

Autoregulasi Serebral dalam Kehamilan

Wulan Fadinie¹, Yusmein Uyun²

¹Staf Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara, ²Staf Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran-Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gajah Mada Yogyakarta

Abstrak

Autoregulasi merupakan suatu proses penting untuk menjaga sirkulasi saat terjadi peningkatan maupun penurunan tekanan arteri secara mendadak. Batas autoregulasi otak ini memiliki rentang fisiologi pada 50–150 mmHg. *Cerebral Blood Flow* (CBF) dipengaruhi oleh volume dan kekentalan darah, tekanan perfusi, dan tekanan intrakranial. Adaptasi sirkulasi serebral dalam kehamilan berfungsi untuk mempertahankan oksigenasi dan pengiriman nutrisi terhadap janin serta fungsi ekskresi yang sama seperti dalam keadaan tidak hamil, terutama dalam menghadapi perubahan hemodinamik sistemik yang luar biasa terkait dengan kehamilan. Banyak hal yang dapat mempengaruhi autoregulasi, salah satunya adalah hipertensi. Hipertensi adalah salah satu komplikasi medis yang paling sering dijumpai dalam kehamilan, dan menjadi penyebab kematian ibu. Hipertensi dalam kehamilan mempengaruhi beberapa organ, tetapi pengaruh paling besar adalah terhadap organ serebrovaskular karena dapat menyebabkan kematian atau morbiditas jangka panjang. Meskipun begitu perubahan serebrovaskuler di otak, tidak selalu diiringi dengan kenaikan tekanan intrakranial yang menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan tindakan dan obat yang dipakai dalam anestesi.

Kata kunci: Autoregulasi serebral, manajemen anestesi, kehamilan, seksio sesarea

Cerebral Autoregulation in Pregnancy

Abstract

Autoregulation is an important process to maintain circulation when there is a sudden increase or decrease in arterial pressure. This limit of brain autoregulation has a physiological range of 50-150 mmHg. Cerebral Blood Flow (CBF) is influenced by blood volume and viscosity, perfusion pressure, and intracranial pressure. The cerebral circulation adaptations in pregnancy serve to maintain oxygenation and nutrient delivery to the fetus as well as the same excretory functions as in the nonpregnant state, especially in the face of the extraordinary systemic hemodynamic changes associated with pregnancy. Many things can affect autoregulation, one of which is hypertension. Hypertension is one of the most common medical complications in pregnancy, and a cause of maternal death. Hypertension in pregnancy affects several organs, but the greatest effect is on the cerebrovascular organ because it can cause death or long-term morbidity. Even so, cerebrovascular changes in the brain, not always accompanied by an increase in intracranial pressure, are an important consideration in the selection of actions and drugs used in anesthesia.

Key words: Cerebral autoregulation, anaesthetic management, pregnancy, caesarean section

I. Pendahuluan

Autoregulasi penting bagi sirkulasi kapiler otak, karena tanpa adanya sistem autoregulasi maka otak akan rentan terjadi iskemik atau pada tekanan tinggi merusak kapiler otak.¹ Kehamilan mengakibatkan banyak perubahan fisiologis hemodinamik.² Adaptasi pada otak dan sirkulasi serebral dalam kehamilan berbeda dari organ lain karena dalam kehamilan membutuhkan suplai darah yang konstan dan sedikit tidak toleran terhadap peningkatan volume darah.³ Adaptasi fisiologis normal sistem kardiovaskular terhadap kehamilan meliputi perubahan yang mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah, hemodinamik, dan koagulasi yang meningkatkan risiko stroke, edema, dan komplikasi neurovaskular lainnya. Perubahan struktural dan fungsional dalam sirkulasi serebral selama kehamilan normal termasuk perubahan autoregulasi *cerebral blood flow* (CBF) dan *cerebrovascular resistance* (CVR) yang meningkatkan permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) dan edema otak hidrostatik.⁴

II. Intracranial Pressure (ICP)

Pada orang dewasa, rentang ICP normal adalah 5-13 mmHg. Monroe Kellie menyatakan bahwa 'jika tengkorak utuh, maka jumlah volume otak, *cerebro spinal fluid* (CSF) dan volume darah intrakranial adalah konstan'. Peningkatan salah satu dari tiga komponen di dalam tengkorak harus diimbangi dengan penurunan volume komponen lain, jika tidak diimbangi maka ICP akan meningkat. Karena jaringan otak tidak mudah berkurang, maka perubahan volume darah atau volume CSF bertindak sebagai *buffer* utama terhadap peningkatan ICP. Peningkatan ICP yang lebih dari 15 mmHg disebut 'hipertensi intrakranial', ICP yang lebih dari 20 mmHg menyebabkan terjadinya iskemik lokal, dan ICP lebih dari 50 mmHg menyebabkan terjadinya iskemik global.¹

