trofoblas dan pembentukan sirkulasi uteroplasental dapat berjalan normal.

Eksresi dari PlGF dan faktor angiogenik lain salah satunya dapat distimulasi oleh kondisi hipoksia. Faktor transkripsi dari PlGF sendiri, *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1 alfa), ditemukan meningkat secara signifikan pada plasenta wanita dengan preeklampsia. Eksresi sFlt-1 diperkirakan dapat diinduksi oleh kondisi hipoksi pula. Eksresi PlGF ditemukan meningkat pada kondisi hipoksia namun tidak diikuti dengan kadar PlGF serum yang meningkat pula. Hal ini diperkirakan terjadi karena induksi sFlt-1 melebihi produksi PlGF sehingga menyebabkan kondisi dominan faktor anti-angiogenik. Penelitian terhadap mekanisme peningkatan sFlt-1 ini dapat diamati pada model hipoksia plasenta baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>28</sup>

Ketidakeimbangan angiogenik merupakan istilah untuk menyebut keadaan meningkatnya faktor anti-angiogenik secara eksefis ini. Ketidakeimbangan angiogenik memainkan peran patogenik pada teori preeklampsia, terutama pada tahap pertama. Penurunan PlGF akan menimbulkan gangguan endotelisasi dan invasi dari arteri spiralis menuju miometrium serta menimbulkan peningkatan resistensi vaskuler, yang kemudian akan diikuti oleh tahap kedua yaitu terjadinya iskemia pada plasenta dan pelepasan faktor plasenta ke sirkulasi maternal. Faktor plasenta ini

akan menimbulkan stres oksidatif dan memicu respon inflamasi sistemik maternal dengan adanya pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada endotel pembuluh darah sistemik maternal, gangguan pada sistem organ, dan perburukan klinis pada pasien.<sup>16</sup>

### Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini meliputi sebaran subjek penelitian berdasarkan usia pasien dan usia gestasi yang kurang merata, durasi penelitian yang terbatas, dan adanya faktor-faktor perancu yang tidak dikendalikan. Pada penelitian ini, subjek yang diteliti sebagian besar memiliki variasi yang luas pada usia pasien, usia kehamilan, indeks massa tubuh, dan riwayat preeklampsia sebelumnya. Penelitian ini juga dilakukan dalam durasi yang terbatas, sehingga metode sampling yang digunakan bukan merupakan metode *random sampling*. Metode *random sampling* memiliki nilai representativitas terhadap populasi yang lebih baik. Selain itu, terdapat beberapa variabel perancu seperti faktor genetik, paritas, BMI, pola diet, dan gaya hidup yang tidak dikendalikan pada penelitian ini. Variabel perancu dapat menyebabkan adanya perbedaan karakteristik individu yang dapat mempengaruhi variabel yang diteliti.

### Simpulan

Median rasio sFlt-1/PlGF pasien preeklampsia onset lambat lebih tinggi apabila dibandingkan dengan pasien preeklampsia onset dini (1,252 vs 0,629), perbedaan rasio sFlt-1/PlGF antara kedua kelompok secara statistik bermakna ( $p < 0,05$ ).

### Saran

1. Penelitian selanjutnya diharapkan tidak hanya mengukur kadar faktor angiogenik saja, namun juga mengukur kadar marker faktor lain yang mungkin terlibat agar dapat dilihat hubungannya.
2. Pengambilan sampel pada penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan metode *random sampling* agar sampel yang diteliti mempunyai representativitas yang lebih baik.
3. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat

memperketat pengendalian variabel perancu untuk mengurangi bias dari hasil yang didapatkan.

#### Daftar Pustaka

- Sulistiyowati S, Roswendi A, Kartika H, Respati. SH. Kadar Soluble Human Leukocyte Antigen-G (sHLA-G), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) pada Preeklampsia. *Majalah Obstetri dan Ginekologi*. 2014;Vol 22 No 3 September-Desember 2014:126-31.
- KEMENKES. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2015 2014 [cited 2017 15 Januari].
- Suryandari A, Trisnawati. Analisis Determinan yang Mempengaruhi dalam Ketepatan Rujukan pada Kasus Preeklampsia/ Eklampsia di Kabupaten Banyumas. *Jurnal Ilmiah Kebidanan*. 2014;Vol. 5(2):16-25.
- KD D, Kolarz B Rj, GB L, J O. The concentrations of soluble HLA-G protein are elevated during mid gestation and decreased in pre-eclampsia. *Folia Histochem Cytobiol.* . 2012:286-91.
- Sulistiyowati, Abadi, Hood, S. S. The influence of low HLA-G protein expression on HSP-70 and VCAM-1 profile in preeclampsia. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;Vol 4:185-90.
- ACOG. Hypertension in Pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologist*. 2013.
- Bell. A Historical Overview of Preeclampsia Eclampsia. *Journal Obstetry Gynecol Neonatal Nurs*. 2010;Vol 5:510-8.
- M K. Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia. *Journal of Clinical and Diagnosis Research*. 2014;Vol 4:BE01-BE4.
- Carty, Delles, Dominiczak. Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia. 2008;Vol 5:18.
- Cecati, Giannubilo, Emanuelli, Tranquilli, Saccucci. HLA-G and pregnancy adverse outcomes. *Med Hypotheses*. 2011;Vol 6:782-4.
- Agarwal, Karumanchi. Preeclampsia and the Anti-Angiogenic State. *Pregnancy Hypertens*. 2011;Vol 1(1):17-21.
- Lam, Lim, Karumanchi. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. 2005;46(5):1077-85.
- Tranquilli, Dekker, Magee, Roberts, Sibai, Steyn, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014;Vol 4:97-104.
- Gannoun, Bourrelly, Raguema, Zitouni, Nouvellon, Maleh, et al. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor serum levels in Tunisian Arab women with suspected preeclampsia. *Cytokine*. 2016;79(1):1-6.
- Paré, Parry, McElrath, Pucci, Newton, Lim. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;Vol 124(4):763-70.
- Chaiworapongsa, Chaemsaitong, Yeo, Romero. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;Vol 10:466-80.
- Cunningham, Leveno, Bloom, Spong, Dashe, Hoffman, et al. *William Obstetrics 24th Edition*. USA: McGraw-Hill; 2014.
- Redman, Sargent. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308(5728):1592-4.
- Adu-Bonsaffoh, Opong, Binlinla, Obed. Maternal deaths attributable to hypertensive disorders in a tertiary hospital in Ghana. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;123(2):110-3.
- Verlohren, Muller, Luft, Dechend. Immunology in hypertension, preeclampsia, and target-organ damage. 2009;54(3):439-43.
- Martini, Nath, Bartholomew. *Fundamentals of Anatomy & Physiology 9th Edition*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2012.
- Burton, Jauniaux. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(3):287-99.
- Shim, Kwan, Kyung, Hoon, Sung, Ryang, et al. Vascular endothelial growth factor gene+ 936 C/T polymorphism is associated with preeclampsia in Korean women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3):271e1-e4.
- Papazoglou, Galazios, Koukourakis, Panagopoulos, Kontomanolis, Papatheodorou, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre eclampsia. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2004;10(5):321-4.
- Brennan, Morton, Davidge. Vascular dysfunction in preeclampsia.21(1):4-14.
- Parrish, Murphy, Rutland, Wallace, Wenzel, Wallukat, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *American journal of hypertension*. 2010;23(8):911-6.
- Xia, Kellems. Angiotensin Receptor Agonistic Autoantibodies and Hypertension. *Circulation research*. 2013;113(1):78-87.
- Mutter, Karumanchi. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular research*. 2008;75(1):1-8.
- Young, Levine, Karumanchi. *Annual Review Pathology. Mechanisms of Disease*. 2010;5:173-92.
- Harmon, Huang, Umbach, Klungsøyr, Engel, Magnus, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. . *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(3):628.
- Davies, Bell, Bhattacharya. Preeclampsia and preterm delivery: a population-based case-control study. *Hypertension in Pregnancy*. 2016;35(4):510-9.
- Saigal, Doyle. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
- Lykke, Langhoff-Roos, Sibai, Funai, Triche, Paidas. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. 2009;53(6):944-51.
- Bokslag, Weissenbruch v, Mol, Groot. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Human Development*. 2016;102:47-50.

35. Rana, Powe, Salahuddin, Verlohren, Persche, Levine, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Clinical Perspective Circulation*. 2012;125(7):911-9.
36. Chappell, Duckworth, Seed, Griffin, Myers, Mackillop, et al. Diagnostic Accuracy of Placental Growth Factor in Women With Suspected Preeclampsia: Clinical Perspective. 2013;128(19):2121-31.
37. Powers, Roberts, Plymire, Pucci, Datwyle, Laird, et al. Low Placental Growth Factor Across Pregnancy Identifies a Subset of Women With Preterm Preeclampsia. 60. 2012;1(239-246).
38. Forest, Charland, Massé, Bujold, Rousseau, Lafond, et al. Candidate biochemical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(6):973-84.
39. Kuc, Wortelboer, Rijn, Franx, Visser, Schielen. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2011;66(4):225-39.
40. Vadillo-Ortega, Perichart-Perera, Espino, Avila-Vergara, Ibarra, Ahued, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2011;342(2901).
41. Nolen, Langmead, Choi, Lomakin, Marrangoni, Bigbee, et al. Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer. *Cancer Biomark*. 2011;10(1):3-12.
42. Kharb. Serum markers in pre-eclampsia. *Biomarkers*. 2009;14(6):395-400.
43. Akolekar, Syngelaki, Beta, Kocylowski, Nicolaidis. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29(12):1103-8.
44. Phillips, Janowiak, Badger, IM B. Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. *Journal Maternal Fetal Neonatal Med*. 2010;23(7):622-6.
45. Gram, Anderson, Johansson, Edström-Hägerwall, Larsson, Jälmy, et al. The human endogenous protection system against cell-free hemoglobin and heme is overwhelmed in preeclampsia and provides potential biomarkers and clinical indicators. *PLoS*.
46. Verlohren, Galindo, Schlembach, Zeisler, Herraiz, Moertl, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am Journal Obstetry Gynecology*. 2009.
47. Robinson CJD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am Journal Obstetry Gynecology*. 2007;197(2):174.
48. Levine, Maynard, Qian, Lim, England, al. e. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-83.
49. Karumanchi, Lindheimer. Preeclampsia pathogenesis: "triple a rating"- autoantibodies and antiangiogenic factors. 2008;51(4):991-2.
50. Scazzocchio, Figueras. Contemporary prediction of preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(2):65-71.
51. Harrington. Early screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstetry Gynecology*. 2011;37(5):623-4.
52. Schnettler, Dukhovny, Wenger, Salahuddin, Ralston, S R. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of preeclampsia. *BJOG*. 2013:1471.
53. Herraiz, Simón, Gómez-Arriaga, Martínez-Moratalla, GarcíaBurguillo, Jiménez L, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *International Journal Mol Science*. 2015;16(8).
54. Zeisler, Llurba, Chantraine, Vatish, Staff, Sennström, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016:13-22.
55. Klein, Schlembach, Ramoni, Langer, Bahlmann, Grill, et al. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(5).
56. Schiettecatte, Russcher, Anckaert, Mees, Leeser, Tirelli, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*. 2010;43(9):768-70.
57. Stepan, Herraiz, Schlembach, Verlohren, Brennecke, Chantraine, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):241-6.
58. Sastroasmoro, Ismael. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi 5*. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
59. Sulistyowati, Roswendi, Kartika, Respati. Kadar Soluble Human Leukocyte Antigen-G (sHLA-G), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) pada Preeklampsia. *Majalah Obstetri & Ginekologi*. 2014;22(3):126-31.
60. Denantika, O, J Serudji, G Revilla. Hubungan Status Gravida dan Usia Ibu terhadap Kejadian Preeklampsia di RSUD Dr. M. Djamil Padang Tahun 2012-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015.Vol. 4(1): 212-217.
61. Lisonkova, S dan KS Joseph. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013.Vol. 209(6):544-e1.
62. Wang, Z, P Wang, H Liu, X He, J Zhang, H Yan, D Xu, B Wang. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre eclampsia: a meta analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*. 2013.Vol. 14(6):508-521.
63. Chelli, D, A Hamdi, S Saoudi, Jenayah, A Zagre, E Sfar. Clinical Assessment of Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio for the Diagnostic and the Prognosis of Preeclampsia in the Second Trimester: *Clinical laboratory*. 2017.Vol. 62(10):1927.
64. Noori, M, AE Donald, A Angelakopoulou, AD Hingorani, DJ Williams. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension: *Circulation*. 2012.Vol. 122(10):478-87.



