

Buku Program

www.hiferisurabaya.com



Symposium Recurrent Pregnancy Loss

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
BIDANG FERTILITAS & ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI

Peringatan 1 Abad
Pendidikan Dokter Surabaya
1913-2013



Buku Program

www.hiferisurabaya.com



Symposium Recurrent Pregnancy Loss

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
BIDANG FERTILITAS & ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI

Tim Penyusun:
Panitia Recurrent Pregnancy Loss



KATA PENGANTAR



Assalammu'alaikum wr wb.

Salam Sejahtera

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa, atas rahmat dan hidayahNya, yang telah diberikan kepada kita semua sehingga pelaksanaan Workshop Trans Vaginal Sonography, Workshop Hysteroscopy dan Symposium Recurrent Pregnancy Loss ini bisa dilaksanakan dengan baik.

Recurrent Pregnancy Loss merupakan masalah dibidang reproduksi yang sangat pelik, baik dibidang medis maupun psikososial, oleh karena itu penanganannya memerlukan rencana yang sistematis dan melibatkan beberapa disiplin ilmu. Tingkat kesulitan masalah Recurrent Pregnancy Loss ini semakin kompleks dengan faktor etiologi yang banyak tidak diketahui, diperkirakan hanya sekitar 50 % saja yang diketahui faktor etiologinya. Apabila faktor penyebabnya diketahui, maka penanganan Recurrent Pregnancy Loss ini akan memberikan hasil yang lebih baik. Alasan inilah yang menarik kami dari HIFERI Cabang Surabaya untuk melaksanakan simposium dengan topik Recurrent Pregnancy Loss, ditunjang oleh 2 kegiatan workshop, yaitu Workshop Trans Vaginal Sonography dan Hysteroscopy, yang keduanya merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosa, salah satu faktor penyebab Recurrent Pregnancy Loss, yaitu: faktor kelainan anatomi.

Besar harapan kami, setelah mengikuti workshop dan simposium ini, para peserta bisa lebih baik lagi mengenal, mencari faktor penyebab dan memberi treatment pada kasus Recurrent Pregnancy Loss, sehingga lebih jelas dan terarah penanganannya, serta memberikan hasil yang lebih baik.

Kami dari HIFERI Cabang Surabaya, menyuguhkan kembali Simposium dan Workshop Laparoskopi pada pada bulan Mei yang akan datang, dengan topik "Endometriosis: New Approach in Old Disease" silahkan untuk bergabung kembali dengan kami pada acara simposium dan workshop tersebut.

Akhirnya, kami mengucapkan terimakasih atas kerjasama semua pihak, sehingga acara ini bisa terselenggara dengan baik, dan kami mohon maaf jika ada kekurangan pada pelaksanaan acara ini. Kami juga mengharapkan kritik dan saran, untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Terimakasih.

Selamat mengikuti Workshop TVS, Hysteroscopy dan Symposium.

Wassalamualaikum Wr. Wb.
Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)



JADWAL ACARA

9 Februari 2013, Hotel JW. Marriott

WAKTU	TOPIK	PEMBICARA
07.00 - 08:15	Registrasi	
08:15 - 08.30	Opening Ceremony	Ketua Panitia
SESI 1		
Moderator : Prof. dr. Samsulhadi, SpOG(K)		
08.30 - 08.50	Selayang Pandang Abortus Berulang	Prof. dr. Samsulhadi, SpOG(K)
08.50 - 09.10	The communication between embryo and mother during early pregnancy : A basic process of feto-maternal tolerance	Prof. dr. Dikman A, SpOG(K)
09.10 - 09.30	The Role Of Chromosome Abnormalities On Miscarriage: Should be Performed Routine Chromosome Analysis (Karyotyping) from Abortive (Embryonic) Tissue or Parent's Blood Who Had Miscarriage	Dr. dr. Ni Wayan Tirthaningsih, MS
09.30 - 09.50	Recurrent Pregnancy Loss Oleh Karena Faktor Endokrin	Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)
09.50 - 10.00	DISKUSI	
10.00 - 10.20	COFFEE BREAK	
SESI 2		
Moderator : Dr. dr. Hendy Hendarto, SpOG(K)		
10.20 - 10.40	Sindroma Antiphospholipid	Prof. Dr. dr. Erry Gumilar D, SpOG(K)
10.40 - 11.00	Kelainan Uterus Pada Gagal Hamil Berulang	Prof. dr. Lila Dewata, SpOG(K)
11.00 - 11.20	Perspektif Imunologi Terkini Pada Keguguran Berulang : Peran Sel Nk Dan Sel Trofoblas Pada Interaksi Sistem Endokrin Dan Imun	Dr. Hendy Hendarto, dr. SpOG(K)
11.20 - 11.30	DISKUSI	
LUNCH SIMPOSIUM		
Moderator : Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)		
11.30 - 12.00	The Role Of Progesterone In Recurrent Pregnancy Loss	Prof. Walfrido W. Sumpalco, MD
12.00 - 12.20	Konsensus HIFERI : Penanganan RPL	Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)
12.20 - 12.30	DISKUSI	
12.30 - 13.30	ISHOMA	
SESSION 3		
Moderator : Prof. dr. Soehartono Ds, SpOG(K)		
13.30 - 13.50	Infeksi Dan Recurrent Pregnancy Loss (RPL), Fakta Atau Mitos ?	dr. Jimmy Yanuar Annas, SpOG
13.50 - 14.10	Midtrimester Loss – The Role of cervical Cerclage	Prof. dr. Soehartono Ds, SpOG(K)
14.10 - 14.30	Male Factor On Recurrent Pregnancy Lost (RPL)	dr. Aucky Hinting, PhD, SpAnd
14.30 - 14.40	DISKUSI DAN PENUTUP	
14.40 - 15.00	COFFEE BREAK	