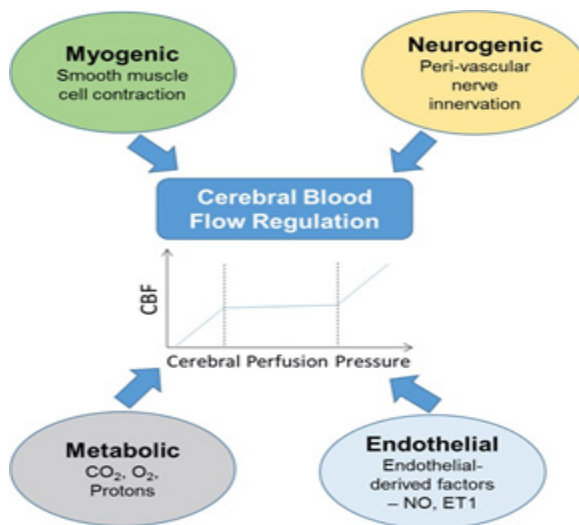
III. Cerebral Blood Flow (CBF)

CBF menunjukkan gambaran suplai darah ke otak setiap saat, beberapa faktor yang mengatur

CBF baik yang bekerja sendiri dan secara sinergis adalah: gas darah arteri, mekanisme perubahan vaskular karena persarafan (atau *coupling* neurovaskular), tekanan darah (atau autoregulasi serebral), dan aktivitas saraf otonom.⁵ Perubahan CBF bisa terjadi akibat perubahan pH arteriolar dimana alkalosis membuat serebrovaskular vasokonstriksi dan asidosis membuat vasodilatasi.⁶ Regulator penting lainnya dari CBF adalah *mean arterial pressure* (MAP), perfusi darah serebral dipertahankan relatif konstan antara MAP sekitar 50 dan 150 mmHg tetapi meningkat secara linier dengan tekanan darah di bawah atau di atas kisaran itu.⁷ CBF yang tetap stabil di rentang tekanan darah yang besar menunjukkan bahwa serebrovaskular memiliki kemampuan untuk mengatur resistensinya sebagai respons terhadap perubahan tekanan darah, sebuah fenomena yang disebut autoregulasi serebral, hal ini penting untuk mencegah iskemia otak dan perfusi yang berlebihan.⁵ Regulasi CBF dapat terjadi melalui kontrol miogenik, neurogenik, metabolik, atau endotel. Kontrol miogenik menginduksi perubahan diameter vaskular melalui kontraksi sel otot polos sebagai respons terhadap peningkatan tekanan darah. Kontrol neurogenik terjadi melalui saraf perivaskular. Kontrol metabolik terjadi sebagai respons terhadap perubahan karbon dioksida, oksigen, dan proton dan terkait erat dengan aktivitas neuron, suatu proses yang dikenal sebagai hiperemia fungsional atau kopling neurovaskular. Kontrol endotel terjadi sebagai respons terhadap faktor yang dilepaskan dari sel endotel seperti *nitric oxide* (NO), yang bertindak sebagai vasodilator atau *endotelin-1* (ET-1) sebagai vasokonstriktor.⁷ Pengaturan aliran darah yang baik memungkinkan jaringan otak mendapatkan oksigen yang dibutuhkan, juga untuk pengangkutan glukosa, berbagai metabolit, dan zat lain melintasi BBB.⁷

IV. Autoregulasi Serebral

Tekanan perfusi efektif otak adalah perbedaan antara MAP dan ICP, yang disebut *cerebral perfusion pressure* (CPP). Otak tidak toleran terhadap keadaan hipo atau hiperperfusi. Stimulus untuk respon ini adalah CPP bukan MAP. Dalam keadaan normal keduanya berkorelasi erat dan



Gambar 1. Regulasi CBF⁵

CBF dipertahankan konstan pada kisaran 50–150 mmHg.⁸ Autoregulasi CBF diklasifikasikan sebagai statis atau dinamis berdasarkan metode pengukurannya, seperti pada tabel 1. Autoregulasi CBF statis artinya pengukuran hubungan antara CBF dan MAP pada saat dua waktu yang stabil, autoregulasi CBF dinamis mengukur perubahan CBF sebagai respons terhadap perubahan MAP yang cepat dan bersifat sementara serta

biasanya juga mengukur waktu yang dibutuhkan CBF untuk kembali ke awal.^{5,7} *Autoregulation Index* (ARI) digunakan untuk menilai apakah autoregulasi berjalan dengan baik atau tidak³, pada autoregulasi CBF dinamis nilai 0 artinya tidak terjadi autoregulasi dan nilai 9 artinya autoregulasi otak sempurna sedangkan pada autoregulasi CBF statis nilai 0 artinya tidak terjadi autoregulasi dan nilai 1 artinya autoregulasi otak sempurna.⁷ Penuaan, kehamilan, hipertensi, dan gangguan hipertensi serta kehamilan merupakan beberapa kondisi telah dikaitkan dengan perubahan autoregulasi CBF. Pada kehamilan terjadi keadaan resistensi insulin dan prevalensi diabetes gestasional dapat mencapai 9% serta sekitar 6% gangguan hipertensi terjadi dalam kehamilan. Sehingga dapat disimpulkan kehamilan normal dan abnormal dapat dikaitkan dengan perubahan regulasi CBF.⁵

