

REVIEW LITERATUR: PENTINGNYA DIAGNOSIS AWAL KARDIOMIOPATI PERIPARTUM

Sindhu Wisesa^{1*}, Aristi Intan Soraya^{2,3}

¹Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas
Jenderal Soedirman

³RSUD Prof. Margono Soekarjo Purwokerto

*)Email Korespondensi : sindhu.wisesa@unsoed.ac.id

Abstract: Literature Review: The Importance of Early Diagnosis of Peripartum Cardiomyopathy. Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a disease characterized by decreased left systolic ventricle function at the end of pregnancy or after delivery. Patients with PPCM often visit healthcare with complications and marked reductions in cardiac function, making their cases difficult to treat. These cases are frequently underdiagnosed since their signs and symptoms are similar to those of other forms of heart failure, and their mild cases have similar physiological changes associated with pregnancy. Early treatment of PPCM with stable left ventricle systolic function was associated with better recovery and reduced complications. Therefore, it is essential to increase awareness of early diagnosis of PPCM in the community and among healthcare workers to initiate early treatment of PPCM, thereby decreasing its morbidity and preventing maternal mortality.
Keywords : early diagnosis, heart failure, peripartum cardiomyopathy, pregnancy

Abstrak: Review Literatur: Pentingnya Diagnosis awal Kardiomiopati Peripartum. Kardiomiopati peripartum (KMPP) merupakan penyakit yang ditandai dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri pada akhir kehamilan atau setelah melahirkan. Pasien KMPP seringkali mengunjungi fasilitas kesehatan dengan komplikasi dan penurunan fungsi jantung yang nyata sehingga sulit untuk ditangani. Kasus KMPP masih sering underdiagnosis karena memiliki gejala yang mirip dengan gagal jantung akibat etiologi lain, dan pada kasus yang ringan menyerupai perubahan fisiologis pada kehamilan. Penanganan awal KMPP dengan fungsi sistolik ventrikel kiri yang masih baik berhubungan dengan pemulihan yang lebih baik dan komplikasi yang rendah. Oleh karena itu, kesadaran pentingnya diagnosis awal penyakit KMPP pada masyarakat dan tenaga kesehatan perlu ditingkatkan agar dapat dilakukan terapi dini KMPP, sehingga menurunkan morbiditas dan mencegah kematian ibu.

Kata Kunci : diagnosis awal, gagal jantung, kardiomiopati peripartum, kehamilan

PENDAHULUAN

Kardiomiopati peripartum (KMPP) adalah penyakit jantung idiopatik akibat gangguan fungsi otot jantung non-iskemik dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri yang terjadi pada akhir kehamilan atau setelah melahirkan (Arany and Elkayam, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019; Honigberg and Givertz, 2019). *European Society of Cardiology* (ESC) menegaskan diagnosis KMPP ditegakkan dengan melihat tanda dan gejala gagal jantung disertai hasil pemeriksaan ekokardiografi fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK) <45%, terjadi pada

akhir kehamilan atau beberapa bulan setelah melahirkan, dan tidak ditemukan penyebab lain gagal jantung (Bauersachs *et al.*, 2019). *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) di Amerika Serikat membatasi waktu terjadinya KMPP berkisar antara satu bulan terakhir sebelum melahirkan sampai dengan 5 bulan setelah melahirkan (Pearson *et al.*, 2000). Kriteria diagnosis ini penting untuk membedakan KMPP dengan penyakit kardiomiopati lainnya yang seringkali tanda dan gejalanya muncul pada

kehamilan yang lebih awal (Pearson *et al.*, 2000; Bauersachs *et al.*, 2019).

Diagnosis KMPP ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang sesuai dengan kriteria diagnosis KMPP (Bauersachs *et al.*, 2019). Pasien KMPP memiliki gejala dan tanda serupa gagal jantung kiri pada umumnya, yaitu sesak nafas, batuk, jantung berdebar, mudah lelah, dan edema pada tungkai. Selain itu, dapat disertai gejala dan tanda komplikasi KMPP berupa aritmia dan tromboembolisme (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg and Givertz, 2019). Pemeriksaan ekokardiografi merupakan pemeriksaan penunjang yang penting dilakukan untuk menentukan FEVK pasien yang merupakan salah satu kriteria diagnosis KMPP. Pemeriksaan penunjang lain berupa pemeriksaan foto toraks, elektrokardiografi (EKG), dan *brain natriuretic peptide* (BNP) diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain dengan gejala serupa (Bauersachs *et al.*, 2019).

Walaupun rerata kejadian KMPP di seluruh dunia relatif rendah, KMPP banyak ditemukan pada ras tertentu dan berkorelasi dengan beberapa penyakit pada kehamilan, seperti preeklampsia dan hipertensi dalam kehamilan yang angka kejadiannya terus meningkat (Karaye *et al.*, 2019; Davis *et al.*, 2020). Sampai saat ini belum tersedia data registrasi nasional kejadian KMPP di Indonesia, padahal kasus KMPP sering terlambat didiagnosis terutama pada negara dengan sistem kesehatan yang belum mapan (Setiantiningrum and Rehatta, 2014; Karaye *et al.*, 2019). Bukti penelitian menunjukkan keterlambatan diagnosis dan penanganan kasus KMPP akan meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas pada pasien (Lewey *et al.*, 2020). Penulisan review ini bertujuan untuk memberikan informasi singkat mengenai pentingnya diagnosis awal KMPP guna meningkatkan kesadaran pada masyarakat dan tenaga kesehatan dalam rangka menurunkan morbiditas penyakit dan angka kematian ibu.

