



## PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA SINDROM HELLP

Fakhri Wisu Amrulloh<sup>1\*</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

\*Email : fahriamrulloh.fa@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu. Sindrom HELLP berpotensi mengancam jiwa ibu. Saat ini pengobatan utama untuk sindrom HELLP adalah simptomatik. Kortikosteroid dapat digunakan untuk mengobati kondisi pasien dan meningkatkan pematangan paru janin. **Metode:** Metode penelitian yang digunakan adalah literature review, yaitu literatur yang dikumpulkan dari beragam sumber yang terkait dengan penggunaan kortikosteroid pada sindrom HELLP. **Hasil:** Gejala klinis sindrom HELLP yang khas adalah nyeri perut kuadran kanan atas, mual, dan muntah. Pada usia kehamilan kurang dari 27 minggu dipertimbangkan terapi konservatif. Kortikosteroid adalah agen terapeutik penting yang digunakan untuk mengobati gangguan alergi dan inflamasi atau untuk menekan sistem kekebalan yang tidak diinginkan. Molekul steroid berdifusi melintasi membran sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid, menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor sehingga menghambat faktor transkripsi yang mengontrol sintesis mediator proinflamasi. Efek penting lainnya adalah penghambatan fosfolipase A2, yang bertanggung jawab untuk produksi banyak mediator inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan luaran antarkelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Referensi lain mengatakan penggunaan kortikosteroid pada kehamilan prematur menunjukkan hasil yang bermanfaat. **Kesimpulan:** Penggunaan kortikosteroid pada sindrom HELLP kehamilan prematur menunjukkan adanya manfaat.

**Kata Kunci:** Kehamilan, Kortikosteroid, sindrom HELLP

### ABSTRACT

**Background:** Hypertension in pregnancy is one of the main causes of maternal morbidity and mortality. HELLP syndrome is potentially life-threatening to the mother. Currently the main treatment for HELLP syndrome is symptomatic. Corticosteroids can be used to treat the patient's condition and promote fetal lung maturation. **Methods:** The research method used is a literature review, namely literature collected from various sources related to the use of corticosteroids in the HELLP syndrome. **Results:** The typical clinical symptoms of HELLP syndrome were right upper quadrant abdominal pain, nausea, and vomiting. At less than 27 weeks of gestation, conservative therapy is considered. Corticosteroids are important therapeutic agents used to treat allergic and inflammatory disorders or to suppress unwanted immune systems. Steroid molecules diffuse across cell membranes and bind to glucocorticoid receptors, causing a conformational change in the receptor thereby inhibiting transcription factors that control the synthesis of proinflammatory mediators. Another important effect is the inhibition of phospholipase A2, which is responsible for the production of many inflammatory mediators. Several studies showed that there was no difference in outcome between the treatment group and the control group. Other references say the use of corticosteroids in preterm pregnancy has shown beneficial results. **Conclusion:** The use of corticosteroids in the HELLP syndrome of preterm pregnancy has been shown to be beneficial.