V. Perubahan Sistem Kardiovaskular dalam Kehamilan

Salah satu perubahan awal dan paling dramatis yang diamati pada wanita hamil adalah peningkatan volume darah. Hal ini terjadi untuk

Tabel 1. Perbandingan Autoregulasi CBF Statis dengan Dinamis⁷

	Autoregulasi Statis Aliran Darah Otak	Autoregulasi Dinamis Aliran Darah Otak
Apa yang diukur?	Hubungan konstan antara aliran darah otak dengan rerata tekanan arteri	Perubahan sementara pada aliran darah otak terhadap perubahan rerata tekanan arteri yang cepat (waktu pemulihan aliran darah otak)
Jangkauan Indeks Autoregulasi	0-1 0= tidak ada autoregulasi 1= autoregulasi sempurna	0-9 0= tidak ada autoregulasi 9= autoregulasi sempurna
Metode yang digunakan untuk manipulasi rerata tekanan arteri	Agen Farmakologi	Manuver Valsava Tekanan negatif tubuh bagian bawah Perubahan posisi mendadak Deflasi manset paha Perubahan cepat posisi kepala Rangsangan tekanan bersuhu dingin Fluktuasi spontan rerata tekanan arteri saat istirahat
jenis studi yang paling banyak digunakan	Uji coba pada hewan	Studi klinis

mempersiapkan kehilangan darah sebanyak 500 ml dari persalinan pervaginam dan 1000 ml dari seksio sesarea keadaan ini dimulai dari usia kehamilan 6 minggu dimana sirkuit osmoregulasi otak bekerja melalui mekanisme neuroendokrin untuk meningkatkan volume darah total. Selama kehamilan, ambang osmolalitas plasma untuk merangsang osmoreseptor diturunkan dari normal 285 menjadi 270 mOsm/kg. Vasopresin bekerja pada reseptor V2 ginjal untuk mengatur ekspresi saluran air aquaporin-2 pada sel-sel *distal convoluted tubule* dan *collecting duct*, sehingga meningkatkan jumlah air yang diserap kembali dari urin. Kebutuhan metabolik fetoplasenta mengharuskan 25% *cardiac output* (CO) dialokasikan untuk aliran darah arteri ke uterus, dipengaruhi oleh *input* otonom, CO meningkat pada awal trimester pertama kehamilan hingga usia kehamilan 37–42 minggu dimana CO rata-rata adalah 6 L/menit. Pada trimester 1, stroke volume dan *preload* berhubungan dengan meningkatnya volume darah total dan mengakibatkan peningkatan CO.

Lalu pada trimester ke-2 dan ke-3, detak jantung meningkat sebanyak 15 hingga 20 kali/ menit, menjadi penyebab utama peningkatan CO yang memungkinkan pertukaran nutrisi yang memadai ke janin yang sedang berkembang.⁹ Sirkulasi hormon yang meningkat selama masa gestasi membuat volume plasma meningkat 40% hingga 50% selama kehamilan tunggal (dan hingga 100% untuk kehamilan kembar) sehingga terjadi penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) mengakibatkan tekanan darah menurun pada pertengahan kehamilan kemudian naik ke tingkat normal menjelang aterm.¹⁰ Dijumpai adanya peningkatan detak jantung dan penurunan MAP sekitar 15–20% saat usia kehamilan sekitar 20 minggu dan terjadi sampai pada trimester ketiga yang mengakibatkan penurunan CBF saat istirahat terjadi pada akhir kehamilan dan dapat mengakibatkan sakit kepala, pusing, serta mudah lelah pada tahap ini, akibat dari malperfusi serebral.¹¹

Autoregulasi tidak terjadi pada aliran darah uterus, variasi aliran darah di uterus berhubungan secara langsung dengan tekanan darah sistemik

ibu dan berbanding terbalik dengan resistensi pembuluh darah uterus. Jika tekanan darah sistolik ibu kurang dari 100 mmHg dapat menyebabkan hipoperfusi uterus dan bradikardi janin. Hipotensi dapat terjadi sebagai akibat dari hipovolemia, pemberian agen anestesi, ventilasi tekanan positif yang berlebihan, perdarahan, atau penggunaan nimodipin. Apapun penyebabnya, hipotensi ibu harus ditangani dengan baik. Posisi pasien pada trimester ketiga juga mempengaruhi aliran darah uterus; posisi terlentang atau lateral kanan dapat menyebabkan sindrom kaval aorta-vena yang mengakibatkan hipotensi ibu. Oleh karena itu *left uterine displacement* harus dilakukan dengan bantalan di bawah pinggul kanan. Aliran darah uterus dapat menurun selama ventilasi terkontrol akibat efek hipokapnia pada pembuluh darah uterus atau efek mekanis ventilasi tekanan positif pada curah jantung.¹²

