

Manajemen Anestesi Perioperatif pada *Acute Fatty Liver of Pregnancy*

Arif Ikhwandi, Ratih Kumala Fajar Apsari, Yusmein Uyun

Departemen Anestesiologi Dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada–RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) adalah salah satu penyakit hati yang muncul pada kehamilan (terutama pada trimester ketiga) yang jarang namun termasuk ke dalam salah satu kegawatururatan obstetri yang berpotensi terjadinya komplikasi yang fatal yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas ibu dan janin. Kelainan ini ditandai dengan akumulasi lemak mikrovessikuler dalam hepatosit. Ciri khas penyakit ini adalah ikterik, koagulopati dan ensefalopati yang disebabkan karena gagal hati akut. Penyebabnya belum diketahui secara pasti, namun dicurigai karena adanya defisiensi rantai panjang *3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase* (LCHAD) pada ibu. Kriteria klinis Swansea sangat berguna dalam mengenali dan mendiagnosis dini AFLP. Pentingnya pengenalan dini dan manajemen multidisiplin untuk menurunkan mortalitas. Persalinan segera merupakan kunci untuk mencegah terjadinya perburukan ibu dan kematian intrauterin. Tatalaksana mendasar pada pasien dengan AFLP meliputi persalinan segera, antisipasi dan penanganan suportif terhadap komplikasi gagal hati akut di unit perawatan intensif (ICU), serta pertimbangan untuk melakukan transplantasi hati sebagai opsi terakhir pada kasus gagal hati fulminan. Oleh karena itu, penanganan kondisi ini memerlukan tim medis multidisiplin yang terdiri dari berbagai spesialis di rumah sakit tingkat lanjutan (tersier).

Kata kunci: *Acute fatty liver*, kehamilan, ikterik, gagal hati, koagulopati, perawatan intensif

Perioperative Anesthetic Management of Acute Fatty Liver of Pregnancy

Abstract

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) is a rare liver disease that occurs during pregnancy, most commonly in the third trimester. It is considered an obstetric emergency and can be a potentially life-threatening complication. AFLP is characterized by the buildup of microvesicular fat in the liver cells (hepatocytes). The key features of AFLP include jaundice, coagulopathy, and encephalopathy, which are all caused by acute liver failure. The exact underlying mechanism of AFLP is not yet fully understood. However, there is a hypothesis suggesting a deficiency in maternal fatty acid metabolism, specifically in long-chain 3-hydroxyacyl CoA, which may contribute to the development of AFLP. The SWANSEA criteria are valuable in the early recognition and diagnosis of AFLP. Urgent delivery of the baby is the primary management approach, along with anticipating and addressing complications arising from liver failure. Early delivery plays a crucial role in preventing further deterioration of the mother's condition and the possibility of intrauterine death. Supportive care in an intensive care setting is necessary due to the acute nature of hepatic failure. In cases of fulminant liver failure, liver transplantation may be considered as a last resort treatment option for AFLP. Therefore, management of AFLP requires multidisciplinary team in tertiary hospital or specialist liver hospital.

Key words: Acute fatty liver of pregnancy, jaundice, liver failure, coagulopathy, intensive care.

I. Pendahuluan

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) merupakan suatu kasus yang jarang namun berpotensi terjadinya komplikasi yang fatal dalam kehamilan. Ciri khas penyakit ini adalah ikterus, koagulopati dan ensefalopati.¹ AFLP merupakan suatu kondisi kegawatdaruratan obstetri yang dapat terjadi kapanpun selama kehamilan dan persalinan, serta dianggap sebagai suatu varian preeklampsia berat. Penyakit ini pertama kali teridentifikasi pada tahun 1934. Kelainan ini ditandai dengan akumulasi lemak mikrovesikuler dalam hepatosit. Gagal hati dan kematian janin dapat terjadi dalam beberapa hari. 2–4 Sebelum tahun 1980 angka kematian yang berkaitan dengan AFLP melebihi 80%.⁵ Pengenalan dini sangat penting karena penatalaksanaan yang sesuai dapat menurunkan mortalitas dari 85% menjadi 10%.⁶ Saat ini angka kematian ibu diperkirakan sekitar 7–18% dan angka kematian fetus 9–13%.⁵

Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP), merupakan gagal hati peripartum yang bersifat reversible, memiliki insidensi 1 dari 7000 kehamilan. Banyak terjadi pada kehamilan kembar dan dikaitkan dengan preeklampsia dan HELLP syndrome. AFLP ditandai dengan infiltrasi lemak mikrovesikuler hati (dan mungkin ginjal) yang dipercaya disebabkan oleh kelainan oksidasi beta lemak, serta biasanya terjadi pada trimester ketiga.⁷ Awalnya, AFLP mungkin disalah artikan sebagai hepatitis, namun tepi hati biasanya tidak dapat teraba pada AFLP, dan perkembangan menjadi gagal hati lanjut lebih cepat. *Disseminated intravascular coagulopathy* (DIC) berkembang lebih dari setengah wanita dengan AFLP. Pada AFLP, ikterik terjadi secara seragam, diikuti dengan hiperamonemia, hiperaminoasidemia, kebingungan, hipoglikemia, koagulopati, dan asites. Gagal ginjal dapat berkembang dan pada kasus yang berat. Transplantasi hati mungkin satu-satunya harapan untuk bertahan hidup. Manajemen obstetri seksio sesarea dapat memperbaiki luaran baik ibu maupun janin namun mungkin dikaitkan dengan permasalahan perdarahan hebat. Angka morbiditas perinatal yang tinggi, dengan temuan ensefalopati hepatikum pada 60% kasus,

koagulopati berat pada 55% kasus dan gagal ginjal sekitar 60% kasus. Angka kematian ibu bahkan mencapai 100% pada penelitian awal, namun dengan kemajuan pengobatan perawatan kritis, saat ini telah menurun drastis hingga mendekati angka 25%.²

II. Epidemiologi

Perkiraan prevalensi AFLP adalah 1:7000 hingga 1:16.000 kehamilan. AFLP banyak terjadi pada kehamilan kembar dan dikaitkan dengan preeklampsia dan sindrom HELLP.⁸ AFLP biasanya terjadi selama akhir trimester ketiga, rata-rata pada usia kehamilan 36 minggu dan sekitar 9,8% kasus terjadi segera setelah melahirkan. Namun, beberapa kasus juga dapat teridentifikasi pada trimester kedua, tetapi tidak pernah dilaporkan pada trimester pertama.⁹ Penyebab utama disfungsi hati selama kehamilan dapat dipengaruhi oleh lokasi demografi. Suatu penelitian prospektif dari Wales di Inggris mencatat bahwa penyakit hati yang berhubungan dengan kehamilan (preeklampsia, sindrom HELLP, kolestasis intrahepatal dalam kehamilan, AFLP, dan hiperemesis gravidarum) merupakan penyebab utama disfungsi hati pada kehamilan. Namun sebaliknya, di India, penyakit hati yang tidak berhubungan dengan kehamilan merupakan penyebab utama disfungsi hati dan kematian ibu yang berkaitan dengan hati.¹⁰ Dalam suatu penelitian retrospektif oleh Castro et al. terhadap 200.000 kelahiran pada dua rumah sakit di Amerika Serikat, dalam periode 15 tahun yang melibatkan sebagian besar populasi orang Hispanik, ditemukan 28 kasus dengan insidensi 1:6659 dan seluruhnya dapat bertahan hidup. Kondisi ini lebih banyak pada primigravida, kehamilan kembar dan janin laki-laki.¹¹ Begitu juga dari suatu penelitian retrospektif oleh Zhou et al. di *Shanghai Public Health Clinical Center* dalam periode 5 tahun ditemukan 28 kasus AFLP di mana 75% terjadi pada primigravida, dan 63,3% terjdai pada ibu dengan janin laki-laki.¹²

