

KEHAMILAN DENGAN SINDROMA ANTIFOSFOLIPID

Herlambang¹

¹Divisi Fetomaternal Bagian Kebidanan dan Kandungan FKIK Universitas Jambi / RSUD

Raden mattaher Jambi

Email: herlambang07@yahoo.co.id

Abstract

Antiphospholipid antibody syndrome is disorder of coagulation characterize with vascular thrombosis associated with increase of antiphospholipid (aPL) antibody such as anticardiolipin (aCL) antibodies, lupus anticoagulant (LA), and anti-beta 2 glycoprotein I antibody.

Management of with antiphospholipid antibody syndrome basicly consists of management and pregnancy (antenatal care), labour, and puerperium. The aim of the management is to monitor the risk of thrombosis, inadequate uteroplacenter circulation, and decide the perfect timing for delivery. The rational therapy given is both preventive and curative with anticoagulant and antiplatelet agent. The new paradigm in management of antiphospholipid antibody syndrome is treatment with intravena immunoglobulin to decrease aCL and LA.

Keyword: *Pregnancy, Antiphospholipid syndrome*

Abstrak

Sindroma antifosfolipid merupakan suatu kelainan sistem pembekuan darah yang ditandai dengan trombosis vaskuler yang dihubungkan dengan peningkatan antibodi antifosfolipid (aPL) yaitu antibodi antikardiolipin (aCL), antikoagulan lupus (LA) dan antibodi anti-beta 2 glikoprotein I.

Penatalaksanaan kehamilan dengan sindroma antifosfolipid pada dasarnya terdiri atas penatalaksanaan dalam kehamilan (pemeriksaan antenatal), persalinan dan masa nifas dengan tujuan pemantauan pada risiko trombosis, gangguan sirkulasi uteroplasenter dan penentuan saat persalinan yang adekuat. Terapi rasional yang diberikan adalah terapi preventif dan kuratif dengan pemberian antikoagulan dan antiagregasi trombosit. Paradigma baru dalam penatalaksanaan sindroma antifosfolipid adalah dengan pemberian terapi imunoglobulin intravena yang bertujuan menurunkan kadar antibodi antikardiolipin dan antikoagulan lupus.

Kata kunci: Kehamilan, Sindroma antifosfolipid

I. PENDAHULUAN

Sindroma antifosfolipid merupakan kelainan yang disebabkan oleh antibodi antifosfolipid dan mengakibatkan kematian janin berulang, morbiditas maternal, dan infertilitas akibat berbagai proses imunopatogenik pada plasenta yang dihubungkan dengan terbentuknya trombus atau terhambatnya proses fibrinolitik. Berdasarkan konsensus internasional di Sapporo, sindroma antifosfolipid didefinisikan sebagai kelainan dengan gejala trombus vaskuler dan atau morbiditas obstetrik disertai adanya antibodi antikardiolipin dan atau antikoagulan lupus.^{1,2,3,4,5}

Sindroma antifosfolipid dapat ditemukan pada wanita normal dan wanita hamil normal tanpa kelainan klinik lainnya. Pada wanita hamil normal ditemukan 4,6% antibodi antikardiolipin dan 1,8% sampai 13,7% antikoagulan lupus, sedangkan pada wanita yang pernah mengalami abortus berulang ditemukan 2,5% sampai 21% antibodi antikardiolipin dan 0% sampai 9% antikoagulan lupus. Terjadi peningkatan antibodi antifosfolipid sebanyak lebih dari lima kali pada wanita yang mengalami abortus berulang dibandingkan pada wanita normal. Sebagian besar kematian janin ditemukan diatas usia gestasi 10 minggu.^{2,5,6} Pada kehamilan dengan sindroma antifosfolipid ditemukan 50% sampai 85% antikardiolipin IgG dan 27% sampai 94% antikoagulan lupus.^{2,6}

Antibodi antifosfolipid adalah antibodi yang bereaksi langsung terhadap antigen yang terdiri dari fosfolipid bermuatan negatif. Adanya antibodi

antifosfolipid dalam kehamilan sangat berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas baik bagi janin maupun ibu melalui berbagai mekanisme antara lain pembentukan trombus arteri, vena atau pembuluh darah kecil, hipertensi pada kehamilan dan insufisiensi uteroplasenta dimana pendekatan diagnosis sindroma ini didasarkan atas setidaknya satu manifestasi klinis dan satu manifestasi laboratoris.^{2,5,6}