VI. Perubahan Sistem Serebral dalam Kehamilan

Kehamilan menimbulkan tantangan yang unik bagi otak dan sirkulasi otak yang berbeda dari organ lain. Sementara sistem organ lain mengalami peningkatan substansial dalam aliran darah, adaptasi sirkulasi serebral tampaknya untuk mempertahankan kekonstanan relatif dalam menghadapi peningkatan besar volume plasma dan CO. *Remodeling* arteri serebral selama kehamilan dapat berdampak pada integritas dinding pembuluh darah, konsekuensi yang juga penting untuk dipertimbangkan, terutama dengan adanya penyakit penyerta seperti diabetes atau hipertensi yang diketahui meningkatkan risiko stroke hemoragik. Pada penelitian wanita hamil normal di trimester pertama, kedua, dan ketiga, dijumpai peningkatan yang signifikan dalam volume aliran darah arteri karotis interna yang diamati selama kehamilan berkembang. Peningkatan CBF ini dikaitkan dengan penurunan resistensi vaskular dan peningkatan diameter arteri karotis interna.⁷

Adaptasi sirkulasi serebral yang terjadi selama kehamilan bertujuan untuk mengurangi efek dari faktor vasoaktif. Arteri serebral secara unik beradaptasi selama kehamilan untuk melawan

peningkatan sirkulasi vasokonstriktor yang terjadi pada akhir kehamilan. Mekanisme pembuluh darah dapat melawan efek vasokonstriksi selama kehamilan masih belum jelas tetapi mungkin melibatkan penurunan regulasi reseptor atau perubahan pengaruh endotelium pada tonus pembuluh darah sebagai respons terhadap plasma. Bagaimanapun, adaptasi dari sirkulasi serebral ini kemungkinan terjadi untuk mencegah konstiksi serebrovaskular sebagai respons terhadap faktor-faktor sirkulasi sehingga dapat membantu mempertahankan CVR dan CBF yang normal selama kehamilan.¹³

VII. Perubahan Sistem Hormonal dalam Kehamilan

Selama kehamilan, sejumlah besar hormon disekresikan dari plasenta, ovarium, dan otak ke dalam sirkulasi ibu, termasuk sitokin pro dan anti inflamasi, kemokin, steroid, dan faktor pertumbuhan. Faktor-faktor ini sangat penting untuk perkembangan dan kelangsungan hidup janin dan adaptasi sistem organ lain yang diperlukan untuk kehamilan yang baik.⁸ Peningkatan estradiol plasma dan progesteron terjadi pada minggu ke-6 kehamilan, dan terus meningkat sepanjang kehamilan. Aliran darah ginjal dan peningkatan filtrasi glomerulus juga terjadi pada awal kehamilan dan setidaknya sebagian dimediasi oleh kadar relaksin.

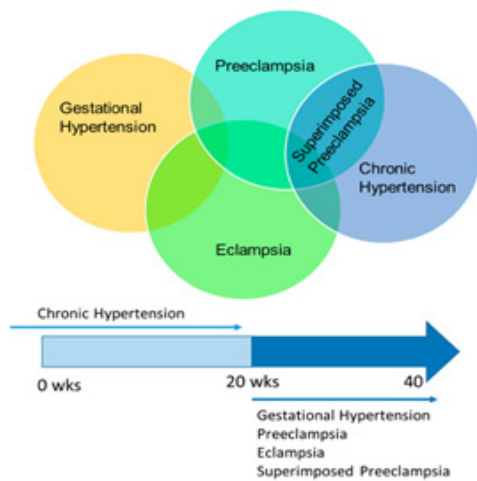
Peningkatan volume darah menyebabkan peningkatan *preload* yang menyebabkan perubahan kardiovaskular selama kehamilan. Aliran darah ginjal dan peningkatan filtrasi glomerulus juga terjadi pada awal kehamilan dan setidaknya sebagian dimediasi oleh kadar relaksin. Dengan diaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron, terjadi retensi natrium dan air, yang menyebabkan peningkatan volume darah dan penurunan viskositas darah. Massa eritrosit juga meningkat, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada volume plasma, sehingga hematokrit lebih rendah dan terjadi hemodilusi. Peningkatan volume darah menyebabkan peningkatan *preload* yang menyebabkan perubahan kardiovaskular selama kehamilan. Perubahan lain yang terjadi selama kehamilan akibat progesteron adalah

sensitivitas yang lebih tinggi terhadap *carbon dioxide* (CO_2) dan penurunan ambang respon kemorefleks ventilasi pusat terhadap CO_2 . *Partial Pressure of Carbon Dioxide* (PaCO_2) ibu yang lebih rendah diperlukan untuk transfer CO_2 plasenta dari janin ke sirkulasi ibu, dicapai melalui peningkatan ventilasi yang dimulai pada awal kehamilan dan meningkatkan *Partial Pressure of Oxygen* (PaO_2) ibu.⁵

