



Membedakan *Acute Fatty Liver of Pregnancy* dan *HELLP Syndrome*

Nicholas Marco AH Hutaeruk, * Wulan Ardhana Iswari, ** Tiarma Uli Pardede, *** Febriansyah Darus, ***
Bintari Puspitasari, *** Sanny Santana, *** Finekri Abidin, *** Judi J Endjun ***

*Residen Obstetri dan Ginekologi FKUI, **Dokter Umum Intern Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, ***Divisi Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom HELLP dan *Acute Fatty Liver of Pregnancy* (AFLP) merupakan komplikasi berat pada kehamilan. Kedua kondisi ini dapat mengancam jiwa, dan diagnosis dini merupakan langkah penting untuk mencegah mortalitas. Gejala sindrom HELLP dan AFLP sekilas nampak sama, namun etio-patogenesis serta penanganan keduanya berbeda. Meskipun AFLP jarang terjadi, hal ini terkait dengan kematian ibu dan bayi yang tinggi. Pembahasan kasus ini dimaksudkan sebagai pengingat akan diagnosis dini dan penanganan yang tepat untuk hasil yang lebih baik. Hal ini juga menjadi tantangan bagi dokter umum dan spesialis kebidanan di negara-negara berkembang, di mana kehamilan dengan komplikasi sering kurang tertangani.

Kata kunci: *Acute fatty liver of pregnancy*, autoimun, sindrom HELLP

ABSTRACT

HELLP syndrome and Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) are very serious complications in pregnancy. These conditions are life threatening and early diagnosis is the most important step to prevent mortality. HELLP syndrome and AFLP have similarities in symptoms and clinical appearance but different in etio-pathogenesis and treatment. Even though AFLP is rare, it is associated with high maternal and neonatal mortality. This case served as a reminder to an early diagnosis and precise treatment for a better outcome. This will be a challenge for general practitioners and obstetrician in developing countries, where pregnancy with complications often remain undersupervised. **Nicholas Marco AH Hutaeruk, Wulan Ardhana Iswari, Tiarma Uli Pardede, Febriansyah Darus, Bintari Puspitasari, Sanny Santana, Finekri Abidin, Judi J Endjun.** Differentiating between Acute Fatty Liver of Pregnancy and HELLP Syndrome

Keywords: Acute fatty liver of pregnancy, autoimmune, HELLP syndrome

PENDAHULUAN

Fatty liver ditandai dengan akumulasi lemak mikrovesikuler yang mendesak fungsi hepatosit normal. Secara makroskopik ditemukan hepar yang kecil, kenyal, kekuningan, dan berminyak. *Acute fatty liver of pregnancy* adalah kegawatan obstetri pada trimester ketiga atau pada periode postpartum awal dengan insidens sekitar 1 pada 7000 – 16000 persalinan; diketahui sebagai *acute fatty metamorphosis* atau *acute yellow atrophy*.⁴ AFLP adalah penyebab utama gagal hepar selama kehamilan. Kasus ini pertama kali dipublikasikan oleh Sheehan pada tahun 1934 dan pada 1940 diakui sebagai kegawatan obstetri dengan mortalitas maternal mencapai 85%.^{1,2}

Terminasi kehamilan segera setelah diagnosis

dapat memperbaiki hasil dari tatalaksana yang dilakukan, namun penanganan intrapartum dapat menjadi masalah jika terdapat komplikasi terkait kegagalan koagulasi. Tanda yang tersering adalah malaise, mual, muntah, dan nyeri epigastrium yang disusul dengan *jaundice*. Tes laboratorium umumnya menunjukkan kadar bilirubin yang tinggi, gangguan fungsi hati dan ginjal, koagulopati, dan hipoglikemia.^{5,6} Keadaan yang harus dihindari adalah anemia hemolitik, peningkatan enzim hati, dan penurunan hitung trombosit (sindrom HELLP).

