

10
ISBN 978-602-18710-1-0

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XI

(SURABAYA HOM-UPDATE XI)

**The Role of Targeting Treatment in Hematologic Disorder
and Medical Oncologic Malignancy**

Ballroom Sheraton Hotel, Surabaya
11-12 Mei 2013

EDITOR :

Ami Ashariati

Boediwarsono

Soebandiri

Sugianto

Made Putra Sedana

Ugroseno

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iv
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update IX.....	v
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	vi
5. Diagnostic Approach of Hematologic Diseases in Indonesia - <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD. Pall. Med (ECU)</i>	1
6. The Role of Fludarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) <i>DR.Dr. Rachmat Sumantri, SpPD-KHOM</i>	17
7. Venous Thrombo Embolism (VTE) in Pregnancy <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	18
8. The Role of Capecitabine in the Management of Colorectal Cancer <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho. B., SpPD-KHOM</i>	30
9. Current Update Management Non Hodgkin Lymphoma <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	36
10. HER2-positive in Breast Cancer Patients : Treatment Management <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	49 ✓
11. Anti-Angiogenesis in The Management of Metastatic Colorectal Cancer <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	62 ✓
12. Personalized Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	72 ✓
13. Management of Head and Neck Cancer <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	81
14. Targeting Therapy of Head & Neck Cancer : Focus on Nimotuzumab <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho. B., SpPD-KHOM</i>	87
15. Medical Management of Colorectal Cancer <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD. Pall. Med (ECU)</i>	92

VenousThromboEmbolism (VTE) in Pregnancy

Ami Ashariati

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine
Airlangga University, School of Medicine Dr Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

PENDAHULUAN

Tromboemboli venosa adalah komplikasi vaskular paling serius yang dapat timbul pada kehamilan, diagnosis serta perawatannya merupakan masalah khusus. Dalam 30 tahun terakhir angka kejadian perdarahan, eklampsia dan sepsis sebagai penyebab kematian ibu hamil telah menurun drastis, dan saat ini emboli pulmonal menduduki peringkat atas kematian ibu hamil pada sebagian besar negara.

Penurunan angka kematian akibat emboli pulmonal dapat dicapai dengan mengenali faktor predisposisinya dan dengan penggunaan selektif tindakan profilaksis pada pasien resiko tinggi, terutama pada kehamilan akhir dan awal puerperium. Tromboemboli hanyalah satu bagian dari masalah klinis. Pada kebanyakan wanita, insufisiensi venosa kronis dengan edema tungkai, nyeri, eczema, dan ulserasi tungkai adalah akibat trombosis vena tungkai pada masa kehamilan atau puerperium.

Diagnosis akurat tromboemboli vena pada kehamilan sangat penting, karena perawatannya dapat memberikan resiko tambahan pada ibu dan bayi yang dikandungnya. Pada kehamilan, perdarahan plasenta selalu merupakan tanda bahaya resiko bagi ibu dan janinnya. Diagnosa trombosis memiliki implikasi jangka panjang pada wanita, mengingat adanya resiko kekambuhan bila hamil lagi, atau saat menjalani pembedahan atau penggunaan pil-pil hormonal secara kombinasi.

PATOGENESIS TROMBOSIS VENOSA PADA KEHAMILAN

Trombogenesis venosa tampaknya berkaitan dengan tidak stabilnya keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis. Peningkatan resiko trombosis pada kehamilan mungkin dikarenakan bergesernya keseimbangan ke arah peningkatan aktivitas koagulasi dan penurunan fibrinolisis. Aktivitas fibrinolitik menurun secara progresif sejak awal kehamilan, dan terdapat penurunan jumlah plasminogen aktivator yang dilepas dari endotel vena. Perubahan fibrinolisis pada kehamilan ini tampaknya dipengaruhi oleh adanya peningkatan *fast-acting-tissue-type* plasminogen aktivator inhibitor. Peningkatan terjadi pada tingkat fibrinogen dan pada faktor VII, VIII, X. Pada akhir kehamilan terjadi peningkatan kemampuan penetralisir heparin. Resistensi heparin ini tampaknya berhubungan dengan aktivasi lokal koagulasi pada sirkulasi utero-plasenta dan peningkatan platelet faktor 4.

Efek fisiologis lain dari kehamilan juga bisa berujung pada trombosis. Pada kehamilan akhir kecepatan aliran pembuluh darah vena tungkai turun sampai 50%.

Hal ini juga disertai peningkatan tekanan vena sekitar 10 mmHg akibat peningkatan distensibilitas dan tekanan dari uterus hamil yang menghambat *venous return*. Peningkatan substansial aliran darah vena dari uterus hamil sepanjang vena iliaka interna juga akan menyebabkan tekanan balik pada *venous return* di vena iliaka eksterna meningkat.