VIII. Autoregulasi Serebral pada Penyakit Hipertensi dalam Kehamilan

Hipertensi dalam kehamilan mempengaruhi beberapa organ pada ibu, tetapi pengaruh terhadap organ serebrovaskular adalah salah satu yang paling serius karena dapat menyebabkan kematian atau morbiditas jangka panjang karena dapat menyebabkan perdarahan serebrovaskular atau edema, seperti pada *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES), yang terkait dengan gangguan autoregulasi dan mengarah pada perfusi otak yang berlebihan atau pun yang kurang. Gangguan hipertensi pada kehamilan berkisar dalam spektrum dari *chronic hypertension* (CHTN) hingga *gestational hypertension* (GHTN), preeklampsia, dan *super-imposed preeclampsia* (SiPE) termasuk didalam kategori CHTN. Wanita dengan CHTN memiliki peningkatan risiko terjadinya SiPE. Insiden terjadinya CHTN sebesar 12–29%, dan wanita dengan CHTN yang berat pada trimester pertama berkembang menjadi SiPE hingga 52% kasus. Risiko komplikasi serebrovaskular selama kehamilan meningkat pada semua gangguan hipertensi, tetapi paling menonjol dengan preeklampsia berat dan SiPE. Komplikasi ini diyakini disebabkan oleh gangguan autoregulasi serebral, yang berhubungan dengan disfungsi endotel.¹⁴

Preeklampsia adalah gangguan pada kehamilan yang bersifat sistemik, ditandai dengan terjadinya hipertensi arteri persisten dengan proteinuria setelah 20 minggu kehamilan.¹³ Prevalensi preeklampsia sebesar 2%–8% selama kehamilan, mengakibatkan kejadian morbiditas dan mortalitas ibu dan janin yang tinggi. Hipertensi, plasenta yang abnormal dan



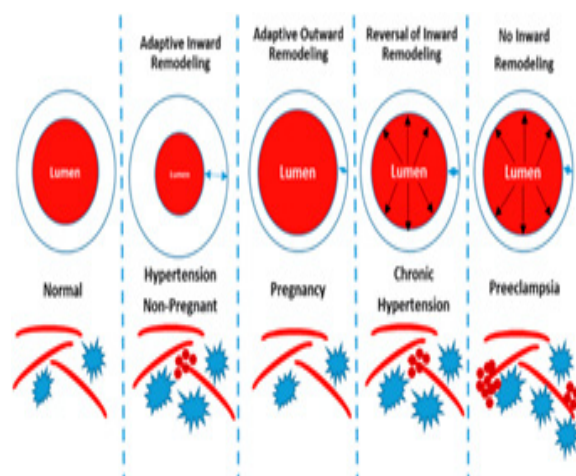
Gambar 2. Diagram Pembagian Hipertensi dalam Kehamilan⁷

disfungsi endotel menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer yang dianggap sebagai penyebab utama terjadinya preeklampsia dan komplikasinya.^{13,15} Karena bersifat penyakit sistemik, komplikasi yang terjadi dapat mempengaruhi berbagai organ, termasuk hati (koagulopati dan disfungsi hati) dan otak (sakit kepala, gangguan penglihatan, kejang, dan koma). Otak adalah organ yang paling terdampak. Komplikasi serebral akut dari preeklampsia adalah eklampsia (kejang pada wanita dengan preeklampsia), stroke, pembentukan edema, dan herniasi otak yang menempatkan ibu pada risiko kematian sebesar ~ 40 % serta morbiditas jangka panjang yang signifikan. Bukan hanya risiko akut pre-eklampsia dan eklampsia pada otak yang dapat memengaruhi ibu; perubahan kognitif jangka panjang, persepsi kualitas hidup yang lebih rendah, peningkatan risiko serebrovaskular seumur hidup dan bahkan lesi materi putih yang persisten dalam otak ibu telah dilaporkan pada ibu dengan riwayat pre-eklampsia. Hasil jangka panjang ini menyoroti bahwa morbiditas dan mortalitas pre-eklampsia tidak terbatas secara eksklusif pada periode kehamilan, tetapi dapat berdampak negatif pada sisa hidup wanita.^{13,15}

Hipertensi dalam kehamilan, hipertensi kronik dan pre-eklampsia mengakibatkan beberapa perubahan dalam struktur pembuluh darah serebri. Hipertensi mengakibatkan peningkatan penebalan

dinding pembuluh darah dan mengurangi autoregulasi, kerusakan dari BBB, pembengkakan otak dan komplikasi neurologis jangka panjang setelah melahirkan.⁷ Memahami perubahan yang terjadi pada struktur dan fungsi arteri serebral dan arteriol selama kehamilan dapat menjelaskan perubahan resistensi vaskular yang dapat menyebabkan perubahan CBF dan autoregulasi.