**Keyword:** Corticosteroid, HELLP syndrome, Pregnancy



## PENDAHULUAN

Gangguan hipertensi pada kehamilan mempersulit hingga 10% kehamilan dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia.<sup>(1)</sup> Sindrom HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzym, Low Platelet count*) adalah kondisi yang berpotensi mengancam jiwa yang bermanifestasi dalam konteks preeklamsia, yang menimbulkan masalah diagnostik dan manajemen yang menantang bagi dokter.<sup>(2)</sup> Tingkat kejadian sindrom HELLP adalah 0,17% sampai 0,85% selama persalinan dan tingkat kematian gravida dan janin/neonatus masing-masing mencapai 23,1% dan 56,9%.<sup>(3)</sup> Tidak ada tindakan perlindungan yang efektif untuk sindrom HELLP karena patogenesis yang tepat tidak diketahui. Saat ini, pengobatan utama untuk sindrom HELLP adalah pengobatan simptomatik. Perawatan ini termasuk spasmolisis teratur dan menurunkan tekanan darah, penggunaan glukokortikoid untuk mengobati kondisi pasien dan meningkatkan pematangan paru janin, penambahan produk darah yang tepat, perbaikan gangguan koagulasi, dan pemantauan ketat terhadap kondisi pasien. Selanjutnya, evaluasi kondisi janin di dalam rahim dan penghentian kehamilan tepat waktu dilakukan pada sindrom HELLP.<sup>(4)</sup> Di antara pilihan terapi tersebut, glukokortikoid memainkan peran penting dalam mengobati sindrom HELLP, tetapi pengobatan ini telah menjadi kontroversi dalam 20 tahun terakhir. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kortikosteroid dosis tinggi efektif untuk mengurangi prognosis ibu dan janin serta mempercepat pemulihan pascakelahiran.<sup>(5)</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kortikosteroid untuk terapi sindrom HELLP dalam kehamilan.

## METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah *literature review*, yaitu literatur yang dikumpulkan dari beragam sumber seperti buku, artikel ilmiah, dan jurnal yang terkait dengan penggunaan kortikosteroid pada sindrom HELLP.

## HASIL

### SINDROM HELLP

Sindrom HELLP terjadi pada sekitar 0,5 hingga 0,9% dari semua kehamilan dan pada 10 hingga 20% kasus dengan preeklamsia berat.<sup>(6,7)</sup> Pada sekitar 70% kasus, sindrom HELLP berkembang sebelum melahirkan dengan frekuensi puncak antara minggu kehamilan ke-27 dan ke-37; 10% terjadi sebelum minggu ke-27, dan 20% setelah minggu ke-37 kehamilan.<sup>(8)</sup> Usia rata-rata wanita hamil dengan sindrom HELLP biasanya lebih tinggi daripada wanita dengan preeklamsia. Kebanyakan wanita kulit putih dengan HELLP adalah multipara.<sup>(9)</sup> Pada periode post partum, sindrom HELLP biasanya berkembang dalam 48 jam pertama pada wanita yang memiliki proteinuria dan hipertensi sebelum melahirkan. Meskipun bervariasi, onset sindrom HELLP biasanya cepat.<sup>(10)</sup> Mayoritas wanita dengan sindrom HELLP memiliki hipertensi dan proteinuria, yang mungkin tidak ada pada 10-20% kasus. Kenaikan berat badan yang berlebihan dan edema umum mendahului sindrom pada lebih dari 50% kasus.

Gejala klinis yang khas adalah nyeri perut kuadran kanan atas atau epigastrium, mual dan muntah. Nyeri perut bagian atas mungkin berfluktuasi, seperti kolik. Banyak pasien melaporkan riwayat malaise beberapa hari sebelum presentasi. Hingga 30-60% wanita mengalami sakit kepala; sekitar 20% gejala visual. Namun, wanita dengan sindrom HELLP mungkin juga memiliki



gejala yang tidak spesifik atau tanda-tanda preeklamsia yang tidak kentara atau gejala seperti sindrom virus non-spesifik.<sup>(11)</sup> Gejala biasanya terus berkembang dan intensitasnya sering berubah secara spontan. Sindrom HELLP ditandai dengan eksaserbasi pada malam hari dan pemulihan pada siang hari.<sup>(12)</sup>

Wanita dengan sindrom HELLP parsial memiliki gejala yang lebih sedikit dan komplikasi yang berkembang lebih sedikit dibandingkan dengan sindrom HELLP lengkap. Namun, sindrom HELLP parsial atau tidak lengkap dapat berkembang menjadi bentuk gangguan yang lengkap. Pembalikan sebagian atau total dari sindrom juga kadang-kadang terjadi, meskipun jarang.<sup>(10)</sup>