Secara spesifik antibodi antifosfolipid yang digunakan dalam diagnosis sindroma antifosfolipid adalah antibodi antikardiolipin dalam bentuk IgG, IgM, dan IgA serta antikoagulan lupus. Dikenal dua jenis sindroma antifosfolipid, yaitu primer yang bersifat genetik, dan sekunder yang dihubungkan dengan penyakit autoimun, keganasan, infeksi, atau pemakaian obat-obatan.^{2,6} Autoantibodi tersebut setidaknya harus terdeteksi pada 2 kali pemeriksaan dengan interval 6 minggu untuk membedakan antara respon antibodi autoimun persisten dengan respon sementara yang disebabkan oleh infeksi atau konsumsi obat-obatan. Kriteria klasifikasi ini telah dievaluasi dan dinyatakan memiliki sensitivitas 71% dan spesifisitas 98% dengan baku emas kriteria untuk SLE dari *the American College of Rheumatology*.¹

Sindroma antifosfolipid atau *antiphospholipid syndrome* (APS) adalah penyebab utama trombus dalam kehamilan yang bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas janin serta ibu seperti preeklampsia, pertumbuhan janin terhambat, kematian janin intrauterin,

persalinan preterm, oligohidramnion, insufisiensi plasenta, kematian bayi tanpa sebab, sindroma HELLP dan bahkan gangguan proses implantasi mudigah ke dalam endometrium.^{2,6} Ada tiga faktor yang berperan pada trombosis, yaitu pembuluh darah yang tidak normal, perubahan aliran darah atau stasis dan perubahan komposisi darah (*Triad of Virchow*). Kerusakan endotel (vaskulitis) atau kelainan darah tanpa kerusakan endotel (vaskulopati) secara sendiri atau bersama akan memicu terjadinya trombosis.³

II. IMUNOPATOGENESIS SINDROMA ANTIFOSFOLIPID

Dalam kehamilan fosfolipid bekerja sebagai perekat yang menjaga sel yang membelah agar tetap berkelompok dan diperlukan untuk pertumbuhan plasenta pada dinding uterus. Fosfolipid juga merupakan penyaring nutrisi dari darah ibu ke darah janin dan sebaliknya menyaring sisa-sisa metabolit dari darah bayi ke darah ibu melalui plasenta.^{1,3}

Seorang wanita mempunyai hasil tes antibodi antifosfolipid positif, hal ini mengindikasikan wanita tersebut mempunyai risiko terjadinya abortus berulang. Antibodi sendiri tidak akan menyebabkan abortus, tetapi dengan adanya antibodi akan menunjukkan adanya proses autoimun yang abnormal yang akan mengganggu kemampuan fosfolipid dalam melakukan fungsinya. Antibodi tersebut bisa berupa Ig G atau Ig M yang secara langsung melawan fosfolipid yang bermuatan negatif. Adanya antibodi antifosfolipid ditandai dengan pemanjangan

waktu tes koagulasi yang tergantung dengan fosfolipid secara *in vitro* (aPTT) dan terjadinya trombosis secara *in vivo*.^{1,3,6}

Mekanisme abortus diduga melibatkan trombosis dan terjadinya penurunan perfusi plasenta. Pada keadaan normal, sel endotel akan merubah asam arakhidonat membran plasma menjadi prostasiklin yang dilepas ke sirkulasi dan mencegah agregasi trombosit. Prostrasiklin juga merupakan vasodilator yang poten. Trombosit secara normal merubah asam arakhidonat membran plasma menjadi tromboksan yang dilepas ke sirkulasi dan menginduksi agregasi trombosit.^{2,5}