Kontributor utama tonus basal dalam sirkulasi serebral adalah respon miogenik sel otot polos pembuluh darah. Respon miogenik merupakan faktor utama dalam autoregulasi CBF melalui peningkatan dan penurunan resistensi serebrovaskular sebagai respons terhadap perubahan tekanan. Perubahan struktur pembuluh darah yang terjadi selama kehamilan bertujuan untuk mengakomodir perubahan fisiologis pada berbagai organ, terutama dari sirkulasi uteroplacenta. Serebrovaskular juga mengalami *remodeling* secara selektif dalam hal struktural selama kehamilan. *Remodeling* struktural menggambarkan perubahan diameter luminal dan ketebalan dinding pembuluh darah sebagai respons terhadap rangsangan fisiologis atau patologis. Pemodelan ulang dapat diarahkan ke luar atau ke dalam, tergantung pada apakah diameter luminal bertambah atau berkurang. Selanjutnya, *remodeling* dapat menjadi hipo, hiper, atau eutrofik, tergantung pada apakah ketebalan dinding pembuluh berkurang, meningkat, atau tetap sama.



Gambar 3. Perbedaan Adaptasi Perubahan Pembuluh Darah Serebri pada Kehamilan.⁷

Tabel 2. Perbedaan Komponen Susunan Saraf Pusat pada Wanita Hamil dan Preeklampsia⁹

Komponen SSP		Kehamilan Sehat		Preeklampsia
Volume Otak	<i>Gray Matter</i>	<i>Atrophy reverses postpartum</i>		Atrofi bertahan beberapa dekade setelah kehamilan
	<i>White Matter</i>			
	Ruang Ventrikel	<i>Expansion</i>	<i>reverses postpartum</i>	Ventrikel yang membesar bertahan beberapa dekade setelah kehamilan
Hemodinamik Serebral	Autoregulasi Serebrovaskular			Menurun
	Tekanan Perfusi Serebral			Meningkat
	Permeabiliti sawar darah otak			
	Kandungan air otak			
	Resiko edema vasogenik			
<i>White Matter Lesions</i> (WMLs)	Pola Distribusi WML			Korelasi kuat dengan luaran neurologis
	Inervasi Simpatetik			Daerah dengan persarafan sedikit (misalnya, lobus oksipital) lebih rentan terhadap WMLs
Elektrofisiologi	Elektro ensefalogram			Difus dan perlambatan fokus gelombang delta dan theta di lobus oksipital

Gambar diatas menunjukkan kesimpulan dari beberapa perubahan pembuluh darah serebri yang berhubungan dengan hipertensi, kehamilan dan preeklampsia. Pada kehamilan, terjadi remodeling adaptif ke luar sehingga diameter lumen menjadi membesar dan ketebalan dinding pembuluh darah menipis. Sedangkan pada preeklampsia, *remodeling* ke dalam kurang terjadi sebagai respon terhadap hipertensi, menyebabkan pembuluh darah serebral lebih rentan terhadap gangguan BBB dan perdarahan mikro. Peningkatan tekanan darah dan kecepatan di pembuluh dengan dinding yang tipis dapat menyebabkan transmisi tekanan ke pembuluh mikro yang menyebabkan kebocoran BBB dan pendarahan mikro.^{7,13} Peningkatan volume vaskular dari sirkulasi serebral selama kehamilan dikombinasikan dengan peningkatan volume plasma dapat mendasari kerentanan terhadap pembentukan edema selama hipertensi akut dan bentuk lain dari cedera otak seperti kejang.⁸ Kurangnya *remodeling* arteri spiralis selama kehamilan merupakan ciri pada wanita dengan preeklampsia yang mengindikasikan penyakit

pembuluh darah kecil. Kurangnya adaptasi pembuluh darah kecil di uterus mungkin sama dengan kurangnya adaptasi pembuluh darah kecil di otak, yang keduanya terjadi pada wanita dengan preeklampsia berat dan eklampsia. Jika *remodeling* tidak terjadi pada arteriol parenkim di otak seperti yang terjadi pada sirkulasi uterus di wanita eklampsia, hal ini menjadi keadaan patologi yang mengarah pada *white matter lesions* dan gangguan kognitif yang terkait dengan eklampsia.⁸ Kerentanan kejadian kejang selama kehamilan disebabkan karena tingginya kadar neurosteroid yang menurunkan subunit *reseptor gamma-aminobutyric acid A* (GABAA) di otak, yang merupakan reseptor penghambat utama pada neuron dan mengakibatkan peningkatan rangsangan jaringan saraf dan penurunan ambang kejang. Selain modulasi langsung rangsangan saraf, aquaporin 4 (AQP4) yang terletak di kaki astrositik terlibat dalam penyedotan kalium dan mempertahankan rangsangan saraf juga. AQP4 meningkat secara signifikan pada pertengahan dan akhir kehamilan, dan sebagai penyebab penurunan ambang kejang.