JADWAL ACARA

10 Februari 2013, Hotel JW. Marriott

WAKTU	TOPIK	PEMBICARA
08.00 - 09.00	Absensi	
SESI 4		
Moderator : dr. Ashon Sa'adi, SpOG(K)		
09.00 - 09.20	Is there any role of maternal age on incidence of RPL	Dr .dr. I Wayan Arsana, SpOG(K)
09.20 - 09.40	Obstetric Outcome After Recurrent Pregnancy Loss	Dr. dr. Agus Sulistyono, SpOG(K)
09.40 - 10.00	Peran USG Pada Kasus Keguguran Berulang	dr. Ashon Sa'adi, SpOG(K)
10.00 - 10.20	Coping with Recurrent Pregnancy Loss : Psychological approach	dr. Nalini M Agung, SpKJ
10.20 - 10.30	DISKUSI	
10.30 - 10.50	COFFEE BREAK	
SESI 5		
Moderator : dr. Sri Ratna Dwiningsih, SpOG(K)		
10.50 - 11.10	Penatalaksanaan Resistensi Insulin Pada Keguguran Berulang	Dr. dr. Nusratudin, SpOG(K)
11.10 - 11.30	Aspek-aspek Yang Harus Diperhatikan Dalam Pemberian Antikoagulansia Pada Keguguran Berulang	dr. Sri Ratna D, SpOG(K)
11.30 - 11.50	Laparoscopic Cervical Cerclage	dr. Relly Yanuari P, SpOG(K)
11.50 - 12.00	DISKUSI	
12.00 - 13.00	ISHOMA	
13.00 - 13.20	Makalah Bebas Suplemen Omega-3 dan Kasus Keguguran Berulang	dr. Fajar Manuaba, SpOG
13.20 - 14.00	Take Home Message + Diskusi	Prof. dr. Samsulhadi, SpOG(K)
14.00 - 14.20	PENUTUP & COFFEE BREAK	



DAFTAR ISI

Kata Pengantar _____	ii
Jadwal Acara _____	iii
Daftar Isi _____	v
Abstrak _____	1
<input type="checkbox"/> Selayang Pandang Abortus Berulang _____	3
<input type="checkbox"/> The Communication Between Embryo And Mother During Early Pregnancy: A Basic Process Of Fetomaternal Tolerance _____	8
<input type="checkbox"/> The Role of Chromosome Abnormalities on Miscarriage: Should be Performed Routine Chromosome Analysis (karyotyping) from Abortive (Embryonic) Tissue Or Parent's Blood Who Had Miscarriage _____	9
<input type="checkbox"/> Recurrent Pregnancy Loss Oleh Karena Faktor Endokrin _____	10
<input type="checkbox"/> Sindroma Antiphospholipid _____	15
<input type="checkbox"/> Kelainan Uterus Pada Gagal Hamil Berulang _____	16
<input type="checkbox"/> Uterine Abnormality And Recurrent Pregnancy Loss _____	17
<input type="checkbox"/> Perspektif Imunologi Terkini pada Keguguran Berulang : Peran Sel Nk dan Sel Trofoblas pada Interaksi Sistem Endokrin dan Imun _____	21
<input type="checkbox"/> The Role Of Progesterone In Recurrent Pregnancy Loss _____	25
<input type="checkbox"/> Infeksi dan Recurrent Pregnancy Loss (RPL), Fakta Atau Mitos ? _____	26
<input type="checkbox"/> Midtrimester Loss – The Role of Cervical Cerclage _____	32
<input type="checkbox"/> Male Factor on Recurrent Pregnancy Lost (RPL) _____	42
<input type="checkbox"/> Is There Any Role of Maternal Age on Incidence of Recurrence Pregnancy Loss? _	43
<input type="checkbox"/> Obstetric Outcome After Recurrent Pregnancy Loss _____	46



RECURRENT PREGNANCY LOSS

❑ Peran USG Pada Kasus Keguguran Berulang _____	51
❑ Coping With Recurrent Pregnancy Loss : Psychological Approach4 _____	53
❑ Penatalaksanaan Resistensi Insulin pada Keguguran Berulang _____	54
❑ Aspek-aspek Yang Harus Diperhatikan Dalam Pemberian Antikoagulansia Pada Keguguran Berulang _____	61
❑ Laparoscopic Cervical Cerclage _____	67



RECURRENT PREGNANCY LOSS



ASPEK-ASPEK YANG HARUS DIPERHATIKAN DALAM PEMBERIAN ANTIKOAGULANSIA PADA KEGUGURAN BERULANG

Sri Ratna Dwilingsih
Dep/SMF ObgIn RSUD Dr. Soetomo-FK Unair

Abstract

Kehamilan menyebabkan perubahan pada sistem hematologi termasuk diantaranya adalah peningkatan sebagian besar faktor pembekuan, penurunan jumlah antikoagulasi serta penurunan aktivitas fibrinolisis. Perubahan ini menyebabkan keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan karena perubahan hormonal dan peningkatan resiko trombosis. Pada penderita keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid pemberian aspirin dosis rendah dan heparin lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian aspirin saja (74.3% live-born rate dan 42.9% live-born rate). Sedangkan pemberian unfractionated heparin 2 kali/hari bersama dengan aspirin dosis rendah memberikan manfaat lebih baik pada keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid dan keguguran berulang karena sebab yang belum jelas.

Keguguran berulang (*recurrent pregnancy loss=RPL*) adalah suatu kelainan yang ditandai dengan dua atau lebih kegagalan kehamilan. Diduga < 5% wanita pernah mengalami keguguran 2 kali berurutan dan hanya 1% yang mengalami 3 atau lebih. Saat ini faktor-faktor yang diketahui dapat menyebabkan keguguran berulang antara lain: kelainan genetik, disfungsi endokrin, penyakit autoimun, trombophilia yang diturunkan maupun yang didapat serta faktor lingkungan(1).