METODE

Proses review literatur diawali dengan pencarian artikel berupa artikel review dan artikel penelitian melalui *database* Pubmed dan Google Cendekia. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian berupa "*peripartum cardiomyopathy*" atau "kardiomiopati peripartum". Proses skrining dilakukan dengan melakukan pembatasan artikel yang dipublikasi dalam rentang tahun 2012-2022, serta telaah kesesuaian judul dan abstrak dengan tujuan penulisan review literatur. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria skrining dibaca secara menyeluruh dan ditelaah lebih dalam untuk dimasukkan dalam review literatur ini.

HASIL

Insidensi

Insidensi KMPP bervariasi di berbagai negara yang dipengaruhi oleh faktor ras dan sistem kesehatan pada negara tersebut (tabel 1). Secara umum ras Afrika baik di benua Afrika dan negara Amerika Serikat memiliki kejadian lebih tinggi dibandingkan dengan ras Kaukasia (Arany and Elkayam, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019; Karaye *et al.*, 2019). Insidensi KMPP di Nigeria mencapai 1:100 kelahiran hidup, di Haiti mencapai 1:300 kelahiran hidup, dan di Afrika Selatan mencapai 1:1.000 kelahiran hidup (Fett *et al.*, 2005; Isezuo and Abubakar, 2007; Karaye *et al.*, 2019). Angka ini kontras dibandingkan dengan insidensi pada populasi Kaukasia seperti di Denmark dengan kejadian KMPP 1:10.000 kelahiran hidup, Swedia dengan 1:5.700 kelahiran hidup, atau di Jerman dengan 1:1.500 kehamilan (Barasa *et al.*, 2017; Ersbøll *et al.*, 2017; Bauersachs *et al.*, 2019).

Insidensi KMPP di Amerika Serikat berkisar antara 1:1.000 – 1: 4.000 kelahiran hidup, bergantung pada jumlah ras Afrika dan Kaukasia di wilayah tersebut. Hasil penelitian dari berbagai senter di Amerika Serikat menunjukkan angka prakiraan rerata insidensi KMPP meningkat dari 1:1.176 kelahiran hidup pada tahun 2004 menjadi sekitar 1:847 kelahiran hidup

pada tahun 2011. Kenaikan insidensi ini mengindikasikan adanya peningkatan deteksi kasus KMPP, selain kemungkinan akibat peningkatan risiko penyakit tersebut seperti bertambahnya umur kehamilan, serta peningkatan kejadian preeklampsia, hipertensi dalam kehamilan, dan obesitas (Kolte *et al.*, 2014; Arany and Elkayam, 2016).

Data epidemiologi KMPP di negara-negara Asia tidak terdokumentasikan dengan baik, sehingga sulit untuk ditentukan korelasi antara ras Asia dengan kejadian KMPP. Insidensi KMPP di Jepang sangat rendah yaitu 1:20.000 kelahiran hidup, sedangkan di Korea Selatan dan Republik Rakyat Tiongkok insidensi KMPP masing-masing adalah 1:1.741 dan 1:346 kelahiran hidup. Sedangkan insidensi KMPP di Taiwan dan Malaysia berturut-turut adalah 1:3.790 dan 1:2.941 kelahiran hidup (Huang *et al.*, 2012; Chee, 2013; Sakamoto *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2018). KMPP seringkali tidak terdeteksi oleh tenaga kesehatan sehingga terjadi underdiagnosis di berbagai negara. Oleh karena itu, angka insidensi yang didapatkan dari penelitian yang telah dilakukan belum tentu menggambarkan

keadaan sebenarnya (Lee *et al.*, 2018; Honigberg and Givertz, 2019).

Data terkait KMPP di Indonesia masih langka yang mengindikasikan perhatian tenaga kesehatan dan akademisi pada KMPP masih rendah. Penelitian insidensi KMPP menggunakan data sekunder dari rekam medis di Rumah Sakit Umum (RSU) Santo Antonius Pontianak tahun 2011-2013 menunjukkan rasio penderita KMPP di rumah sakit tersebut adalah 1:134 kelahiran hidup dan tingkat kematian mencapai 20% dari penderita yang dirawat (Rinta *et al.*, 2016). Sedangkan penelitian serupa di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Soetomo Surabaya tahun 2014-2016 menunjukkan rasio KMPP 1:136 kelahiran hidup dan data tahun 2018-2019 menunjukkan tingkat kematian 8% akibat syok kardiogenik (Arfianda, Wicaksono, Gumilar, *et al.*, 2019; Cahya Febrimulya and Wicaksono, 2021). Data tersebut mengindikasikan tingginya angka insidensi dan mortalitas KMPP di Indonesia. Untuk memastikan insidensi and angka mortalitas KMPP di Indonesia, penelitian lanjut dengan sampel yang besar dan cakupan yang luas perlu dilakukan.