Angka kejadian trombosis vena saat Kehamilan

Angka kejadian komplikasi thromboemboli pada kehamilan dilaporkan pada angka sekitar 2- 5 per 1000 kehamilan. Pada studi populasi di Amerika Serikat, kurang lebih setengah dari kejadian tromboemboli vena pada wanita di bawah 40 tahun berhubungan dengan kehamilan atau dengan puerperium.

The Confidential Enquiries on Maternal Death melaporkan 30 kematian dari emboli pulmonal pada 1985-1987. Ini termasuk 7 kematian sebelum kehamilan 18 bulan, 9 dari kehamilan 18-33 minggu, 7 kematian setelah section caesaria, dan 7 dari partus per vaginam. Kurang lebih 62% terjadi pada antenatal (trimester pertama), dan sekitar 71% terjadi pada saat melahirkan.

Faktor etiologi khusus pada pasien obstetri

Analisis dari *Cofidential Enquiries* menunjukkan bahwa ketika ada kematian ibu karena tromboemboli, hal-hal berikut memegang peranan penting :

1. *Metode Kelahiran*. Resiko tromboemboli meningkat setelah sectio caesaria, tampak pada angka kematian ibu akibat emboli pulmonal. Frekuensi emboli pulmonal yang fatal rata-rata 10 x lipat lebih sering terjadi pada sectio caesaria daripada kelahiran per vaginam.
2. *Umur dan paritas*. Resiko emboli pulmonal yang fatal meningkat lebih tajam seiring pertambahan umur, terutama 35 keatas, daripada seiring jumlah kelahiran.
3. *Obesitas yang berlebihan (melebihi 76 kg)*. Obesitas adalah faktor yang penting dalam perkembangan tromboemboli. Kurang lebih satu dari lima wanita yang meninggal akibat emboli pulmonal mengalami obesitas.
4. *Opname dan aktivitas yang terbatas*. Meningkatnya resiko pada wanita yang dibawa ke RS akibat komplikasi obstetrik seperti diabetes, hipertensi, kelainan jantung, plasenta previa dan kehamilan *multiple*.
5. *Riwayat trombosis vena profunda atau emboli pulmonal yang berhubungan dengan kehamilan, tindakan bedah dan penggunaan obat kontrasepsi*. Wanita yang dahulu telah terbukti trombosis vena *deep (DVT)* atau emboli pulmonal harus diperlakukan secara khusus saat kehamilan. Begitu pula dengan wanita yang menjalani operasi saat hamil atau persalinan juga memiliki resiko yang lebih tinggi. Resiko berkembangnya *DVT* 10 sampai 100 kali lebih tinggi pada wanita dengan riwayat tromboemboli vena sebelumnya. Frekuensi rata-rata *DVT* rekuren adalah 15%.

6. *Penyakit Thrombosis Lupus-anticoagulant-associated*. Kehadiran 'lupus-anticoagulant' dihubungkan dengan meningkatnya tendensi thrombosis dan keguguran berulang.
7. *Penyakit trombotik turunan*. Wanita dengan penyakit trombotik hereditas seperti defisiensi antithrombin III hereditas, harus dianggap memiliki kemungkinan peningkatan resiko terjadinya komplikasi emboli pada saat hamil. Frekuensi defisiensi protein C dan protein S hereditas pada pasien dengan thromboemboli pada kehamilan belum ada data yang jelas.
8. *Supresi laktasi oleh karena estrogen dan kontrasepsi oral*. Hubungan antara supresi laktasi dengan stilboestrol dan tromboemboli pertama kali diungkapkan sejak tahun 1967, yang menunjukkan peningkatan angka kejadian sampai sepuluh kali lipat pada wanita yang jarang hamil, diatas 25 tahun, yang tidak menyusui dibandingkan dengan wanita yang sebaliknya. Dengan dasar ini, awal kontrasepsi oral kombinasi estrogen/progesterone sebaiknya ditunda sampai 4 minggu setelah kelahiran.

DIAGNOSIS DVT DAN EMBOLI PULMONAL SELAMA KEHAMILAN

Deep vein thrombosis

Kehadiran DVT biasanya dapat ditentukan apabila ada nyeri tekan dan indurasi otot-otot *calf*, edema unilateral dan peningkatan suhu kulit kaki. Diagnosis klinis trombosis femoral atau iliofemoral ekstensif lebih akurat karena perjalanan thrombus vena biasanya akan menyumbat lumen dan mengurangi *venous return*. Peningkatan temperatur kulit pada kaki yang sakit adalah karena *venous return* yang melalui vena superficial. Bagian distal tungkai bisa pucat atau sianosis dengan pulsus pedal yang berkurang atau hilang. Hal ini dikarenakan spasme arterial sekunder yang biasa terjadi bersama-sama dengan trombosis iliofemoral masif.