Hemolisis, salah satu karakteristik utama kelainan ini, disebabkan oleh anemia hemolitik mikroangiopati. Fragmentasi sel darah merah yang disebabkan oleh lintasan berkecepatan tinggi melalui endotel yang rusak tampaknya mewakili luasnya keterlibatan pembuluh darah kecil dengan kerusakan intima, disfungsi endotel, dan deposisi fibrin. Adanya sel darah merah yang terfragmentasi (skizosit) atau berkontraksi dengan spikula (sel Burr) pada apusan darah tepi mencerminkan proses hemolitik dan sangat menunjukkan perkembangan *microangiopathic hemolytic anemia*.<sup>(13)</sup> Sel darah merah polikromatik juga terlihat pada apusan darah, dan peningkatan jumlah retikulosit mencerminkan pelepasan kompensasi sel darah merah yang belum matang ke dalam darah perifer. Penghancuran sel darah merah oleh hemolisis menyebabkan peningkatan kadar serum laktat dehidrogenase (LDH) dan penurunan konsentrasi hemoglobin. Hemoglobinemia atau hemoglobinuria secara makroskopik dapat dikenali pada sekitar 10% wanita. Hemoglobin yang dibebaskan diubah menjadi bilirubin tak

terkonjugasi di limpa atau mungkin terikat dalam plasma oleh haptoglobin. Kompleks hemoglobin-hap-toglobin dibersihkan dengan cepat oleh hati, menyebabkan tingkat haptoglobin rendah atau tidak terdeteksi dalam darah, bahkan dengan hemolisis sedang. Konsentrasi haptoglobin yang rendah (<1 g/L – <0,4 g/L) dapat digunakan untuk mendiagnosis hemolisis dan merupakan penanda pilihan hemolisis.<sup>(14)</sup> Dengan demikian, diagnosis hemolisis didukung oleh konsentrasi LDH yang tinggi dan adanya bilirubin tak terkonjugasi, tetapi konsentrasi haptoglobin yang rendah atau tidak terdeteksi merupakan indikator yang lebih spesifik.

Peningkatan enzim hati mungkin mencerminkan proses hemolitik serta keterlibatan hati. Hemolisis berkontribusi besar terhadap peningkatan kadar LDH, sedangkan kadar *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALAT) yang ditingkatkan sebagian besar disebabkan oleh cedera hati. Glutathione plasma S-transferase-a1 ( $\alpha$ -GST atau GST-a1) dapat memberikan indikator yang lebih sensitif untuk kerusakan hati akut daripada AST dan ALAT, dan memungkinkan pengenalan lebih awal. Namun, pengukuran GST tidak tersedia secara luas, dan belum menemukan tempatnya dalam prosedur diagnostik rutin.<sup>(15)</sup>

Trombositopenia (trombosit < 150 x 10<sup>9</sup> /L) pada kehamilan dapat disebabkan oleh trombositopenia gestasional (GT) (59%), purpura trombositopenik imun (ITP) (11%), preeklamsia (10%), dan HELLP sindrom (12%).<sup>(16)</sup> PLTs < 100 x 10<sup>9</sup> /L relatif jarang terjadi pada preeklamsia dan trombositopenia gestasional, sering terjadi pada ITP dan wajib pada sindrom HELLP. Penurunan jumlah trombosit pada sindrom HELLP disebabkan oleh peningkatan konsumsinya. Trombosit diaktifkan, dan melekat pada sel endotel vaskular yang



rusak, menghasilkan peningkatan turnover trombosit dengan umur yang lebih pendek.<sup>(13)</sup>

Saat ini, ada dua definisi utama untuk mendiagnosis sindrom HELLP. Dalam Sistem Klasifikasi Tennessee, Sibai telah mengusulkan kriteria ketat untuk sindrom

HELLP (Tabel 1).<sup>(11)</sup> Hemolisis intravaskular didiagnosis dengan apusan darah tepi yang abnormal, peningkatan bilirubin serum ( $\geq 20,5$  mol/L atau 1,2 mg/100 mL) dan peningkatan kadar LDH ( $> 600$  unit/L (U/L)).<sup>(17)</sup>