AFLP dan HELLP dapat terjadi bersamaan, sehingga diagnosis menjadi rumit; gejala kegagalan hepar, seperti hipoglikemia dan ensefalopati hepatik, lebih mengarah pada diagnosis AFLP.^{2,4} Sindrom HELLP cenderung

terjadi pada pasien dengan riwayat hipertensi, sedangkan AFLP dapat terjadi meskipun hipertensi tidak ditemukan. Evaluasi diagnosis memperlihatkan bahwa memasukkan syarat aktivitas antitrombin kurang dari 65% dalam kriteria diagnostik AFLP dapat mempermudah diagnosis. Komplikasi tersering antara lain perdarahan dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC).^{1,3,4}

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan berusia 33 tahun, kehamilan ketiga, dirujuk ke Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto dengan penurunan kesadaran. Empat jam sebelumnya pasien melahirkan bayi laki-laki per vaginam tanpa komplikasi persalinan. Pada periode observasi post-partum, pasien nampak mengantuk dengan kontak tidak adekuat.



Tabel 1. Kondisi AFLP yang berkaitan erat dengan sindroma HELLP (Nelson-Piercy, 2010)

SYMPTOM	HELLP	AFLP
Epigastric Pain	+	+
Hypertensi	++	+
Proteinuria	++	+
Elevated Transaminases	+	++
Hypoglycaemia	+/-	++
Hyperuricaemia	+	++
DIC	+	++
Thrombocytopenia	++	+/-
Leucocytosis	+	+/+
USS/CT	Normal	Bright Liver / Ascites
Multiple Pregnancy		+
Primiparous	++	+
Male fetus	20%	70% (M:F = 3:1)

Tabel 2. Kriteria Swansea untuk diagnosis AFLP⁹

SWANSEA CRITERIA ⁽⁹⁾				
6 or more in the absence of another explanation				
Clinical (84%)		Vomiting (60%)		
		Abdominal Pain (56%)		
		Polydipsia/Polyuria (12%)		
		Encephalopathy (9%)		
Biochemical	Hepatic	Bilirubin (100%)		
		AST/ALT (100%)		
		Ammonia (50%)		
	Renal	Urate (88%)		
		Creatinine (58%)		
	Endocrine	Glucose (78%)		
	Haematological	Coagulopathy (98%)		PT
				APTT
(often with Plt count > 100x10 ¹²) (>50%)				
Radiological	Abdominal USS	Bright liver echo texture/Ascites (25%)		
Histological	Liver Biopsy	Microvesicular steatosis		

Pasien mengeluh mual, nyeri epigastrium, dan kontraksi sebelum tiba di rumah sakit. Pasien tidak memiliki riwayat hipertensi.

Pemeriksaan fisik menunjukkan tekanan darah 140/96 mmHg, nadi 122 kali per menit, suhu tubuh 38,2°C, dengan kesadaran somnolen. Tampak *jaundice* dan edema tungkai, kontraksi uterus baik, tanpa perdarahan vaginal. Hasil laboratorium dari surat rujukan menunjukkan leukosit 26.570/mm³, trombosit 104.000/mm³, serta peningkatan profil *biomarker* sebagai berikut: bilirubin total 12,27 g/dL, bilirubin direk 9,07 mg/dL, bilirubin indirek 3,20 mg/dL, AST 187 U/L, ALT 166 U/L, ureum 34,90 mg/dL, kreatinin 1,25 mg/dL, serta profil koagulasi memanjang: PT 34,80 s (kontrol – 15,1 s) dan aPTT 71,30 (kontrol - 26,30 s), GDS 33 mg/dL. *Marker* viral hepatitis dan HIV negatif, dan proteinuria +1, D-dimer 4200 mg/L, albumin 2,4 g/dL, dan laktat 33,3 mmol/L.

Diagnosis *acute fatty liver of pregnancy*

dengan komplikasi *disseminated intravascular coagulation* (DIC) ditegakkan berdasarkan pemanjangan profil koagulasi dengan diagnosis diferensial sindrom HELLP. Pasien dipindahkan ke ICU selama 9 hari dan mengalami perbaikan. Saturasi oksigen baik tanpa bantuan ventilasi mekanik, diuresis selama perawatan di ICU baik. Pemeriksaan ultrasonografi abdomen dengan hasil hepar, ginjal, serta organ abdomen lainnya normal. Ditemukan efusi pleura bilateral minimal yang ditangani dengan diuresis dan penanganan suportif. Pasien diberi *low-molecular weight heparin* (LMWH) dan 2 unit *packed red cell* (PRC), 5 unit *fresh-frozen plasma* (FFP), serta 10 unit *thrombocyte concentrate* (TC) selama 5 hari pertama penanganan ICU karena fluktuasi hasil laboratorium. Hasil hitung leukosit, trombosit, glukosa darah, AST, dan ALT mencapai normal pada hari ke-8 post-partum. Profil koagulasi mencapai nilai normal pada hari ke-10, pasien dipindahkan ke ruang rawat. Kondisi hemodinamik pasien di ruang rawat