Tes radioaktif fibrinogen dan plebografi menunjukkan bahwa hanya setengah dari pasien dengan DVT awal memiliki simptom atau gejala yang jelas. Begitu pula sebaliknya, pada 25 -50% pasien dengan gejala trombosis ternyata tidak memiliki trombus vena yang terlihat. Karena itu pengobatan pasien yang hanya berdasar gejala klinis akan berakibat pada kemungkinan perawatan yang tidak perlu.

Emboli pulmonal

Pada *scanning* paru, wanita hamil dengan trombosis iliofemoral biasanya menunjukkan adanya emboli pulmonal yang asimtomatis. Saat terjadi infark pulmonal, biasanya disertai dengan dyspnea akut, nyeri pleura, hemoptisis atau batuk. Presentasi klasik dari emboli pulmonal biasanya berupa nyeri dada atau rasa tertekan yang disertai dyspnea, cemas dan pingsan mendadak. Gejala klinis yang dominan biasanya berupa sianosis, pernafasan cepat, pelebaran vena jugularis dan tachycardia. Sinkop biasanya dapat diartikan sebagai adanya emboli pulmonal masif dan diakibatkan oleh obstruksi vena pulmonal dengan menurunnya aliran darah serebral. Ketika terjadi emboli pulmonal akut dan tidak terduga, harus dapat dibedakan dengan infark miokard

baik memiliki 90% korelasi dengan hasil flebografi kontras. Pada bagian iliofemoral, korelasinya bahkan lebih besar dari 95%. *Radionuclide venography* lebih tidak invasif dibandingkan flebografi, dan bahaya radiasinya jauh lebih kecil. Sekitar 2% dari bahan radioaktif yang diinjeksikan akan keluar melalui air susu dan karena itu sebaiknya teknik ini dihindari pada ibu yang menyusui.

Ultrasonic Doppler

Pemeriksaan *ultrasonic Doppler* telah terbukti merupakan alat skrining yang berguna untuk mendiagnosis DVT pada kehamilan. Karena terdapat saluran vena kolateral di tungkai bawah, ultrasound tidak dapat mendeteksi trombosis minor di tungkai bawah. Hasil tes yang negative dapat diartikan sebagai vena paten atau tidak ada trombus besar di segmen vena iliofemoral. Hasil positif sebaiknya dijadikan indikasi untuk dilakukannya flebografi untuk mengetahui lokasi dan ukuran thrombus. Dari penelitian yang membandingkan ultrasound dengan flebography, didapatkan akurasi 90% vs 95% untuk diagnosis trombosis vena femoral atau iliaka, dan 15% vs 20% untuk sensitivitas trombosis vena tungkai bawah belakang.

Scanning paru

Scanning paru dianjurkan pada semua pasien yang dicurigai terkena emboli pulmonal. Kalau scan perfusi dari berbagai sudut pandang normal, kemungkinan emboli pulmonal sangat rendah sampai bisa diabaikan. Kalau pola perfusi atau distribusi aliran darah regional tidak lancar, scan ventilasi harus dilakukan, terutama apabila ada riwayat penyakit kardiopulmonal lain. Hasil scan pasien dengan emboli pulmonal menunjukkan lesi multiple dengan konfigurasi vaskular. **Scan perfusi abnormal dengan scan ventilasi yang normal pada sisi yang sakit merupakan ciri emboli pulmonal.** Pasien dengan penyakit paru, abnormalitas perfusi dan ventilasi biasanya sama; walau tidak selalu, dapat menyingkirkan diagnosa tromboemboli.

Pulmonary angiography

Angiografi pulmonal yang selektif merupakan satu-satunya metode definitif untuk mengenali emboli pulmonal saat pasien masih hidup. Diagnosa positif emboli pulmonal dapat ditegakkan dengan angiografi apabila satu atau dua temuan berikut ada: *filling defect intravascular*.