Selama terjadinya proses pembekuan trombin akan membentuk kompleks dipermukaan endotel dengan reseptornya trombodulin. Komplek trombin-trombodulin aktif secara enzimatik dan dapat mengaktifkan protein C sirkulasi. Aktivasi protein C akan mengikat protein S di permukaan sel endotel dan mengakibatkan pengikatan trombosit juga.^{5,6} Sekitar 50% kehamilan dengan sindroma antifosfolipid dapat menyebabkan terjadinya preeklampsia, namun tidak semua penderita preeklampsia menunjukkan antibodi antifosfolipid yang positif.⁶

III. ANTIBODI ANTIFOSFOLIPID

Antibodi antifosfolipid merupakan kelompok autoantibodi heterogen yang dideteksi melalui pemeriksaan immunoassay dan uji koagulasi fungsional.¹ Pada APS, kelainan sistem pembekuan darah yang menghasilkan trombus dihubungkan

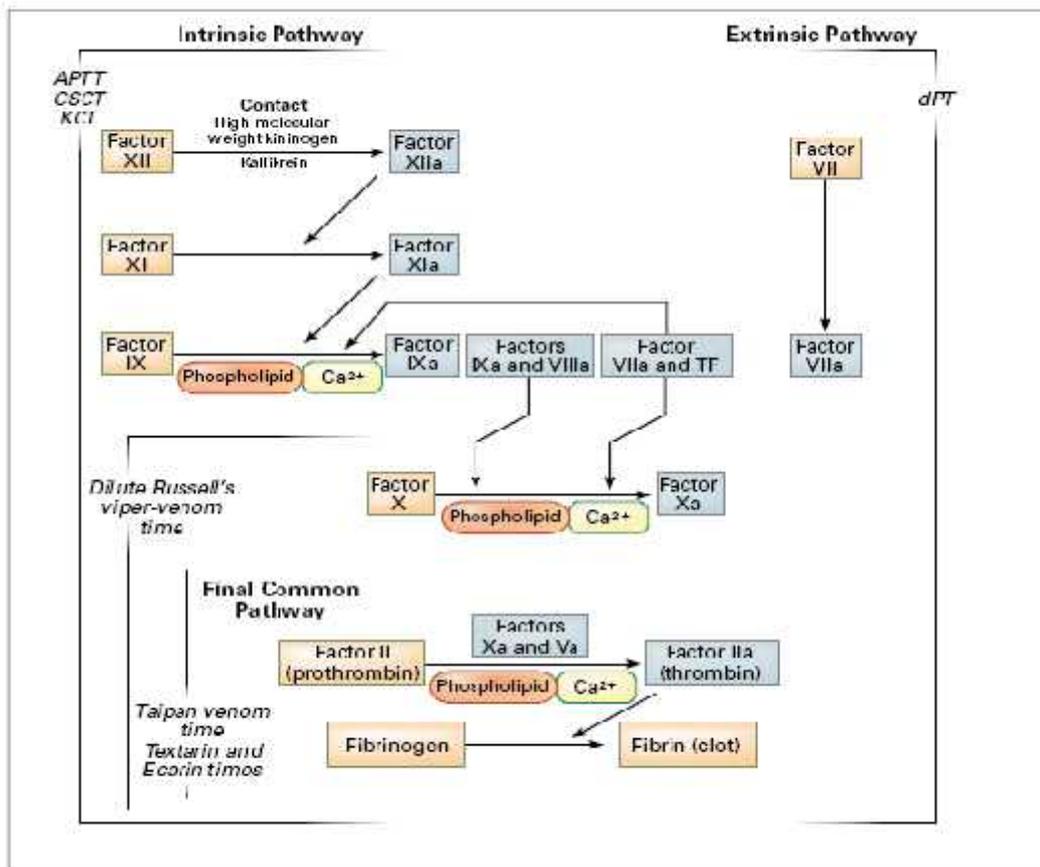
dengan peningkatan antibodi antifosfolipid (aPL), yaitu:⁷

1. Antibodi antikardiolipin (aCL) atau antibodi terhadap fosfolipid bermuatan negatif, seperti fosfatidilserin, fosfatidilinositol, asam fosfatidat, fosfatidilgliserol.
2. Antikoagulan lupus (LA) yang merupakan immunoglobulin terhadap protein plasma (protein atau annexin V) yang berikatan dengan fosfolipid. LA memblok pembentukan trombin dan membantu pembentukan bekuan darah in vitro.
3. Antibodi anti-beta 2 glikoprotein I (anti- β 2GP1) yang mengenali protein plasma yang apolipoprotein H atau beta-2glikoprotein I dan memiliki spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan aCL pada trombosis.