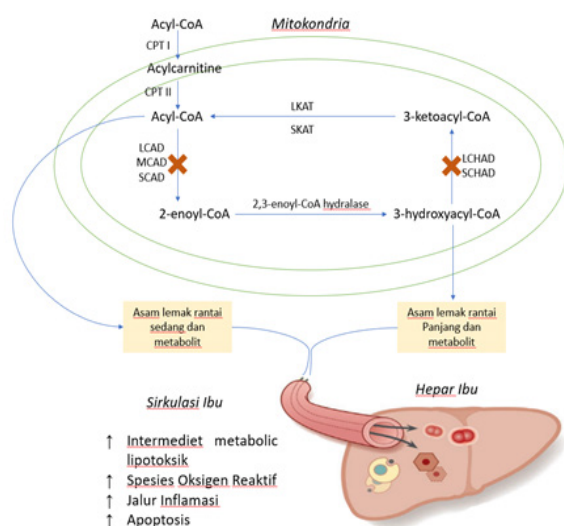
III. Patogenesis

Penyebab pastinya belum diketahui, tetapi diperkirakan terdapat hubungan antara AFLP

dengan defisiensi rantai panjang 3-hidroksiasil *CoA dehidrogenase* (LCHAD) pada ibu.^{1,13}

Defisiensi rantai panjang 3-hidroksiasil *CoA dehidrogenase* (LCHAD) pada Ibu LCHAD merupakan suatu enzim yang terlibat dalam oksidasi beta mitokondria asam lemak. Diperkirakan pada ibu dengan defisiensi enzim ini, metabolit asam lemak dari janin dan plasenta dapat menambah dan memberatkan jalur oksidasi mitokondria ibu. Metabolit-metabolit yang bersifat hepatotoksik dan akumulasinya diperkirakan sebagai suatu mekanisme penyebab terjadinya AFLP. Beberapa bukti menunjukkan hubungan antara AFLP dan preeklampsia. Pada preeklampsia dengan sindrom HELLP dapat terjadi keterlibatan hati. Preeklampsia sering terlihat bersamaan pada pasien dengan AFLP. Biopsi hati pada wanita preeklampsia dengan atau tanpa disfungsi hati keduanya memperlihatkan infiltrasi lemak mikrovaskuler. Hal ini memperlihatkan bahwa AFLP mungkin akan ditemukan pada gambaran patologis preeklampsia, sindrom HELLP dan AFLP.^{8,14}

penggunaan deposit lemak. Kecenderungan genetik merupakan salah satu faktor predisposisi terhadap AFLP yaitu adanya suatu defek kongenital autosomal resesif dalam penggunaan deposit lemak. Dalam suatu laporan awal seorang wanita dengan kehamilan berturut-turut dengan komplikasi AFLP, fungsi hati ibu membaik secara cepat setelah melahirkan pada kedua kehamilan tersebut. Namun kedua bayi tersebut meninggal usia 6 bulan dengan infiltrasi lemak pada beberapa organ. Para penulis menduga suatu kelainan yang diturunkan pada oksidasi asam lemak, yang mana menjadi pencetus ibu mengalami AFLP. Laporan selanjutnya menkonfirmasi kelainan oksidasi asam lemak pada fetus terkait dengan AFLP pada ibu. Teori lain menyebutkan bahwa kelainan oksidasi asam lemak fetus juga dikaitkan dengan pathogenesis AFLP. Suatu penelitian yang membandingkan 50 anak dengan kelainan oksidasi asam lemak terhadap kelompok kontrol sebanyak 1250 anak (tanpa kelainan ini) melaporkan bahwa risiko penyakit hati maternal seperti AFLP meningkat 20 kali diantara ibu hamil dengan anak yang menderita kelainan oksidasi asam lemak.



Gambar 1. Patofisiologi AFLP¹⁴

Kelainan oksidasi asam lemak pada fetus AFLP disebut hepatopati mitokondria. Perubahan ultrastruktur mitokondria telah dibuktikan pada AFLP. Gangguan fungsi mitokondria di hati dapat menyebabkan defisiensi energi di hati. Salah satu faktor predisposisi AFLP adalah adanya kelainan kongenital autosomal resesif dalam

Dengan demikian, AFLP merupakan sebuah contoh hepatopati mitokondria maternal yang dikaitkan dengan kelainan oksidasi asam lemak fetus. Kelainan oksidasi asam lemak pada fetus merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal resesif. Baik ibu hamil dan suaminya hanya dapat mengalami kelainan oksidasi asam lemak heterozigot. Namun jika fetus mengidap suatu kelainan campuran heterozigot atau homozigot pada kelainan ini, ibu nya memiliki risiko terjadi AFLP selama kehamilan itu. Di sisi lain, jika fetus heterozigot biasa atau tipe *wild*, ibunya tidak akan mengalami disfungsi hati selama kehamilan. Kelainan oksidasi asam lemak fetus dikaitkan dengan AFLP dan kelainan hati lain pada ibu termasuk defek pada rantai panjang 3-hidroksiasil-*CoA dehidrogenase* (LCHAD), rantai sedang 3-hidroksiasil-*CoA dehidrogenase*, rantai pendek 3-hidroksiasil-*CoA dehidrogenase* (SCHAD), dan carnitine palmitoiltransferase. Defisiensi LCHAD merupakan kelainan oksidasi asam lemak terbanyak yang dilaporkan yang berkaitan dengan AFLP. Peningkatan kadar

hidroksil carnitine pada pasien AFLP dapat mengesankan suatu kekurangan LCHAD atau protein trifungsional mitokondria. Namun, kehamilan-kehamilan tanpa adanya bukti kelainan oksidasi asam lemak pada ibu dan bayi juga dilaporkan mengalami komplikasi AFLP. Pusat penelitian AFLP mencatat bahwa prevalensi mutasi LCHAD yang terbanyak, G1528C, tidak ditemukan pada beberapa wanita. Oleh karena itu, walaupun kelainan oksidasi asam lemak mungkin sebagai penyebab pada beberapa ibu hamil dengan AFLP, saat ini tidak cukup bukti untuk memulai skrining rutin untuk kelainan oksidasi asam lemak pada semua bayi pada ibu dengan AFLP.⁸

Teori Beruang yang Berhibernasi

Pemahaman kami saat ini, analogi yang bagus untuk menggambarkan patogenesis AFLP adalah teori beruang yang sedang hibernasi, ahibernating bear. Seekor beruang dewasa melakukan hibernasi selama sekitar 3 bulan dalam setahun, selama periode ini beruang menggunakan sekitar 4000 kkal dalam sehari. Selama hibernasi, beruang tidak makan dan hidup dari simpanan lemak endogen. Jika suatu hipotesis beruang mempunyai suatu kelainan dalam metabolisme lemak atau penggunaan simpanan lemak untuk kebutuhan energi, diperkirakan akan sakit selama hibernasi karena penurunan energi sistemik. Hal ini dapat terjadi karena kecenderungan genetik maupun karena penyebab yang didapat. Pada populasi non obstetrik yang bergizi baik, sumber utama energi setelah setiap makan adalah glukosa. Sebaliknya, pada akhir kehamilan, lemak digunakan sebagai sumber energi maternal, sementara itu glukosa dan asam amino disalurkan ke janin. Wanita hamil berbagi karbohidrat (sumber energi utama sebelum hamil) dengan janin selama kehamilan. Ketergantungan kepada lemak sebagai sumber energi utama pada ibu hamil meningkat pada akhir kehamilan. Dengan demikian, penggunaan analogi “beruang yang sedang berhibernasi” seperti yang dijelaskan diatas, menjelaskan kondisi pada akhir kehamilan yang menunjang terhadap manifestasi klinis AFLP diantara wanita hamil yang memiliki kelainan oksidasi asam lemak.