# Ablasio Retina Regmatogen

## Abstrak

Ablasio retina regmatogen (ARR) adalah suatu kondisi terlepasnya lapisan syaraf penglihatan di dalam bola mata karena robekan. Berdasarkan patogenesis robekan pada retina dapat dipengaruhi oleh pencairan vitreous, miopia, trauma, inflamasi, dan riwayat operasi sebelumnya. Secara epidemiologi ARR terjadi sebesar 13,3 kasus per 100.000 penduduk di eropa dan sebesar 10,4 kasus per 100.000 penduduk di Jepang. Gejala klasik ARR adalah floaters, photopsia, dan bayangan seperti tertutup tirai. Terapi ARR cukup bervariasi dengan komplikasi dan prognosis yang bermacam.

**Kata kunci:** Ablasio, retina, robekan

## Abstract

*Regmatogen retinal detachment (ARR) is a condition of a detachment of the visual nerve layer in the eyeball due to tears. Based on the pathogenesis of tears in the retina can be affected by vitreous liquefaction, myopia, trauma, inflammation, and a history of previous operations. Epidemiologically ARR occurred at 13.3 cases per 100,000 populations in Europe and 10.4 cases per 100,000 populations in Japan. The classic symptoms of ARR are floaters, photopsia, and shadows like curtains. ARR therapy is quite varied with various complications and prognosis.*

**Keywords:** ablatio, retina, tears

## Definisi

Ablasio retina adalah suatu kelainan pada mata yang disebabkan karena terpisahnya lapisan neuroretina dari lapisan epitel pigmen retina.<sup>1</sup> Ablasio retina regmatogen merupakan salah satu dari tiga tipe dari ablasio retinayang paling sering terjadi. Ablasio retina regmatogen adalah terlepasnya lapisan neuroretina dari lapisan epital pigmen retina akibat adanya robekan pada retina sehingga vitreus masuk ke lapisan subretinal.<sup>1,2</sup> Robekan retina secara umum disebut "retinal break", robekan retina yang disebabkan traksi bitreretina disebut "retinal tear", robekan retina yang timbul sekunder dari suatu atropi atau deteorisasi retina disebut "retinal hole".<sup>2</sup>

## Epidemiologi

Secara frekuensi kasus ARR terjadi sebesar 13,3 kasus per 100.000 penduduk di eropa dan sebesar 10,4 kasus per 100.000 penduduk di Jepang.<sup>3,4</sup> ARR lebih banyak diderita pada pria daripada wanita. Sebagian besar ARR terjadi pada orang berusia 40-70 tahun.<sup>5</sup>

**ELVIRA<sup>1</sup>,  
ERNES ERLYANA  
SURYAWIJAYA<sup>2</sup>,  
VELA ALTAIR  
AMALTHEA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Residen Ilmu Kesehatan  
Mata Fakultas Kedokteran  
Universitas

Udayana/RSUP Sanglah  
<sup>2</sup> Dokter umum

Puskesmas Sekar Biru  
Parittiga Bangka Barat

<sup>3</sup> Dokter umum

Kabupaten Tangerang

Email :

ernesliang92@gmail.com

## Patogenesis

### Vitreous

Penyebab paling banyak terjadinya ARR adalah degenerasi pada vitreous.<sup>6</sup>

Hal esensial yang menyebabkan terjadinya ARR adalah adanya robekan retina dan rendahnya viskositas cairan vitreous yang mampu melewati robekan retina dan masuk ke ruang subretina.<sup>1</sup> Perubahan vitreous biasanya berkembang menjadi defek penting pada retina.<sup>1</sup> Serat kolagen mengeras seiring dengan berjalannya waktu yang menyebabkan terjadinya "floaters".<sup>6</sup>

Patologi yang biasa terjadi adalah pencairan vitreous karena penurunan elastisitas vitreous yang progresif, proses ini dideskripsikan sebagai Posterior Vitreous Detachment (PVD) yang menyebabkan traksi pada tempat perlekatan vitreoretinal dengan robekan retina berikutnya.<sup>1,6</sup> Cairan dari rongga vitreous melewati robekan ke ruang subretina ditambah oleh arus dalam rongga vitreous yang disebabkan oleh gerakan berputarnya mata.<sup>1</sup> Meskipun PVD total biasanya terlihat, banyak ablasi terjadi dengan ablasi vitreous pasial, dan PVD dapat tidak terlihat.<sup>1</sup>

### Vitreous Liquefaction (Pencairan Vitreous)

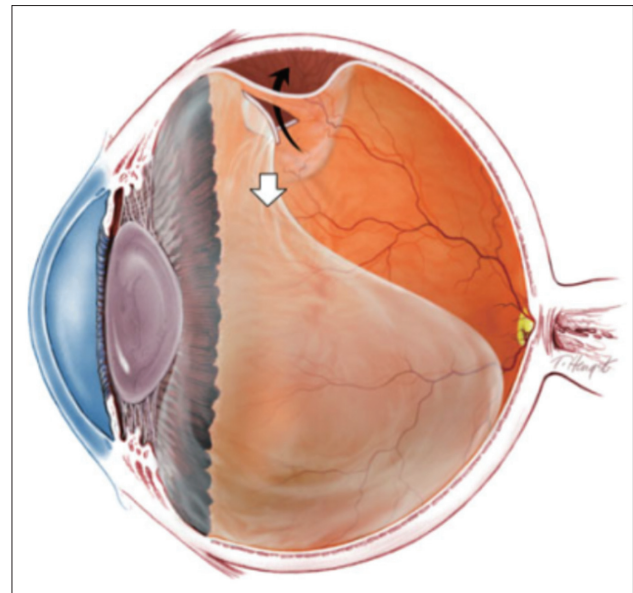
Pada awal kehidupan, badan vitreous merupakan gel homogen yang terdiri dari serat kolagen yang dipisahkan satu dengan lainnya oleh makromolekul asam hialuronat.<sup>1</sup> Densitas serat kolagen relatif tinggi pada daerah dekat retina, disebut kortek vitreous, tetapi paling tinggi berada pada vitreous base (dasar vitreous), dimana zona vitreoretina anterior melekat kuat.<sup>1</sup>

Proses penuaan pada vitreous manusia (*synchisis senilis*) dikarakteristikan dengan pencairan gel dan perkembangan secara progresif genangan-cairan (*lacunae*) di dalam gel.<sup>1</sup>

Peningkatan pencairan vitreous terkait dengan kondisi miopia, trauma, inflamasi intraokular, riwayat operasi sebelumnya dan berbagai kelainan mata bawaan dan didapat.<sup>1,6</sup>

### Miopia

Gel vitreous pada mata miopia memicu peningkatan komponen cairan atau pencairan vitreous dibandingkan dengan mata emetrop dan hiper-



**Gambar 1. Patogenesis klasik dari ARR. Pemisahan vitreous posterior akut menyebabkan traksi pada perlekatan vitreoretinal (panah putih), dan menyebabkan robekan retina.<sup>1</sup>**

opia. Hal ini disertai dengan penurunan viskositas dan stabilitas.<sup>1,6</sup> Lebih dari 40% ablasi retina muncul pada mata miopia.<sup>7</sup> Miopia, kelainan kongenital dan kelainan perkembangan mata merupakan etiologi terjadinya ARR pada pediatrik.<sup>8</sup>

### Trauma

Trauma tumpul dan trauma tembus dapat menghasilkan kerusakan pada vitreous atau pada retina dan menyebabkan perubahan segera atau lambat yang meningkatkan kemungkinan ablasi retina berikutnya.<sup>1</sup> Luka tumpul dapat menyebabkan percepatan pencairan vitreous, robekan retina, dialisis, atau lubang post nekrotik.<sup>1</sup> Pada mata dengan trauma tembus, jaringan fibroselular padat dapat berkembang dalam gel vitreous dan menyebabkan traksi yang menyebabkan retina robek dan ablasi.<sup>1</sup>

### Inflamasi

Inflamasi intraokular merupakan predisposisi terjadinya ablasi retina dengan menyebabkan pencairan vitreous dan ablasi atau oleh pengembangan membrane transvitreal, khususnya membran siklitik.<sup>1</sup> Selain itu retinitis dapat menyebabkan pelepasan retina yang berat dan pencairan vitreous.<sup>1</sup>

Riwayat operasi sebelumnya

Operasi insersi lensa menjadi faktor resiko terjadinya ARR.<sup>6</sup> Operasi katarak meningkatkan pencairan dari vitreous. Sekitar 30 % pasien dengan ARR memiliki riwayat operasi katarak.<sup>1</sup> Karena saat ini kapsul posterior dibiarkan utuh dalam sebagian besar operasi katarak, cairan vitreous relatif aman dan komplikasi jarang terjadi.<sup>1</sup>

Ablasi Vitreous

Biasa disebut dengan *posterior vitreous detachment (PVD)* biasanya terjadi pada kejadian akut diikuti pencarian secara signifikan dari gel vitreous.<sup>1</sup> Pencetusnya karena suatu robekan pada kortikal vitreous posterior pada area makula, diikuti oleh perjalanan cairan intravitreous ke ruang antara vitreous kortikal dan retina.<sup>1</sup> Secara karakteristik, pergerakan cepat dari cairan ini dan disertai dengan runtuhnya sisa struktur gel mengakibatkan pemisahan yang luas dari gel vitreous dari retina posterior ke basis vitreous, terutama pada kuadran superior.<sup>1</sup> Saat vitreous terlepas dari sekitar diskus, hal ini dapat melepaskan annulus glial (Cincin Weiss), yang mana pasien dapat melihat *floater* di dekat aksis visual.<sup>1</sup> Ini umumnya dianggap patognomonik untuk pelepasan vitreous posterior.<sup>1</sup> Dengan runtuhnya gel vitreous, sisanya berada di aspek inferior bola mata.<sup>1</sup> Karena vitreous tetap kuat menempel pada bagian anterior, tarikan gel yang runtuh sering kali membuat lipatan sirkumferensial.<sup>1</sup>