Kehamilan normal menyebabkan perubahan hemostasis menjadi keadaan prokoagulasi dengan meningkatnya konsentrasi faktor pembekuan dan fibrinogen serta penurunan kadar faktor antikoagulan dan aktivitas fibrinolitik. Tampaknya pada penderita keguguran berulang terjadi keadaan prokoagulasi "yang didapat" karena didapatkan penumpukan fibrin pada ruang Intervillous plasenta mereka. Didapatkan bukti bahwa pada penderita keguguran berulang, keadaan prokoagulasi ini berkaitan juga dengan peningkatan konsentrasi mikropartikel di sirkulasi(1,2).

International Consensus Classification criteria untuk sindroma antiphospholipid (APS)
APS jika didapatkan 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium berikut ini:
Kriteria klinik:

1. Trombosis vascular
2. Morbiditas kehamilan:
 - a. Didapatkan 1 atau lebih kematian fetus yang tidak diketahui penyebabnya dengan morfologi fetus yang normal pada usia kehamilan lebih dari 10 minggu.
 - b. Didapatkan 1 atau lebih persalinan prematur pada usia kehamilan < 34 minggu tanpa kelainan kongenital neonatus akibat preeklampsia berat atau eklampsia atau terdapat insufisiensi plasenta.
 - c. Didapatkan 3 atau lebih keguguran berulang dengan penyebab yang tidak diketahui sebelum usia kehamilan 10 minggu setelah kelainan anatomi, gangguan hormonal pada ibu serta kelainan kromosom pada ibu dan ayah disingkirkan.

Kriteria laboratorium:

1. Didapatkan anti koagulan Lupus di plasma pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan minimal jarak pemeriksaan 12 minggu.
2. Didapatkan IgG atau IgM anticardiolipin pada plasma serum dengan kadar sedang sampai tinggi (> 40 GPL atau MPL atau > 99th persentil pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan minimal jarak pemeriksaan 12 minggu.
3. Didapatkan IgG atau IgM anti β_2 glycoprotein-I dengan kadar tinggi (> 99th persentil) pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan jarak 12 minggu.

Sindroma Antiphospholipid

Antibodi antiphospholipid (APA) merupakan kelompok autoantibodi yang berikatan dengan phospholipid. Antibodi ini berkaitan dengan kejadian trombosis serta dapat juga menyebabkan keguguran. APA dapat menginduksi terjadinya trombosis dengan cara menurunkan produksi prostasiklin oleh sel endotel, meningkatkan produksi tromboxane oleh platelet serta menurunkan kerja protein C(3).

Kriteria diagnosis sindroma antiphospholipid antara lain jika didapatkan 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium(4,5,6).

Dikutip dari The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine(4).

RECURRENT PREGNANCY LOSS

bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme vitamin K, menghambat generasi vitamin K-dependent procoagulant proteins (faktor II, VII, IX, X) dan mencegah pembekuan serta menghambat pembentukan vitamin-K-dependent intrinsic anticoagulant protein C dan S. Efek samping terbanyak caumarin adalah perdarahan. Berbeda dengan heparin, caumarin bisa menembus plasenta dan menyebabkan malformasi janin termasuk diantaranya warfarin embryopathy (hipoplasia os nasal dan chondrodysplasia punctata) dapat terjadi jika obat diberikan pada usia kehamilan 6-12 minggu. Warfarin embryopathy dapat dicegah dengan menghentikan pemberiannya sebelum kehamilan 6 minggu (dihitung dari hari pertama haid) atau usia kehamilan 4 minggu. Pada kehamilan lanjut, warfarin dapat menyebabkan perdarahan janin yang menyebabkan kelainan pada central nervous system. Abortus, kematian janin dalam lahir dan kematian neonatal sangat banyak terjadi (29.7%-33.6%) pada wanita hamil yang mendapat caumarin.

3. Obat anti platelet

Aspirin lebih merupakan obat antiplatelet dibandingkan antikoagulan. Meskipun tidak adekuat untuk mencegah trombosis vena pada kelompok resiko tinggi, aspirin dapat menurunkan resiko deep vein thrombosis dan emboli pulmonum pada wanita tidak hamil. Aspirin dosis rendah (<100 mg/hari) terbukti aman dan efektif menurunkan resiko preeklampsia pada wanita beresiko tinggi dan wanita dengan keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid.

Obat anti platelet yang lain masih jarang dipakai, karena data tentang keamanan dan efektifitas pemakaian selama kehamilan masih sedikit.

MEDICATION	ACTION	INDICATIONS IN PREGNANCY	RECOMMENDED DOSAGE
Low-molecular-weight heparin (LMWH)	Potentiates anti-thrombin action, inactivates factor Xa much more than factor II (prothrombin)	To treat acute venous thromboembolism (VTE) Ongoing anticoagulation in women on long-term anticoagulation	Therapeutic use Enoxaparin (Lovenox) 1 mg/kg twice daily Dalteparin (Fragmin) 100 IU/kg twice daily Tinzaparin (Innohep) 175 IU/kg once daily
		To prevent VTE To prevent recurrent miscarriage (with aspirin) in antiphospholipid antibody syndrome	Prophylactic use Enoxaparin 30 mg twice daily, or 40 mg once daily Dalteparin 5,000 IU once daily Tinzaparin 75 IU/kg once daily, or 4,500 IU once daily
Unfractionated heparin (UH)	Potentiates anti-thrombin action, inactivates factor Xa and factor II	To treat acute VTE Ongoing anticoagulation in women on long-term anticoagulation	Therapeutic use Intravenous: 80 U/kg bolus, then 18 U/kg/hour, adjusted to an activated partial thromboplastin time (aPTT) of 60-80 sec Subcutaneous: initial dose of 216 U/kg every 12 hours, adjusted to a mid-interval (6-hour) aPTT of 60-80 sec
		To prevent VTE To prevent recurrent miscarriage (with aspirin) in antiphospholipid antibody syndrome	Prophylactic use 5,000 U twice daily in first trimester 7,500 U twice daily in second trimester 10,000 U twice daily in third trimester
Warfarin (Coumadin), other coumarins	Reduce hepatic synthesis of factors II, VII, IX, and X by inhibiting vitamin K	To prevent valve thrombosis and thromboembolism in women with a mechanical heart valve, gestational weeks 12 to 36 Postpartum anticoagulation for any indication	Initial dose 5-10 mg once daily, adjusted to an international normalized ratio of 2.0-3.0
Aspirin	Inhibits platelet aggregation	To prevent recurrent miscarriage (with LMWH or UH) in antiphospholipid antibody syndrome To prevent preeclampsia in high-risk women	81 mg once daily