Patogenesis Plasenta

Perbaikan postpartum yang dramatis pada fungsi hati maternal menimbulkan pertanyaan terkait dengan keterlibatan plasenta pada patogenesis AFLP. Plasenta memiliki kesamaan komposisi genetik dengan fetus. Enzim LCHAD dan SCHAD juga aktif pada plasenta manusia. Aktifitas dari enzim ini berkorelasi terbalik dengan usia gestasi maternal pada trimester kedua dan ketiga kehamilan. Pada tikus percobaan steatosis mikrovesikuler hati yang dicetuskan oleh valproat, menunjukkan defek mitokondria oksidasi asam lemak dan peningkatan oksidasi peroksisom dan mikrosomal di hati. Baik pada plasenta dan serum ibu dengan AFLP menunjukkan stres oksidan dan nitrosatif (pada mitokondria plasenta dan peroksisom serta pada serum ibu) dibandingkan kelompok kontrol. Fungsi mitokondria terpengaruh pada plasenta ibu dengan AFLP. Peningkatan kadar asam arakhidonat terlihat pada plasenta dan serum ibu dengan AFLP. Kadar asam arakhidonat yang tinggi telah terbukti menyebabkan stres oksidatif dan apoptosis pada mitokondria dan deposit lemak pada pertumbuhan hepatosit.¹⁰

IV. Faktor Predisposisi

Steatosis mikrovesikuler hati difus merupakan penyebab gagal hati yang jarang. Sindrom Reye, dicetuskan oleh konsumsi aspirin, merupakan suatu contoh steatosis mikrovaskuler dan ensefalopati yang dikaitkan dengan kelainan oksidasi asam lemak. Pada anak-anak dan remaja, pencegahan penggunaan aspirin telah direkomendasikan untuk mencegah terjadinya sindrom Reye pada individu yang memiliki kecenderungan. Namun, aspirin sering diberikan untuk mencegah komplikasi yang berkaitan dengan preeklampsia selama kehamilan. Dihipotesiskan bahwa obat *anti-inflamasi non steroid* (OAINS), termasuk aspirin, dapat menghambat enzim LCHAD dan oksidasi asam lemak selama kehamilan, yang mempredisposisi AFLP. Meskipun hubungan antara terapi aspirin dan terjadinya AFLP telah dilaporkan pada kehamilan, ini jarang dan mungkin suatu hubungan yang kebetulan daripada sebagai suatu penyebab.¹⁰

V. Gejala Klinis

Gejala prodromal maternal pada AFLP sering tidak jelas, seperti rasa tidak enak, anoreksia, dan kelelahan selama beberapa hari hingga beberapa minggu. Gejala-gejala ini berlanjut hingga mual, muntah, nyeri perut, ikterik, nyeri kepala, polidipsi, pruritus, edema, asites, ensefalopati, dan gangguan pendarahan.¹⁴ Gejala khas AFLP yaitu seorang wanita hamil sehat pada trimester tiga kehamilan dengan keadaan umum perasaan tidak enak dan muntah-muntah dalam 4 jam terakhir. Namun, beberapa dapat datang dengan tanda dan gejala yang tumpang tindih dengan preeklampsia (hipertensi, edema kaki, proteinuria) disertai dengan gangguan fungsi hati atau hemolisis, peningkatan enzim hati, dan platelet yang rendah (*HELLP Syndrome*). Tes fungsi hati dapat menunjukkan peningkatan AST dan ALT ringan hingga sedang. Koagulopati (pemanjangan waktu protombin) terlihat pada hampir semua pasien. Hipoglikemia dan ensefalopati lebih jarang ditemukan, yang merupakan gejala lambat dari gagal hati berat.¹⁰

VI. Diagnosis dan Diagnosis Banding

Pada wanita hamil yang dicurigai AFLP, penting untuk segera menyingkirkan penyebab potensial lain gangguan hati. Wanita dengan gagal hati akut pada kehamilan trimester dua dan tiga harus dicurigai menderita AFLP. Diagnosis AFLP yang cepat dan terminasi kehamilan segera dapat memperbaiki kelangsungan hidup ibu.¹⁰ Pada fase awal mungkin sulit untuk membedakan AFLP dari preeklampsia berat (PEB) dan/atau sindrom HELLP. Dicurigai AFLP jika preeklampsia disertai dengan hipoglikemia, hipofibrinogenemia, tes fungsi hati abnormal dengan hiperbilirubinemia, serta pemanjangan *partial thromboplastin time* (PTT) tanpa adanya *abruptio plasenta*.^{3,15}

AFLP biasanya muncul pada trimester ketiga dengan gejala yang tidak spesifik seperti rasa tidak enak, mual, muntah, sakit kepala, nyeri epigastrium dan ikterus. Gejala umum AFLP termasuk adanya bukti disfungsi hati berat yang berkembang cepat, DIC, hipoglikemia dan ensefalopati hepatikum. Gagal hati fulminan

dengan insufisiensi ginjal dan sepsis dapat berkembang dengan cepat. Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan peningkatan kadar bilirubin, penurunan kadar kolesterol, trigliserida dan fibrinogen, penurunan kadar antitrombin, dan leukositosis.³

AFLP merupakan diagnosis klinis yang dibuat berdasarkan kriteria SWANSEA. Diagnosis pasti dilakukan dengan biopsi hati yang menunjukkan hepatosit pucat, bengkak, dan lobulus lemak intrahepatik. Namun, biopsi hati jarang dilakukan karena risiko yang terkait dengan prosedur.¹³ Kriteria klinis Swansea untuk mendiagnosis AFLP terdiri dari 14 kriteria termasuk gejala-gejala, parameter laboratorium, pemeriksaan radiologi, dan biopsi hati. Namun, kebanyakan wanita hamil dengan AFLP mengalami koagulopati dan trombositopenia (sering berat), sehingga berisiko untuk biopsi hati. Sebagai tambahan, waktu yang diperlukan untuk mengatur, mengerjakan dan menilai hasil biopsi hati akan menunda tatalaksana awal pada pasien dengan penyakit kritis ini. Dengan demikian, walaupun biopsi hati merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis AFLP, hal tersebut tidak selalu dibenarkan atau diperlukan dalam keadaan antepartum. Para penulis dalam bagian ini telah meneliti keakuratan kriteria klinis Swansea untuk memprediksi steatosis mikrovesikuler hati difus pada wanita hamil yang dicurigai AFLP yang menjalani biopsi hati (*post partum* dan *post mortem*). Karena adanya koagulopati yang menyertai, kebanyakan biopsi hati dilakukan melalui transjuguler. Di antara 24 wanita hamil dengan kecurigaan AFLP, nilai prediksi negatif untuk menyingkirkan adanya steatosis hati mikrovesikuler difus/perivenular adalah 100% menggunakan kriteria klinis Swansea. Dengan demikian, kriteria klinis ini sesuai untuk mendiagnosis AFLP pada wanita hamil. Berdasarkan data-data ini, kriteria sederhana untuk mendiagnosis AFLP adalah: (1) pada kondisi akhir kehamilan (trimester 3 atau 2 akhir); (2) gagal hati akut, ikterik dengan koagulopati, dengan atau tanpa hipoglikemia, dengan atau tanpa ensefalopati; (3) tidak ada penyebab lain gagal hati. Jika kriteria-kriteria ini ditemukan, harus dipertimbangkan kecurigaan

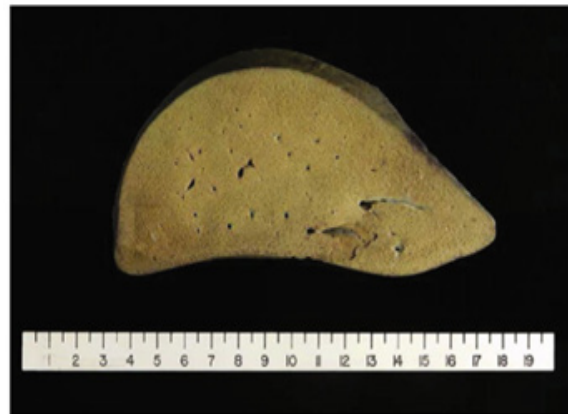
terhadap AFLP dan berisiko terjadi perburukan dengan cepat. Tatalaksana yang sesuai harus segera dimulai, lebih baik di ruang intensif atau *high care*.¹⁰

Tabel 1. Kriteria Swansea untuk mendiagnosis AFLP. Enam atau lebih dari kriteria berikut tanpa adanya penyebab lain.⁶