Antibodi antifosfolipid meningkatkan pelepasan tromboksan yang merupakan vasokonstriktor dan agregator trombosit. Reaksi agregasi trombosit secara langsung ditimbulkan oleh antibodi antikardiolipin tanpa adanya kerusakan permukaan sel endotel sebagaimana

proses agregasi trombosit lainnya. Reaksi agregasi diduga terjadi melalui peningkatan sensitifitas sel trombosit, sehingga antibodi antifosfolipid dapat tertempel pada membran permukaan fosfolipid atau melalui peningkatan produksi tromboksan dan faktor perangsang (*activating factor*) sel trombosit.³⁻⁵

Antibodi-antibodi terhadap protein tersebut dapat dideteksi melalui pemeriksaan ELISA. Pada pemeriksaan tersebut, reaksi yang utama yang ditemukan adalah dalam bentuk ikatan antara ion fosfolipid bermuatan negatif dengan *phospholipid-binding protein* serum (yang sebelumnya disebut kofaktor) daripada reaksi terhadap fosfolipid yang lain. Diantara protein-protein tersebut, β -glikoprotein I merupakan protein yang paling sering ditemukan.^{5,7} Kadar antibodi antifosfolipid tersebut biasanya tergantung pada kadar protein plasma yang mengikat fosfolipid (terutama β -glikoprotein I atau apolipoprotein H).^{5,6}



Gambar 1. Berbagai tes koagulasi yang digunakan untuk mendeteksi aktivitas antikoagulan lupus dicetak miring. Gambar diatas menunjukkan diagram skematik sederhana dari jalur koagulasi yang dievaluasi oleh masing-masing tes tersebut. Kaskade koagulasi merupakan hasil konversi enzimatik masing-masing faktor (kotak oranye) menjadi bentuk aktif atau enzimatik (kotak biru), yang kemudian, sebagai kombinasi dengan kofaktor aktif, mengkatalis reaksi selanjutnya. Jalur koagulasi intrinsik diawali oleh aktivasi kontak pada kaca, silika, atau kaolin (yaitu pada *activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*, *coloidal-silica clotting time (CSCT)*, dan *kaolin clotting time*, sementara jalur koagulasi ekstrinsik diawali oleh pembentukan suatu kompleks antara faktor jaringan dan faktor VIIIa (seperti pada *dilute Prothrombin Time (dPT)*). Baik jalur intrinsik dan ekstrinsik menyebabkan konversi faktor X menjadi faktor X aktif (faktor Xa). Akhirnya, baik jalur ekstrinsik dan intrinsik mengalami konversi pada jalur final, aktivasi protrombin menjadi trombin diikuti dengan konversi fibrinogen menjadi fibrin. Russel's viper venom secara langsung mengaktifkan faktor X. Ekstrak ular venom Taipan, Textarin, Ecarin secara langsung mengaktifkan protrombin tapi memiliki kebutuhan kofaktor yang berbeda. Aktivasi protrombin venom Taipan membutuhkan fosfolipid dan kalsium tapi tidak membutuhkan faktor Va. Aktivasi protrombin Textarin membutuhkan fosfolipid, kalsium, atau faktor Va, sementara aktivasi protrombin Ecarin bebas dari kofaktor dan tidak membutuhkan fosfolipid, kalsium, atau faktor Va. Aktivasi protrombin menjadi trombin, seperti beberapa reaksi yang lain dalam kaskade koagulasi, membutuhkan fosfolipid dan kalsium. Reaksi yang tergantung fosfolipid ini diyakini sebagai target antibodi antikoagulan lupus in vitro. Meskipun jalur intrinsik dan ekstrinsik tidak bermakna dalam memahami proses pembekuan in vitro, namun jalur ekstrinsik memiliki peranan yang dominan secara in vivo.