Dosis anti koagulansia pada kehamilan (9)

4. Antikoagulansia terbaru

Danaproid:

Suatu LMWH, kombinasi heparan, dermatan dan chondroitin sulfat. Mempunyai 2 kelemahan yaitu: waktu paruh yang panjang dan belum banyak tersedia di pasaran.

Direct thrombin inhibitors (Lepirudin, bivalirudin, argatroban):

Diberikan secara intravena, mempunyai waktu paruh yang sangat pendek dan bekerja secara langsung dengan menghambat thrombin. Kelemahan obat ini: tidak praktis karena harus diberikan secara intravena, serta masih sedikit data yang tersedia tentang keamanan obat ini pada

kehamilan.

Fondaparinux:

Bekerja dengan cara menghambat langsung faktor Xa, berikatan dengan antithrombin yang menyebabkan perubahan konformasi irreversibel sehingga meningkatkan kemampuan antithrombin untuk menginaktivasi

AGENT	ADMINISTRATION	MONITORING	CLEARANCE	HALF LIFE	COMMENTS
Heparinoids					
Danaparoid (Orgaran)	Intravenous (IV) bolus, followed by subcutaneous (SC) injections	Anti-Xa levels	Renal	25 ± 100 hours ¹⁷	Probably the preferred newer drug in pregnancy, per preliminary reports. Not available in the United States. Possible 5% to 10% risk of cross-reactivity with antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (HIT) ¹⁸ . Expensive.
Direct thrombin inhibitors					
Lepirudin (Refludan)	IV infusion	Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Renal	60 minutes	Recombinant hirudin. Approved for treatment of HIT. Unlike the heparins, this agent binds both free and clot-bound thrombin. Does not cause HIT and works in patients with antithrombin deficiency.
Bivalirudin (Angiomax)	IV infusion	Activated clotting time, aPTT, Prothrombin time	Renal	25 minutes	Approved only for patients with unstable angina undergoing coronary angioplasty. Human pregnancy data extremely limited.
Argatroban	IV infusion	aPTT	Hepatic (no renal adjustment needed)	28 minutes	Human pregnancy data limited, but given its low molecular weight, it probably crosses the placenta readily.
Direct factor Xa inhibitor					
Fondaparinux (Arixtra)	SC injections once daily	Anti-Xa level	Renal	17–21 hours	Placental transfer appears to be minimal, ¹⁹ suggesting this may be the best newer anticoagulant for pregnant patients with HIT when there is no access to danaparoid.

faktor Xa. Tidak menembus plasenta dan dapat dipakai untuk terapi *heparin-induced thrombocytopenia*.

Anti koagulasi terbaru dan kehamilan(9)

Penatalaksanaan antikoagulasi pada peripartum dan postpartum(9)

Terapi heparin harus dihentikan menjelang persalinan untuk menghindari resiko perdarahan dan untuk pelaksanaan anestesi regional jika dibutuhkan.

Wanita yang mendapat heparin sebelum dilakukan anestesi regional seharusnya:

- a. Menghentikan LMWH 24 jam sebelum induksi persalinan.
- b. Menghentikan dosis profilaksis LMWH atau unfractionated heparin pada usia kehamilan 38 minggu jika direncanakan persalinan spontan.
- c. Mengganti LMWH profilaksis atau terapeutik dengan unfractionated heparin pada usia kehamilan 36 minggu, dan disarankan untuk menghentikan suntikan pada awal persalinan.

Pada wanita yang harus mendapatkan LMWH atau unfractionated heparin setelah melahirkan dapat diganti dengan pemberian antikoagulasi oral (warfarin). Warfarin aman diberikan pada ibu yang menyusui. Pemberian heparin masih tetap harus dilanjutkan pada wanita post partum yang diganti dengan warfarin, sampai kadar INR terapeutik tercapai selama 24 jam. Tetapi beberapa klinisi lebih memilih menunda pemberian warfarin segera setelah post partum untuk penyembuhan luka dan mengurangi resiko perdarahan. Setelah post partum, anti koagulasi tetap harus diberikan sampai minimal 6-12 minggu kemudian, dimana pada saat itu perubahan fisiologi sistem koagulasi telah kembali normal.

Outcome kehamilan pada wanita thrombophilia

Wanita dengan sindroma antiphospholipid atau riwayat persalinan yang jelek mempunyai resiko tinggi terhadap kejadian keguguran berulang, kematian janin tanpa sebab yang jelas, insufisiensi plasenta, preeklampsia berat. Pada wanita dengan sindroma antiphospholipid atau riwayat thromboemboli vena, maka pada kehamilan selanjutnya harus mendapatkan aspirin dosis rendah dan dosis profilaksis LMWH atau unfractionated heparin untuk meningkatkan keberhasilan kehamilan. Wanita dengan sindroma antiphospholipid tanpa kejadian thrombosis atau komplikasi kehamilan belum bisa dipastikan apakah pemberian thromboprophylaxis ini dapat memperbaiki outcome kehamilan(8).