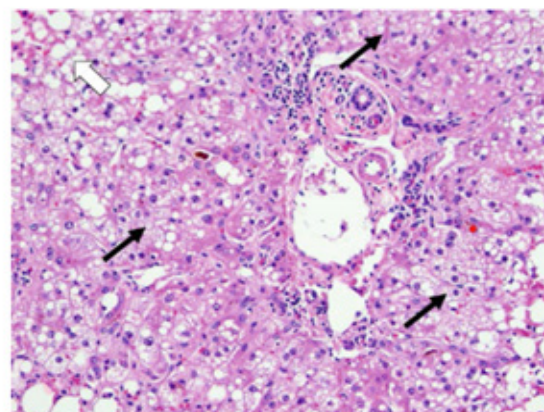
Gejala	Muntah
	Nyeri perut
	Polidipsi/poliuria
	Ensefalopati
	Leukositosis
	Peningkatan enzim transaminase
Laboratorium	Peningkatan ammonia
	Peningkatan bilirubin
	Peningkatan asam urat
	Hipoglikemia
	Koagulopati
	Gangguan ginjal
Radiologi	Asites atau bright liver pada ultrasonografi
Patologi	Steatosis mikrovesikuler pada biopsi hati

Secara histologi, AFLP dapat dibedakan dari preeklampsia karena pada AFLP terdapat infiltrasi lemak mikrovesikuler hepatosit yang bengkak, sedangkan pada preeklampsia ditemukan fibrin sinusoid hepatosit. Diagnosis pasti membutuhkan biopsi hati dengan bercak-bercak khusus untuk lemak namun tidak selalu layak secara klinis karena koagulopati. Temuan laboratorium membantu dalam membedakan kelainan tersebut, dengan peningkatan enzim transaminase lebih ringan dibandingkan pada preeklampsia atau hepatitis, dan terjadi hipoglikemia. Peran CT dan MRI tidak memiliki data yang cukup kuat. Dikatakan bahwa AFLP dapat masuk ke dalam kelompok penyakit lemak mikrovesikuler seperti sindrom Reye dan kelainan kongenital siklus urea. Namun, steatosis juga terlihat setelah penyakit keracunan lain dan infeksi hati. Dan dengan demikian penyebab AFLP masih belum jelas. Diperkirakan memang ada pada beberapa kasus AFLP ditemukan defisiensi betaoksidasi

asam lemak.² Suatu laporan kasus seorang wanita hamil trimester kedua dengan IUFD *post dilatasi kuretase* yang mengalami keluhan nyeri perut kanan atas progresif dan muntah-muntah, mengalami perburukan yang sangat cepat. Pasien mengalami gagal hati akut dan dilakukan transplantasi hati namun tidak berhasil, karena prosedur yang sangat rumit akibat perdarahan hebat. Dari pemeriksaan hati pasien tersebut didapatkan warna kuning pucat yang menandakan steatosis (gambar.2). Dari gambaran histologi didapatkan steatosis mikrovesikuler yang banyak begitu juga dengan steatosis makrovesikuler (gambar 3).⁶



Gambar 2. Hati yang mengalami steatosis berwarna kuning pucat⁶



Gambar 3. Gambaran histologi; steatosis mikrovesikuler (panah hitam) dan steatosis makrovesikuler (panah putih)⁶

Diagnosis Banding

Sekali ada kecurigaan terhadap AFLP, sangat penting untuk menyingkirkan diagnosis banding,

untuk mempertimbangkan kelainan hati lain yang berkaitan dengan kehamilan (Sindrom HELLP dan gangguan fungsi hati pada preeklampsia) atau penyakit lain yang menyebabkan gagal hati akut yang tidak berkaitan dengan kehamilan (seperti hepatitis viral akut atau hepatitis yang dicetuskan obat-obatan). Karena penyebab infeksi gagal hati akut yang dapat menyerupai AFLP bervariasi (seperti malaria, dengue, hepatitis virus), pemeriksaan diagnostik harus bersifat individual dengan pertimbangan epidemiologi area tertentu. Pemeriksaan apusan darah tepi untuk parasit malaria dan serologi untuk hepatitis A, B dan E akut merupakan pemeriksaan yang harus dipertimbangkan dalam mendiagnosis penyakit hati yang tidak berhubungan dengan kehamilan. Sindrom HELLP (adanya hemolisis yang meningkatkan laktat dehidrogenase, peningkatan aminotransferase aspartat, dan trombositopenia) dan preeklampsia (hipertensi, dan proteinuria setelah kehamilan 20 minggu) juga merupakan diagnosis 1 banding. Walaupun dalam teori kondisi-kondisi ini dapat didiagnosis dengan mudah jika gejala dan tanda dikenali, pasien AFLP sering juga dikira menderita sindrom HELLP atau kelainan hati pada preeklampsia. Sehingga sulit untuk membedakan antara kelainan-kelainan ini pada kondisi emergensi.¹⁰

Pada tabel 2 dapat dilihat beberapa kondisi klinis gagal hati akut pada kehamilan.² HELLP dapat menyerupai dua kondisi medis spesifik lain yaitu AFLP dan thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS). Ketiga kondisi klinis ini dapat dibedakan dengan temuan laboratorium.¹ Adanya hipoglikemia dan hiperbilirubinemia pada peningkatan ekstrim kadar enzim hati merupakan karakteristik AFLP dan dapat digunakan untuk membedakan AFLP dari kelainan hati lainnya pada kehamilan seperti sindrom HELLP, kolestasis pada kehamilan, dan hiperemesis gravidarum.³

VII. Manajemen

Penatalaksanaan pada AFLP adalah suportif dan mirip dengan tatalaksana gagal hati karena penyebab lainnya. Melahirkan segera sangat penting untuk mencegah perburukan maternal

lebih lanjut dan kematian *intrauterine*.¹¹ Seratus persen pasien dengan AFLP yang dilakukan terminasi kehamilan 1 minggu sejak gejala muncul dapat bertahan hidup, sementara 30% akan meninggal jika terminasi 2 minggu setelah *onset*.⁹ AFLP biasanya terjadi pada trimester 3 akhir rata-rata pada usia kehamilan 36 minggu dan segera setelah melahirkan. Namun demikian, beberapa kasus teridentifikasi pada trimester kedua, tetapi tidak pernah dilaporkan pada trimester pertama. Dari suatu tinjauan literatur, dilaporkan beberapa kasus AFLP pada trimester kedua. Semua kasus dilakukan terminasi kehamilan setelah terdiagnosis AFLP, kecuali satu kasus yang dilaporkan tahun 2011 yakni primigravida 23 minggu yang memilih untuk terapi konservatif dan memperlihatkan klinis dan laboratorium yang stabil. Diagnosis AFLP terkonfirmasi dengan biopsi hati. Diluar dugaan, pasien tersebut mencapai usia kehamilan 36 minggu dan melahirkan anak yang sehat tanpa komplikasi. Satu minggu setelah persalinan, semua pemeriksaan laboratorium menjadi normal.⁹ Suatu studi literatur dilakukan oleh sekelompok peneliti di Lebanon untuk menganalisis 10 laporan kasus kejadian AFLP pada ibu hamil dengan usia kehamilan <28 minggu, dengan rata-rata usia ibu hamil 29 tahun dan 37,5% dari kelompok tersebut adalah primigravida. Gejala yang paling dominan ditemukan secara berurutan adalah; mual dan muntah (90%), ikterus (90%), rasa tidak nyaman dan kelelahan (70%), nyeri perut (60%), perubahan kemampuan sensorik (50%), demam (20%), dan hipertensi (10%). Sebagian besar temuan kasus menjalani biopsi hepar. Dari hasil pemeriksaan penunjang, temuan yang paling sering muncul adalah peningkatan enzim hepar, pemanjangan nilai PT dan PTT, dan peningkatan nilai INR. Sedangkan pemeriksaan penunjang lain yang dapat ditemukan adalah peningkatan bilirubin serum (90%), peningkatan asam urat dan kreatinin (70%), hipoglikemia dan lekositosis (60%), penurunan fibrinogen dan ditemukannya ammonia (40%), trombositopenia (30%), penurunan produk fibrin terbagi dan penurunan enzim amilase/lipase (30%). AFLP yang ditemukan pada usia kehamilan dalam rentang trimester kedua (bulan ke-5 dan ke-6) menunjukkan komplikasi pasti seperti