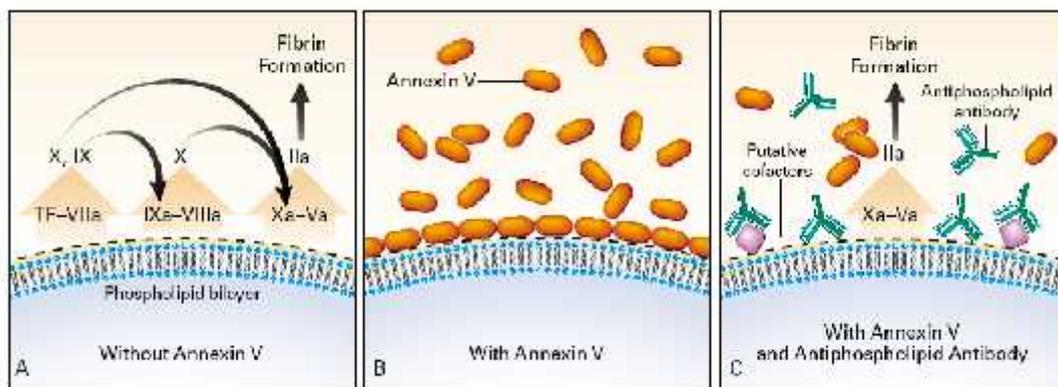
Sumber: Levine dkk.⁶

Secara in vivo, mekanisme yang bertanggung jawab terhadap trombosis dan keguguran pada pasien-pasien dengan sindrom antifosfolipid belum diketahui,

meskipun telah diketahui beberapa kemungkinan jalur patogenik sindrom tersebut. Yang pertama, antibodi antifosfolipid dapat mempengaruhi fungsi

cascade koagulasi yang menimbulkan status prokoagulan. Keadaan ini meliputi inhibisi aktivasi protein C dan antitrombin III, inhibisi fibrinolisis dan upregulasi aktivitas faktor jaringan. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, α_2 -glikoprotein I, secara *in vivo*, dapat berfungsi sebagai antikoagulan dan dengan demikian antibodi-antibodi terhadap molekul ini dapat

berpengaruh melalui mekanisme ini. Protein-protein lain yang penting dalam regulasi koagulasi, seperti protrombin, protein C dan S, dan aneksin V, juga dapat menjadi target antibodi antifosfolipid. Selain itu, ada bukti-bukti yang menunjukkan bahwa ikatan aneksin V dengan permukaan prokoagulan dapat dihambat oleh antibodi antifosfolipid.^{1,7}



Gambar 2. Mekanisme penurunan kadar aneksin V dan proses koagulasi yang berhubungan dengan sindroma antifosfolipid.

Pada panel A, fosfolipid anionik (tanda -) pada permukaan membran sel *bilayer* berperan sebagai kofaktor yang kuat dalam penyusunan tiga kompleks koagulasi: kompleks faktor jaringan- VIIa, kompleks IXa-VIIIa, dan kompleks Xa-Va. Adanya fosfolipid dapat mempercepat proses koagulasi. Kompleks faktor jaringan-VIIa merangsang faktor IXa atau faktor Xa; kompleks IXa-VIIIa merangsang faktor Xa; dan Xa membentuk kedua reaksi ini menjadi enzim aktif pada kompleks protrombinase (Xa-Va), yang merangsang faktor IIa (trombin) dan sebaliknya memecah fibrinogen membentuk fibrin.

Pada panel B, jika antibodi antifosfolipid tidak ada, aneksin V membentuk kluster yang berikatan dengan afinitas tinggi dengan permukaan fosfolipid anionik dan memblokir penyusunan kompleks koagulasi yang tergantung dengan fosfolipid, sehingga menghambat proses koagulasi. Pada panel C, secara langsung atau melalui interaksi dengan kofaktor protein-fosfolipid, antibodi antifosfolipid merusak kemampuan aneksin V untuk berikatan dengan permukaan fosfolipid. Aksi ini menurunkan afinitas ikatan aneksin V dan menyebabkan lebih banyak fosfolipid anionik yang tersedia untuk membentuk kompleks dengan protein koagulasi. Sebagai akibatnya, koagulasi dipercepat dan merangsang pembentukan trombusis.