Traksi Vitreoretina

Mengikuti PVD komplisit atau parsial, traksi secara gaya traksi gravitasi merupakan hal penting dan mungkin bertanggung jawab pada robeknya retina pada kuadran superior.<sup>1</sup> Meskipun pergerakan mata rotasional, yang mana mendesak kuat pada semua perlekatan vitreoretinal, merupakan hal penting juga terjadinya traksi vitreous.<sup>1</sup> Traksi vitreoretina memungkinkan akumulasi dari pencairan vitreous di bawah neurosensorik retina, memisahkannya dari RPE.<sup>7</sup>

Robekan Retina

Banyak dari robekan retina tidak menimbulkan gejala klinis ablasi retina.<sup>1</sup> Banyak robekan retina

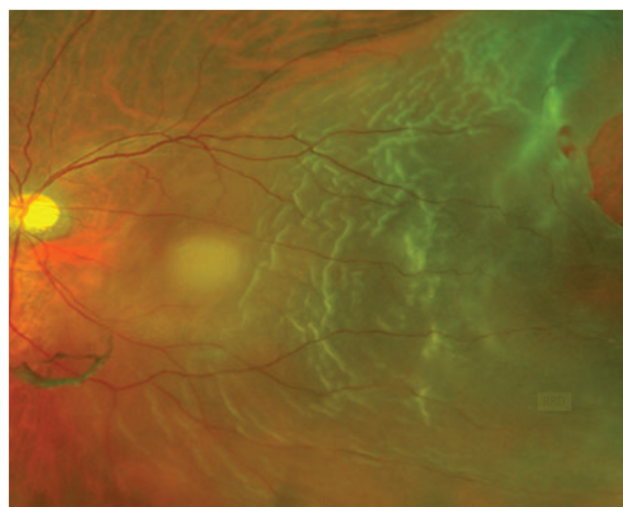
merupakan lubang atropik kecil yang ditutupi oleh dasar vitreous yang dekat dengan ora, dan membawa resiko kecil terjadinya ablasi retina.<sup>1</sup> Robekan berbentuk tapal kuda, yang beresiko tinggi terjadinya ablasi retina, lebih sedikit ditemukan.<sup>1</sup> Meskipun ada robekan retina, ablasi retina tidak mungkin terjadi tanpa traksi vitreous ataupun pencairan vitreous.<sup>7</sup>

### Manifestasi Klinis

Gejala

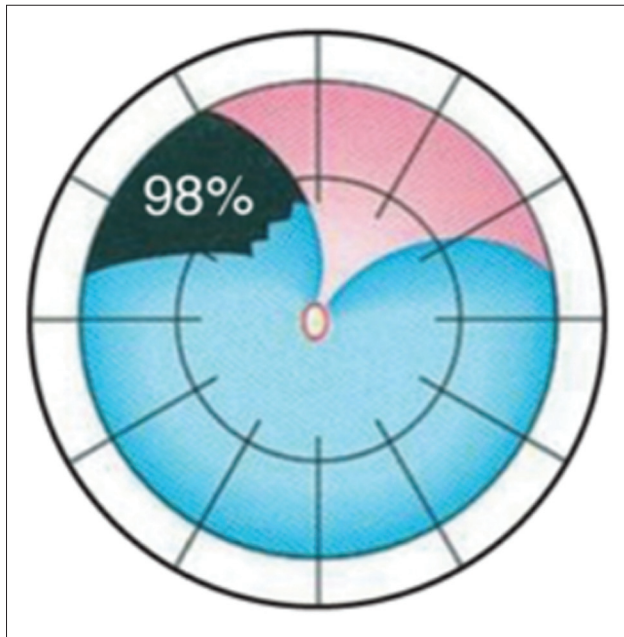
Gejala klasik 60% pasien adalah munculnya floaters (karena pendarahan vitreous) dan *flashes* (photopsias, karena traksi pada vitreoretina) secara mendadak yang disertai dengan PVD akut.<sup>1,7,9</sup> Bayangan seperti tertutup tirai pada penglihatan perifer muncul setelah periode variabel waktu dan dapat berkembang melibatkan penglihatan sentral.<sup>1</sup> Gejala yang mempengaruhi defek lapang pandang bawah lebih cepat disadari daripada defek pada lapang panda bagian atas.<sup>1</sup> Hilangnya penglihatan sentral bisa disebabkan karena keterlibatan dari fovea oleh Subretinal fibrosis (SRF).<sup>1,7,9</sup>

Diagnostik dapat dilakukan dengan oftalmoskop indirek sementara pemeriksa melakukan tekanan ringan pada mata (depresi sklera).<sup>10</sup>



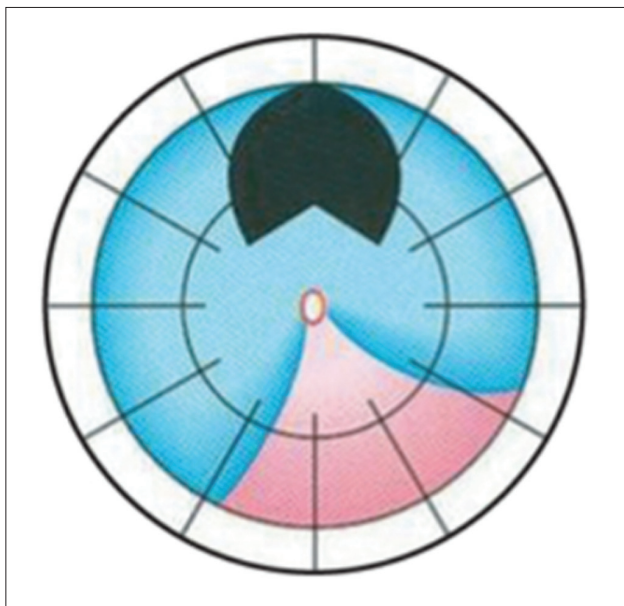
**Gambar 2. Lepasnya retina pada ablasi retina regmatogen dengan beberapa robekan pada 1.5 jam dari batas paling tinggi daerah ablasi.<sup>11</sup>**

Menemukan robekan berdasarkan aturan Lincoff.<sup>11</sup>



**Gambar 3. Aturan Lincoff pertama.**<sup>12</sup>

Pertama :Ablasi kuadran superior-temporal atau superior-nasal: Robekan primer dalam 1.5 jam dari batas paling tinggi (Pada 98% kasus).



**Gambar 4. Aturan Lincoff kedua.**<sup>12</sup>

Kedua :Pada ablasi total atau ablasi superioryang menyeborang pada pukul 12 meridian (vertikal diatas dari diskus). Robekan primer terjadi pada pukul 12 atau robekan berbentuk segitiga dengan apeks pada ora serrata dandasarnya pada ekuator, melebar dari pukul 11 sampai 1 (pada 93% kasus).

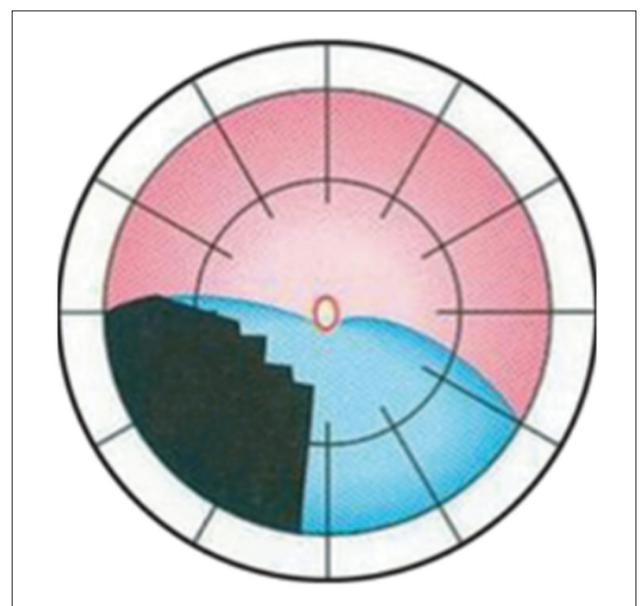
Ketika retina tidak dapat terlihat karena blockade darah atau katarak tebal, *B-scan ultrasonography* dapat digunakan untuk mengetahui lokasi dari ablasi retina.<sup>10</sup> Untuk konfirmasi ada cairan subretina di macula bisa menggunakan *optical coherence tomography* (OCT).<sup>10</sup>

#### Tanda

Awal : Elevasi retina dari RPE oleh cairan yang berakumulasi pada ruang subretina disertai robekan retina atau predisposisi dari lesi retina lainnya.<sup>9</sup> RRD biasa melebar ke ora serata dengan batas konveks, cairan bergantung pada letak gravitasi. Retina nampak berwarna abu, dan menunjukkan gelombang dan berundulasi.<sup>9</sup>

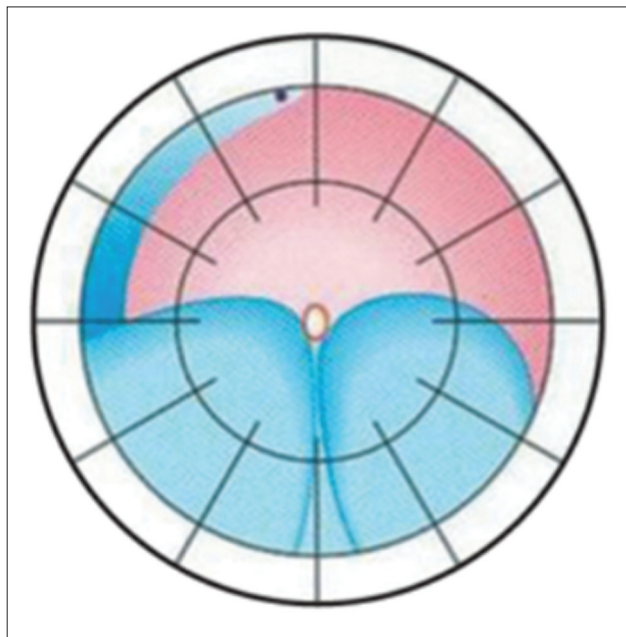
Tanda lainnya adalah sel pigmen vitreous anterior (*Shafer's sign*), pendarahan vitreous, Posterior Vitreous Detachment (PVD), penurunan tekanan intraokular pada mata yang terkena, dan *Relative Afferent Pupillary Defect ring*(RAPD).<sup>9</sup>

Akhir: Garis demarkasi, makrosit intraretina, atrofi retina, fibrosis subretina, lipatan yang tetap, PVR terdiri dari membran sel yang membentuk permukaan pada retina.<sup>9</sup>



**Gambar 5. Aturan Lincoff ketiga.**<sup>12</sup>

Ketiga :Pada ablasi inferior : Sisi yang lebih tinggi dari tempat ablasi menunjukkan sisi dari diskus dimana robekan primer berada, dan robekan ditemukan di bawah meridian horizontal (Pada 95% kasus). Namun, pada ablasi inferior dimana batas kanan atau kiri sama-sama tinggi, robekan berada pada retina inferior pada pukul 6.



**Gambar 6. Aturan Lincoff keempat.**<sup>12</sup>

Keempat : Pada ablasio inferior bulosa : robekan primer berada diatas meridian horizontal.