Tabel 2. Temuan klinis dan laboratorium kelainan hati selama kehamilan¹⁶

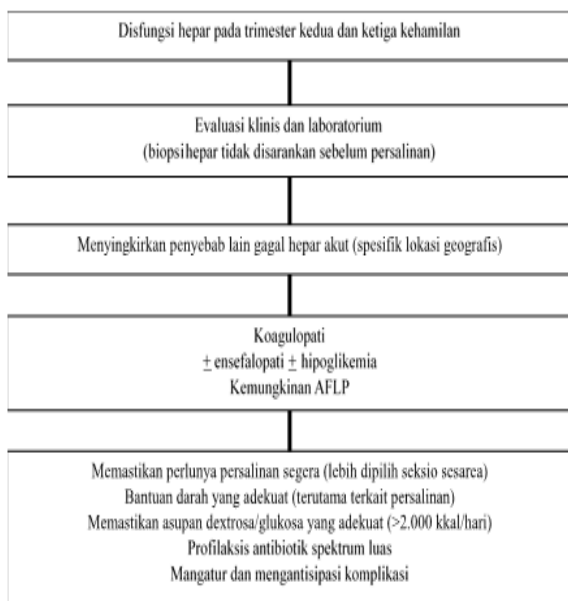
	Hiperemesis Gravidarum	Cholestasis Intrahepatik pada Kehamilan	Preeklampsia/ Eklampsia	HELLP Syndrome	AFLP
Waktu persalinan	Trimester pertama	Trimeter kedua/ ketiga	Setelah 20 minggu	Trimester ketiga	Trimester ketiga
Temuan klinis utama	Mual dan muntah hebat, dehidrasi, penurunan BB	Pruritus, jaundice	Nyeri perut, hipertensi, proteinuria, sakit kepala	Nyeri perut, muntah, hipertensi, proteinuria, nyeri kepala	Nyeri perut, muntah, jaundice, ensefalopati
AST/ALT	1-5 x ULN	1-8 x ULN	2-10 x ULN	2-30 x ULN	5-15 x ULN
Bilirubin	Normal	1-6 x ULN	Normal	1.5-6 x ULN	6-8 x ULN
Asam empedu	Normal	>10 mmol/L	Normal	Normal	Normal
Platelet	Normal	Normal	Normal – ↓	↓-↓↓	↓
Hemolisis	Tidak	Tidak	Tidak	+	+
LDH	Normal	Normal	Normal - ↑	↑	↑
Fibrinogen	Normal	Normal	Normal	Normal	↓↓
Hipoglikemia	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	+
Asam urat	Normal	Normal	↑	↑	↑
Kreatinin	↑	Normal	Normal-↑	Normal-↑	↑-↑↑
Kunci tatalaksana	Supportif, rehidrasi, antiemetic	UDCA, persalinan pada UK 37 minggu	Kontrol tekanan darah, persalinan setelah UK 34 minggu	Persalinan, transfuse platelet, kontrol tekanan darah	Persalinan, perawatan intensif
Diagnosis banding	Hepatitis, kolesistitis, ulkus peptikum, gastroenteritis, pankreatitis	Kolelitiasis, hepatitis viral, penyakit hepar autoimun	HUS, TTP, SLE eksaserbasi, syok sepsis	HUS, TTP, SLE eksaserbasi, syok sepsis	HUS, TTP, toksisitas parasetamol, hepatitis, SLE eksaserbasi
Komplikasi	Persalinan preterm, restriksi pertumbuhan fetus, ensefalopati Wernicke	Persalinan preterm, distress fetus, lahir mati	Hematom hepar, rupture, infark, edema pulmo, perdarahan otak, persalinan preterm, hambatan pertumbuhan janin	Hematom hepar, rupture, infark, edema pulmo, perdarahan otak, DIC, persalinan preterm, hambatan pertumbuhan janin	Gagal hepar akut, DIC, perdarahan postpartum, gagal ginjal akut, perdarahan gastrointestinal

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DIC, disseminated intravascular coagulation; HELLP, hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet; HUS, hemolytic uremic syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; SLE, systemic lupus erythematosus; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal

koagulopati dan kelahiran preterm. Komplikasi lain yang juga ditemukan adalah transfusi (80%), cedera ginjal akut (70%), perawatan di ruang intensif dan DIC (60%), ensefalopati hepatikum (40%), pankreatitis akut dan gagal ginjal akut (30%), perdarahan postpartum (30%), edema pulmo dan kegagalan multi organ (20%), serta sindrom HELLP, kebutuhan ventilasi buatan, dan kematian (10%). Empat puluh persen janin ditemukan meninggal di dalam kandungan, 10% bayi lahir mati, bayi lahir dengan BLSR sebanyak 20%, dan 30% bayi lahir hidup.⁹ Suatu analisis retrospektif oleh unit gagal hati *Kings College Hospital*, London, dilakukan pada 32 ibu yang meninggal dengan AFLP. Pada tiga kasus, penyebab utamanya adalah pendarahan masif. Sepsis terjadi sekitar 50% pasien yang merupakan penyebab lain morbiditas dan mortalitas.¹¹

Manajemen anestesi bergantung pada rencana jenis persalinan pada kasus tertentu dan persalinan urgensi. Idealnya, anestesi terlibat dalam manajemen pasien dari awal pasien masuk rumah sakit untuk optimalisasi kondisi ibu dan menghindari manajemen anestesi yang tidak terencana dengan baik pada seksio sesarea nantinya. Meskipun diagnosis AFLP sering tidak jelas saat awal, manajemen pada kasus-kasus ini

secara klinis tidak berbeda jauh dengan sindrom yang muncul pada akhir kehamilan dengan keterlibatan hati (preeklampsia berat, HELLP, dan hepatitis). Ibu hamil ini ditatalaksana secara optimal di rumah sakit dengan fasilitas perawatan tersier di ICU menggunakan pemantauan detak jantung janin kontinu, serta dengan fasilitasi melahirkan sesegera mungkin setelah terdiagnosis.² Pemilihan teknik anestesi regional untuk persalinan dan seksio sesarea sering menjadi perdebatan terkait dengan risiko cepatnya perburukan koagulopati dan berpotensi terjadinya hematoma spinal dan epidural.¹³ Anestesi regional merupakan pilihan yang disukai untuk melahirkan dengan metode apapun, namun dapat terhalang karena adanya permasalahan gangguan pembekuan darah. Jika akan melakukan anestesi regional, sangat penting untuk memperbaiki kekurangan koagulasi dan cairan sebelum pemasangan ataupun pelepasan kateter. Ada laporan-laporan keberhasilan pemberian anestesi epidural pada kasus-kasus ini, dan itu mungkin pilihan anestesi yang optimal untuk menjaga aliran darah hati pada ibu melahirkan dengan AFLP, sepanjang hipotensi dapat dicegah. Kondisi ibu masih tetap kritis hingga pasca operasi dan pada banyak kasus akan membutuhkan bantuan ventilasi lama.² Persalinan segera dan terapi suportif di ICU merupakan tatalaksana yang mendasar pada pasien AFLP.¹³ Pada penatalaksanaan setiap pasien wanita yang mengalami ikterik pada akhir kehamilan, AFLP dipertimbangkan sebagai penyakit yang mendasari.