RECURRENT PREGNANCY LOSS

Daftar Pustaka

1. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis, 2010. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Reprod. Immunol*, doi: 10.1016/j.jri.2009.12.006.
2. Thornton P, Douglas J, 2010. Coagulation in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (24), 339-52.
3. Franklin RD, Kutteh WH, 2002. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Human Reproduction* (17), 2981-85.
4. The Practice Committee of The American Society for reproductive Medicine, 2012. *Fertil Steril* (98), 1103-11.
5. Ford HB, Schust DJ, 2009. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol* (2), 76-83.
6. Jauniaux E, Farquharson RG, Chriatiansen OB, Exalto N, 2006. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction* (21), 2216-22.
7. Benneth SA, Bagot CN, Arya R, 20012. Pregnancy Loss and Thrombophilia: the elusive link. *British Journal of Haematology* (157), 529-42.
8. Saito S, 2009. The Cause and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *JMAJ* (2), 97-102.
9. Gibson PS, Powrie R, 2009. Anticoagulants and Pregnancy: when are they save?. *Cleveland Clinical Journal of Medecine* (2), 113-27.

ASPEK-ASPEK YANG HARUS DIPERHATIKAN DALAM PEMBERIAN ANTIKOAGULANSIA PADA KEGUGURAN BERULANG

Sri Ratna Dwiningsih
 Dep/SMF Obgin RSUD Dr. Soetomo-FK Unair

Abstract

Kehamilan menyebabkan perubahan pada sistem hematologi termasuk diantaranya adalah peningkatan sebagian besar faktor pembekuan, penurunan jumlah antikoagulansia serta penurunan aktivitas fibrinolisis. Perubahan ini menyebabkan keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan karena perubahan hormonal dan peningkatan resiko trombotik. Pada penderita keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid pemberian aspirin dosis rendah dan heparin lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian aspirin saja (74.3% live-born rate dan 42.9% live-born rate). Sedangkan pemberian unfractionated heparin 2 kali/hari bersama dengan aspirin dosis rendah memberikan manfaat lebih baik pada keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid dan keguguran berulang karena sebab yang belum jelas.

Keguguran berulang (*recurrent pregnancy loss=RPL*) adalah suatu kelainan yang ditandai dengan dua atau lebih kegagalan kehamilan. Diduga < 5% wanita pernah mengalami keguguran 2 kali berurutan dan hanya 1% yang mengalami 3 atau lebih. Saat ini faktor-faktor yang diketahui dapat menyebabkan keguguran berulang antara lain: kelainan genetik, disfungsi endokrin, penyakit autoimun, trombophilia yang diturunkan maupun yang didapat serta faktor lingkungan(1).

Kehamilan normal menyebabkan perubahan hemostasis menjadi keadaan prokoagulasi dengan meningkatnya konsentrasi faktor pembekuan dan fibrinogen serta penurunan kadar faktor antikoagulan dan aktivitas fibrinolitik. Tampaknya pada penderita keguguran berulang terjadi keadaan prokoagulasi “yang didapat” karena didapatkan penumpukan fibrin pada ruang intervillous plasenta mereka. Didapatkan bukti bahwa pada penderita keguguran berulang, keadaan prokoagulasi ini berkaitan juga dengan peningkatan konsentrasi mikropartikel di sirkulasi(1,2).

International Consensus Classification criteria untuk sindroma antiphospholipid (APS)
 APS jika didapatkan 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium berikut ini:

Kriteria klinik:

1. Trombosis vascular
2. Morbiditas kehamilan:
 - a. Didapatkan 1 atau lebih kematian fetus yang tidak diketahui penyebabnya dengan morfologi fetus yang normal pada usia kehamilan lebih dari 10 minggu.
 - b. Didapatkan 1 atau lebih persalinan prematur pada usia kehamilan < 34 minggu tanpa kelainan kongenital neonatus akibat preeklampsia berat atau eklampsia atau terdapat insufisiensi plasenta.
 - c. Didapatkan 3 atau lebih keguguran berulang dengan penyebab yang tidak diketahui sebelum usia kehamilan 10 minggu setelah kelainan anatomi, gangguan hormonal pada ibu serta kelainan kromosom pada ibu dan ayah disingkirkan.

Kriteria laboratorium:

1. Didapatkan anti koagulan Lupus di plasma pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan minimal jarak pemeriksaan 12 minggu.
2. Didapatkan IgG atau IgM anticardiolipin pada plasma serum dengan kadar sedang sampai tinggi (> 40 GPL atau MPL atau > 99th persentil pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan minimal jarak pemeriksaan 12 minggu.
3. Didapatkan IgG atau IgM anti β_2 glycoprotein-1 dengan kadar tinggi (> 99th persentil) pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan jarak 12 minggu.

Sindroma Antiphospholipid

Antibodi antiphospholipid (APA) merupakan kelompok autoantibodi yang berkaitan dengan phospholipid. Antibodi ini berkaitan dengan kejadian trombotik serta dapat juga menyebabkan keguguran. APA dapat menginduksi terjadinya trombotik dengan cara menurunkan produksi prostasiklin oleh sel endotel, meningkatkan produksi tromboxane oleh platelet serta menurunkan kerja protein C(3).

Kriteria diagnosis sindroma antiphospholipid antara lain jika didapatkan 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium(4,5,6).

Dikutip dari The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine(4).

RECURRENT PREGNANCY LOSS

Antibodi antiphospholipid memberikan pengaruh yang bervariasi pada trophoblast, antara lain menghambat differensiasi villous cytotrophoblast dan invasi ekstravillous trophoblast pada desidua, menginduksi apoptosis syncytiotrophoblast dan menginisiasi jalur inflamasi maternal pada permukaan syncytiotrophoblast(4). Indikasi pemeriksaan antibodi antiphospholipid terutama pada kasus yang mengalami 3 atau lebih keguguran berulang tanpa sebab yang jelas sebelum usia kehamilan 10 minggu setelah menyingkirkan penyebab kelainan anatomi, gangguan hormonal pada ibu serta kelainan kromosom pada ibu dan ayah. Keguguran sekali dengan morfologi fetus normal pada usia kehamilan 10 minggu atau lebih juga dipertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan antibodi antiphospholipid(4,7).