### Tatalaksana

Retina break tanpa ablasio retina dapat diterapi dengan laser (melalui slit lamp atau BIO) atau cryoterapi. Dalam sebagian besar kasus, laser adalah teknik yang optimal karena lebih tepat, menyebabkan kerusakan kolateral retina lebih sedikit, dengan kemungkinan risiko pembentukan membran epiretinal yang lebih rendah. Perawatan dasar lesi yang sangat perifer mungkin hanya dengan BIO atau cryoterapi oleh karena untuk indentifikasi area penglihatan, kecuali jika dokter terampil indentifikasi dengan slit lamp. Cryotherapy mungkin lebih disukai untuk multiple tear yang berdekatan atau lesi yang luas, dan pada mata kabur atau pupil kecil.<sup>13,14</sup>

**Laser retinopeksi.** Menggunakan slit lamp langsung dengan pengaruh topikal anestesi (kadang-kadang regional atau bahkan umum diperlukan anestesi), aturan tipikal adalah berdurasi 0,1 detik, ukuran spot 200–300  $\mu\text{m}$  dengan *three-mirror lens contact* atau 100–200  $\mu\text{m}$  dengan lensa *wide-field*, dan mulai dengan daya 200 mW; daya harus disesuaikan menjadi moderate. Dengan headmounted pengiriman BIO, ukuran spot diperkirakan dandisesuaikan dengan

menyesuaikan posisi lensa kondensasi (biasanya 20 D). Lesi dikelilingi oleh dua hingga tiga baris luka bakar konfluen. Dengan kedua bentuk laser ini, harus mengidentifikasi landmark yang tepat untuk menghindari kerusakan makula yang tidak disengaja.

**Cryoretinopexy.** Anestesi subkonjungtiva atau regional umumnya dibutuhkan. Untuk lesi di belakang ekuator, kecil sayatan konjungtiva mungkin diperlukan untuk akses. Lid spekulum digunakan. Ujung probe cryotherapy harus terbuka di balik lengan karet. Awalnya peralatan harus dibersihkan (mis. 10 detik pada  $-25^{\circ}\text{C}$ , diulang tiap menit). Temperatur perawatan diatur (biasanya  $-85^{\circ}\text{C}$ ); itu berguna untuk memeriksa efektivitas alat dengan mengaktifkannya dalam air steril selama 10 detik, ketika "ice ball" 5 mm harus terbentuk. Di bawah visualisasi BIO, lesi diidentifikasi dan pedal kaki ditekan sampai terlihat "whitening retina". Sangat penting untuk tidak mengubah ujung dari area terapi sampai ditemukan (2–3 detik). Perawatan harus diambil untuk mempertahankan probe sementara tipnya tidak terlihat, dan tidak ada kesalahan indentifikasi probe. Lesi dikelilingi oleh satu baris, di sebagian besar kasus yang dicapai oleh satu atau dua sampai robek. Mata biasanya "empuk" sesudahnya; analgesia umumnya perlu.<sup>13,15</sup> Pasien harus menghindari kerja fisik yang berat. pengerahan tenaga selama sekitar satu minggu sampai adhesi yang terbentuk, biasanya harus dilakukan sesudahnya 1-2 minggu.<sup>13</sup>

Ablasio retina regmatogen sangat jarang dapat sembuh spontan, sehingga dibutuhkan tindakan pembedahan. ARR yang tidak ditangani dapat menyebabkan kebutaan. Tindakan pembedahan bertujuan untuk indentifikasi semua break retina dan menempelkan lapisan neurosensoris retina ke epitel pigmen retina.<sup>16,17</sup> Modalitas terapi pembedahan antara lain *pneumatic retinopexy*, *scleral buckle*, vitrektomi, atau prosedur kombinasi.<sup>17</sup>

Indikasi tindakan *pneumatic retinopexy* pada break retina di arah jam 8, adanya 1 atau lebih break dengan ukuran 1-2 jam, tidak ada PVR grade C dan D, tidak ada riwayat glaukoma, dan media yang jernih. Pasien harus dapat memposisikan kepala pada arah tertentu dengan jangka waktu sekitar 5 hari.<sup>2,17</sup> *Pneumatic retinopexy* dikerjakan

dalam keadaan steril dengan menggunakan anestesi lokal. Gas SF<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> atau udara steril dapat menjadi pilihan sesuai dengan indikasi. Terapi ini dapat menjadi pertimbangan pada kasus ARRR yang telah menjalani operasi *scleral buckle*.<sup>2</sup>

*Scleral buckle* merupakan tindakan pembedahan dengan cara mengikat bagian luar bola mata dengan menggunakan ikat silikon di area break retina, biasanya dikombinasikan dengan laser/cryo atau gas. Tindakan ini bertujuan untuk mencegah traksi vitreus, perubahan tekanan bola mata, dan menopang break retina.<sup>16</sup> Lokasi, jumlah, ukuran dan tipe break retina merupakan variabel penting dalam menentukan teknik *scleral buckle*. Jika break, traksi vitreoretina, dan degenerasi vitreoretina di beberapa lokasi, maka pilihan *scleral buckle* sirkumferensial. Satu break tanpa kelainan lain yang signifikan, dapat dipertimbangkan *scleral buckle* segmental.<sup>2</sup> Komplikasi pasca operasi antara lain ablasio koroid, peningkatan

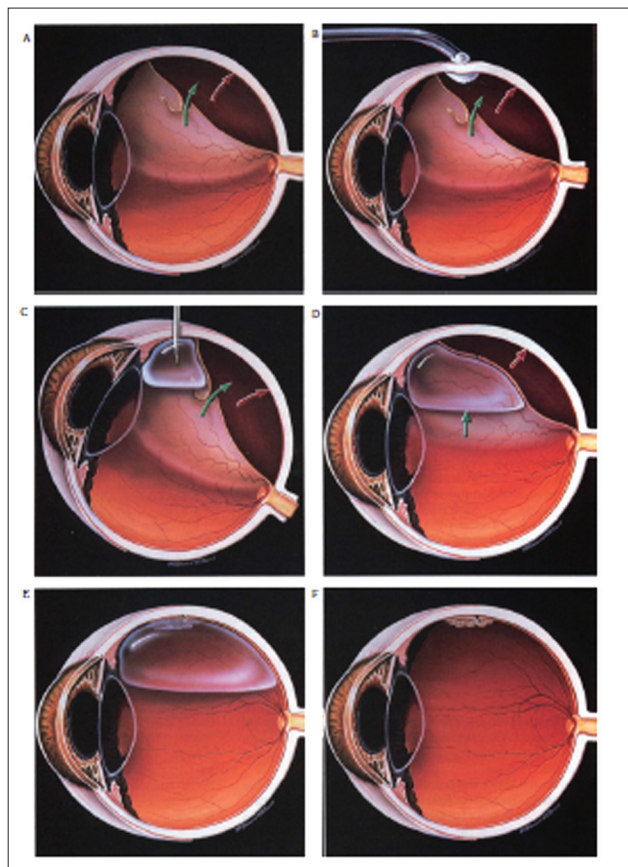
tekanan bola mata, CME, proliferasi epimakular, PVR, ARRR. ARRR pasca *scleral buckle* akibat masih ada *break retina* atau PVR dan ditangani sesuai dengan keadaan pasca operasi. Pilihan injeksi intraocular gas sebagai tambahan terapi cryo atau laser dan posisi kepala yang sesuai dengan lokasi break diharapkan dapat membantu menempelkan kembali lapisan retina.<sup>2,14</sup> Apabila ditemukan PVR, maka dapat dilakukan operasi vitrektomi untuk memperbaiki ARRR.<sup>2</sup>

Vitrektomi pars plana dikerjakan pada kasus AR dengan media keruh, traksi transvitreal dan periretinal, AR luas, dan pasien pseudofakia.<sup>2</sup> Vitrektomi pars plana (VPP) dikerjakan dengan membuat 3 lubang pada sklera sebagai tempat masuk alat untuk membersihkan PVD, memotong vitreus, membuat aliran SRF ataupun mengerjakan laser/cryo.<sup>16</sup> Vitrektomi dapat meningkatkan risiko katarak nuklear, risiko terjadinya PVR dan biaya terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan *pneumatic* atau *scleral buckle*. ARRR dapat terjadi pasca vitrektomi akibat terbentuknya *retinal break* baru atau adanya traksi vitreous.<sup>2</sup>

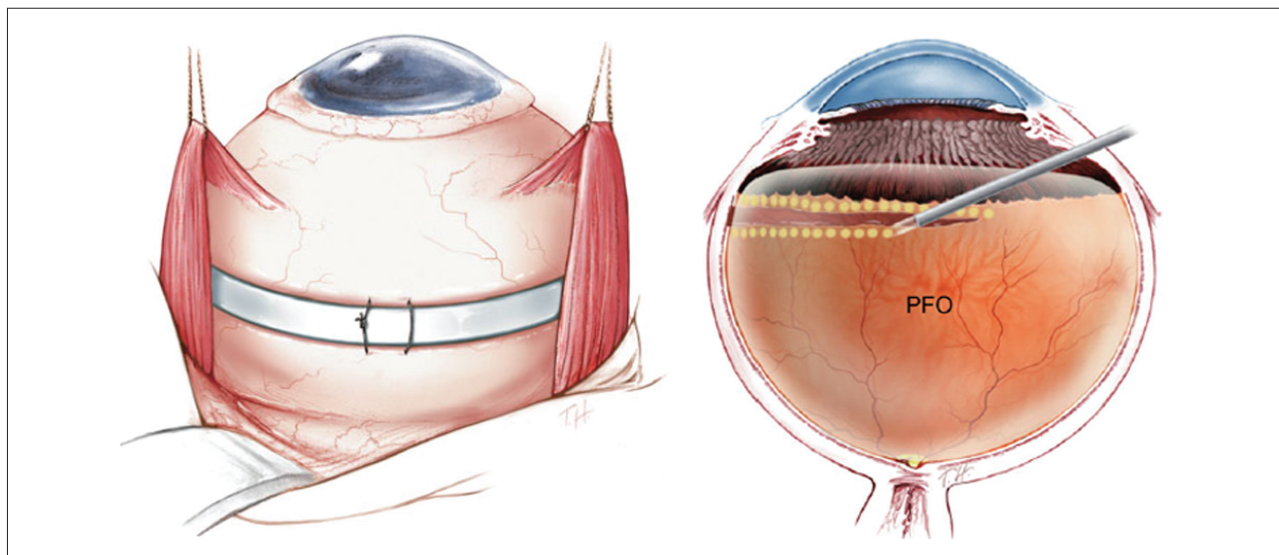
Silicon oil (SO) digunakan sebagai pengganti vitreus saat operasi vitrektomi kasus AR yang disertai PVR, retinitis viral, *retinal break* luas, trauma, *proliferative diabetic retinopathy*. Silicon oil (SO) membantu menopang lapisan retina yang lepas dengan jangka waktu yang lebih lama sekitar 3-6 bulan dan menjadi pilihan utama bagi pasien yang tidak dapat mengikuti anjuran posisi kepala pasca operasi.<sup>16</sup> Viscositas SO yang lebih tinggi dapat mengurangi kecenderungan emulsifikasi sehingga dapat lebih lama mengisi bola mata. Silicon oil 5000 cs menjadi pilihan dari pada SO 1000 cs. Emulsifikasi dapat terjadi dalam beberapa bulan, 1% terjadi dalam 1 bulan pertama, 11 dalam 3 bulan, 85% dalam 6 bulan, dan 100% terjadi dalam 12 bulan pasca operasi.<sup>18</sup>