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sindrom HELLP<sup>(11)</sup>

Kelas	Klasifikasi Tennessee	Klasifikasi Mississippi
1	Trombosit $\leq 100.10^9/L$ AST $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L	Trombosit $\leq 50.10^9/L$ AST atau ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
2		Trombosit $\leq 100.10^9/L$ $\geq 50.10^9/L$ AST atau ALT $\geq 70$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L
3		Trombosit $\leq 150.10^9/L$ $\geq 100.10^9/L$ AST atau ALT $\geq 40$ IU/L LDH $\geq 600$ IU/L

Dalam *The Mississippi-Triple Class System*, klasifikasi lebih lanjut dari gangguan ini didasarkan pada hitungan trombosit setiap saat selama perjalanan penyakit (Tabel 1).<sup>(10)</sup> Kelas 1 dan kelas 2 berhubungan dengan hemolisis (LDH  $> 600$  U/L) dan peningkatan konsentrasi AST ( $\geq 70$  U/L), sedangkan kelas 3 hanya membutuhkan LDH  $> 600$  U/L dan AST 40 U/L sebagai tambahan untuk jumlah PLT spesifik. Kelas 3 sindrom HELLP dianggap sebagai tahap transisi klinis yang signifikan atau fase sindrom HELLP yang memiliki kemampuan progresi.<sup>(18)</sup>

Diagnosis sindrom HELLP sering didasarkan pada kriteria yang berbeda. Kondisi ini dapat didiagnosis hanya dengan bukti biokimia. Beberapa penulis memerlukan adanya preeklamsia berat bersama dengan pembuktian biokimiawi untuk mendiagnosis HELLP.<sup>(19)</sup>

Secara umum, ada tiga pilihan utama untuk pengelolaan wanita dengan preeklamsia berat dan sindrom HELLP.<sup>(11)</sup> yaitu: 1) Persalinan segera yang merupakan

pilihan utama pada usia kehamilan 34 minggu atau lebih. 2) Persalinan dalam waktu 48 jam setelah evaluasi, stabilisasi kondisi klinis ibu dan pengobatan kortikosteroid. Pada usia kehamilan 27 hingga 34 minggu, opsi ini tampaknya tepat dan rasional untuk sebagian besar kasus. 3) Manajemen ekspektan (konservatif) selama lebih dari 48-72 jam dapat dipertimbangkan pada wanita hamil sebelum usia kehamilan 27 minggu. Dalam situasi ini, pengobatan kortikosteroid sering digunakan, tetapi rejimennya sangat bervariasi.

Uji klinis acak besar yang bertujuan untuk membandingkan manajemen konservatif versus agresif dengan persalinan segera pada wanita dengan sindrom HELLP tidak ada. Namun, manajemen hamil sebelum usia kehamilan 34 minggu dapat menjadi pilihan yang dapat diterima dalam kasus tertentu jika dilakukan di unit perawatan tersier di bawah pengawasan ketat ibu dan janin (misalnya pengobatan antihipertensi, USG dan pemeriksaan Doppler). Kemungkinan keuntungan karena



perpanjangan kehamilan yang terbatas harus dipertimbangkan secara hati-hati terhadap peningkatan risiko komplikasi ibu dan janin (abruptio plasenta, gagal ginjal akut, edema

paru, DIC, kematian perinatal dan ibu). Jika kondisi ibu memburuk, operasi caesar segera tidak bisa dihindari.<sup>(20)</sup>

## KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid adalah agen terapeutik penting yang digunakan untuk mengobati gangguan alergi dan inflamasi atau untuk menekan sistem kekebalan yang tidak diinginkan. Istilah kortikosteroid digunakan secara klinis untuk menggambarkan agen dengan aktivitas glukokortikoid. Kortisol adalah glukokortikoid endogen. Kortisol diproduksi di kelenjar adrenal melalui metabolisme kolesterol. Berbagai hormon lain, termasuk mineralokortikoid, aldosteron, dan hormon seks pria dan wanita, diproduksi melalui jalur umum metabolisme kolesterol.<sup>(21)</sup>