Inherited thrombophilia (thrombophilia yang diturunkan)

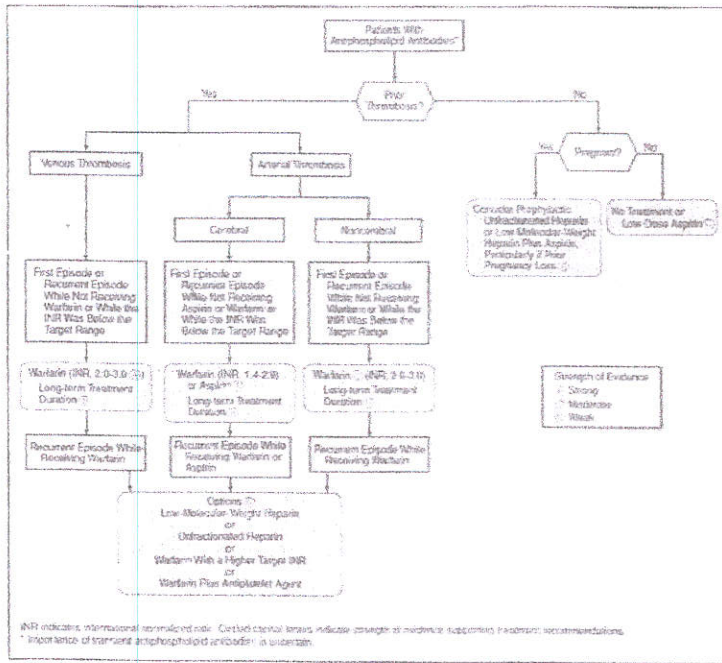
Screening untuk mendeteksi trombophilia yang diturunkan (terutama faktor V Leiden dan mutasi gen prothrombin, protein C, protein S dan defisiensi antithrombin) perlu dilakukan jika penderita mempunyai riwayat tromboemboli vena tanpa ada faktor resiko (seperti pembedahan) atau ada riwayat keluarga dekat yang diketahui atau beresiko tinggi trombophilia. Pemeriksaan rutin pada penderita keguguran berulang dengan *inherited thrombophilia* tidak direkomendasikan(4).

Penatalaksanaan sindroma anti phospholipid

Penatalaksanaan standar penderita dengan sindroma antiphospholipid dengan aspirin dosis rendah dan heparin memberikan angka kelahiran hidup lebih baik dibandingkan terapi dengan aspirin saja (74.3% VS 42.95%). Sedangkan pemberian *unfractionated* heparin dan aspirin dosis rendah memberikan keuntungan lebih baik pada kehamilan dengan sindroma antiphospholipid dan keguguran berulang tanpa sebab yang jelas(4). Aspirin mempunyai efek anti platelet agregasi selain itu aspirin dapat meningkatkan aliran darah plasenta dengan cara menurunkan rasio thromboxane dan prostacyclin. Heparin dapat menekan koagulasi, selain itu dapat pula menekan aktivitas complemen sehingga menurunkan kejadian keguguran dan kematian janin dalam rahim. Terapi lain untuk sindroma antiphospholipid adalah dengan pemberian steroid, tetapi steroid dapat meningkatkan persalinan prematur, ketuban pecah dini, gestasional diabetes dan gestasional hipertensi. Warfarin, meskipun efektif sebagai antikoagulansia, tetapi tidak punya kemampuan untuk menekan aktivitas complemen. Selain itu warfarin juga dapat menembus plasenta sehingga tidak disarankan pemberaannya pada wanita hamil karena bersifat teratogenik. Berdasarkan guidelines penatalaksanaan sindroma antiphospholipid, maka pemberian warfarin harus dihentikan pada usia kehamilan 6 minggu (4).

Established treatment Tender loving care (TLC) and health advices (diet, coffee, smoking and alcohol)
Treatment requiring more RCTS Aspirin and/or LMW heparins for women presenting with APS or (multiple) inherited thrombophilias Progesterone in women presenting with unexplained early and late RM IVIG in women presenting with unexplained secondary RM or late RM Folic acid in women presenting with hyperhomocysteinaemia Immunization with third-party donor leukocyte
Treatment of no proven benefit Immunization with paternal leukocytes or trophoblast membranes Multivitamins supplementation
Treatment associated with more harm than benefit Daily corticoids during the first half of pregnancy

Rekomendasi terapi medis pada keguguran berulang(6)



Algoritma terapi antitrombosis pada penderita sindroma Antiphospholipid(8)

Antikoagulansia dan kehamilan(9)

1. Heparin

Low-molecular weight heparin (LMWH) dan *unfractionated heparin* berikatan dengan antitrombin sehingga merubah bentuk molekul antithrombin dan selanjutnya meningkatkan interaksi antithrombin dengan faktor pembekuan Xa dan prothrombin. Peningkatan clearance protein prokoagulan ini akan meningkatkan efek antikoagulan.

Unfractionated heparin telah lama dipakai untuk beberapa indikasi pada kehamilan. Merupakan molekul yang besar sehingga tidak bisa menembus plasenta. Tetapi

pemakaiannya terbatas pada wanita hamil karena dosis yang diberikan minimal 2 kali/hari jika diberikan secara subkutan dan seringkali menyebabkan efek samping pada ibu (terutama osteoporosis dan *heparin-induced thrombocytopenia*).

Low-molecular weight heparin: telah dikenal sejak lebih dari 10 tahun yang lalu. Efikasi dan keamanan sama bahkan lebih baik dari pada unfractionated heparin untuk terapi *acute deep venous thrombosis* dan emboli paru diluar kehamilan. *Low-molecular weight heparin* tidak menembus plasenta sehingga aman untuk janin.