The Silicon Study melaporkan hasil penelitian yang membandingkan SO 1000cst dengan SF<sub>6</sub> 20% atau C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> 14% pada pasien AR yang berkaitan dengan PVR. Keadaan anatomi dan luaran tajam penglihatan dengan menggunakan SO lebih dari pada SF<sub>6</sub>, namun tidak ada perbedaan dengan C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> dalam kurun waktu 6 tahun.<sup>19,20</sup>

Ablasio retina regmatogen rekuren pasca vitrektomi dengan menggunakan SO dapat terjadi



Gamabr 2. Prosedur *pneumatic retinopexy*.<sup>18</sup>



**Gambar 1. Silicone pada sklera dan prosedur endolaser.<sup>18</sup>**

akibat adanya retinal break di perifer yang tidak tertamponade, PVR, atau kontraksi retina intrinsik. Tatalaksana operasi dapat dikerjakan dengan mempertahankan SO in situ atau dengan mengeluarkan SO dan mengganti SO saat pasca operasi. Apabila pasien belum menggunakan scleral buckle, maka dapat diberikan tambahan buckle serta endolaser/cryo.<sup>17</sup> Wei et al, melaporkan efektivitas vitrektomi pada kasus ARRR tergantung pada durasi waktu ablasio pasca vitrektomi primer. Pasien dengan ARRR kurang dari 1 bulan pasca vitrektomi primer, memberikan luaran tatalaksana scleral buckle yang lebih baik dari pada durasi lebih dari 1 bulan.<sup>21</sup>

### Komplikasi

Komplikasi dapat terjadi intraoperasi atau pasca operasi penanganan ARR. Komplikasi intraoperasi dapat terjadi saat penjahitan sklera sehingga terjadi perforasi dan perdarahan koroid, SRF prematur sehingga terjadi hipotoni, inkarserasi retina, atau pengikatan *scleral buckling* yang terlalu kuat sehingga terjadi peningkatan tekanan bola mata. Tekanan bola mata yang tinggi dapat ditangani dengan mengendorkan ikatan *scleral buckling*, parasitesis atau asetazolamide intra-vena.<sup>13</sup>

Komplikasi pasca operasi dapat dikelompokkan berdasarkan onset dini atau lambat.

Komplikasi dini terjadi di minggu ke 4 sampai ke 6 setelah tindakan operasi, antara lain glaukoma sudut tertutup, iskemia sudut anterior, infeksi dan ablasio koroid.<sup>1</sup> Komplikasi lambat dapat terjadi seperti strabismus, gangguan refraksi, penonjolan *scleral buckle*, *cystoid macular edema* (CME), macular pucker, katarak, dan penempelan retina yang gagal atau ablasio retina rekuren.<sup>1</sup> Retina gagal menempel dapat dikarenakan ada *break* retina yang masih terbuka, tidak terdeteksi saat operasi atau *break* akibat laser/*buckle* yang tidak adekuat, atau traksi vitreus.<sup>13</sup> ARRR terjadinya ablasio retina pada retina yang sudah menempel pasca operasi lebih dari 6 minggu akibat keadaan PVR, *break* retina primer atau adanya *break* retina yang baru.<sup>1</sup> Angka kejadian ARRR pasca terapi scleral buckle prime sekitar 9-25% dan dilaporkan berkaitan dengan *break retina* yang masih terbuka.<sup>2</sup>

### Prognosis

Prognosis retina akan menempel kembali sekitar 90-95% setelah satu atau lebih operasi. Keberhasilan operasi dipengaruhi oleh keadaan preoperasi, SRF minimal, hole yang kecil dan ukuran ablasio retina. AR yang berkaitan dengan afakia, AR total, robekan retina yang besar, PVR, dan ablasio koroid dapat biasanya memiliki prognosis yang buruk.<sup>2,13</sup>

Tajam penglihatan pasca operasi dipengaruhi adanya ablasio mengenai makula dan durasi ablasio makula. Ablasio makula kurang dari 1 minggu memiliki 75% tajam penglihatan lebih dari 20/70 dibandingkan 50% pasien dengan ablasio makula durasi 1 sampai 8 minggu.<sup>13</sup>

#### Daftar Pustaka

1. Brinton D, Wilkinson C, Hilton G. Retinal detachment. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
2. American Academy of Ophthalmology. Basic Clinical Science Course 2018-2019. Retina and Vitreous. United State of America: American Academy of Ophthalmology. 2019.
3. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Europe—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica*. 2019 Jun 21:1-6.
4. Sasaki K, Ideta H, Yonemoto J, Tanaka S, Hirose A, Oka C. Epidemiologic characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Kumamoto, Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Dec. 233(12):772-6.
5. Wong TY, Tielsch JM, Schein OD. Racial difference in the incidence of retinal detachment in Singapore. *Arch Ophthalmol*. 1999 Mar. 117(3):379-83
6. Feltgen N, Walter P. Rhegmatogenous Retinal Detachment-an Ophthalmologic Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014; 111(1-2): 12-22.
7. Kanski J, Menon J. Clinical ophthalmology. 8th ed. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2016.
8. Huang, Y., Chu, Y., Wang, N., Lai, C., Chen, K., Hwang, Y. and Wu, W. (2019). IMPACT OF ETIOLOGY ON THE OUTCOME OF PEDI-ATRIC RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT. *Retina*, [online] 39(1), pp.118-126. Available at: [https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2019/01000/IMPACT\\_OF\\_ETIOLOGY\\_ON\\_THE\\_OUTCOME\\_OF\\_PEDIATRIC.13.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2019/01000/IMPACT_OF_ETIOLOGY_ON_THE_OUTCOME_OF_PEDIATRIC.13.aspx) [Accessed 5 Sep. 2019].
9. Medina C, Townsend J, Singh A. Manual of Retinal Diseases. Cham: Springer International Publishing; 2016.
10. Specialists T. Complex Retinal Detachment - The American Society of Retina Specialists - The American Society of Retina Specialists [Internet]. Asrs.org. 2019 [cited 6 September 2019]. Available from: <https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/34/complex-retinal-detachment>
11. Rhegmatogenous Retinal Detachment: Features P. Rhegmatogenous Retinal Detachment: Features, Part 1 [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2019 [cited 12 September 2019]. Available from: <https://www.aao.org/eye-net/article/rhegmatogenous-retinal-detachment-features-part-1>
12. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 2018-2019. European Board of Ophthalmology Subcommittee: 2018.
13. Zhiqua R., Ammous I., Errais K., Zbiba W., Younes NB., et al. Frequency, Characteristics, and Risk Factors of Late Recurrence of Retinal Detachment. *European Journal of Ophthalmology*. 2008; 18 (6): 960-4.
14. Napgal M, Chaudhary P, Wachasundar S, Eltayib A, Raihan A., Management of Recurrent Rhegmatogenous Retinal detachment. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018; 66:1763-71.
15. Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P and Whitcher JP. Vaughan & Asbury: Oftalmologi Umum. 17 ed. Jakarta: EGC, 2012
16. Wenbin wei. The Atlas of Retinal Detachment: Diagnosis and Differential Diagnosis edition. Beijing (China): Capital Medical Study; 2017.
17. Lincoff H, Gieser R. Rhegmatogenous Retinal Detachment: Features. *Arch Ophthalmol*. 1971; 85(5):565-567.
18. Brinton DA., Wilkinson CP. In Retinal Detachment: Principles and Practice. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford University Press. 2009.
19. Barca F., Caporossi T., Rizzo S. Silicone Oil: Different Physical Proprieties and Clinical Applications. *Biomed Research International*. 2014, pp 1-7.
20. J. L. Federman and H. D. Schubert, "Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery," *Ophthalmology*. 1988;95(7): 870-876.
21. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:770-779.



# Penatalaksanaan Hiponatremia pada Sirosis Hati

## Abstrak

Sirosis hati adalah kondisi perjalanan akhir dari berbagai penyakit hati. Sirosis hati merupakan penyebab kematian kedua belas di Amerika Serikat, dilaporkan lebih dari 26.000 kematian yang diakibatkannya.<sup>1</sup> Angka ini meningkat menjadi 35.000 kematian setiap tahunnya.<sup>2</sup> Prevalensi sirosis hepatitis di dunia belum ada data resminya begitu juga halnya dengan Indonesia. Perjalanan penyakit sirosis hati menjadi lebih serius jika sudah terjadi komplikasi. Diantara beberapa komplikasinya, asites merupakan komplikasi yang paling umum terjadi yang berdampak pada kualitas hidup yang buruk, peningkatan morbiditas dan mortalitas terkait dengan intervensi bedah yang dilakukan, berisiko tinggi terjadinya gagal ginjal, dan tampilan klinis jangka panjang yang buruk.<sup>5-7</sup> Angka harapan hidup 1 tahun pasien sirosis dengan asites adalah 85% dan 56% pada 5 tahun tanpa transplantasi hati.<sup>6</sup>

Hiponatremia paling sering ditemukan pada penderita sirosis dekompensata karena terdapatnya regulasi abnormal homeostasis cairan tubuh. Walaupun kondisi hiponatremia pada sirosis telah banyak dilaporkan sejak lebih 50 tahun yang lalu, namun kepentingan dalam penilaian klinisnya masih belum banyak berkembang. Baru di era akhir tahun 1970-1980-an banyak hasil penelitian menunjukkan bahwa hiponatremia merupakan Indikator prognostik yang berpengaruh pada sirosis.

Terdapat dua tipe hiponatremia yang terjadi pada sirosis hepatitis. Pada beberapa pasien, hiponatremia terjadi karena kehilangan cairan ekstraselular yang banyak, paling sering berasal dari ginjal (karena overdiuresis yang disebabkan pengobatan dengan diuretik yang berlebihan) atau dari sistem gastrointestinal.