Tabel 1. Insidensi KMPP di berbagai negara

Negara	Insidensi/ Kelahiran Hidup	Referensi
Nigeria	1:100	(Isezuo and Abubakar, 2007)
Indonesia	1:134 – 1:136	(Rinta <i>et al.</i> , 2016; Arfianda, Wicaksono and Erza Gumilar, 2019)
Haiti	1:300	(Fett <i>et al.</i> , 2005)
Republik Rakyat Tiongkok	1:346	(Huang <i>et al.</i> , 2012)
Afrika Selatan	1:1.000	(Karaye <i>et al.</i> , 2019)
Amerika Serikat	1:1.000 – 1: 4.000	(Kolte <i>et al.</i> , 2014; Arany and Elkayam, 2016)
Jerman	1:1.500*	(Bauersachs <i>et al.</i> , 2019)
Korea Selatan	1:1.741	(Lee <i>et al.</i> , 2018)
Malaysia	1:2.941	(Chee, 2013)
Taiwan	1:3.790	(Wu <i>et al.</i> , 2017)
Swedia	1:5.700	(Barasa <i>et al.</i> , 2017)
Denmark	1:10.000	(Ersbøll <i>et al.</i> , 2017)
Jepang	1:20.000	(Sakamoto <i>et al.</i> , 2014)

Catatan: *insidensi / kehamilan

Etiologi dan patofisiologi

Sampai saat ini belum ditemukan penyebab utama KMPP. Beberapa teori telah dikembangkan terkait patofisiologi KMPP yang bermuara pada kegagalan fungsi ventrikel kiri. Dari beberapa teori yang berkembang, para ahli saat ini menawarkan model "two-hit" untuk patogenesis KMPP. KMPP terjadi akibat perubahan kondisi fisiologi pada akhir kehamilan dan setelah melahirkan akibat efek molekul anti-vaskuler dari janin. Perubahan fisiologis tersebut menginduksi kardiomiopati pada wanita yang telah memiliki kerentanan terhadap KMPP (Arany and Elkayam, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019; Honigberg and Givertz, 2019).

Kardiomiopati pada KMPP terjadi akibat berbagai faktor yang diperantarai oleh glandula pituitary dan plasenta sehingga mengakibatkan disfungsi endotel yang menginduksi apoptosis atau kematian pada kardiomyosit yang berujung pada kardiomiopati. Disfungsi sel endotelial terjadi akibat sekresi *soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1* (sFlt-1) oleh plasenta, protein anti-angiogenik yang meningkat secara eksponensial pada akhir kehamilan. sFlt-1 mampu berikatan dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam darah sehingga mencegah kerja VEGF dan menyebabkan disfungsi endotel (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg and Givertz, 2019). Peningkatan sFlt-1 juga ditemukan pada kondisi preeklampsia dan kehamilan kembar (Dröge *et al.*, 2015; Honigberg *et al.*, 2016). Kadar sFlt-1 mengalami penurunan secara cepat menjadi normal setelah melahirkan pada wanita yang sehat, tetapi kadarnya tetap di atas batas normal pada wanita dengan KMPP yang sampai saat ini belum diketahui alasannya (Damp *et al.*, 2016).

Selain sFlt-1, sekresi prolaktin oleh glandula pituitari anterior memiliki peran dalam disfungsi endotel. Melalui mekanisme yang belum sepenuhnya diketahui, stress oksidatif akan meningkatkan *Cathepsin D*, protease yang banyak ditemukan di lisosom. *Cathepsin D* dapat memecah prolaktin

(23 kDa) menjadi fragmen prolaktin 16 kDa yang meningkatkan ekspresi miRNA-146a dalam sel endotelial dan mensekresikannya. miRNA-146a dapat menekan jalur *Notch* dan *neuregulin/ErbB*, suatu *growth factor* yang mencegah terjadinya apoptosis, sehingga menyebabkan apoptosis sel endotelial dan kardiomyosit (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg and Givertz, 2019). Wanita dengan KMPP memiliki level *Cathepsin D*, fragmen prolaktin 16 kDa, dan miRNA-146a yang tinggi dalam darah (Hilfiker-Kleiner *et al.*, 2007; Halkein *et al.*, 2013).

Faktor Risiko

Hasil penelitian dari data sekunder menunjukkan wanita hamil dengan usia ≥ 30 tahun lebih berisiko terjadi KMPP 1,7-1,8 kali dibandingkan dengan kehamilan pada usia < 30 tahun. Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan risiko KMPP akan meningkat seiring dengan meningkatnya umur kehamilan, dimana pada usia 20-29 tahun memiliki insidensi KMPP 1:1.200 kelahiran hidup, pada usia 30-39 tahun memiliki insidensi 1:790 kelahiran hidup, dan pada usia 40-54 tahun memiliki insidensi 1:270 kelahiran hidup (Kao *et al.*, 2013; Kolte *et al.*, 2014; Arany and Elkayam, 2016). Sejalan dengan penelitian tersebut, data di Indonesia menunjukkan kehamilan pada usia 30-39 tahun lebih berisiko terjadi KMPP dibandingkan dengan kehamilan pada usia 20-29 tahun (Rinta *et al.*, 2016; Arfianda, Wicaksono, Gumilar, *et al.*, 2019). Selain usia kehamilan, kehamilan kembar atau multipel meningkatkan risiko KMPP dibandingkan dengan kehamilan tunggal (Arany and Elkayam, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019; Honigberg and Givertz, 2019).