Type-2 heparin-induced thrombocytopenia jarang terjadi tetapi merupakan efek samping serius pemakaian unfractionated heparin (jarang terjadi pada pemakaian LMWH). Kejadian heparin-induced thrombocytopenia pada wanita yang tidak hamil 2.7% pada pemakaian unfractionated heparin VS 0% pada LMWH. *Heparin-induced thrombocytopenia* sangat jarang terjadi pada kehamilan (2% pada pemakaian LMWH jangka panjang). Jika terjadi *heparin-induced thrombocytopenia* pada wanita hamil maka perlu dipertimbangkan antikoagulansia yang lain.

Heparin-induced osteoporosis merupakan efek samping pemakaian jangka panjang dan dosis tinggi heparin. Beberapa penelitian menunjukkan penurunan massa tulang pada proksimal femur dan spine lumbal. LMWH lebih aman dalam penurunan massa tulang. Pada wanita hamil yang mendapat terapi heparin direkomendasikan untuk mendapat suplemen Calcium (1000-1500 mg/hari) dan vitamin D (400-1000 IU/hari). Pemberian heparin harus dihentikan menjelang persalinan untuk menurunkan resiko perdarahan dan pemberian anestesi regional. Perdarahan paraspinal dapat terjadi pada wanita dengan pemakaian heparin yang dilakukan anestesi epidural atau spinal. Unfractionated heparin mempunyai waktu kerja yang pendek sehingga pemberian secara subkutan bukan merupakan kontra indikasi anestesi regional neuraxial. LMWH harus dihentikan minimal 12-24 jam sebelum dilakukan anestesi regional.

2. Coumarin

Caumarin merupakan antikoagulansia utama pada wanita yang tidak hamil. Caumarin

RECURRENT PREGNANCY LOSS

bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme vitamin K, menghambat generasi vitamin K-dependent procoagulant proteins (faktor II, VII, IX, X) dan mencegah pembekuan serta menghambat pembentukan vitamin-K-dependent intrinsic anticoagulant protein C dan S. Efek samping terbanyak caumarin adalah perdarahan. Berbeda dengan heparin, caumarin bisa menembus plasenta dan menyebabkan malformasi janin termasuk diantaranya warfarin embryopathy (hipoplasia os nasal dan chondrodysplasia punctata) dapat terjadi jika obat diberikan pada usia kehamilan 6-12 minggu. Warfarin embryopathy dapat dicegah dengan menghentikan pemberiannya sebelum kehamilan 6 minggu (dihitung dari hari pertama haid) atau usia kehamilan 4 minggu. Pada kehamilan lanjut, warfarin dapat menyebabkan perdarahan janin yang menyebabkan kelainan pada central nervous system. Abortus, kematian janin dalam lahir dan kematian neonatal sangat banyak terjadi (29.7%-33.6%) pada wanita hamil yang mendapat caumarin.

3. Obat anti platelet

Aspirin lebih merupakan obat antiplatelet dibandingkan antikoagulan. Meskipun tidak adekuat untuk mencegah trombosis vena pada kelompok resiko tinggi, aspirin dapat menurunkan resiko deep vein thrombosis dan emboli pulmonum pada wanita tidak hamil. Aspirin dosis rendah (<100 mg/hari) terbukti aman dan efektif menurunkan resiko preeklampsia pada wanita beresiko tinggi dan wanita dengan keguguran berulang akibat sindroma antiphospholipid.

Obat anti platelet yang lain masih jarang dipakai, karena data tentang keamanan dan efektifitas pemakaian selama kehamilan masih sedikit.

MEDICATION	ACTION	INDICATIONS IN PREGNANCY	RECOMMENDED DOSAGE
Low-molecular-weight heparin (LMWH)	Potentiate anti-thrombin action, inactivates factor Xa much more than factor II (prothrombin)	To treat acute venous thromboembolism (VTE). Ongoing anticoagulation in women on long-term anticoagulation. To prevent VTE. To prevent recurrent miscarriage (with aspirin) in antiphospholipid antibody syndrome.	Therapeutic use Enoxaparin (Lovenox) 1 mg/kg twice daily Dalteparin (Fragmin) 100 IU/kg twice daily Tinzaparin (Dinohelp) 175 IU/kg twice daily Prophylactic use Enoxaparin 30 mg twice daily, or 40 mg once daily Dalteparin 5,000 IU once daily Tinzaparin 75 IU/kg once daily, or 4,500 IU once daily
Unfractionated heparin (UH)	Potentiate anti-thrombin action, inactivates factor Xa and factor II	To treat acute VTE. Ongoing anticoagulation in women on long-term anticoagulation. To prevent VTE. To prevent recurrent miscarriage (with aspirin) in antiphospholipid antibody syndrome.	Therapeutic use Intravenous: 80 IU/kg bolus, then 18 IU/kg/hour, adjusted to an activated partial thromboplastin time (aPTT) of 80-90 sec. Subcutaneous: initial dose of 216 IU/kg every 12 hours, adjusted to a mid-interval (6-hour) aPTT of 60-80 sec. Prophylactic use 5,000 IU twice daily in first trimester 7,500 IU twice daily in second trimester 10,000 IU twice daily in third trimester
Warfarin (Coumadin), other coumarins	Reduce hepatic synthesis of factors II, VII, IX, and X by inhibiting vitamin K.	To prevent valve thrombosis and thromboembolism in women with a mechanical heart valve, gestational weeks 12 to 36. Postpartum anticoagulation for any indication.	Initial dose 5-10 mg once daily, adjusted to an international normalized ratio (INR) 2.0-3.0
Aspirin	Inhibits platelet aggregator	To prevent recurrent miscarriage (with LMWH or UH) in antiphospholipid antibody syndrome. To prevent preeclampsia in high-risk women.	81 mg once daily

Dosis anti koagulansia pada kehamilan (9)

4. Antikoagulansia terbaru

Danaproid:

Suatu LMWH, kombinasi heparan, darmatan dan chondroitin sulfat. Mempunyai 2 kelemahan yaitu: waktu paruh yang panjang dan belum banyak tersedia dipasaran.