**Kata kunci:** Jenis, Hiponatremia, Sirosis Hati

## Abstract

*A cirrhotic liver is travel conditions the end of various. A cirrhotic liver is twelve cause of death in the United States reported more than 26.000 as a result.<sup>1</sup> This increased 35.000 death every year.<sup>2</sup> The prevalence of cirrhosis hepatitis official in the world had yet there is this case with Indonesia. The way a cirrhotic liver disease becoming more serious if they make complications. Among some of the complications, ascites is the most common complication that affects poor quality of life, increased morbidity and mortality associated with surgical intervention, high risk of kidney failure, and poor long-term clinical appearance,<sup>5-7</sup> he 1-year life expectancy of cirrhosis patients with ascites is 85% and 56% at 5 years without liver transplantation.<sup>6</sup>*

*Hyponatremia is most often found in patients with decompensated cirrhosis due to abnormal regulation of homeostasis of body fluids. Although the condition of hyponatremia in cirrhosis has been widely reported since more than 50 years ago, the importance of clinical judgment has not yet been developed. Only in the late 1970s-1980s did many studies show that hyponatremia was a prognostic indicator that affected cirrhosis.*

*Hyponatremia is most often found in patients with decompensated cirrhosis due to abnormal regulation of homeostasis of body fluids. Although the condition of hyponatremia in cirrhosis has been widely reported since more than 50 years ago, the importance of clinical judgment has not yet been developed. Only in the late 1970s-1980s did many studies show that hyponatremia was a prognostic indicator that affected cirrhosis.*

**Keywords:** Type, Hyponatremia, Cirrhosis of the Liver

**ZULKHAIRI<sup>1</sup>,  
GONTAR A  
SIREGAR<sup>2</sup>**

SMF Penyakit Dalam RS.  
Bhayangkara Tk II Polda  
Sumut Medan,  
Divisi Gastroenterohepa-  
tologi Departemen/SMF  
Penyakit Dalam FK  
USU/RSUP H. Adam Malik  
Medan

## Pendahuluan

Sirosis hati adalah kondisi perjalanan akhir dari berbagai penyakit hati. Sirosis hati merupakan penyebab kematian kedua belas di Amerika Serikat, dilaporkan lebih dari 26.000 kematian yang diakibatkannya.<sup>1</sup> Angka ini meningkat menjadi 35.000 kematian setiap tahunnya.<sup>2</sup> Prevalensi sirosis hepatis di dunia belum ada data resminya begitu juga halnya dengan Indonesia. Dari data laporan beberapa rumah sakit di Indonesia dalam kurun waktu 1973-1987 terlihat laporan prevalensi sirosis 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam<sup>3</sup> sedangkan laporan data tahun 2004 di RSU Sardjito Yogyakarta jumlah pasien sirosis hepatis berkisar 4,1% dari pasien yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam dalam kurun waktu 1 tahun.<sup>4</sup>

Perjalanan penyakit sirosis hati menjadi lebih serius jika sudah terjadi komplikasi. Diantara beberapa komplikasinya, asites merupakan komplikasi yang paling umum terjadi yang berdampak pada kualitas hidup yang buruk, peningkatan morbiditas dan mortalitas terkait dengan intervensi bedah yang dilakukan, berisiko tinggi terjadinya gagal ginjal, dan tampilan klinis jangka panjang yang buruk.<sup>5-7</sup> Angka harapan hidup 1 tahun pasien sirosis dengan asites adalah 85% dan 56% pada 5 tahun tanpa transplantasi hati.<sup>6</sup>

Hiponatremia merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada pasien sirosis yang juga terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Prevalensi hiponatremia jika kadar serum natrium < 130 mmol/L, adalah 21,6%. Jika *cut off* yang digunakan ditingkatkan menjadi 135 mmol/L, prevalensinya meningkat hingga 49,4%. Sebaliknya, angka kejadian Hiponatremia berat, yaitu konsentrasi natrium serum lebih rendah dari 126 mmol/L, jarang terjadi, dilaporkan prevalensinya hanya 6%<sup>8</sup>.

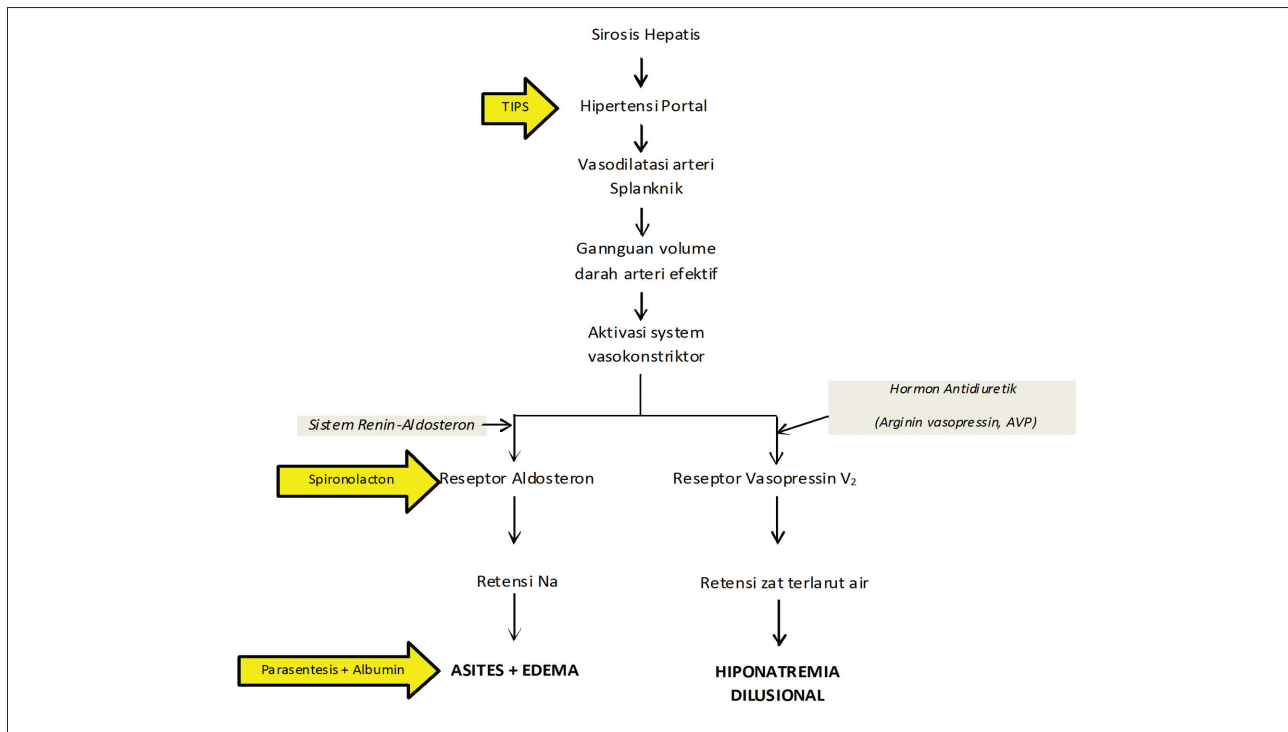
## Patofisiologi asites pada sirosis hepatis

Faktor utama yang berkontribusi terhadap pembentukan asites adalah vasodilatasi splanknik yang menyebabkan penurunan volume darah arterial efektif.<sup>9</sup> Peningkatan resistensi hati terhadap aliran portal akibat sirosis secara bertahap dapat menyebabkan hipertensi portal dan pembentukan vena kolateral dengan *shunting* darah ke sirkulasi sistemik. Vasodilatasi pembuluh darah splanknik terjadi karena peningkatan produksi Nitrit Oksida lokal dan vasodilator lainnya (Kalsitonin, substansi P, Karbon monoksida, dan

Cannabinoid endogen) sebagai konsekuensi peregangan endothel dan translokasi bakteri.<sup>10,11</sup> Penelitian terbaru telah membuktikan bahwa translokasi bakteri ke kelenjar getah bening mesenterika dengan peningkatan produk bakteri dan stimulasi sintesis sitokin memiliki peran utama dalam patogenesis vasodilatasi arteri dan kelainan peredaran darah pada sirosis.<sup>12,14</sup> Pada stadium awal sirosis, vasodilatasi arteri splanknik moderat dan tidak berpengaruh besar pada volume darah arterial efektif, yang dipertahankan dalam batas normal karena adanya peningkatan volume plasma dan curah jantung.<sup>9</sup> Pada stadium lanjut, vasodilatasi arteri splanknik sangat hebat sehingga volume darah arteri menjadi sangat berkurang dan tekanan arteri sangat menurun. Penurunan curah jantung, kemungkinan berhubungan dengan kejadian kardiomiopati sirosis, yang dapat terjadi pada tahap akhir sirosis dan mungkin juga berkontribusi pada penurunan volume aliran darah arterial yang efektif.<sup>15-17</sup> Sebagai konsekuensi dari penurunan volume darah arteri, akan terjadi aktivasi homeostatik faktor-faktor vasokonstriktor dan antinatriuretik untuk mempertahankan tekanan arteri, menghasilkan natrium ginjal dan retensi cairan. Kombinasi hipertensi portal dan vasodilatasi arteri splanknik berpengaruh terhadap tekanan dan permeabilitas kapiler usus, yang memfasilitasi akumulasi cairan di rongga perut. Dengan berkembangnya penyakit, akan terjadi penurunan yang nyata pada ekskresi zat terlarut air dan vasokonstriksi ginjal, yang menyebabkan hiponatremia delusional dan Sindrom Hepatorenal.<sup>18</sup>

## Hiponatremia pada Sirosis Hati

Hiponatremia paling sering ditemukan pada penderita sirosis dekompensata karena terdapatnya regulasi abnormal homeostasis cairan tubuh. Walaupun kondisi hiponatremia pada sirosis telah banyak dilaporkan sejak lebih 50 tahun yang lalu, namun kepentingan dalam penilaian klinisnya masih belum banyak berkembang. Baru di era akhir tahun 1970-1980-an banyak hasil penelitian menunjukkan bahwa hiponatremia merupakan Indikator prognostik yang berpengaruh pada sirosis. Saat ini beberapa hasil penelitian memperkuat pernyataan diatas dan menyimpulkan bahwa hiponatremia merupakan penanda prognosis yang penting pada keadaan pratransplantasi dan paskatransplantasi.<sup>19-23</sup> Selain itu hiponatremia juga semakin mendapat perhatian karena pene-



**Gambar 1. Patogenesis terjadinya asites pada sirosis dan pilihan terapi terkini untuk asites dengan hiponatremia delusional.<sup>18</sup>**

muan vaptan, suatu obat yang meningkatkan ekskresi zat terlarut air dengan cara melawan efek Arginin Vasopressin (AVP) pada tubulus ginjal, yang manfaatnya sedang diteliti untuk penatalaksanaan hiponatremia pada gagal jantung, *Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone (SIAD)*, dan sirosis hepatis.<sup>24</sup>

#### Definisi Hiponatremia pada sirosis hati

Hiponatremia pada sirosis saat ini didefinisikan sebagai pengurangan natrium serum di bawah 130 mmol/L. Namun demikian, perlu diperhatikan bahwa batas bawah konsentrasi natrium serum normal adalah 135 mmol/L, dan kebanyakan pasien dengan sirosis memiliki konsentrasi natrium serum antara 130-135 mmol/L. Kondisi seperti ini tidak dianggap hiponatremia berdasarkan definisi yang telah ditetapkan tapi menunjukkan ciri patogen dan klinis yang sama dengan kondisi pasien yang memiliki natrium serum < 130 mmol/L.<sup>25</sup>

#### Jenis Hiponatremia pada sirosis hati

Terdapat dua tipe hiponatremia yang terjadi pada sirosis hepatis. Pada beberapa pasien,

hiponatremia terjadi karena kehilangan cairan ekstraselular yang banyak, paling sering berasal dari ginjal (karena overdiuresis yang disebabkan pengobatan dengan diuretik yang berlebihan) atau dari sistem gastrointestinal. Kondisi ini dikenal dengan *hiponatremia hipovolemik*, ditandai dengan kadar natrium serum rendah yang terkait dengan kontraksi volume plasma, edema dan asites yang tidak menonjol, tanda-tanda dehidrasi, dan gagal ginjal prerenal. Kondisi ini sering terjadi pada Ensefalopati Hepatik, kemungkinan karena adanya efek pengurangan osmolalitas serum yang terlalu cepat pada otak.

Berbeda dengan hiponatremia hipovolemik, pada kebanyakan pasien dengan sirosis, hiponatremia terjadi karena peningkatan volume cairan ekstraselular dan volume plasma dengan asites dan edema. Kondisi ini dikenal sebagai *hiponatremia hipervolemik* atau *dilutional hyponatremia* dan penyebabnya adalah penurunan nilai ekskresi zat terlarut air, sehingga terdapat retensi air ginjal terhadap penyimpanan natrium yang tidak proporsional. Kerusakan ginjal sering terjadi tapi tidak konstan pada jenis hiponatremia ini.