Riwayat penyakit yang meningkatkan risiko terjadinya KMPP antara lain preeklampsia, hipertensi dalam kehamilan, diabetes gestasional, dan riwayat KMPP sebelumnya (Lee *et al.*, 2018; Bauersachs *et al.*, 2019; Karaye *et al.*, 2019). Hipertensi dalam kehamilan dan preeklampsia seringkali terjadi selama kehamilan pada pasien

KMPP, dimana sekitar 22% pasien KMPP mengalami preeklampsia dan 47% mengalami hipertensi dalam kehamilan (Arany and Elkayam, 2016). Preeklampsia dan KMPP memiliki patofisiologi serupa yang diakibatkan oleh sekresi faktor anti-angiogenik dari janin (Kuč *et al.*, 2022). Walaupun demikian, sebagian besar kasus preeklampsia tidak berkembang menjadi KMPP (Arany and Elkayam, 2016). Pola hidup yang tidak sehat seperti merokok dan obesitas juga meningkatkan risiko KMPP (Bauersachs *et al.*, 2019; Honigberg and Givertz, 2019).

Ras kulit hitam memiliki risiko tiga kali lipat terjadi KMPP dibandingkan ras kulit putih yang menunjukkan keterlibatan faktor genetik pada KMPP (Arany and Elkayam, 2016; Karaye *et al.*, 2019). Sedangkan, sampai saat ini belum diketahui apakah ras Asia lebih rentan terhadap KMPP dibanding ras lain (Wu *et al.*, 2017; Bauersachs *et al.*, 2019). Penelitian terkini melaporkan adanya peningkatan risiko KMPP pada wanita dengan riwayat keluarga derajat pertama yang didiagnosis KMPP atau kardiomiopati lainnya. Penelitian tersebut menemukan adanya mutasi pada beberapa gen seperti *TTN*, *MYBPC3*, dan *LMNA* pada 15-20% pasien KMPP (Bauersachs *et al.*, 2019). Studi *genome-wide association* (GWAS) pada pasien KMPP menemukan adanya *single nucleotide polymorphism* (SNP) di dekat gen *PTHLH* yang mengatur homeostasis vaskuler (Davis *et al.*, 2020). Dari hasil *sequencing* DNA, gen *TTN* ditemukan terpotong pada sebagian kasus KMPP. *TTN* adalah gen yang menghasilkan protein titin yang merupakan bagian struktur dari sarkomer pada otot jantung dan skeletal (Ware *et al.*, 2016; Honigberg and Givertz, 2019).

Gejala

KMPP dengan gejala ringan sulit untuk terdeteksi karena memiliki gejala dan tanda yang tumpang tindih dengan perubahan fisiologis pada kehamilan normal (Davis *et al.*, 2020). Perubahan fisiologis sistem kardiovaskuler yang

terjadi pada kehamilan berupa peningkatan volume darah, curah jantung, dan metabolisme, serta penurunan resistensi vaskuler (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg and Givertz, 2019). Pada kondisi yang lebih berat, KMPP memiliki gejala serupa dengan gagal jantung atau penyakit serius lainnya seperti edema paru, sehingga menjadi tantangan bagi dokter untuk dapat mendiagnosis penyakit ini (Lewey *et al.*, 2020). Sesak nafas merupakan keluhan utama pada pasien KMPP yang datang ke rumah sakit di Indonesia (Rinta *et al.*, 2016; Phanaka *et al.*, 2020). Gejala dan tanda yang dapat dirasakan pasien KMPP antara lain batuk, jantung berdebar, nyeri dada, nafas pendek, mudah lelah, edema tungkai, peningkatan berat badan, dan penurunan tekanan darah. Sedangkan pada KMPP dengan gejala berat dapat diikuti dengan aritmia dan syok kardiogenik (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg *et al.*, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019).

Komplikasi

KMPP memiliki berbagai komplikasi berat dan dapat berakibat fatal. Komplikasi yang sering terjadi pada pasien KMPP adalah tromboembolisme dan aritmia (Arany and Elkayam, 2016; Bauersachs *et al.*, 2019). Tromboembolisme terjadi pada 6,6% kasus KMPP yang diakibatkan oleh status hiperkoagulabilitas pada saat kehamilan sehingga meningkatkan risiko komplikasi berupa thrombosis di ventrikel kiri, stroke, embolisme arteri, trombosis vena dalam, dan emboli paru (Kolte *et al.*, 2014; Davis *et al.*, 2020; Hoelmann *et al.*, 2021). Aritmia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada KMPP dengan insidensi 18,7% dari kasus KMPP yang dirawat inap (Mallikethi-Reddy *et al.*, 2017; Honigberg and Givertz, 2019; Davis *et al.*, 2020). Komplikasi lain yang dapat terjadi yaitu dilatasi jantung, edema paru, gagal ginjal akut, syok kardiogenik, dan henti jantung. Komplikasi ini sering ditemukan pada 6 bulan pertama setelah melahirkan. Pasien KMPP yang sudah mendapat

terapi juga memiliki risiko terjadi progresi disfungsi ventrikel kiri, aritmia, dan tromboembolisme sehingga meningkatkan risiko untuk dirawat kembali di rumah sakit (Arany and Elkayam, 2016; Honigberg and Givertz, 2019; Davis *et al.*, 2020; Hoevelmann *et al.*, 2021).