Direct thrombin inhibitors (Lepirudin, bivalirudin, argatroban):

Diberikan secara intravena, mempunyai waktu paruh yang sangat pendek dan bekerja secara langsung dengan menghambat thrombin. Kelemahan obat ini: tidak praktis karena harus diberikan secara intravena, serta masih sedikit data yang tersedia tentang keamanan obat ini pada

kehamilan.

Fondaparinux:

Bekerja dengan cara menghambat langsung faktor Xa, berikatan dengan antithrombin yang menyebabkan perubahan konformasi irreversibel sehingga meningkatkan kemampuan antithrombin untuk menginaktivasi

AGENT	ADMINISTRATION	MECHANISM	EXCRETION	HEPATIC	CONTRAINDICATIONS
Heparinoids					
Danaparoid (Orgaran)	Intravenous (IV) bolus, followed by subcutaneous (SC) injections	Anti-Xa levels	Renal	25 ± 100 hours*	Probably the preferred newer drug in pregnancy, per preliminary reports not available in the United States. Possible 5% to 18% risk of cross-reactivity with antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (HIT) ¹¹⁻¹⁶ . Expensive.
Direct thrombin inhibitors					
Lepirudin (Refludan)	IV infusion	Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Renal	60 minutes	Recombinant hirudin. Approved for treatment of HIT. Unlike the heparins, this agent binds both free and clot-bound thrombin. Does not cause HIT and works in patients with antithrombin deficiency.
Bivalirudin (Angiomax)	IV infusion	Activated clotting time, aPTT, Prothrombin time	Renal	25 minutes	Approved only for patients with unstable angina undergoing coronary angioplasty. Human pregnancy data extremely limited.
Argatroban	IV infusion	aPTT	Hepatic (ie, renal adjustment needed)	28 minutes	Human pregnancy data limited, but given its low molecular weight, it probably crosses the placenta readily.
Direct factor Xa inhibitor					
Fondaparinux (Arixtra)	SC injections once daily	Anti-Xa levels	Renal	17-21 hours	Placental transfer appears to be minimal, ^{17,18} suggesting this may be the best newer anticoagulant for pregnant patients with HIT when there is no access to danaparoid.

faktor Xa. Tidak menembus plasenta dan dapat dipakai untuk terapi heparin-induced thrombocytopenia.

Anti koagulansia terbaru dan kehamilan(9)

Manajemen antikoagulansia pada peripartum dan postpartum(9)

Terapi heparin harus dihentikan menjelang persalinan untuk menghindari resiko perdarahan dan untuk pelaksanaan anestesi regional jika dibutuhkan.

Wanita yang mendapat heparin sebelum dilakukan anestesi regional seharusnya:

1. Menghentikan LMWH 24 jam sebelum induksi persalinan.
2. Menghentikan dosis profilaksis LMWH atau unfractionated heparin pada usia kehamilan 38 minggu jika direncanakan persalinan spontan.
3. Mengganti LMWH profilaksis atau terapeutik dengan unfractionated heparin pada usia kehamilan 36 minggu, dan disarankan untuk menghentikan suntikan pada awal persalinan.

Pada wanita yang harus mendapatkan LMWH atau unfractionated heparin setelah melahirkan dapat diganti dengan pemberian antikoagulan oral (warfarin). Warfarin aman diberikan pada ibu yang menyusui. Pemberian heparin masih tetap harus dilanjutkan pada wanita post partum yang diganti dengan warfarin, sampai kadar INR terapeutik tercapai selama 24 jam. Tetapi beberapa klinisi lebih memilih menunda pemberian warfarin segera setelah post partum untuk penyembuhan luka dan mengurangi resiko perdarahan. Setelah post partum, anti koagulansia tetap harus diberikan sampai minimal 6-12 minggu kemudian, dimana pada saat itu perubahan fisiologi sistem koagulasi telah kembali normal.

Outcome kehamilan pada wanita thrombophilia

Wanita dengan sindroma antiphospholipid atau riwayat persalinan yang jelek mempunyai resiko tinggi terhadap kejadian keguguran berulang, kematian janin tanpa sebab yang jelas, insufisiensi plasenta, eklampsia berat. Pada wanita dengan sindroma antiphospholipid atau riwayat thromboemboli vena, maka pada kehamilan selanjutnya harus mendapatkan aspirin dosis rendah dan dosis profilaksis LMWH atau unfractionated heparin untuk meningkatkan keberhasilan kehamilan. Wanita dengan sindroma antiphospholipid tanpa kejadian thrombosis atau komplikasi kehamilan belum bisa dipastikan apakah pemberian thromboprophilaksis ini dapat memperbaiki outcome kehamilan(8).

Daftar Pustaka

1. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis, 2010. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Reprod. Immunol*, doi: 10.1016/j.jri.2009.12.006.
2. Thornton P, Douglas J, 2010. Coagulation in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (24), 339-52.
3. Franklin RD, Kutteh WH, 2002. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Human Reproduction* (17), 2981-85.
4. The Practice Committee of The American Society for reproductive Medicine, 2012. *Fertil Steril* (98), 1103-11.
5. Ford HB, Schust DJ, 2009. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol* (2), 76-83.
6. Jauniaux E, Farquharson RG, Chriatiansen OB, Exalto N, 2006. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction* (21), 2216-22.
7. Benneth SA, Bagot CN, Arya R, 20012. Pregnancy Loss and Thrombophilia: the elusive link. *British Journal of Haematology* (157), 529-42.
8. Saito S, 2009. The Cause and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *JMAJ* (2), 97-102.
9. Gibson PS, Powrie R, 2009. Anticoagulants and Pregnancy: when are they save?. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* (2), 113-27.