Kortikosteroid merupakan terapi penting dan menyelamatkan jiwa ketika efek anti-inflamasi atau immunosupresif diperlukan. Kortikosteroid mempengaruhi banyak langkah dalam jalur inflamasi, yang meningkatkan kegunaannya. Agar memberikan efek, molekul steroid berdifusi melintasi membran sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid, yang menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor. Kompleks reseptor-glukokortikoid mampu bergerak ke dalam inti sel, sehingga berdimerisasi dan berikatan dengan elemen respons glukokortikoid. Elemen respons glukokortikoid dikaitkan dengan gen yang menekan atau merangsang transkripsi, yang menghasilkan asam ribonukleat dan sintesis protein; efek ini disebut transrepresi atau transaktivasi. Pada akhirnya, agen ini menghambat faktor transkripsi yang mengontrol sintesis mediator proinflamasi, termasuk makrofag, eosinofil, limfosit, sel mast, dan sel

dendritik. Efek penting lainnya adalah penghambatan fosfolipase A<sub>2</sub>, yang bertanggung jawab untuk produksi banyak mediator inflamasi.<sup>(22)</sup>

Kortikosteroid menghambat gen yang bertanggung jawab untuk ekspresi *siklooksigenase-2*, sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi, dan sitokin pro-inflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor alfa dan berbagai interleukin. Sebaliknya, kortikosteroid memulai *upregulasi lipocortin dan annexin A1*, protein yang mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien dan yang juga menghambat aktivitas *siklooksigenase-2* dan mengurangi migrasi neutrofil ke tempat inflamasi. Karena kerja kortikosteroid terjadi secara intraseluler, efeknya tetap ada, bahkan ketika deteksi dalam plasma tidak ada.<sup>(23)</sup>

Kortikosteroid yang digunakan secara sistemik diklasifikasikan menurut potensi, efek mineralokortikoid, dan durasi penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Potensi dinyatakan relatif terhadap hidrokortison dan berguna dalam menentukan dosis yang sebanding. Kortikostreoid diklasifikasikan sebagai pendek, sedang, atau kerja lama berdasarkan durasi supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Durasi aksi tidak berkorelasi baik dengan durasi efek. Karena mekanisme kortikosteroid intraseluler, efeknya tetap ada bahkan setelah kortikosteroid menghilang dari sirkulasi. Oleh karena itu, durasi kerja kortikosteroid spesifik sering didasarkan pada berapa lama efek pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal bertahan, sedangkan tindakan terapeutik sebenarnya



lebih lama. Timbulnya efek kortikosteroid sistemik sering tertunda selama 3-8 jam, terlepas dari rute pemberian. Ini mungkin terkait dengan efek intraseluler dan nuklir dari terapi ini.<sup>(22)</sup>

Kortikosteroid yang paling umum digunakan pada kehamilan adalah deksametason dan betametason. Betametason dan deksametason adalah kortikosteroid sintetik berfluorinasi dengan struktur molekul serupa dan kemampuan untuk melintasi plasenta manusia dari ibu ke janin. Betametason dan deksametason adalah epimer, berbeda dalam orientasi (beta dan alfa gugus metil mereka pada posisi 16, perbedaan yang memungkinkan kedua molekul diselesaikan dengan spektrometri massa.<sup>(24)</sup> Dosis pengobatan total yang direkomendasikan untuk betametason atau deksametason pada persalinan prematur yang diantisipasi adalah 24 mg Betametason diberikan sebagai dua 12 mg i.m. suntikan preparat betametason fosfat dan betametason asetat 1:1, diberikan dalam selang waktu 24 jam. Secara teori, penggunaan fosfat gabungan dan persiapan asetat memungkinkan untuk paparan cepat betametason bebas dengan defosforilasi betametason fosfat, dengan dosis diperpanjang disediakan oleh deasetilasi mikropartikel betametason asetat. Deksametason umumnya diresepkan sebagai deksametason natrium fosfat, meskipun penggunaan dosis rendah dari bentuk asetat juga telah dilaporkan. Untuk deksametason fosfat, rejimen dosis yang dianjurkan adalah empat 6 mg i.m. suntikan pada interval 12 jam.<sup>(25)</sup>