Kedua kondisi diatas berbeda secara nyata dalam hal status volume. Pada hiponatremia hipovolemik, volume plasma sebenarnya berkurang, dan ada juga pengurangan total volume cairan ekstraselular dengan asites dan edema yang tidak menonjol, sementara pada hiponatremia hipervolemik, volume plasma meningkat dalam nilai yang absolut namun tidak sebanding dengan vasodilatasi sirkulasi arteri, suatu kondisi yang dikenal sebagai hipovolemia arteri efektif, dan total volume cairan ekstraselular meningkat, dengan asites dan/atau edema.<sup>25</sup>

#### *Patogenesis Hiponatremia pada sirosis*

Konsentrasi natrium dalam darah dipertahankan oleh Interaksi yang kompleks antara baroreseptor, osmoreseptor dan sistem neurohormonal sentral, yang meliputi hormon haus dan antidiuretik atau *arginine vasopressin* (AVP). Penurunan konsentrasi natrium serum dapat menyebabkan berbagai gejala dari mulai gangguan kognitif ringan, disfungsi motorik sampai terjadinya kejang dan/atau koma. Kelainan pada AVP timbul karena produksi yang meningkat atau menurun juga akibat kondisi yang tidak beraturan. Penyakit seperti sirosis pada dasarnya dapat menyebabkan hiponatremia karena meningkatnya produksi AVP. Pada sirosis, vasodilatasi splanknik menyebabkan *underfilling arterial* yang menurunkan tekanan tinggi baroreseptor yang merangsang hipersekresi nonosmotik AVP, yang menyebabkan retensi zat bebas terlarut air dan hiponatremia dilusional (Gambar 1).<sup>9,26</sup> Efek biologis AVP dimediasi melalui tiga jenis *G protein-coupled Receptor* yang dikenal sebagai reseptor V1a, V1b, dan V2. V1a dan V1b dikaitkan dengan pensinyalan jalur phosphoinositol dengan kalsium intraseluler sebagai *second messenger*. V1a bertanggung jawab untuk kontraksi sel otot polos vaskular, agregasi trombosit, dan glikogenolisis hati, dan V1b diekspresikan dalam hipofisis anterior yang memediasi pelepasan adrenokortikotropin.<sup>27</sup> Reseptor V2 terletak di membran basolateral (kapiler) sel utama dari tubulus pengumpul dan bertanggung jawab atas reabsorpsi AVP yang diinduksi air. Efek AVP pada reabsorpsi air yang dimediasi V2 adalah karena adanya saluran selektif air yang disebut *aquaporins* (AQP). Yang paling terpenting adalah AQP2. Saluran air ini telah dikarakteristikan pada ginjal manusia dan tikus serta diekspresikan secara eksklusif pada sel principal tubulus pengumpul.<sup>28,29</sup> Ikatan AVP dan

reseptor V2 merangsang adenil siklase melalui stimulasi protein G dan mendorong pembentukan siklik AMP (cAMP). cAMP ini terikat pada subunit protein kinase A, selanjutnya terjadi fosforilasi AQP2, yang kemudian ditranslokasi dari badan vesikuler yang terdapat dalam sitosol plasma luminal (apikal) membran sel duktus pengumpul, dan bertindak sebagai saluran air sehingga meningkatkan permeabilitas air. Air memasuki sel dengan cara melalui membran plasma luminal membran basolateral dan memasuki kapiler yang berdekatan dengan sel tubular. Data terakhir menunjukkan bahwa pada pasien dengan sirosis dan asites, ekskresi AQP2 berkurang mungkin sebagai mekanisme perlindungan yang akan mencegah berlangsungnya dan penyerapan zat bebas terlarut air secara terus-menerus dari duktus pengumpul.<sup>30</sup> Data dari penelitian klinis besar menggunakan spesifik antagonis reseptor V2 AVP menunjukkan bahwa hipersekresi AVP memainkan peran utama dalam perkembangan hiponatremia dilusional karena pemberian obat ini terkait dengan peningkatan konsentrasi natrium serum dalam proporsi besar pasien dengan hiponatremia dilusional.<sup>31-35</sup>

Selanjutnya akan dijelaskan pengaruh hiponatremia terhadap otak. Seperti diketahui dalam keadaan normal, osmolalitas otak dan osmolalitas ekstraselular seimbang dengan jumlah yang sama elektrolit dan air. Saat natrium serum turun, air masuk ke dalam sel otak dalam menanggapi gradien osmotik untuk mencapai ekuilibrium osmotik, sehingga menghasilkan edema otak. Pembengkakan sel ini menyebabkan ekstrusi intraseluler zat terlarut (terutama kalium) dan osmolit organik di dalamnya dalam waktu 24 sampai 48 jam untuk menurunkan osmolalitas sel otak dan mencoba untuk menyesuaikan dengan plasma.<sup>36</sup>

Osmolit organik (glutamin, glutamat, taurin, dan myo-inositol) adalah senyawa intraseluler yang terlibat adaptasi jangka panjang dari perubahan osmotik. Sekali zat terlarut dapat dihilangkan, osmolit akan diekstrusi, ekuilibrium osmotik dipertahankan antara otak dan plasma, dan tidak ada gejala yang timbul dari hiponatremia. Pada hiponatremia akut, adaptasi kepada lingkungan baru ini sulit dicapai dan oleh karena itu pasien mungkin akan mengalami gejala. Pada hiponatremia kronis terjadi penurunan zat terlarut dan osmolit yang lambat terkoordinasi yang memungkinkan pengelolaan volume otak yang efektif dan

menjelaskan mengapa dalam hiponatremia kronis pasien sering tidak memiliki gejala.<sup>37,38</sup>

### Pengobatan

Galambos JT dan Wilkinson HA (1962) pernah melaporkan bahwa beberapa pasien sirosis dengan asites yang diberi terapi diuretik yang mengalami azotemia dan hiponatremia progresif berhasil diobati dengan penggantian volume ekstraselular dan intravaskuler yang efektif.<sup>39</sup> Namun saat ini penatalaksanaan untuk pasien hiponatremia pada sirosis hati langkah pertamanya adalah mengidentifikasi dan memperbaiki penyebab hiponatremia, termasuk membatasi pemberian diuretik dan mencegah kehilangannya lewat gastrointestinal. Pasien yang hipovolemik dengan orthostasis atau prerenal azotemia harus cukup dilakukan resusitasi yang adekuat dengan infus kristaloid atau albumin. Perlu diketahui bahwa pasien sirosis dengan hiponatremia hipovolemik murni tanpa asites atau edema adalah jarang terjadi.<sup>40</sup>

Masih belum ditemukan kesepakatan pada nilai berapa kadar serum natrium dilakukan pengobatan. Manfaat tindakan koreksi harus dipertimbangkan terhadap potensial risiko yang akan terjadi karena koreksi serum sodium yang terlalu cepat yang dapat menyebabkan terjadinya *demielinisasi* yang parah. Umumnya pasien dengan serum sodium <130 mEq/L harus dipertimbangkan untuk perawatan.

Hiponatremia berat dengan kadar natrium serum <120 mEq/L jarang dilaporkan pada pasien sirosis.<sup>41</sup> Pada kondisi hiponatremia berat dengan gejala seperti kejang, harus dilakukan koreksi ke tingkat yang aman, untuk mencegah terjadinya kekambuhan dan cedera neurologis. Pada saat inilah pemberian garam hipertonik disarankan, namun harus dengan berhati-hati untuk menghindari koreksi yang terlalu cepat. Direkomendasikan target kadar natrium serum meningkat <10 mmol/L dalam 24 jam dan <18 mmol/L dalam 48 jam.<sup>42</sup> Penggunaan garam hipertonik pada pasien sirosis dapat menyebabkannya terjadinya perburukan asites dan edema serta timbulnya kondisi peningkatan kadar natrium di nefron, oleh karena itu harus digunakan hanya dalam situasi akut.

Infus albumin bermanfaat dalam pengobatan hiponatremia pada sirosis. Namun data penelitian tentang manfaat albumin pada kondisi hiponatremia masih terbatas dan memerlukan studi meta analisis lebih lanjut. Sebuah studi permulaan

acak pada 24 pasien dengan kadar serum sodium <130 mmol/L didapatkan bahwa albumin secara signifikan memperbaiki kadar serum natrium dengan kenaikan rata-rata 9 mmol/L, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dirawat dengan restriksi cairan. Terlihat juga kenaikan yang signifikan, dibandingkan dengan kontrol, dalam hal pengeluaran air dan kadar vasopressin serum pada pasien yang diobati dengan albumin.<sup>43</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa albumin berkontribusi pada perbaikan disfungsi peredaran darah dan mengurangi pelepasan non-osmotik Arginine vasopressin (AVP).

Restriksi cairan kurang dari 1,0-1,5 L/hari merupakan standar dalam perawatan pasien dengan hiponatremia hipervolemik pada sirosis, namun masih merupakan anekdot manfaatnya dalam mencegah penurunan kadar serum natrium lebih lanjut.<sup>40</sup> Suatu studi kasus dan kontrol yang melakukan restriksi cairan (<1,5 L/hari) tidak menunjukkan manfaat yang signifikan pada pengeluaran air atau kadar serum sodium.<sup>44,45</sup> Metode ini belum terbukti dalam uji klinis, seringkali sangat sulit dipantau dan pada kenyataannya banyak pasien tidak bisa mematuhi batasan ini.

Pengenalan obat golongan baru yang sangat menjanjikan, "vaptan" (tolvaptan, conivaptan, sata-vaptan, lixivaptan, mozavaptan and RWJ351647), karena manfaatnya potensial pada penatalaksanaan sirosis dengan hiponatremia. Obat ini bertindak sebagai *Direct Antagonis* reseptor V2 dalam tubulus pengumpul nefron, dan secara signifikan meningkatkan pengeluaran air. Tolvaptan (Samsca<sup>®</sup>) saat ini satu-satunya Antagonis V2R yang diberikan secara oral yang disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat. Efikasi Tolvaptan dalam meningkatkan kadar serum natrium dipelajari pada dua studi SALT-1 dan SALT-2.<sup>46</sup> Semua subjek mengalami hiponatremia dilusional dengan kadar serum sodium 135 mEq/L, dengan 50% diantaranya tergolong hiponatremia yang nyata dengan kadar natrium serum <130 mEq /L. Populasi penelitian tersebut tidak terbatas pada pasien dengan sirosis (22,4% SALT-1 dan 30,5% SALT-2) tetapi termasuk di dalamnya pasien hiponatraemia yang berhubungan dengan gagal jantung dan *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone* (SIADH). Semua subjek dirawat di rumah sakit dan diacak untuk pemberian tolvaptan 15 mg per hari atau plasebo, dengan titrasi dosis maksimal 60 mg/hari pada mereka yang tidak berespon dosis rendah. Kadar

natrium serum meningkat dan mencapai normal pada sejumlah besar pasien pada kelompok tolvaptan, dibandingkan dengan plasebo ( $P < 0,001$ ). Efek samping yang paling umum adalah haus dan mulut kering. Pada analisis penting suatu subkelompok pasien dengan sirosis terungkap adanya peningkatan yang signifikan dalam pengeluaran air, penurunan berat badan, tanpa gangguan ginjal dan normalisasi kadar serum natrium sampai  $> 135$  mEq/L pada 41% pasien pada hari ke-4 dan 33% pada hari ke-30.<sup>47</sup> Analisis sekunder Juga menemukan peningkatan yang signifikan dalam hal skor kualitas hidup sehat pada pasien yang diobati dengan tolvaptan. Hiponatremia dapat berulang jika obat dihentikan.