Gambar 4. Algoritme tatalaksana untuk wanita dengan ikterik pada akhir kehamilan.¹⁷

Rekomendasi penatalaksanaannya termasuk langkah-langkah berikut:

- 1) Pertimbangkan AFLP sebagai diagnosis banding. Segera singkirkan diagnosis alternatif yang bergejala serupa, menggunakan diagnostik yang sesuai seperti yang dijelaskan di atas;
- 2) Memastikan ketersediaan tim multidisiplin, karena dibutuhkan lebih dari satu disiplin medis untuk menangani wanita hamil dengan AFLP. Beberapa dari wanita ini mungkin membutuhkan terapi intensif dan mungkin memerlukan rujukan ke unit khusus hati;
- 3) Tidak adanya gejala spesifik dan kurangnya indeks laboratorium membuat diagnosis dini AFLP sulit dilakukan,

dan kondisi ibu dapat lebih berat dari yang diperkirakan. Pasien-pasien ini berpotensi terjadi kegagalan organ multiple dengan atau tanpa sepsis yang mungkin memerlukan tatalaksana agresif termasuk ventilasi, dukungan hemodinamik, dan dialisis. Pasien-pasien ini perlu ke HCU atau ICU untuk monitoring ketat. Ibu mungkin masuk ke ICU untuk stabilisasi dan tatalaksana segera kelainan koagulasi sebelum terminasi kehamilan; 4) Segera mengakhiri kehamilan merupakan tatalaksana andalan saat ini. Sangat disarankan agar pasien menjalani persalinan sesegera mungkin. AFLP dapat memburuk dengan cepat (dalam hitungan jam), dan tidak ada laporan hingga saat ini pasien AFLP yang bertahan hidup tanpa persalinan; 5) Ibu hamil dengan AFLP membutuhkan tatalaksana yang tepat untuk berbagai komplikasi yang mungkin timbul akibat penyakit tersebut. Rekomendasi standar untuk penatalaksanaan komplikasi gagal hati akut (seperti manitol untuk edema otak) masih sama dan harus ditetapkan serta ada saat diperlukan; Setelah kelahiran, neonatus mungkin membutuhkan observasi dan penanganan di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) atau *High-dependency Care Unit* (HCU). Kami telah mengusulkan algoritme untuk pasien dengan dugaan AFLP (gambar 4)

Pertimbangan Persalinan

Bagian tatalaksana yang paling penting pada wanita hamil dengan AFLP adalah melahirkan bayinya. Tidak ada keunggulan seksio sesarea segera terhadap induksi persalinan dan persalinan pervaginam. Namun demikian, beberapa faktor seperti perkembangan janin terganggu dan insufisiensi plasenta, kondisi janin yang tidak baik dari monitoring detak jantung, maka membuat seksio sesarea dapat dipilih dibanding kelahiran pervaginam.¹

Tim medis mungkin khawatir dengan kemungkinan akan dilakukan seksio sesarea pada wanita hamil dengan AFLP dengan gagal hati akut dan koagulopati, oleh karena itu perlu tatalaksana dan keputusan yang cepat.¹⁸ Bila seksio sesarea dipilih sebagai metode persalinan, kondisi koagulopati dan trombositopenia harus dikoreksi sebelum seksio sesarea, bila memungkinkan.

Dan ahli anestesi harus siap untuk perdarahan masif. Selain itu, pertimbangkan insisi vertikal, cegah diseksi yang berkaiatan dengan teknik pfanensteil. Dapat dipertimbangkan penggunaan *drain intraperitoneal* atau drain penghisap tertutup. Jika akan melakukan persalinan pervaginam, maka disarankan tidak melakukan episiotomi pada kondisi koagulopati.^{1,3}

Karena AFLP ini penyakit yang ditandai dengan penghentian sementara mitokondra hati, pilihan persalinan pervaginam pada pasien dengan AFLP sama dengan memaksa seseorang yang sedang defisiensi energi sistemik akibat lari maraton dan akan memperberat kondisi defisiensi energi, sehingga terjadi perburukan lebih cepat.¹⁰ Suatu metaanalisis yang terdiri dari 78 penelitian kohort dan 2 kasus kontrol membandingkan luaran seksio sesarea dengan persalinan pervaginam pada wanita hamil dengan AFLP. Angka kematian ibu berkurang 44% pada seksio sesarea (*Relative Risk* [RR] 0,56 [0,41-0,76]) dibandingkan dengan persalinan pervaginam, begitu juga dengan angka kematian perinatal (RR, 0,52 [0,38-0,71]). Morbiditas ibu, termasuk komplikasi gagal hati (asites, ensefalopati dll), gagal ginjal, gagal organ multipel, infeksi, atau pendarahan, tidak berbeda bermakna pada yang menjalani seksio sesarea maupun persalinan pervaginam. Angka kematian neonatus tidak dipengaruhi oleh jenis persalinan dengan RR: 0,93.¹⁸

Persiapan seksio sesarea pada wanita hamil dengan AFLP hendaknya sejalan dengan transplantasi hati pada pasien dengan gagal hati akut, yang membutuhkan pendekatan multidisiplin dan komprehensif. Pemberian antibiotik setelah diagnosis, dilakukan kultur darah dan pemberian antibiotik spektrum luas intravena, khususnya yang mencakup untuk organisme gram negative, harus diberikan. Koreksi kelainan pembekuan darah, dan persiapan produk-produk darah harus dikoreksi sebelum persalinan. Mungkin akan sangat sulit untuk mencapai parameter koagulasi normal. *Fresh frozen plasma* dan *cryoprecipitate* dapat diberikan berdasarkan berat badan sembari persiapan untuk persalinan segera. Pemeriksaan parameter koagulasi tidak boleh menunda persalinan.¹⁰

Pertimbangan Neonatus

Bayi-bayi ini, walaupun lebih kecil kemungkinannya prematur dibanding kasus-kasus lain seperti hipertensi yang berkaitan dengan kehamilan, dilahirkan dari kondisi intrauterin yang tidak baik. Angka kematian fetus dilaporkan tinggi yakni sebesar 14 hingga 60%, tergantung pada kasus. Fasilitas perawatan tersier neonatus di ICU harus tersedia sebelum melahirkan, jika memungkinkan. Kemungkinan defisiensi metabolik genetik oksidasi asam lemak perlu diingat, dan diperlukan pemeriksaan yang sesuai, bersamaan dengan pengawasan di masa depan.²

Tatalaksana Perawatan Intensif

AFLP masih menjadi suatu penyakit yang serius dengan angka kematian tinggi yang berkaitan dengan komplikasi yang berat seperti DIC, gangguan fungsi ginjal, ensefalopati hepatikum, hipoglikemia, kegagalan multi organ dan lain-lain.¹⁹ Banyak dari komplikasi-komplikasi yang terjadi pada wanita hamil dengan AFLP yang memerlukan penanganan perawatan intensif dan monitoring. Berikut beberapa komplikasi yang sering terjadi.¹⁰

Komplikasi pendarahan

Koagulopati yang disebabkan oleh disfungsi hati dan DIC dapat menyebabkan pendarahan yang mengancam nyawa sebelum-, selama-, dan setelah- persalinan, pendarahan intrabdomen, dan pendarahan saluran cerna. Oleh karena itu koagulopati harus dipantau dengan pemeriksaan *prothrombin time (PT)*, *international normalized ratios (INR)*, *activated partial thromboplastin time (APTT)*, fibrinogen, dan *fibrinodegradation products*. Kelainan harus dikoreksi jika diperlukan. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, tromboelastografi dapat digunakan untuk panduan dalam memberikan produk darah. Serupa dengan keadaan peripartum, jika terjadi perdarahan, protokol transfusi masif perlu diaktifkan karena kemungkinan akan membutuhkan darah dan produk darah dalam jumlah yang besar. Pankreatitis hemoragik dapat terjadi karena koagulopati. Amilase dan lipase serum perlu dimonitor. Secara umum sulit untuk didiagnosis pada wanita yang mengalami gangguan sensorik.