Idealnya, untuk wanita hamil, gambaran klinis trombosis vena atau emboli pulmonal harus dikonfirmasi dengan *radionuclide venography* dan *scanning paru*. Kalau tidak tersedia, dianjurkan *phlebography* dengan contrast-ascending disertai dengan perlindungan pada uterus gravida. Kalau *phlebography* tidak tersedia, ultrasound Doppler dapat digunakan, tetapi interpretasi hasil sangat tergantung pengalaman pemeriksa. Karena evaluasi diagnostik biasanya memakan banyak waktu, sebaiknya diberikan heparin intravena apabila ada kecurigaan klinis yang kuat adanya trombosis luas yang meliputi iliofemoral, atau adanya bukti emboli pulmonal. Pasien sebaiknya selalu diberi heparin intravena dengan pompa infuse elektronik dengan

kecepatan 12-25 U/ kg perjam, kecepatannya disesuaikan untuk menjaga *activated partial thromboplastin time* (APTT) sekitar 1,5-2,0 kali kontrol. Kalau diagnosa sudah dikonfirmasi, perawatan terus dilanjutkan. Kalau belum dikonfirmasi, heparin bisa distop. Satu-satunya perkecualian pemberian heparin adalah pada pasien dengan perdarahan akibat plasenta previa atau dengan eklampsia dan pada pasien yang dicurigai emboli pulmonal masif dengan hipotensi dimana dipikirkan akan dilakukan *pulmonary embolectomy*.

PENGOBATAN THROMBOSIS SELAMA KEHAMILAN

Penelitian-penelitian tentang manajemen tromboemboli pada kehamilan pada umumnya menyetujui perawatan spesifik. Pasien dengan trombosis vena harus diberikan heparin dengan infus kontinyu sampai simptom akutnya mereda, diikuti dengan heparin subkutan intermitten untuk simptom jangka panjangnya. **Warfarin harus dihindari** pada kehamilan. Profilaksis heparin subkutan sebaiknya digunakan pada kelainan trombotik hereditas dan pada wanita dengan komplikasi tromboemboli mayor sebelumnya. Obat fibrinolitik umumnya tidak digunakan pada kehamilan.

Obat oral antikoagulan (derivat coumarin)

Obat oral antikoagulan memiliki berat molekul kurang lebih 1.000 dalton dan dapat menembus plasenta. Meningkatnya faktor pembekuan darah pada wanita hamil sangat kontras dengan janin dan neonatus, yang faktor II, VII, IX dan X nya rendah. Banyak wanita usia subur yang menerima obat oral antikoagulan jangka panjang karena komplikasi trombotik akibat kontrasepsi oral atau katup jantung buatan. Dari literatur, dapat dilihat angka kematian janin bisa sampai setinggi 15 – 30% pada wanita hamil yang mengkonsumsi obat oral antikoagulan. Peneliti lain melaporkan pada 32 wanita hamil dengan katub jantung buatan yang menerima obat antikoagulan oral pada masa kehamilan mereka, terdapat 11 kematian janin atau neonatus, dan tiga bayi yang lahir memiliki kelainan kongenital yang berat.

Paparan derivat coumarin pada wanita hamil di trimester kedua dan ketiga mungkin berhubungan dengan peningkatan angka kejadian kelainan sistem saraf pusat yang berujung pada mental retardasi dan kebutaan. Perdarahan intrakranial fetus pada trimester kedua dan ketiga juga dapat menyebabkan deformitas sekunder sistem saraf pusat. Secara keseluruhan, resiko terjadinya kelainan yang mempengaruhi sistem saraf pusat adalah sekitar 3%. Dengan mempertimbangkan hal diatas, sebaiknya antikoagulan oral dihindari saat kehamilan, dan ketika seorang wanita menjadi hamil saat sedang menjalani perawatan dengan antikoagulan oral, sebaiknya dianjurkan untuk **dihentikan secepatnya sebelum minggu keenam kehamilan**. Kalau terapi antikoagulan oral itu sangat penting pada trimester pertama, dapat digunakan heparin seperti yang akan dijelaskan lebih lanjut pada makalah ini.

kecepatan 12-25 U/ kg perjam, kecepatannya disesuaikan untuk menjaga *activated partial thromboplastin time* (APTT) sekitar 1,5-2,0 kali kontrol. Kalau diagnosa sudah dikonfirmasi, perawatan terus dilanjutkan. Kalau belum dikonfirmasi, heparin bisa distop. Satu-satunya perkecualian pemberian heparin adalah pada pasien dengan perdarahan akibat plasenta previa atau dengan eklampsia dan pada pasien yang dicurigai emboli pulmonal masif dengan hipotensi dimana diperkirakan akan dilakukan *pulmonary embolectomy*.

PENGOBATAN THROMBOSIS SELAMA KEHAMILAN

Penelitian-penelitian tentang manajemen tromboemboli pada kehamilan pada umumnya menyetujui perawatan spesifik. Pasien dengan trombosis vena harus diberikan heparin dengan infus kontinyu sampai simptom akutnya mereda, diikuti dengan heparin subkutan intermitten untuk simptom jangka panjangnya. **Warfarin harus dihindari** pada kehamilan. Profilaksis heparin subkutan sebaiknya digunakan pada kelainan trombotik hereditas dan pada wanita dengan komplikasi tromboemboli mayor sebelumnya. Obat fibrinolitik umumnya tidak digunakan pada kehamilan.