Diagnosis

Mengingat penyebab KMPP belum diketahui secara pasti serta gejala dan tanda yang menyerupai gagal jantung, penegakan diagnosis KMPP dilakukan dengan menyingkirkan kemungkinan penyebab gagal jantung lainnya (Bauersachs *et al.*, 2019). Penegakan diagnosis KMPP dilakukan dengan memperhatikan gejala klinis diikuti dengan pemeriksaan penunjang yaitu foto toraks, elektrokardiografi (EKG), dan ekokardiografi. Pemeriksaan ekokardiografi penting untuk menegakkan diagnosis KMPP dimana salah satu kriteria diagnosis KMPP adalah FEVK <45%. Pemeriksaan ekokardiografi perlu segera dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai mengalami KMPP dan juga penting untuk menyingkirkan penyebab gagal jantung lainnya (Bauersachs *et al.*, 2019). Selain itu, pemeriksaan ekokardiografi penting untuk mengetahui adanya komplikasi pada KMPP seperti trombus pada ventrikel kiri dan mengetahui prognosis pasien berdasarkan nilai FEVK (Arany and Elkayam, 2016).

Seluruh pasien yang dicurigai KMPP juga perlu dilakukan pemeriksaan EKG yang mampu membedakan penyebab gangguan jantung dengan gejala yang serupa. Tidak ada pola khusus EKG pada pasien KMPP, tetapi sebagian besar pasien dengan KMPP memiliki pola EKG yang tidak normal dimana 50% pasien didapatkan pemanjangan interval Q-Tc, 66% didapatkan hipertrofi ventrikel kiri, dan 96% didapatkan abnormalitas pada gelombang ST-T. Selain itu EKG juga dapat mendeteksi adanya komplikasi aritmia pada kasus KMPP (Bauersachs *et al.*, 2019).

Pemeriksaan *brain natriuretic peptide* (BNP) dikombinasikan dengan ekokardiografi dapat membantu penegakan diagnosis KMPP. BNP umum ditemukan normal atau sedikit meningkat pada kehamilan normal, tetapi meningkat secara signifikan pada kasus KMPP. Walaupun demikian, diagnosis KMPP tidak dapat dilakukan hanya dengan mengetahui level dari BNP. Peningkatan BNP disertai dengan penurunan FEVK <45% merupakan indikasi KMPP, walaupun juga dapat ditemukan pada gagal jantung dengan penyebab lainnya. Pada pasien dengan peningkatan BNP disertai FEVK >45%, perlu dipertimbangkan adanya gangguan jantung selain gagal jantung atau penyakit non-jantung yang berhubungan dengan fungsi jantung seperti emboli paru, hipertensi dalam kehamilan, dan eklampsia. Jika nilai BNP dan FEVK normal disertai gejala sesak nafas atau nyeri dada maka kemungkinan disebabkan oleh penyebab di luar penyakit jantung seperti anemia, pneumonia, dan gangguan psikologis (Bauersachs *et al.*, 2019).

Prognosis

Persentase kematian akibat KMPP bervariasi di seluruh dunia yang berkisar antara 0-48% dalam penelitian dengan tindak lanjut antara 6-12 bulan. Hasil penelitian di Indonesia menunjukkan 96% pasien KMPP memerlukan perawatan di *intensive care unit* (ICU) dengan angka kematian sekitar 8-20% (Rinta *et al.*, 2016; Febrimulya and Wicaksono, 2021). Perbedaan angka mortalitas KMPP tersebut disebabkan oleh diagnosis dan tatalaksana KMPP yang lebih awal serta standar kesehatan yang tinggi di negara dengan angka mortalitas rendah seperti Jerman dan Amerika Serikat dibandingkan dengan negara yang memiliki angka mortalitas tinggi seperti di negara-negara Afrika (Karaye *et al.*, 2019). Studi kohort *Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy* (IPAC) di Amerika Utara menunjukkan persentase kematian KMPP pada data pasien rawat inap adalah 4%, dengan persentase kematian 7% dalam 1 tahun

tindak lanjut (McNamara *et al.*, 2015; Arany and Elkayam, 2016). Sedangkan studi tindak lanjut pasien KMPP di Amerika Serikat menunjukkan angka mortalitas berkisar 11-18% dalam kurun waktu 7-8 tahun setelah terdiagnosis (Arany and Elkayam, 2016).

FEVK merupakan indikator penting dalam prognosis KMPP. Pasien KMPP dengan FEVK >50% menunjukkan prognosis lebih baik dan komplikasi yang lebih rendah, walaupun masih dapat terjadi kekambuhan dan berisiko menjadi gagal jantung di masa depan (Arany and Elkayam, 2016; Davis *et al.*, 2020). Hasil studi di Amerika Serikat menunjukkan dengan penanganan awal yang adekuat, 60-80% pasien KMPP dengan dengan FEVK>50% dapat pulih dalam 6 bulan pertama setelah persalinan. Angka pemulihan tersebut terus meningkat dibandingkan dengan dekade sebelumnya yang menandakan perbaikan dalam diagnosis awal KMPP dan tatalaksana gagal jantung (Honigberg and Givertz, 2019; Davis *et al.*, 2020). Berbeda dengan studi di Amerika Serikat, studi di Turki menunjukkan hanya 30% dari pasien KMPP yang pulih kembali dalam jangka waktu 6 bulan yang mengindikasikan pentingnya diagnosis dan tatalaksana awal kasus KMPP (Biteker *et al.*, 2012).