Instabilitas hemodinamik-syok dapat disebabkan karena hipovolemia, pendarahan, kehilangan cairan intravaskuler yang berkaitan dengan hipoalbuminemia, depresi miokard sekunder karena asidosis metabolik, kelainan elektrolit (seperti hiperkalemia), atau sepsis. Penggunaan ultrasonografi dan ekokardiografi akan membantu dalam terapi cairan dan obat inotropik. Pemilihan cairan resusitasi harus berdasarkan masing-masing individu. Pemberian kristaloid yang berlebihan pada kondisi hipoalbuminemia dapat memperparah asites dan edema perifer dan dapat menimbulkan serta memperberat gagal nafas. Albumin dapat menjadi pilihan yang lebih baik untuk resusitasi cairan pada wanita-wanita hamil ini.¹⁰

Disseminated intravascular coagulation (DIC) dapat terjadi pada transfusi masif. Adanya disfungsi hati, pada pasien ini juga rentan terhadap toksisitas sitrat karena transfusi darah, yang menyebabkan atau memperberat asidosis metabolik, hipokalsemia, dan hipomagnesemia yang dapat menyebabkan depresi miokardium dan aritmia. Kadar laktat yang tinggi juga mengikat kalsium sehingga memperburuk hipokalsemia. Pemberian transfusi cepat dalam jumlah banyak dapat menyebabkan hipotermia dan koagulopati dilusional. Oleh karena itu memperbaiki hipotermia, asidosis metabolik, dan hipokalsemia merupakan landasan penting dalam tatalaksan koagulopati. Penggunaan penilaian global viskoelastik dari parameter pembekuan (seperti tromboelastografi) belum diteliti dengan baik pada pasien hamil dengan AFLP tetapi dapat memandu kebijakan transfusi intraoperatif. Penggunaan produk darah setelah melahirkan dibatasi untuk kasus dengan pendarahan aktif atau yang membutuhkan prosedur invasif tambahan. Faktor VIIa adalah prokoagulan universal yang diproduksi menggunakan teknologi rekombinan yang telah digunakan di berbagai kondisi klinis. Walaupun penggunaannya pada pendarahan postpartum saat ini di luar peruntukannya (*red: off-label*) disebabkan karena laporan-laporan meningkatnya risiko komplikasi tromboemboli, faktor VIIa masih digunakan di beberapa negara untuk mengatasi pendarahan obstetrik masif. Suatu penelitian menunjukkan penurunan yang

signifikan kebutuhan darah dan komponen darah di antara wanita postpartum dengan AFLP tanpa komplikasi tromboemboli, dengan dosis yang digunakan setengah dari dosis yang direkomendasikan (90mcg/kg) yaitu <45mcg/kgBB. Oleh karena itu, prokoagulasi kerja singkat ini dapat dipertimbangkan pada pasien AFLP dan semakin banyak digunakan untuk mengatasi pendarahan postpartum pada populasi ini.¹⁰

Gagal ginjal

AFLP dikaitkan dengan gagal ginjal akut mencapai hingga 60% kasus, terjadinya penurunan perfusi ginjal, atau nekrosis tubuler akut.¹⁵ Gagal ginjal sering terjadi pada AFLP dan dapat terjadi secara sekunder karena syok, sindrom hepatorenal, sepsis, hiperurisemia, dan sindrom kompartemen abdomen. Sindrom kompartemen abdomen disebabkan oleh asites sekunder karena hipoproteinemia dengan rendahnya tekanan onkotik plasma dan hipertensi porta. Parasintesis abdominal mungkin diperlukan untuk menurunkan tekanan intraabdomen. Terapi pengganti ginjal biasanya juga diperlukan. Namun terapi pengganti ginjal dapat dipersulit dengan adanya koagulopati. Sehingga keputusan untuk pemasangan akses harus bersifat individual. Terapi pengganti ginjal kontinu dapat memberikan profil hemodinamik dan keseimbangan cairan yang lebih baik. Terapi pengganti ginjal intermiten seperti *sustained low efficiency dialysis* (SLED) atau *extended daily dialysis* (EDD) dapat menjadi alternatif jika biaya menjadi suatu masalah.

Komplikasi Metabolik

Komplikasi metabolik yang terlihat pada AFLP berasal dari gagal hati dan dampak dari pengobatannya. Komplikasi metabolik termasuk asidosis metabolik, asidosis laktat, dan hipoglikemia. Asidosis metabolik mungkin memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*/RRT). Asidosis laktat mungkin tidak memberikan respons terhadap RRT dan biasanya menetap setelah disfungsi hati membaik. Suplementasi tiamin harus dipertimbangkan pada pasien. Hipoglikemia sering terjadi, memerlukan pemantauan ketat, dan suplementasi glukosa sesuai kebutuhan.

Ketidakseimbangan elektrolit dapat mengancam jiwa. Ketidakseimbangan elektrolit yang umum terjadi adalah hiperkalemia, hipokalsemia, dan hipomagnesemia. Penyebab hiperkalemia termasuk asidosis metabolik, gagal ginjal, dan transfusi darah multipel. Manajemen medis dengan agonis beta-2 dan infus insulin glukosa dapat dicoba, tetapi RRT mungkin tetap harus dilakukan. Kadar natrium juga perlu dipantau secara ketat karena dapat mempersulit ensefalopati. Ensefalopati adalah komplikasi metabolik umum dari setiap penyakit hati. Ensefalopati mungkin memerlukan perlindungan jalan napas dengan intubasi endotrakeal. Ventilasi mekanik harus digunakan untuk mengontrol tekanan intrakranial (melalui tekanan karbon dioksida arteri) dan mencegah hipoksemia. Edema serebral yang berhubungan dengan hiperamonemia harus ditangani dengan tindakan rutin. Karena amonia sangat mudah berdifusi dan pembersihannya tergantung pada aliran, CRRT aliran tinggi dan hemodialisis intermiten juga dapat digunakan untuk menurunkan kadar amonia dalam kasus yang ekstrim.¹⁰

Nutrisi

Pemberian nutrisi penting pada ibu-ibu yang terdampak. Pemberian makanan enteral harus mencakup protein dalam jumlah minimal (untuk mencegah peningkatan kadar amonia yang menyertainya). Jika nutrisi parenteral diperlukan, asam amino aromatik harus dihindari, dan asam amino rantai cabang harus disediakan untuk alasan yang sama.¹⁰

Infeksi dan Sepsis

Seperti jenis gagal hati lainnya, AFLP juga disertai dengan penekanan imunitas. Infeksi sekunder dapat terjadi, bahkan infeksi jamur dapat ditemukan. Wanita hamil dengan AFLP dapat berkembang menjadi sepsis dan syok septik. Mengingat predisposisi yang sudah ada untuk disfungsi multi-organ pada AFLP, diagnosis harus segera dilakukan, serta terapi antibiotik yang tepat harus segera dilakukan untuk mencegah kerusakan tambahan.

Ruptur Hati dan Transplantasi Hati

Ruptur hati dapat menjadi komplikasi fatal dari

AFLP dan telah dijelaskan dalam beberapa kasus. Terdapat sangat sedikit laporan tentang transplantasi hati pada AFLP. Oleh karena itu, daftar kriteria/indikasi spesifik untuk transplantasi hati terkait AFLP belum ditentukan. Wanita yang menjalani transplantasi hati biasanya mereka yang diagnosis serta menjalani pengobatan AFLP terlambat. Dalam keadaan darurat medis seperti ini, penundaan beberapa jam dapat menyebabkan memburuknya gagal hati ibu dan komplikasi yang menyertainya. Dalam laporan empat pasien AFLP yang menjalani transplantasi hati, kriteria *King's College* untuk transplantasi hati (digunakan untuk setiap pasien dengan gagal hati akut) dianggap tidak memadai untuk memprediksi kebutuhan transplantasi hati pada AFLP. Para penulis mencatat bahwa kombinasi hiperlaktatemia dan ensefalopati adalah prediktor yang lebih baik untuk kebutuhan transplantasi hati. Transplantasi hati tambahan dapat dipertimbangkan pada pasien AFLP.¹⁰