Betametason bebas dan deksametason memiliki sifat farmakokinetik ibu-janin yang serupa. Deksametason dan betametason memiliki afinitas yang lebih tinggi (masing-masing 7,1 dan 5,4 kali lipat) untuk reseptor kortikosteroid daripada kortisol. Rejimen

dosis betametason menghasilkan Cmax plasma ibu sekitar 100 ng/ml 1 jam setelah pengobatan, Cmax plasma janin sekitar 20 ng/ml 1 hingga 2 jam setelah perawatan, dan rasio betametason plasma janin : ibu sebesar 0,37 dalam sampel yang cocok. Waktu paruh betametason dalam plasma janin adalah 12 jam, kira-kira dua kali lipat dalam plasma ibu.<sup>(26)</sup>

## KORTIKOSTEROID PADA SINDROM HELLP

Sebuah penelitian yang melibatkan 278 wanita tidak mendeteksi perbedaan antara kelompok perlakuan (kematian atau morbiditas ibu yang parah).<sup>(27,29,32)</sup> Satu percobaan menunjukkan tidak ada perbedaan keseluruhan dalam risiko kematian ibu atau morbiditas. Penelitian yang melibatkan 58 wanita mencatat tidak ada perbedaan kematian perinatal/bayi antara kelompok perlakuan dan kontrol dengan perawatan antenatal. Kedua percobaan ini tidak menemukan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok dalam morbiditas perinatal setelah pengobatan kortikosteroid. Singkatnya, pengobatan antenatal dengan kortikosteroid dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak meningkatkan hasil ibu atau bayi. Namun demikian, pasien dengan sindrom HELLP, jika prematur, akan menunjukkan hasil positif yang sama (mengurangi kejadian RDS neonatus) dengan ibu tanpa sindrom HELLP. Sisa dari penelitian hanya menggunakan wanita yang diobati postpartum dan mengukur efek kortikosteroid pada trombosit, keluaran urin, dan pemulihan enzim hati. Hanya dalam satu referensi, deksametason memiliki efek yang lebih unggul dibandingkan dengan betametason pada jumlah trombosit baik pada pengobatan antepartum maupun postpartum. Aspartat transaminase (AST) dan alanine transaminase (ALT) pulih lebih



cepat dalam dua percobaan terapi postpartum yang melibatkan 56 wanita. Output urin meningkat secara signifikan pada wanita postpartum yang menerima. Martin dkk. mengamati bahwa jumlah trombosit dan laktat dehidrogenase pulih secara signifikan lebih cepat setelah melahirkan dengan pengobatan kortikosteroid postpartum.<sup>(27)</sup> O'Brien dkk. mengamati bahwa trombosit stabil atau naik lebih sering pada wanita yang diobati dengan kortikosteroid (43%) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Meccaci dkk. mengamati bahwa trombosit meningkat dengan kortikosteroid, dan laktat dehidrogenase, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)/AST, dan serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) lebih sering stabil atau menurun ketika kortikosteroid diberikan.<sup>(28)</sup>

Amorim dkk. mencatat bahwa kelompok kortikosteroid menghasilkan luaran RDS neonatus yang secara signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok plasebo. Komplikasi ibu dari hipertensi berat, gagal ginjal akut, edema paru akut, infeksi, dan kematian ibu serupa antara kelompok kortikosteroid dan plasebo. Dalam sebuah studi oleh Barrilleaux dkk. ada peningkatan risiko diabetes gestasional pada kelompok kortikosteroid, sedangkan morbiditas preeklamsia berat tidak berkurang dibandingkan dengan pengobatan plasebo.<sup>(29)</sup>