Sebagian besar wanita tidak memiliki aktivitas kejang selama kehamilan karena mekanisme yang menghasilkan hipereksitabilitas saraf dan penurunan ambang kejang selama kehamilan berjalan normal. Jadi tampaknya BBB sangat penting dalam membatasi perjalanan konstituen serum pemicu kejang yang berbahaya ke dalam otak ibu yang hipereksitasi. Bagaimana BBB mempertahankan homeostasis dan beradaptasi dengan transporter selama kehamilan serta mencegah lewatnya faktor pemicu kejang saat ini tidak diketahui. Namun, ada kemungkinan bahwa kegagalan pengangkut efluks untuk beradaptasi dan mengeluarkan faktor sirkulasi tingkat tinggi selama kehamilan mungkin merupakan salah satu mekanisme terjadinya kejang *de novo* selama kehamilan dan pre-eklampsia.⁸

Perubahan volume otak, hemodinamik serebral, integritas *white matter*, dan profil elektrofisiologi dijumpai pada otak ibu setelah kehamilan dengan preeklampsia. Kehamilan normal dikaitkan dengan pengurangan volume dari *gray matter* dan *white matter* serta pembesaran ruang ventrikel, yang mana perubahan ini kembali setelah saat postpartum. Namun, pada preeklampsia, atrofi volume otak dan ekspansi ventrikel ini dapat bertahan selama beberapa dekade. Dalam kasus PE sedang sampai berat, autoregulasi serebrovaskular hilang, mengakibatkan peningkatan permeabilitas BBB, kadar air otak, dan risiko edema vasogenik yang diperburuk. Bentuk dan pola distribusi dari lesi *white matter* berhubungan dengan dampak neurologis. Lobus oksipital, daerah yang mengakibatkan gangguan visual pada preeklampsia, menunjukkan perubahan elektrofisiologis.⁹

IX. Manajemen Perioperatif dan Efek Obat Anestesi terhadap Autoregulasi Serebri

Penatalaksanaan terkini untuk mencegah preeklampsia didasari oleh deteksi dini hipertensi dalam kehamilan atau pemberian terapi preventif pada wanita dengan risiko. Beberapa rekomendasi terhadap wanita dengan risiko adalah pemantauan ketat baik di rumah ataupun di rumah sakit, pemberian anti hipertensi untuk mempertahankan tekanan darah pada batas normal (mendekati

normal), mengatur waktu melahirkan dan segera memberikan penatalaksanaan paska melahirkan. Perubahan serebrovaskuler tidak selalu menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial hal ini dapat diketahui dengan bantuan teknologi yang lebih baik dan canggih sehingga abnormalitas serebrovaskuler yang dipicu oleh preeklampsia-eklampsia, juga efek hipertensi pada perfusi serebral dapat dijelaskan dengan lebih baik.

Persiapan preoperatif berupa penilaian preanestesi menurunkan risiko anestesi pada ibu dengan pre-eklampsia.^{16,17} Bila terdapat kenaikan tekanan intrakranial, anestesi umum dengan kaidah neuroanestesi merupakan pilihan. Bila tidak terdapat kenaikan tekanan intrakranial dan tidak ada kontraindikasi teknik regional anestesi merupakan pilihan, sehingga pemeriksaan mendetail tentang kontraindikasi masing-masing teknik anestesi harus diperhatikan pada tiap-tiap pasien dengan seksama. Blok yang terjadi pada anestesi regional mengubah input simpatis intrakranial, mengakibatkan gangguan sekunder CBF.^{17,18} Anestesi umum diindikasikan pada pasien dengan gawat janin berat, edema pulmonum, ketidakstabilan hemodinamik, risiko intraspinal hematoma atau eklampsia dengan gangguan kesadaran atau defisit neurologis. Risiko perdarahan intrakranial dari respon hipertensif akibat intubasi dan ekstubasi endotrakeal menjadi kerugian dari tindakan anestesi umum pada pre-eklampsia begitu juga dengan risiko sulit intubasi dan aspirasi yang mungkin terjadi. Analgesia postoperasi pada ibu preeklampsia tidak berbeda dengan wanita hamil sehat, penanganannya dapat menggunakan *patient controlled intravenous opioids*, opioid intratekal, *continuous epidural infusion*.

Penanggulangan nyeri yang baik dapat menumpulkan respon hipertensif pada postpartum preeklampsia/eklampsia. Risiko preeklampsia berat tidak berakhir setelah kelahiran bayi, pasca lahiran ibu pre-eklampsia masih berisiko untuk mengalami edema pulmonum, hipertensi, stroke, tromboemboli, sumbatan jalan napas, kejang, bahkan eklampsia dan sindroma HELLP. Kemungkinan terjadi gangguan serebrovaskuler masih tinggi pada periode ini, karena ibu pre-

eklampsia masih tetap mengalami hipertensi untuk waktu yang lama meskipun bayi sudah dilahirkan. Pemberian obat anti hipertensi dapat diberikan bila tekanan darah sistol diatas 150 mmHg atau tekanan darah diastol diatas 100 mmHg, dan keadaan ini harus diawasi dengan baik. Apabila peningkatan tekanan darah disertai nyeri kepala atau gejala neurologis, atau terjadi hipertensi berat, pemberian MgSO_4 selama 24 jam dapat dilakukan untuk mencegah kejadian eklampsia atau gangguan serebrovaskuler.¹⁷