Obat oral antikoagulan (derivat coumarin)

Obat oral antikoagulan memiliki berat molekul kurang lebih 1.000 dalton dan dapat menembus plasenta. Meningkatnya faktor pembekuan darah pada wanita hamil sangat kontras dengan janin dan neonatus, yang faktor II, VII, IX dan X nya rendah. Banyak wanita usia subur yang menerima obat oral antikoagulan jangka panjang karena komplikasi trombotik akibat kontrasepsi oral atau katup jantung buatan. Dari literatur, dapat dilihat angka kematian janin bisa sampai setinggi 15 – 30% pada wanita hamil yang mengkonsumsi obat oral antikoagulan. Peneliti lain melaporkan pada 32 wanita hamil dengan katub jantung buatan yang menerima obat antikoagulan oral pada masa kehamilan mereka, terdapat 11 kematian janin atau neonatus, dan tiga bayi yang lahir memiliki kelainan kongenital yang berat.

Paparan derivat coumarin pada wanita hamil di trimester kedua dan ketiga mungkin berhubungan dengan peningkatan angka kejadian kelainan sistem saraf pusat yang berujung pada mental retardasi dan kebutaan. Perdarahan intrakranial fetus pada trimester kedua dan ketiga juga dapat menyebabkan deformitas sekunder sistem saraf pusat. Secara keseluruhan, resiko terjadinya kelainan yang mempengaruhi sistem saraf pusat adalah sekitar 3%. Dengan mempertimbangkan hal diatas, sebaiknya antikoagulan oral dihindari saat kehamilan, dan ketika seorang wanita menjadi hamil saat sedang menjalani perawatan dengan antikoagulan oral, sebaiknya dianjurkan untuk **dihentikan secepatnya sebelum minggu keenam kehamilan**. Kalau terapi antikoagulan oral itu sangat penting pada trimester pertama, dapat digunakan heparin seperti yang akan dijelaskan lebih lanjut pada makalah ini.

Terapi heparin

Heparin diketahui dapat menghambat beberapa zat pembekuan darah yang telah teraktivasi, antara lain factor XIIa, XIa, IXa, Xa dan thrombin. Efek lainnya adalah meningkatkan potensi heparin kofaktor II dan menghambat fungsi platelet. Zat yang heterogen ini mempunyai berat molekul bervariasi antara 3.000 sampai 40.000 dalton. Aktivitas antithrombin-heparin menurun berbanding lurus dengan berat molekulnya. Baik *unfractionated heparin (UFH)* atau *low molecular weight heparin (LMWH)* tampaknya **tidak dapat menembus plasenta** untuk masuk ke janin.

Pada kehamilan akhir, diperlukan jumlah heparin yang lebih besar daripada saat tidak hamil untuk mempertahankan fungsinya sebagai obat antikoagulan. Injeksi bolus intermiten sebaiknya tidak digunakan karena dapat meningkatkan resiko perdarahan. Infus heparin intravena kontinyu sebaiknya diberikan secepatnya selama 5-7 hari. Pada keadaan dimana tidak dapat dilakukan intravena, dapat dilakukan secara injeksi subkutan pada dinding depan perut lateral. Dosis heparin subkutan dengan interval 12 jam terbukti sama efektif dan amannya sebagai obat antikoagulan seperti heparin intravena kontinyu. Heparin subkutan juga lebih mudah untuk pasien dan untuk perawatnya, dan pasien dapat rawat jalan.

Kalau pasien puerperium, dapat dilakukan terapi dengan warfarin dan heparin baru dihentikan setelah efek antikoagulan oralnya tercapai. Heparin profilaksis subkutan merupakan pengganti yang efektif untuk warfarin dan dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk mencegah trombosis rekuren, baik pada wanita hamil maupun tidak. Untuk profilaksis jangka panjang dapat diberikan sodium heparin, dosisnya 5.000-10.000 unit, setiap 8-12 jam.