Suatu laporan penelitian tahun 2013 di Jepang yang mengelompokkan 164 pasien untuk pemberian tolvaptan ataupun plasebo sebagai terapi tambahan pada diuretik, didapatkan perubahan berat badan terjadi pada 7 hari. Terdapat penurunan berat badan yang signifikan pada kelompok tolvaptan, dibandingkan dengan plasebo ( $-1,95$  kg vs  $-0,44$  kg;  $p < 0,0001$ ), dan manfaat ini sangat dirasakan, bahkan pada pasien dengan albumin serum  $< 2,5$  g/dL.<sup>48</sup>

Kekhawatiran atas keamanan Tolvaptan baru-baru ini diangkat oleh studi multicenter subanalisis besar yang mengevaluasi penggunaan tolvaptan pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik.<sup>49</sup> Pasien mengalami peningkatan enzim hati signifikan; sehingga FDA memberikan peringatan 'Black Box' pada obat tersebut, membatasi penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati.

Satavaptan dan lixivaptan telah dievaluasi pada beberapa studi hiponatremia, termasuk pada pasien sirosis, yang memperlihatkan perbaikan hiponatraemia dan tidak timbulnya efek samping yang serius dibandingkan dengan plasebo.<sup>44,45,50</sup> Data jangka panjang tentang penggunaan vaptans pada sirosis masih terbatas, tapi dalam uji coba SIADH, baik satavaptan maupun tolvaptan memiliki efek jangka panjang dan dapat mempertahankan kondisi mendekati normonatremia jika dilanjutkan selama satu tahun.<sup>51</sup>

Satavaptan terbukti mampu mempertahankan efikasinya selama periode satu tahun studi kohort pada 73 pasien sirosis yang diobati dengan obat vs plasebo, tanpa peningkatan yang signifikan dalam hal efek samping.<sup>52</sup> Sayangnya, penggunaan satavaptan dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada salah satu dari tiga penelitian sehingga obat ini ditarik dari peredaran dengan alasan ke-

naikan angka kematian yang tidak bisa dijelaskan. Tidak diketahui apakah peningkatan kematian selama pengobatan jangka panjang ini merupakan efek obat golongan vaptan atau hanya berhubungan dengan satavaptan.

Secara keseluruhan, obat golongan vaptan yang dikenal juga sebagai *aquaretic* belum terbukti memberikan hasil yang baik pada penderita sirosis, pada suatu studi meta analisis telah mengevaluasi 2266 pasien dari 12 uji coba acak tolvaptan, satavaptan dan lixivaptan. Hasil utama yang dilihat adalah jumlah angka kematian dan hasil sekundernya berupa komplikasi sirosis dan mobilisasi asites.<sup>53</sup> Obat golongan vaptan memang dapat meningkatkan kadar natrium serum selama studi dilakukan dan terjadinya peningkatan mobilisasi asites dengan dampak berupa adanya penurunan berarti berat badan, meningkatnya waktu penundaan untuk dilakukan paracentesis volume besar pertama, serta tidak adanya peningkatan kematian. Ada kenaikan yang signifikan dalam rasa haus dan volume urin  $> 5$  L/hari. Efek samping ini penting, terutama pada populasi pasien yang cenderung memiliki ensefalopati hepatic, akses yang terbatas terhadap air dan adanya kondisi fisik yang membatasi mobilitas. Berdasarkan kurangnya manfaat dan data risiko yang belum jelas, penggunaan rutin vaptan pada penderita sirosis tidak dianjurkan. Efek vaptan terhadap kontrol asites dan pencegahan ensefalopati hepatic telah dievaluasi dalam beberapa percobaan. Dalam sebuah penelitian terhadap 1200 pasien gabungan dari tiga percobaan acak dengan kondisi; (1) asites yang tidak berpenyulit, (2) asites yang sulit ditangani (3) asites tanpa diuretik, Tidak terlihat adanya manfaat yang signifikan dari satavaptan dalam hal mencegah perburukan asites atau mengurangi jumlah kejadian paracentesis volume besar. Satavaptan terbukti memperbaiki kadar natrium serum bila dibandingkan dengan plasebo dan juga menunjukkan peningkatan yang kecil namun signifikan dalam hal waktu penundaan paracentesis volume besar pertama.<sup>54</sup>

Sebuah meta analisis dari populasi pasien yang sama telah gagal menunjukkan peranan satavaptan dalam hal penurunan yang signifikan jumlah episode ensefalopati hati.<sup>55</sup>

Dalam penelitian lain, J.G.O'Leary dan G. Favis (2009), melakukan pemberian conivaptan intravena jangka pendek untuk waktu 1 hingga 4 hari pada pasien dengan penyakit hati tahap akhir

yang menunggu transplantasi hati disebutkan juga efektif dalam meningkatkan konsentrasi serum natrium.<sup>56</sup>

Mozavaptan (INN) adalah antagonis reseptor vasopresin yang dipasarkan oleh perusahaan farmasi Otsuka. Penggunaannya di Jepang, disetujui pada Oktober 2006 untuk hiponatremia yang disebabkan oleh SIADH karena tumor yang memproduksi ADH.<sup>57</sup>

RWJ-351647 terbukti menjadi antagonis reseptor V2 selektif yang kuat dengan aktivitas akuaretik berkelanjutan pada penelitian terhadap tikus dan primata. Data praklinis menunjukkan bahwa RWJ-351647 adalah agen akuaretik yang efektif berpotensi digunakan pada penyakit-penyakit dengan retensi air.<sup>58</sup> Pada penelitian dosis oral tunggal antagonis reseptor-V2 RWJ-351647 telah terbukti memiliki efek akuaretik yang signifikan tanpa mempengaruhi efek farmakokinetik furosemid atau spironolacton. Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk menentukan kemanjuran dan keamanan penggunaan antagonis reseptor V2 oral dalam waktu lama dalam kombinasi dengan furosemid dan spironolacton pada pasien dengan sirosis, asites, dan hiponatremia.<sup>59</sup>

## Kesimpulan

Hiponatremia merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada pasien sirosis hati. Penurunan konsentrasi natrium serum dapat menyebabkan berbagai gejala dari mulai gangguan kognitif ringan, disfungsi motorik sampai terjadinya kejang dan/atau koma. Langkah pertama pada penatalaksanaannya adalah mengidentifikasi dan memperbaiki penyebab hiponatremia, termasuk membatasi pemberian diuretik dan mencegah kehilangannya lewat gastrointestinal. Golongan obat baru Vaptan, manfaatnya potensial pada penatalaksanaan sirosis dengan hiponatremia, namun masih dibutuhkan studi-studi lebih lanjut.

## Daftar pustaka

1. Minino AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006;54:1-49.
2. Riley TR, Taheri M, Schreiber IR. Does weight history affect fibrosis in the setting of chronic liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009. 18(3):299-302.
3. Kusumobroto HO, Sirosis Hati, Dalam : Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA, Noer MS, Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Edisi pertama, Sagung Seto, Jakarta; 2012:347-57.
4. Siti Nurdjanah. Sirosis Hepatis. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alvi I, Simadibrata MK, Setiati S (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi kelima. Jakarta; Departemen Ilmu

- Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta; 2009: 668-73.
5. Gine`s P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
  6. Planas R, Montoliu S, Balleste´ B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic asites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
  7. Gine`s A, Escorsell A, Gine`s P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
  8. Angeli P, Wong F, Watson H, Gine`s PCAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
  9. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rode´s J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
  10. Iwakiri Y, Groszmann R. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121-S131.
  11. Iwakiri Y, Groszmann R. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:927-934.
  12. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-1233.
  13. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-433.
  14. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol* 2006;45:744-757.
  15. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Ferna´ ndez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
  16. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
  17. Lee SS, Liu H. Cardiovascular determinants of survival in cirrhosis. *Gut* 2007;56:746-748.
  18. Gines P, and Cardenas A. The Management of Ascites and Hyponatremia in Cirrhosis. *Seminars In Liver Disease* 2008 ;28(1):43-58.
  19. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent asites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
  20. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-343.
  21. London˜o MC, Ca´ rdenas A, Guevara M, Quinto´ L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-1290.
  22. London˜o MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura` P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135-1143.
  23. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver

- transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115-1124.
24. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234-243.
  25. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
  26. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119(suppl 1):S47-S53.
  27. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Wilkins PL, Berti-Mattera LN, Mattera R. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:251-276.
  28. Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frokiaer J, Nielsen S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol* 2001;21:231-238.
  29. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205-244.
  30. Esteva-Font C, Baccaro ME, Fernandez-Llama P, et al. Aquaporin-1 and aquaporin-2 urinary excretion in cirrhosis: relationship with ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2006;44:1555-1556.
  31. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37: 182-191.
  32. Gerbes AL, Guinberg V, Gines P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
  33. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
  34. Gines P, Wong F, Milutinovic D, et al. Effects of satavaptan (SR121463B), a selective vasopressin V2 receptor antagonist on serum sodium concentration and ascites in patients with cirrhosis hyponatremia. *J Hepatol* 2006;44:732A.
  35. Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia. *J Hepatol* 2007;46:90A.
  36. Fraser CL, Arief AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102:67-77
  37. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991;567:274-282
  38. Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:2-3.
  39. Galambos JT, Wilkinson HA. Reversible Hyponatremia and Azotemia in a Patient with Cirrhosis and Ascites. *American Journal of Digestive Disease New Series, Vol. 7, No. 7, 1962.*
  40. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
  41. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
  42. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120 (11 Suppl 1), S1-21.
  43. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46 (S1), S95.
  44. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
  45. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
  46. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120 (11 Suppl 1), S1-21.
  47. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46 (S1), S95.
  48. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
  49. Gines P, Wong F, Watson H et al. HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48: 204-13.
  50. Soupart A, Coffernils M, Couturier B et al. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIH/PONATREMIA DILUSIONAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:742-47.
  51. Gines P, Wong F and Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the v-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl 1), S41.
  52. Dahl E, Gluud LL, Kimer N et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatremia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36: 619-26.
  53. Wong F, Watson H, Gerbes A et al. Satavaptan Investigators Group. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012; 61:108-16.
  54. Watson H, Jepsen P, Wong F et al. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: A meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28: 301-5.
  55. Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K et al. Ascites-Doubleblind Study Group. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2013, Apr 3. Epub ahead of print.
  56. O'Leary, J.G.; Favis, G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transplant*. 2009, 15, 1325-1329.
  57. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012 Jul-Dec; 2(2): 77-83.
  58. Gunnet JW, Matthews JM, Maryanoff BE, de Garavilla L, Andrade-Gordon P, Damiano B, et al. Characterization of RWJ-351647, a novel nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Apr;33(4):320-6.
  59. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, Steare S, Korula J. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 15;24(6):973-82.