Penggantian plasma sebagai terapi suportif Secara teori Plasmapheresis dapat membuang ammonia, endotoksin, bilirubin, sitokin dari sirkulasi yang peran tersebut harusnya dilakukan oleh sel-sel hati. Selain itu, pemberian volume FFP dalam jumlah besar dapat membantu memperbaiki DIC dan membuang renin angiotensin dan faktor-faktor vasoaktif lainnya yang dapat memperbaiki fungsi ginjal. Semua keuntungan ini memperbaiki fungsi hati dan ginjal pada pasien AFLP. Sehingga, sangat penting mempertimbangkan tatalaksana ini khususnya pada kasus AFLP berat.²⁰

Pertukaran plasma pasca melahirkan pada wanita hamil dengan AFLP telah dijelaskan sebagai tambahan untuk pengobatan kegagalan multi-organ. Laporan kasus menunjukkan bahwa pertukaran plasma aman dan efektif pada wanita terdampak. Sebuah analisis retrospektif dari 22 pasien AFLP menunjukkan tingkat kelangsungan hidup 19% berbanding 83% pada 16 pasien AFLP dengan terapi medis standar dibandingkan 6 pasien AFLP dengan pertukaran plasma dan perfusi sebagai terapi tambahan. Para penulis menyarankan bahwa inisiasi awal pertukaran plasma dan perfusi memiliki peran dalam

menghentikan atau menghambat perkembangan AFLP. Karena AFLP jarang terjadi, uji coba terkontrol secara acak pada pertukaran plasma pada populasi ini tidak ada, dan sebagian besar rangkaian kasus agak kecil. Sulit untuk mendapatkan kesimpulan yang berarti dari literatur yang ada; karenanya, pertukaran plasma saat ini tetap menjadi pengobatan penyelamatan paling banyak dilakukan.¹⁰

Suatu laporan kasus melakukan pertukaran plasma pada hari kedua rawatan di ICU pada pasien post partum yang mengalami perburukan secara klinis dan biologis (penurunan kesadaran 10/15 dengan CT scan kepala normal, trombositopenia 15.000/mm³) dilakukan sebanyak 5 sesi, tiap sesi dilakukan penarikan 2 liter plasma diganti dengan 1,5 liter plasma. Setelah sesi kelima pasien menunjukkan perbaikan klinis dan biologis (pasien sadar, trombosit 98.000/m³ dan enzim hati normal).²¹ Laporan kasus lain melaporkan 3 kasus pasien dengan AFLP yang dilakukan terapi penggantian plasma. Kasus pertama dan kedua dilakukan penggantian plasma pada hari 8 dan 6 pasca persalinan karena penurunan kondisi masing-masing total 22 sesi dan 4 sesi. Sedangkan pada kasus ketiga langsung dilakukan penggantian plasma pada hari yang sama pasca melahirkan sebanyak 3 sesi, perbaikan yang signifikan terjadi setelah sesi pertama.²⁰ Bukti terkuat tentang penggunaan plasmapheresis pada pasien AFLP berasal dari sebuah penelitian retrospektif terhadap 290 pasien dengan AFLP yang dirawat di dua rumah sakit di Tiongkok antara bulan Januari 2012 hingga Mei 2022. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian plasmapheresis menurunkan tingkat mortalitas 60 hari hingga hampir 60% (OR 0,42, 95% CI 0,29 hingga 2,64, p = 0,04).²²

VIII. Simpulan

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) adalah kasus yang jarang ditemukan, namun merupakan kegawatdaruratan obstetri yang ditandai dengan akumulasi lemak mikrovesikuler pada hepatosit yang menyebabkan kelainan hati berat, dan sering terjadi pada akhir kehamilan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Belum diketahui

secara pasti penyebabnya. Namun, adanya defisiensi enzim rantai panjang LCHAD pada ibu diyakini menjadi penyebab AFLP. Komplikasi yang terjadi merupakan komplikasi lanjut dari gagal hati. Pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis, diagnosis dini dan melahirkan janin dini, serta manajemen intensif multi-disiplin suportif yang lebih baik telah menunjukkan penurunan terhadap kematian ibu akibat AFLP. Tatalaksana definitif AFLP adalah melahirkan janinnya, pertimbangan waktu dan metode persalinan tergantung dari masing-masing kasus. Teknik anestesi regional lebih disukai pada seksio sesarea, namun adanya koagulopati menjadikan anestesi umum sebagai pilihan pada AFLP.

Daftar Pustaka

1. Foley MR, Strong TH, Garite TJ, Strong JT. *Obstetric intensive care manual* (3rd Edition). [Internet]. New York, USA: McGraw-Hill Professional Publishing; 2010 [cited 2021 Jun 26]. Available from: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4658107>
2. Datta S, editor. *Anesthetic and obstetric management of high-risk pregnancy*. Third Edition. New York Berlin Heidelberg: Springer; 2004. 555.
3. Spence LD. Case Report: Anesthetic management of acute fatty liver of pregnancy in the postpartum period. :6.
4. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver disease and pregnancy. *American Journal of Gastroenterology*. 2016 Feb;111(2):176–94.
5. Chalifoux M, Blank H. Acute fatty liver of pregnancy and disseminated intravascular coagulation: A case report. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2020;10(1):42.
6. Afridi F, Feely M, Reddy R. Acute fatty liver disease of pregnancy in the second trimester. *Case Reports in Critical Care*. 2020 Jun 16;2020:1–5.
7. Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, et al. In: *Liver Disease*. Sixth. China: Elsevier; 2020.
8. Pian-Smith MCM, Leffert L, editors. *Obstetric anesthesia*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2007. 944 p. (Pocket clinician).
9. Ramadan MK, Khaza'al J, Cha'ar D, Bazzi Z, Bachnak R, Haibeh P. Second- trimester acute fatty liver disease of pregnancy: A brief review of the literature and a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Jan;47(1):34–43.
10. Eapen C, Goel A, Kandasamy S. Acute Fatty Liver of Pregnancy, Liver Failure, and Liver Transplantation. In: Einav S, Weiniger CF, Landau R, editors. *Principles and Practice of Maternal Critical Care* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-43477-9>
11. Gregory TL, Hughes S, Coleman MA, De Silva A. Acute fatty liver of pregnancy; three cases and discussion of analgesia and anaesthesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2007 Apr;16(2):175–9.
12. Zhou G, Zhang X, Ge S. Retrospective analysis of acute fatty liver of pregnancy: Twenty-eight cases and discussion of anesthesia. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;76(2):83–9.
13. Kaur H, Jain A, Kaur R, Maheshwari C. Acute fatty liver of pregnancy and it's anesthetic implications. *IJCR*. 2020 Oct 27;6(10):560–2.
14. Naoum EE. Acute Fatty Liver of Pregnancy. 2019;130:16.
15. Gandhi A, Malhotra N, Malhotra J, Gupta N, Bora NM, editors. *Principles of Critical Care in Obstetrics* [Internet]. New Delhi: Springer India; 2016 [cited 2021 Jun 26]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-81-322-2686-4>

16. Morrison MA, Chung Y, Heneghan MA. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Mar;9(1):e000624.
17. Goel A, Lye Ch'ng C, Eapen CE, Balasubramanian KA, Elias E. Acute fatty liver of pregnancy: better understanding of pathogenesis and earlier clinical recognition results in improved maternal outcomes. *EMJ Hepatol*. 2018 May 31;72–9.
18. Einav S, Weiniger CF, Landau R, editors. *Principles and Practice of Maternal Critical Care* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-43477-9>
19. Chang L, Wang M, Liu H, Meng Q, Yu H, Wu Y mei, et al. Pregnancy outcomes of patients with acute fatty liver of pregnancy: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Dec;20(1):282.
20. Seyyed Majidi MR, Vafaeimanesh J. Plasmapheresis in acute fatty liver of pregnancy: An effective treatment. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013:1–5.
21. Aabdi M, Mellagui Y, Ouachaou J, Ounci E, Bkiyar H, Housni B. Plasma exchange as treatment for acute fatty liver disease of pregnancy. *Clin Case Rep*. 2021 Mar;9(3):1594–7.
22. Li L, Huang D, Xu J, Li M, Zhao J, Shi Q, et al. The assessment in patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP) treated with plasma exchange: a cohort study of 298 patients. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Mar 13;23(1):171.