Subcutaneous heparin administration

Luka atau lecet yang tidak sewajarnya sering terjadi pada pemberian heparin subkutan, dan diperlukan kewaspadaan dalam memberikan instruksi medikal dan perawat serta pasien dalam penggunaannya. Suntik yang telah diisi dengan heparin 5.000 atau 10.000 unit memang lebih mahal, tetapi sangat berguna apabila pasien hendak melakukannya sendiri saat sedang hamil. Lipatan kulit diangkat sedikit pada bagian lateral dinding perut depan bawah – bisa dilakukan dengan menekuk tubuh ke depan. Tempat injeksi harus dihindarkan dari tempat bekas operasi. Kulit dibersihkan dan jarum suntik dimasukkan seluruhnya dengan sudut yang tepat. Dasar jarum dipegang dengan telunjuk dan ibu jari saat heparin yang telah diatur dosisnya diinjeksi. Jarum secara perlahan ditarik dari sudut yang sama dengan dimasukkannya, untuk menghindari perusakan kulit dan jaringan lemak subkutan pada tempat suntikan. Bekas suntikan tidak boleh digosok ataupun dipijat. Heparin subkutan sebaiknya tidak dilakukan pada tangan atau kaki. Bukan saja karena lebih sakit atau bekas suntikan yang lebih mencolok, tapi juga karena pergerakan ekstremitas dapat mempercepat penyerapan heparin. Idealnya, kadar heparin atau *partial thromboplastin time* diperiksa 2-4 jam setelah injeksi subkutan setiap satu atau dua minggu. Hitung platelet juga harus dilakukan, karena pada beberapa pasien dapat terjadi trombositopeni setelah terapi heparin. Dengan mempertimbangkan bioavailabilitas

sodium heparin yang lebih tinggi daripada kalsium heparin, kami menganjurkan regimen 12 jam sekali sodium heparin pada wanita hamil.

Ditemukan variasi individual kadar plasma heparin yang lebar pada pemberian heparin subkutan, dan pada kehamilan akhir beberapa pasien memerlukan dosis 10.000 unit per 8 jam untuk memperoleh kadar dalam darah yang cukup. Ketika digunakan subkutan dosis 10.000 unit, kadar heparin plasma atau *partial thromboplastin time* harus dimonitor tiap minggunya. Pada saat melahirkan, heparin harus diturunkan sampai 5.000 unit per 12 jam atau dihentikan sementara. Apabila ada kecurigaan akan terjadi perdarahan pada penggunaan anestesi epidural, APTT harus diperiksa saat melahirkan; kalau APTT tidak memanjang, tidak ada peningkatan resiko perdarahan pada penggunaan anestesi epidural. Resistensi heparin relative yang tampak pada kehamilan akhir dan kelahiran akan menghilang segera setelah melahirkan. Heparin dengan dosis 5.000 unit per 12 jam saat puerperium biasanya sudah cukup. Terapi heparin sebaiknya dilanjutkan 5-6 minggu setelah melahirkan kalau tidak diberikan obat antikoagulan oral paska melahirkan.

Fibrinolytic agents

Apabila digunakan streptokinase atau urokinase saat kelahiran sudah dekat atau dalam satu minggu sebelum kelahiran bayi, dapat terjadi perdarahan hebat dari plasenta. Sama halnya, perdarahan juga akan terjadi dari saluran genital, laserasi atau *episiotomy wound*. Resiko tertinggi perdarahan terjadi pada saat melahirkan dan awal puerperium. Selama kehamilan, resiko perdarahan lebih rendah, dan terapi trombolitik dapat menyelamatkan jiwa bagi wanita dengan thromboemboli masif.

PERIODE RESIKO PADA KEHAMILAN

Umumnya, wanita dengan riwayat thromboemboli sebelumnya dan memiliki resiko tinggi, dianjurkan mendapatkan perawatan profilaksis saat melahirkan dan pada masa puerperium. Apabila komplikasi thromboemboli telah terjadi pada periode antenatal kehamilan sebelumnya, perawatan profilaksis 4-6 minggu sebelum hamil, atau dari minggu ke 16 kehamilan patut untuk dipertimbangkan. Karena lebih dari separuh kematian ibu saat kehamilan adalah akibat emboli paru, tampak masuk akal apabila diberikan profilaksis yang terkontrol dengan baik saat kehamilan pada pasien yang mengalami komplikasi thromboemboli serius pada kehamilan yang sebelumnya. Faktor resiko lain yang juga mengindikasikan penggunaan profilaksis heparin saat kehamilan adalah katub jantung buatan dan kelainan trombosis herediter. Di masa yang akan datang, heparin berat molekul rendah bisa jadi alternatif.