Di sisi lain, pasien dengan FEVK <50% memiliki resiko tinggi untuk penurunan FEVK lebih lanjut dan terjadi gagal jantung, serta meningkatkan risiko kematian (Karaye *et al.*, 2019). Studi IPAC menunjukkan FEVK <30% berhubungan dengan angka pemulihan yang rendah serta risiko komplikasi yang tinggi (McNamara *et al.*, 2015). Studi dari registri KMPP di Jerman menunjukkan 15% komplikasi berat terjadi pada kasus KMPP dengan FEVK<35%. Sedangkan studi di Amerika Serikat menunjukkan angka kekambuhan yang lebih tinggi pada pasien KMPP dengan disfungsi ventrikel kiri (Arany and Elkayam, 2016).

Belum banyak studi yang melakukan penelitian lanjutan terkait prognosis KMPP setelah 1 tahun. Belum diketahui secara pasti apakah

kardiomiopati pada KMPP akan berlangsung pada tahun-tahun setelahnya. Selain itu, masih menjadi pertanyaan kapan waktu penghentian pengobatan gagal jantung pada pasien KMPP yang sudah memiliki fungsi ventrikel kiri yang normal mengingat belum ada studi yang cukup untuk menjadi rujukan dalam mencegah kekambuhan dari penyakit ini. Data tindak lanjut pasien KMPP pada jangka panjang masih terbatas, sehingga sulit untuk memastikan kondisi yang dapat dinyatakan sebagai sembuh total (Bauersachs *et al.*, 2019). Sebuah studi pada 15 pasien yang menghentikan pengobatan ACE inhibitor menunjukkan tidak ada gangguan pada fungsi ventrikel kiri maupun kerusakan miokardium dengan tindak lanjut selama 2 tahun. Keputusan penghentian pengobatan perlu dipertimbangkan pada setiap individu. Walaupun demikian, wanita dengan perbaikan FEVK tetap memiliki risiko untuk kambuh kembali pada kehamilan selanjutnya yang menandakan belum terjadi pemulihan total pada level seluler tetapi sudah tampak pulih pada pemeriksaan ekokardiografi (Arany and Elkayam, 2016).

PEMBAHASAN

KMPP seringkali tidak terdeteksi dan terjadi underdiagnosis terutama di negara berkembang. KMPP memiliki tanda dan gejala yang tidak spesifik menyerupai gagal jantung seperti kesulitan bernafas, batuk, dan kelelahan, sehingga dapat mengakibatkan keterlambatan penegakan diagnosis (Davis *et al.*, 2020; Lewey *et al.*, 2020). Sekitar 65% KMPP terdiagnosis setelah melahirkan, dimana sebagian besar kasus (44%) terdiagnosis dalam 1 bulan setelah melahirkan terutama pada pasien yang telah memiliki gejala gagal jantung. Sedangkan sekitar 35% kasus terdiagnosis sebelum melahirkan. Hal ini menunjukkan sistem kesehatan dalam diagnosis awal KMPP saat ini belum optimal sehingga mengakibatkan keterlambatan penanganan penyakit tersebut (Sliwa *et al.*, 2020).

Diagnosis awal KMPP yang dilakukan pada masa kehamilan atau dalam 1 bulan pertama setelah melahirkan memiliki prognosis dan pemulihan yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang terdiagnosis >1 bulan setelah melahirkan. Diagnosis yang lebih awal membuat penanganan dapat dilakukan sebelum timbul gejala berat ataupun komplikasi, sehingga morbiditas dan mortalitas pasien akibat KMPP dapat ditekan (Davis *et al.*, 2020; Lewey *et al.*, 2020). Hasil penelitian kohort retrospektif pada wanita yang didiagnosis KMPP antara tahun 1986-2016 di Amerika Serikat menunjukkan bahwa pasien yang didiagnosis awal yaitu saat kehamilan atau dalam satu bulan setelah melahirkan memiliki nilai median FEVK yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang terdiagnosis setelah satu bulan melahirkan (30% vs 22,5%). Persentase pasien yang memiliki FEVK<30% juga didapatkan lebih tinggi pada pasien dengan diagnosis lanjut dibandingkan dengan diagnosis awal (63,2% vs 44,8%). Hasil penelitian ini juga menunjukkan pasien terdiagnosis awal memiliki pemulihan yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang terdiagnosis lanjut (65,9% vs 53,7%), serta memiliki waktu pemulihan yang lebih cepat (4 bulan vs 7 bulan) (Lewey *et al.*, 2020).

Peningkatan kesadaran akan penyakit KMPP oleh tenaga kesehatan dalam menilai tanda gejala penyakit perlu ditingkatkan untuk membangun sistem diagnosis awal pada pasien KMPP. *American College of Cardiology* (ACC) merekomendasikan skrining KMPP perlu dilakukan pada setiap tahap kehamilan terutama pada pasien bergejala atau dengan riwayat KMPP mulai dari awal didiagnosis hamil, setiap trimester, 1 bulan sebelum melahirkan, setelah melahirkan, serta dalam 1 bulan setelah melahirkan. Jika ditemukan gejala terkait KMPP, perlu dilakukan pemeriksaan klinis secara komprehensif disertai pemeriksaan ekokardiografi dan BNP terutama pada akhir kehamilan dan 1 bulan setelah melahirkan. Selain itu, KMPP perlu dicurigai pada seluruh wanita yang tidak segera mengalami

pemulihan setelah melahirkan (Honigberg and Givertz, 2019; Davis *et al.*, 2020).