Sumber: Rand dkk.⁸

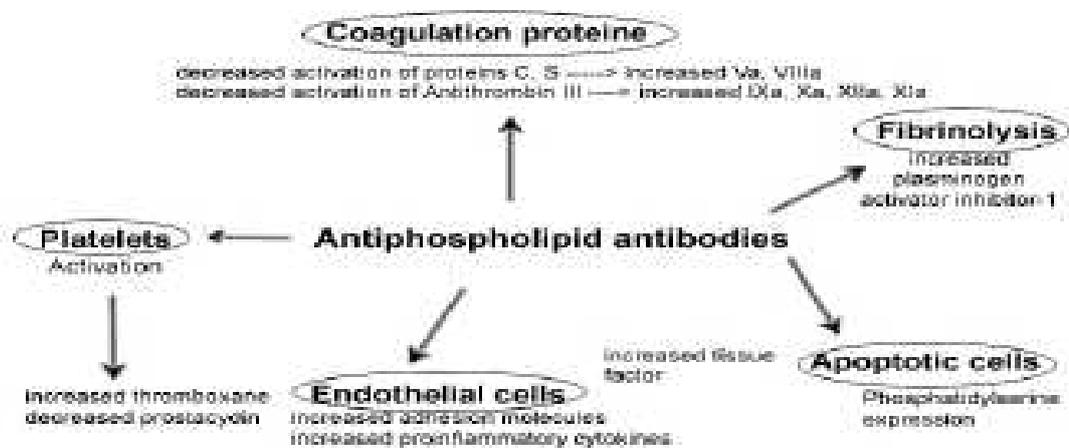
Antibodi antifosfolipid (aPL) diduga berperan pada keseimbangan eikosanoid, yaitu meningkatkan tromboksan A₂ (TXA₂) dan menurunkan prostaksiklin yang diproduksi oleh endotel. Seperti diketahui, TXA₂ merupakan vasokonstriktor kuat yang membantu agregasi trombosit.^{3,4,5,6}

Studi lain memperlihatkan interaksi aPL dalam menghambat aktivitas antikoagulan antitrombin (AT) III sehingga terjadi trombusis vaskuler. Selain itu jalur protein C-protein S yang tergantung fosfolipid dihambat oleh aPL sehingga mencetuskan efek prokoagulasi.^{3,4,5,6}

Selain mempengaruhi endotel, trombosit dan mekanisme koagulasi darah, aPL tampaknya juga mempunyai efek langsung lokal di plasenta. Hipotesis mutakhir mengaitkan aPL dengan annexin

V atau plasenta anticoagulant protein-1, suatu regulator dan inhibitor koagulasi alamiah di plasenta. Annexin V berikatan dengan fosfolipid di permukaan membran sel yang bermuatan negatif (anion), sehingga mencegah terikatnya faktor-faktor pembekuan darah yang tergantung fosfolipid anion. Namun pada APS, aPL menggantikan annexin V di permukaan membran sehingga jalur koagulasi tidak tercegah dan terjadilah trombusis.^{3,4,5,6,7}

Sedemikian jauh penelitian mengenai patogenesis APS, namun sampai saat ini belum ada satupun faktor prognostik trombusis pada kehamilan yang pasti.^{1,3,4}



Gambar 3. Patogenesis mekanisme antibodi antifosfolipid
 Sumber: Tektonidou⁷

IV. PERUBAHAN PLASENTA PADA SINDROMA ANTIFOSFOLIPID

Morbiditas obstetrik pada sindroma antifosfolipid dikarenakan pembentukan trombusis pada pembuluh plasenta. Pengamatan perubahan plasenta pada

kematian janin akibat antibodi antifosfolipid ditunjukkan dengan adanya vaskulopatia arteri spirales, infark plasenta, atau kombinasi keduanya. Perubahan plasenta pada penderita sindroma antifosfolipid akan berakibat insufisiensi plasenta yang akan

diikuti dengan keadaan hipoksia yang akan berakibat kematian janin.^{2,7}

Ditemukan kalsifikasi plasenta yang terbentuk karena peningkatan deposit fibrin atau fibrinoid pada permukaan trofoblas vili dan tertutupnya lumen pembuluh uteroplasenter sebagian atau seluruhnya oleh trombosis. Aliran darah uteroplasenter dihambat oleh trombosis, sehingga fungsi nutrisi dan respirasi terganggu yang berakibat pertumbuhan janin terhambat, gawat janin, hingga kematian janin.^{6,8,9}