PENGOBATAN THROMBOEMBOLI VENA pada APS

Resiko trombosis berulang pada pasien APS sangat tinggi (20-70% kasus) disertai cenderung terjadi trombosis arteri. Aspirin dosis rendah tunggal atau warfarin dosis rendah tidak dapat mencegah terjadinya trombosis berulang pada pasien APS. Sedang warfarin dosis tinggi (International Normalized Ratio=INR > 3) dengan jangka

waktu terapi yang lama merupakan pilihan yang dianjurkan khususnya bila terbukti adanya trombosis arterial. Dianjurkan pula menambahkan aspirin dosis rendah (80 mg) walaupun warfarin yang diberikan dengan dosis tinggi. Kejadian komplikasi perdarahan akibat kombinasi tersebut lebih rendah dibanding pemberian anti koagulan oral tunggal jangka panjang. Pasien dengan *catastrophic antiphospholipid syndrome* biasanya mendapat pengobatan dengan obat antikoagulan dalam jangka lama, dan bila terjadi refrakter terhadap antikoagulan, disarankan dilakukan plasma-pheresis yang mungkin dapat memperbaiki survival.

Pemberian terapi antikoagulan jangka panjang diperlukan untuk mencegah trombosis berulang yaitu dengan pemberian *vitamin K antagonist* (VKA) / warfarin sebagai terapi standart. Dosis awal diberikan dalam 24-48 jam setelah terapi heparin dimulai dan dosis disesuaikan untuk mempertahankan rentang terapi INR 2-3. Apabila kadar INR telah tercapai pemberian UFH atau LMWH dapat dihentikan setelah lama penggunaan minimum 5 hari, sedangkan warfarin tetap dilanjutkan.

Pada kejadian VTE berulang saat pemberian antikoagulan oral dapat diberikan *retreatment* UFH atau LMWH selama beberapa hari. Disebutkan ada 3 pilihan setelah *retreatment* UFH atau LMWH: pertama, dilanjutkan dengan terapi antikoagulan oral dengan target INR lebih tinggi yaitu 3.0-3.5; kedua, *switch* UFH 2 kali sehari disesuaikan dosis dengan mempertahankan terapeutik aPTT; ketiga, penggunaan LMWH sekali sehari dengan penyesuaian dosis. Dengan rejimen oral anticoagulant yang dimulai sejak hari pertama UFH/LMWH, untuk mencapai INR 2.0-3.0 akan mencapai kekambuhan sampai 8% pertahunnya pada penderita non APS, namun angka ini akan 2-3 kali lebih tinggi pada penderita APS. Hal ini menunjukkan sulitnya memelihara tingkat terapeutik INR pada penderita APS karena berbagai kondisi inheren yang kompleks (Buller, 2004).

Pemberian terapi antikoagulan oral / warfarin dapat merupakan problem tersendiri pada penderita APS. Pertama, ketidak nyamanan pengambilan sampel darah untuk evaluasi respon dosis. Kedua, onset dan klirens antikoagulan yang lambat, dimana pemberian oral antikoagulan harus dihentikan beberapa hari sebelum tindakan prosedur invasif, sedangkan kadar terapeutik tidak dapat segera penyesuaian dosisnya. Ketiga, rentang terapeutik yang sempit, fluktuasi INR dapat menyebabkan perdarahan atau trombosis berulang (Buller, 2004).

Penggunaan LMWH ditawarkan sebagai alternatif profilaksis sekunder. Studi CLOT (*Comparison of Low molecular weight heparin versus Oral anticoagulant Therapy*) merupakan studi pertama skala besar yang membandingkan keamanan dan efikasi LMWH dan terapi oral anticoagulant sebagai prevensi VTE berulang.

Pada pasien hamil, warfarin dihentikan dan digantikan dengan *low molecular weight heparin* (LMWH) atau UFH subkutan. Pada wanita hamil dengan riwayat adanya trombosis sebelumnya, dianjurkan diberikan aspirin dosis rendah (80 mg) disertai UFH subkutan (10.000 U setiap 12 jam) atau LMWH. Pemakaian kortikosteroid sebaiknya dihindari karena seringkali dikaitkan dengan komplikasi pada janin dan ibu.