Selain dengan membangun sistem diagnosis awal, inovasi biomarker spesifik untuk deteksi dini KMPP juga perlu dikembangkan, sehingga dapat mendiagnosis pasien sebelum terjadi penurunan FEVK yang signifikan. Biomarker baru yang saat ini dikembangkan untuk deteksi dini kasus KMPP merupakan molekul yang berperan dalam patofisiologi KMPP seperti prolaktin fragmen 16 kDa dan miRNA-146a (Arany and Elkayam, 2016).

KESIMPULAN

Pasien KMPP seringkali datang ke rumah sakit disertai dengan komplikasi dan penurunan fungsi jantung yang nyata. Padahal KMPP yang terdiagnosis di fase awal penyakit dengan fungsi jantung yang masih baik memiliki tingkat kesembuhan yang tinggi dan kekambuhan yang rendah. Keterlambatan diagnosis KMPP akibat sistem pelayanan kesehatan yang belum optimal merupakan salah satu faktor utama penyumbang morbiditas dan mortalitas KMPP. Edukasi mengenai penyakit KMPP diperlukan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dan tenaga kesehatan akan pentingnya diagnosis awal KMPP sehingga dapat menekan morbiditas dan mortalitas akibat KMPP.

DAFTAR PUSTAKA

- Arany, Z. and Elkayam, U. (2016) 'Peripartum cardiomyopathy', *Circulation*, 133(14), pp. 1397–1409. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491>.
- Arfianda, D., Wicaksono, B. and Erza Gumilar, K. (2019) 'Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy (PPCM) pregnancy and preeclampsia in Dr Soetomo', *Maj Obs Gin*, 27(1), pp. 2014–2016. Available at: <http://dx.doi.org/10.20473/mog.V27I12019.40-44>.

- Arfianda, D., Wicaksono, B., Gumilar, K.E. and Andrianto, A. (2019) 'Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy (PPCM) pregnancy and preeclampsia in Dr Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia, 2014-2016', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 27(1), p. 40. Available at: <https://doi.org/10.20473/mog.v1i12019.40-44>.
- Barasa, A., Rosengren, A., Sandström, T.Z., Ladfors, L. and Schaufelberger, M. (2017) 'Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010', *Journal of Cardiac Failure*, 23(5), pp. 370-378. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.12.011>.
- Bauersachs, J., König, T., van der Meer, P., Petrie, M.C., Hilfiker-Kleiner, D., Mbakwem, A., et al. (2019) 'Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy', *European Journal of Heart Failure*, 21(7), pp. 827-843. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1493>.
- Biteker, M., Ilhan, E., Biteker, G., Duman, D. and Bozkurt, B. (2012) 'Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: An indication for long-term follow-up and sustained therapy', *European Journal of Heart Failure*, 14(8), pp. 895-901. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs070>.
- Cahya Febrimulya, D. and Wicaksono, B. (2021) 'Peripartum Cardiomyopathy in Pregnancy with Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study in A Tertiary Hospital', *International Journal of Research Publications*, 84(1), pp. 152-156. Available at: <https://doi.org/10.47119/ijrp100841920212234>.
- Chee, K.-H. (2013) 'Favourable outcome after peripartum cardiomyopathy: A ten-year study on peripartum cardiomyopathy in a university hospital', *Singapore Medical Journal*, 54(1), pp. 28-31. Available at: <https://doi.org/10.11622/smedj.2013007>.
- Damp, J., Givertz, M.M., Semigran, M., Alharethi, R., Ewald, G., Felker, G.M., et al. (2016) 'Relaxin-2 and Soluble Flt1 Levels in Peripartum Cardiomyopathy. Results of the Multicenter IPAC Study.', *JACC: Heart Failure*, 4(5), pp. 380-388. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.004>.
- Davis, M.B., Arany, Z., McNamara, D.M., Goland, S. and Elkayam, U. (2020) 'Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review', *Journal of the American College of Cardiology*, 75(2), pp. 207-221. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>.
- Dröge, L., Herraiz, I., Zeisler, H., Schlembach, D., Stepan, H., Küssel, L., et al. (2015) 'Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(3), pp. 286-293. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.14760>.
- Ersbøll, A.S., Johansen, M., Damm, P., Rasmussen, S., Vejlsstrup, N.G. and Gustafsson, F. (2017) 'Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome', *European Journal of Heart Failure*, 19(12), pp. 1712-