X. Simpulan

Kehamilan berhubungan dengan adaptasi sirkulasi pada serebral, termasuk perubahan reseptor dan aktivitas transporter. Adaptasi ini untuk menjaga keseimbangan faktor permeabilitas yang meningkat serta mempertahankan homeostasis otak, dan melindungi terhadap peningkatan permeabilitas BBB. Selain itu, perubahan struktural dan fungsional terjadi pada segmen tertentu dari pembuluh darah otak, CBF dan resistensi serebrovaskular tidak banyak berubah dalam kondisi normotensif. Kurva autoregulasi CBF tampak memanjang pada keadaan hamil, tujuannya untuk melindungi otak ibu dari fluktuasi tekanan darah yang akut dan drastis. Hal yang luar biasa bahwa permeabilitas BBB dan CBF dipengaruhi sangat minimal selama kehamilan, terutama dalam menghadapi faktor-faktor yang meningkat secara substansial yang memiliki efek langsung pada filtrasi vaskular dan aliran di banyak sistem organ lainnya. Namun, ini mendukung prinsip bahwa adaptasi dari sirkulasi serebral untuk kehamilan normal berfungsi untuk mempertahankan oksigen esensial dan pengiriman nutrisi dan pembuangan limbah mirip dengan keadaan tidak hamil, terutama dalam menghadapi perubahan hemodinamik sistemik yang luar biasa terkait dengan kehamilan.

Hipertensi adalah salah satu komplikasi medis yang paling sering dijumpai dalam kehamilan, dan menjadi penyebab kematian ibu. Pada hipertensi kronis, kehamilan membalikkan *remodeling* pembuluh darah otak ke dalam sehingga diameter lumen menjadi besar dan ketebalan dinding pembuluh darah sedikit menipis. Sedangkan

pada preeklampsia, *remodeling* ke dalam kurang terjadi sebagai respon terhadap hipertensi, menyebabkan pembuluh darah serebral lebih rentan terhadap gangguan BBB dan perdarahan mikro. Perubahan yang terjadi pada struktur dan fungsi arteri serebral dan arterioli selama kehamilan dapat menjelaskan perubahan resistensi vaskular yang dapat menyebabkan perubahan CBF dan autoregulasi. Bila terdapat kenaikan tekanan intrakranial, anestesi umum dengan kaidah neuroanestesi merupakan pilihan. Bila tidak terdapat kenaikan tekanan intrakranial dan tidak ada kontraindikasi teknik regional anestesi merupakan pilihan yang paling tepat

Daftar Pustaka

1. Shardlow E, Jackson A, Cerebral blood flow and intracranial pressure. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2011; 12(5): 220-23.
2. Zeeman, GG, Hatab M, Twickler DM. Maternal cerebral blood flow changes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(4): 968-72.
3. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, van den Berg PP, Zeeman GG, Belfort MA. Changes in cerebral autoregulation in the second half of pregnancy and compared to non-pregnant controls. *J Pregny*. 2016; 6(4): 380-83.
4. Cipolla MJ, Bishop N, & Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior cerebrum. *Hypertension*. 2012;60:705-11.
5. Bisson M, Marc I, Brassard P. Cerebral blood flow regulation, exercise and pregnancy: why should we care?. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(9):651-65.
6. Walter FJM. Intracranial pressure and cerebral blood flow. *Update in Anesthesia*. 2016:29-37.
7. Jones-Muhammad M, Warrington JP. Cerebral blood flow regulation in pregnancy,

- hypertension, and hypertensive disorders of pregnancy. *Brain Sci.* 2019; 9(9):224.
8. Johnson AC, Cipolla MJ. The cerebral circulation during pregnancy: adapting to preserve normalcy. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 30(2), 139–47.
9. Logue OC, George EM, 3rd Bidwell GL. Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(16):1417–34.
10. Cipolla MJ. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences'. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(4):465–78.
11. Bergersen TK, Hartgill TW, Pirhonen J. Cerebrovascular response to normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.*2006; 290(5): H1856–61.
12. yan Pong Arthur M. Lam, Chapter 13 - Anesthetic management of cerebral aneurysm surgery. *Neuroanesthesia (Fifth Edition)*. Mosby. 2010, 218-246.
13. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. *Curr hypertens rep.* 2015. 17;(8): 64.
14. Van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Singh J, Adusumalli JA, Zeeman GG, Belfort M A. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J of Obstet Gynecol.* 2015; 212(4):513.e1–7.
15. Janzarik WG, Ehlers E, Ehmann R, Gerds TA, Schork J, Mayer S, et al. Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(1): 161–6.
16. Utami NA. Perubahan Fisiologis Otak pada Pasien Preeklampsia. *J. Ked. N. Med.* 2019;2(1):41–9.
17. Septica RI, Yusmein U, Bambang S. Patofisiologi serebrovaskular dan implikasi anestesi pada preeklampsia/eklampsia. *JNI.* 2015;4(2):134–48.
18. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12), 2192–208.