stabil, tanpa tanda perdarahan per vaginam. Serum total bilirubin pasien perlahan menurun hingga 9,27 mg/dL, kadar bilirubin direk 3,07 mg/dL, bilirubin indirek 3,20 mg/dL, pasien terlihat ikterik. Pasien diberi *ursodeoxycholic acid* 2 x 250 mg PO dan *glycyrrhizin* 1 x 40 mg IV. Pasien pulang dari rumah sakit pada hari ke-17 dengan kondisi baik.

PEMBAHASAN

AFLP adalah suatu kondisi langka, terjadi pada 1 pada 7000 hingga 20000 persalinan. AFLP lebih sering terjadi pada kehamilan ganda dan pada populasi wanita malnutrisi.^{2,6}

Diperkirakan setengah pasien AFLP menunjukkan tanda-tanda preeklampsia dengan sindrom HELLP pada awal atau selama proses penyakit berlangsung.¹⁻⁴ Komplikasi ekstrahepatik yang mengancam jiwa dapat muncul. Pankreatitis biasanya muncul setelah disfungsi hepatik dan ginjal,^{1,2,7} namun pankreatitis berat jarang terjadi. Pada kasus ini, pasien mengidap AFLP dengan tanda-tanda preeklampsia dan komplikasi sindrom HELLP. Gagal ginjal akut merupakan komplikasi preeklampsia, ditangani suportif tanpa *renal replacement therapy*.

Fungsi hepar pada wanita dengan AFLP biasanya terganggu; kadar bilirubin, transaminase, serta hitung leukosit lebih tinggi dibanding kehamilan normal. Trombosit dapat turun bersamaan dengan penurunan substansial antitrombin.

Pasien AFLP berat juga dapat menunjukkan peningkatan serum amonia, pemanjangan PT, dan hipoglikemia yang dipicu oleh kegagalan hepar. Gagal ginjal akut dan hiperurisemia pun sering nampak.^{5,7,8} Pada kasus ini, kami menemukan seluruh kondisi yang disebutkan di atas. Hipoglikemia dapat diatasi bersamaan dengan penurunan kadar enzim hepar. Kondisi koagulopati dapat ditangani dengan LMWH dan transfusi FFP.

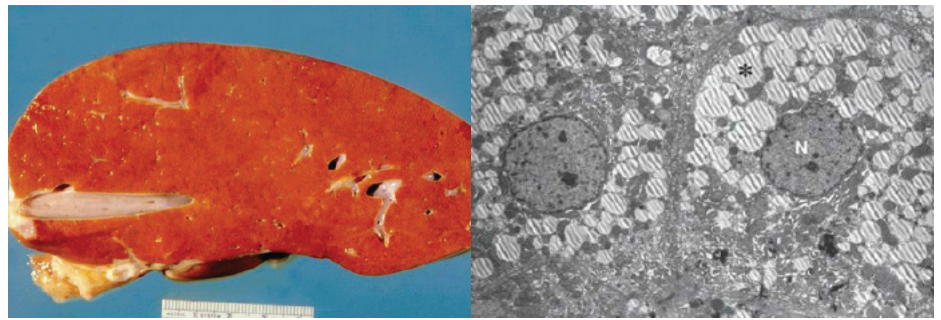
Diagnosis klinis AFLP biasanya ditegakkan berdasarkan definisi, presentasi, dan hasil laboratorium. Pencitraan hepar dapat menyingkirkan diagnosis lain, seperti infark hepatik dan hematoma. Berbagai penulis melaporkan penemuan steatosis pada ultrasonografi atau *CT scan*, namun tes-tes ini hanya berguna untuk analisis komparatif.^{10,11} Diagnosis AFLP hanya dapat dibuat melalui



biopsi hepar yang menunjukkan infiltrasi lemak mikrovessikuler dalam hepatosit (**Gambar**). Butiran lemak tersebar memusat mengelilingi nukleus, sehingga sitoplasma terlihat berbuih. Sel di sekitar traktus portal biasanya terlihat bersih. Pewarnaan khusus (*oil red*) harus digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis pada pasien tanpa vakuolasi yang jelas. Biopsi hepar harus hati-hati dilakukan selama kehamilan dan hanya dilakukan pada kasus yang diagnosis tidak dapat ditentukan.^{6,12,13}