LMWH umumnya diberikan pada APS karena pemakaiannya dengan dosis tunggal perhari dan mempunyai resiko rendah terjadinya perdarahan, trombositopeni dan osteoporosis daripada UFH (unfractionated Heparin), walaupun harganya lebih mahal. Dosis enoxaparine (Lovenox) 1 mg/kg. Terapi seharusnya dimulai secepatnya setelah diagnosis kehamilan dibuat, dan LMWH segera dihentikan pada kehamilan 36 minggu dan diganti UFH. Pengobatan ini diterapkan pada lebih dari seratusan kasus APS. Hasil kehamilan pada kelompok yang mendapatkan heparin dan aspirin, adalah 16 kasus lahir dengan aterm (88 persen), 2 kasus keguguran, dan empat kasus masih hamil. Pada kelompok yang mendapatkan LMWH dan aspirin, 66 kasus lahir aterm (95,5 persen), 3 kasus keguguran, dan 20 kasus masih hamil. Bila dibandingkan antara kedua langkah pengobatan ini, kurang lebih terjadi efek yang sama baik, yaitu tak ada pendarahan, tak ada gejala sakit pada pinggang, sedikit kasus alergi atau gatal, dan seringnya pendarahan hematoma pada suntikan. Studi meta-analisis uji kontrol secara randomisasi menunjukkan pemberian LMWH subkutan atau intravenous UFH atau subkutan UFH memberikan hasil yang sama efektifnya. Pada VTE akut, terapi inisial dengan LMWH atau UFH diberikan selama 5 hari. Dosis inisial UFH yang diberikan adalah 5000U dilanjutkan 25.000-40.000 U iv kontinu selama 24 jam (18U/kg/jam), dengan monitor nilai aPTT 1,5-2 kali diatas batas normal. **Bila yang diberikan LMWH, dosis yang diberikan 100U/kg sc/ dua kali sehari**, dan tidak diperlukan monitor aPTT. Resiko perdarahan pada periode inisial pemberian UFH atau LMWH adalah kurang dari 5 %.

Dari sebagian kecil studi, pada wanita yang mempunyai komplikasi akibat kehamilan walaupun sudah mendapatkan terapi, disarankan dapat diberikan immunoglobulin, plasmapheresis atau azathioprin.

KESIMPULAN

Metode profilaksis merupakan prioritas utama dan terbukti menurunkan komplikasi pada wanita hamil dengan resiko tinggi thromboemboli. Tidak ada metode yang 100% efektif, tapi bukti terbaru menunjukkan bahwa heparin dosis rendah menawarkan perlindungan yang cukup baik terhadap thrombosis vena, dan bila perlu, dapat digunakan selama kehamilan oleh pasien sendiri. Pemeriksaan sederhana dengan *partial thromboplastin time* juga dianjurkan. Masa yang paling berbahaya adalah pada awal puerperium, terutama pada pasien yang pernah melahirkan lewat sectio caesaria. Profilaksis heparin dosis rendah sebaiknya diberikan pada ibu dengan resiko tinggi thromboemboli. Perawatan yang hanya didasari oleh riwayat dan pemeriksaan klinis akan terbukti tidak berguna pada kurang lebih 50% pasien. Metode diagnosis yang akurat dan objektif harus selalu digunakan apabila mungkin; metode yang paling dapat diandalkan saat ini adalah *contrast phlebography*, *radionuclide venography* dan *lung scanning*.

Summary

Pregnancy places women at an increased risk of developing a venous thromboembolism (VTE), in comparison to non-pregnant women. Identification of risk and adequate prophylaxis can decrease the incidence of VTE. Our first priority should be to make available proven prophylactic methods to pregnant women at high risk of thromboembolic complications. No method will be 100% effective, but present evidence indicates that low-dose heparin confers a high degree of protection against venous thrombosis. Simple monitoring using the partial thromboplastin time is recommended. The time of greatest danger is early puerperium, especially in patient who have been delivered by caesarean section. The benefit of prophylaxis with low-dose heparin should be given to mothers in high-risk category for thromboembolic complications. Clinicians must accept the fallibility of the clinical diagnosis of deep vein thrombosis. Treatment which is based solely on the history and clinical examination will be unnecessary in as many as 50% patients. Accurate and objective diagnostic methods should therefore be used whenever possible; the most reliable methods available at presents are contrast phlebography, radionuclide venography and lung scanning.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ashariati A (2007). Clinical application LMWH in APS. Surabaya HomUpdate V, 28 juli, 34-43.
2. Bick RL, Haas S (2003). Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 17, 217-258
3. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE (2004). Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126, 401-428
4. Deitcher SR, Rodgers GM (2004). Thrombosis and Antithrombotic Therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, eleventh edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1713
5. Erkan D, Ortel TL, Lockshin MD (2000). Warfarin in Antiphospholipid Syndrome-Time to Explore. *J Rheumatol* ; 27:2817-21.
6. Geerts WH, Pireo GF, Heit JA, Bergquist D, Lasser MR, Colwell CW et al (2004). Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126, 338-400
7. Kent N, Leduc L, Crane J, Farine D, Hodges S, Reid GJ, et al. (2000). Prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) in obstetrics. *J Socg* ; 22(9):736-749
8. Mackman N (2004). Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24, 1015-1022
9. Mandel J and Gaasch WH (2007). Anticoagulation during pregnancy. www/
10. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy (2008). *N Engl J Med.* ; 359(19):2025-33

11. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A (2001). Low Molecular Weight Heparin and Warfarin in the Treatment of Patients with Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *Thromb Haemost*; 86: 1379–84.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal birth. Guideline No.37. 2004.

--- oOo ---