1720. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.882>
- Febrimulya, D.C. and Wicaksono, B. (2021) 'Peripartum Cardiomyopathy in Pregnancy with Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study in A Tertiary Hospital', *International Journal of Research Publications*, 84(1), pp. 152–156. Available at: <https://doi.org/10.47119/ijrp100841920212234>.
- Fett, J.D., Christie, L.G., Carraway, R.D. and Murphy, J.G. (2005) 'Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution', *Mayo Clinic Proceedings*, 80(12), pp. 1602–1606. Available at: <https://doi.org/10.4065/80.12.1602>.
- Halkein, J., Tabruyn, S.P., Ricke-Hoch, M., Haghikia, A., Nguyen, N.Q.N., Scherr, M., et al. (2013) 'MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy', *Journal of Clinical Investigation*, 123(5), pp. 2143–2154. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI64365>.
- Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E., Bonda, T., Schaefer, A., Sliwa, K., et al. (2007) 'A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy', *Cell*, 128(3), pp. 589–600. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036>.
- Hoevelmann, J., Muller, E., Hohlfeld, A., Böhm, M., Sliwa, K., Engel, M.E., et al. (2021) 'Outcomes and complications of peripartum cardiomyopathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis', *BMJ Open*, 11(10), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054994>.
- Honigberg, M.C., Cantonwine, D.E., Thomas, A.M., Lim, K.H., Parry, S.I. and Mcelrath, T.F. (2016) 'Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia', *Journal of Perinatology*, 36(3), pp. 172–177. Available at: <https://doi.org/10.1038/jp.2015.170>.
- Honigberg, M.C. and Givertz, M.M. (2019) 'Peripartum cardiomyopathy', *BMJ*, 364, pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5287>.
- Huang, G.Y., Zhang, L.Y., Long-Le, M.A. and Wang, L.X. (2012) 'Clinical characteristics and risk factors for peripartum cardiomyopathy', *African Health Sciences*, 12(1), pp. 26–31.
- Isezuo, S.A. and Abubakar, S.A. (2007) 'Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital.', *Ethnicity & disease*, 17(2), pp. 228–233.
- Kao, D.P., Hsich, E. and Lindenfeld, J.A. (2013) 'Characteristics, adverse events, and racial differences among delivering mothers with peripartum cardiomyopathy', *JACC: Heart Failure*, 1(5), pp. 409–416. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.011>.
- Karaye, K., Habib, A. and Sliwa, K. (2019) 'Epidemiology of Peripartum Cardiomyopathy in Africa', *International Cardiovascular Forum Journal*, 15(March). Available at: <https://doi.org/10.17987/icfj.v15i0.545>.
- Kolte, D., Khera, S., Aronow, W.S., Palaniswamy, C., Mujib, M., Ahn, C., et al. (2014) 'Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: A nationwide population-based study', *Journal of the American Heart Association*, 3(3), pp. 1–13. Available at:

- <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001056>.
- Kuć, A., Kubik, D., Męcik-Kronenberg, T., Kościelecka, K. and Szymanek, W. (2022) 'The Relationship Between Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia – Pathogenesis, Diagnosis and Management', *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 15(March), pp. 857–867. Available at: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S357872>.
- Lee, S., Cho, G.J., Park, G.U., Kim, L.Y., Lee, T.S., Kim, D.Y., et al. (2018) 'Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in South Korea', *Circulation: Heart Failure*, 11(4), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004134>.
- Lewey, J., Levine, L.D., Elovitz, M.A., Irizarry, O.C. and Arany, Z. (2020) 'Importance of Early Diagnosis in Peripartum Cardiomyopathy', *Hypertension*, 75(1), pp. 91–97. Available at: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13291>.
- Mallikethi-Reddy, S., Akintoye, E., Trehan, N., Sharma, S., Briasoulis, A., Jagadeesh, K., et al. (2017) 'Burden of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy: Analysis of 9841 hospitalizations', *International Journal of Cardiology*, 235, pp. 114–117. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.084>.
- McNamara, D.M., Elkayam, U., Alharethi, R., Damp, J., Hsieh, E., Ewald, G., et al. (2015) 'Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy).', *Journal of the American College of Cardiology*, 66(8), pp. 905–914. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1309>.Clinical.
- Pearson, G.D., Veille, J.C., Rahimtoola, S., Hsia, J., Oakley, C.M., Hosenpud, J.D., et al. (2000) 'Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review.', *JAMA*, 289(9), pp. 1183–1188. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jama.283.9.1183>.
- Phanaka, E.L., Iqbal, M. and Wiwaha, G. (2020) 'Case Study on Cardiac Decompensation in Patients with Preeclampsia and Peripartum Cardiomyopathy', *Majalah Kedokteran Bandung*, 52(1), pp. 53–60.
- Rinta, F., Ketaren, I. and Wicaksono, A. (2016) 'Gambaran Kardiomiopati Peripartum di Rumah Sakit Santo Antonius Pontianak Tahun 2008-2012', *Cerebellum*, 2(1), pp. 345–359.
- Sakamoto, A., Hosoya, N., Kageyama, S., Yoshizaki, T., Takeuchi, R., Murata, K., et al. (2014) 'Peripartum cardiomyopathy with biventricular thrombus which led to massive cerebral embolism', *Journal of Cardiology Cases*, 9(2), pp. 71–74. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2013.10.002>.
- Setiantiningrum, M. and Rehatta, V. (2014) 'Definisi, Etiopatogenesis, dan Diagnosis Kardiomiopati Peripartum', *Cermin Dunia Kedokteran* 218, 41(7), pp. 492–496.
- Sliwa, K., Petrie, M.C., Van Der Meer, P., Mebazaa, A., Hilfiker-Kleiner, D., Jackson, A.M., et al. (2020) 'Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: An ESC EORP registry', *European Heart Journal*, 41(39), pp. 3787–3797. Available at:

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa455>.
- Ware, J.S., Li, J., Mazaika, E., Yasso, C.M., DeSouza, T., Cappola, T.P., *et al.* (2016) 'Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies', *New England Journal of Medicine*, 374(3), pp. 233–241. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505517>.
- Wu, V.C.C., Chen, T.H., Yeh, J.K., Wu, M., Lu, C.H., Chen, S.W., *et al.* (2017) 'Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: A 15-year nationwide population-based study in Asia', *Medicine (United States)*, 96(43). Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008374>.