Tidak terdapat penanganan spesifik untuk AFLP. Penanganan utama adalah persalinan, yang biasanya dilakukan secara darurat setelah stabilisasi ibu melalui pemberian glukosa dan perbaikan kelainan koagulasi. Kadar glukosa harus diobservasi hingga fungsi hepar kembali stabil. Hipoglikemia dapat ditangani dengan pemberian glukosa 10%, hipoglikemia berat biasanya memerlukan bolus glukosa 50% tambahan.¹¹⁻¹³ Fungsi hepar biasanya mulai membaik setelah persalinan; namun pada hari-hari pertama dapat terjadi perburukan fungsi hepar dan ginjal yang bersifat sementara, diikuti dengan perbaikan tetap.^{6,12,14}

Pada kasus yang lebih berat, terutama jika diagnosis terlambat, penyakit berlangsung lebih lama dan memerlukan perawatan



Gambar. Gambaran makroskopik dan mikroskopik *acute fatty liver of pregnancy*.²

intensif; mungkin diperlukan ventilasi mekanik, dialisis, nutrisi parenteral, ataupun pembedahan untuk mengatasi perdarahan selama seksio sesarea.

Kasus yang berat sekalipun dapat membaik tanpa sekuele penyakit hepar; meskipun demikian, dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas maternal yang signifikan. Beberapa pasien memerlukan transplantasi hepar, yang jarang diperlukan jika diagnosis dan terminasi kehamilan dapat dilakukan.^{1,2,12,13} Langkah-langkah untuk mencapai hasil baik adalah perawatan intensif dan penanganan obstetri yang adekuat. Resolusi gejala spontan biasanya terjadi setelah persalinan. Kematian ibu biasanya disebabkan oleh sepsis, perdarahan, aspirasi, gagal ginjal, pankreatitis, dan perdarahan gastrointestinal.^{1-3,12,13} Meskipun tingkat kematian ibu mencapai 75%, laporan tingkat kematian rerata 7% dengan

tingkat persalinan prematur 70% dan tingkat kematian perinatal kurang-lebih 15%; angka ini sebelumnya pernah mencapai 90%.^{2,6} Diagnosis awal diikuti persalinan segera telah meningkatkan angka kelangsungan hidup.^{2,6}

SIMPULAN

AFLP adalah suatu kegawatan obstetrik langka pada trimester ketiga kehamilan atau pada periode postpartum awal. Diagnosis cepat terkadang sulit ditegakkan karena gejala AFLP serupa dengan gangguan lain. Hal lain yang memperumit penegakan diagnosis AFLP adalah jika AFLP dan HELLP terjadi bersamaan. Diagnosis dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik menyeluruh, didukung hasil laboratorium dan pencitraan, sehingga biopsi hepar tidak perlu dilakukan. Langkah penting pada AFLP adalah diagnosis awal, perawatan intensif, dan penanganan obstetri yang memadai.

DAFTAR PUSTAKA

- Dekker RR, Schutte JM, Stekelenburg J, Zwart JJ, van Roosmalen J. Maternal mortality and severe maternal morbidity from acute fatty liver of pregnancy in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(1):27-31.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al (eds). *Williams obstetrics. Hepatic, biliary, and pancreatic disorder: Acute fatty liver of pregnancy.* 24th ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2014. p. 1086-8.
- Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7397.
- Dey M, Kumar R, Narula GK, Vadhera A. Acute fatty liver of pregnancy. *Med J Armed Forces India.* 2014;70(4):392-3.
- Wagley A, Ablett J. Acute fatty liver of pregnancy guideline (GL780). 2013.
- Shalimar, Acharya SK. Management in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5:104-15.
- Oliveira CV de. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. *World J Hepatol.* 2014;6(7):527.
- Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. *Hepatology.* 2011;55:965-7.
- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51(6):876-80.
- Ahmed KT. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7639.
- Châtel P, Ronot M, Roux O, Bedossa P, Vilgrain V, Bernuau J, et al. Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):127-9.
- Schutt VA, Minuk GY. Liver diseases unique to pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):771-92.
- Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: Clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):456.1-456.e7.
- Chen H, Yuan L, Tan J, Liu Y, Zhang J. Severe liver disease in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;101(3):277-80.
- Frise C, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 2015;43(11):636-8.