## KESIMPULAN

Penggunaan kortikosteroid pada sindrom HELLP kehamilan prematur menunjukkan adanya manfaat. Deksametason antepartum dan postpartum memiliki hasil yang lebih unggul daripada betametason terhadap jumlah trombosit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. ACOG. Hypertension in Pregnancy: Report of the American College of

- Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Gynecol, Obs.* 2013;1122–31.
2. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Guideline Summary. May 2013. Tersedia dari [https://www.health.ny.gov/professionals/protocols\\_and\\_guidelines/hypertensive\\_Disord](https://www.health.ny.gov/professionals/protocols_and_guidelines/hypertensive_Disord) akses pada 15 Desember 2021).
3. Haram K SE and AU. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
4. Li Y, Ren C MM. Prognostic factors of the efficacy of high-dose corticosteroid therapy in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome during pregnancy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95.
5. Jr. MJ. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obs.* 2013;202–7.
6. M G. The HELLP syndrome. *J Obs Gynaecol.* 1997;104:887–91.
7. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH SV. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005;67:2101–13.
8. Magann EF MJJ. Twelve steps to optimal management. *Clin Obs Gynecol.* 1999(42):532–50.
9. Barton JR SB. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinat.* 2004;31(807–33).
10. Martin JN Jr, Rose CH BC. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother



- and child. *Am J Obs Gynecol.* 2006;195:914–34.
11. Sibai B. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obs Gynecol.* 2004;103:981–91.
  12. Koenen SV, Huisjes AJ, Dings J, van der GY, Visser GH BH. Is there a diurnal pattern in the clinical symptoms of HELLP syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:93–9.
  13. Baxter JK WL. HELLP syndrome: the state of the art. *Obs Gynecol Surv.* 2004;59:838–45.
  14. van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ DJ, HW B. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obs Gynecol Surv.* 2005;60:57–70.
  15. Rath W, Faridi A DJ. HELLP syndrome. *j Perinat Med.* 2000;28:249–60.
  16. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T LI, Holberg G YR. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:163–8.
  17. BM S. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Perinat.* 2004;31:835–52.
  18. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA BP. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obs Gynecol.* 1999;180:1373–84.
  19. Giannubilo SR, Tranquilli AL, Santolini C, Prinicipi F, Mancinelli R L, GP. Placental CoQ10 levels in HELLP syndrome. *Biofactors.* 2005;25:159–63.
  20. Haddad, B S. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obs Gynecoll.* 2005;48:430–40.
  21. Gupta P B V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75(10):1039–44.
  22. Ericson-Neilsen W KA. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 2014;14(2):203–7.
  23. DE B. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60(1):25–31.
  24. De Wasch K, De Brabander HF, Van De Wiele M, Vercammen J CDIS. Differentiation between dexamethasone and betamethasone in a mixture using multiple mass spectrometry. *Wasch K, Brabander HF, Van Wiele M, Vercammen J, Court D.* 2001;926:79–86.
  25. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P CC. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;
  26. Ballard PL BR. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obs Gynecol.* 1995;173:254–62.
  27. Magann EF, Graves GR, Roberts WE, Blake PG, Morrison JC MJJ. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *Aust N Z J Obs Gynaecol.* 1993;
  28. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parretti E MM, Piccioli A D. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two





- different treatments: heparin or dexamethasone. *Throm Res.* 2001;102:99–105.
29. Barrilleaux PS, Martin JN Jr, Klauser CK, Bufkin L M, WL. Postpartum intravenous dexamethasone for severely preeclamptic patients without hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome: a randomized trial. *Obs Gynecol.* 2005;843–8.