Gambaran histopatologik kerusakan pembuluh plasenta dan villi korialis dapat berupa hematoma retroplasenter, peningkatan jumlah simpul sinsisial, nekrosis sel trofoblas, edema, dan perdarahan stroma vili. Proliferasi trofoblas serta hipovaskularisasi vili merupakan gambaran kelainan pada sindroma antifosfolipid dengan penyulit preeklampsia. Pada plasenta dengan kematian janin intrauterin dan antibodi antifosfolipid ditemukan penurunan membran vaskulo-sinsisial, fibrosis pada daerah infark disertai gambaran hipovaskuler vili dan trombosis, serta penambahan jumlah simpul sinsisial yang dihubungkan dengan proses hipoksia kronik.^{2,6,9,10}

Pada daerah avaskuler atau hipovaskuler vili plasenta dapat dijumpai penebalan stroma disertai endovaskulitis hemoragik. Perubahan rasio tromboksan-prostasiklin akibat kerusakan jaringan plasenta yang luas karena peningkatan antibodi antifosfolipid, serta terpacunya aktifitas siklooksigenase-2 (COX-2) pada sel endotel berakibat terjadinya peningkatan proses agregasi trombosit,

penampilan gejala preeklampsia, dan terpicunya proses persalinan preterm.^{2,6}

V. FAKTOR RISIKO DAN FAKTOR PENCETUS

Risiko terjadinya trombosis yang berkaitan dengan antibodi antifosfolipid telah diteliti secara mendalam terutama pada pasien-pasien dengan sistemik lupus eritematosa, dimana 12-30% diantaranya memiliki antibodi antikardiolipin dan 15-34% memiliki lupus antikoagulan. Pada pasien-pasien dengan antibodi antifosfolipid, 38% diantaranya memiliki baik antikardiolipin maupun lupus koagulan. Secara umum, 50% pasien dengan sistemik lupus eritematosa yang memiliki antibodi antifosfolipid memiliki riwayat adanya trombosis vena maupun arteri. Pada sebuah penelitian prospektif di Amerika Utara, insidensi trombosis ditemukan sebesar 2 per 100 orang pertahun. Sebuah penelitian di Eropa melaporkan ada 7% pasien dengan sistemik lupus eritematosa yang mengalami pembentukan trombosis baru dalam 5 tahun.¹

Faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan resiko terjadinya trombosis meliputi riwayat trombosis sebelumnya, dan adanya lupus antikoagulan. Semakin tinggi kadar antibodi antikardiolipin, semakin besar resiko terjadinya trombosis. Kehamilan dan prosedur operasi juga meningkatkan resiko terjadinya trombosis pada pasien-pasien dengan antibodi antifosfolipid.² Kondisi klinis yang merupakan faktor risiko pada trombosis arteri adalah merokok, hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obat-obatan seperti kontrasepsi oral atau

estrogen, hiperhomosisteinemia, polisitemia, dan sindroma hiperviskositas. Faktor risiko trombotik vena adalah imobilisasi, pembedahan, kehamilan, keganasan, kontrasepsi oral atau estrogen, sindroma nefrotik, penyakit jantung kongestif atau obesitas. Sedangkan faktor-faktor yang berhubungan dengan faktor kongenital adalah semua defisiensi protein C, S, antitrombin III, mempengaruhi kurang dari 1% populasi, meningkatkan risiko trombotik vena dalam sekitar sepuluh kali lipat. Resistensi protein C aktif, yang disebabkan oleh mutasi faktor V (Leiden) terjadi pada 20% pasien dengan trombotik vena meningkatkan risiko sekitar delapan kali lipat. Mutasi pada gen F2 protrombin (faktor II) meningkatkan risiko dua sampai tiga kali lipat. Hiperhomosisteinemia dan konsentrasi faktor VIII yang tinggi bertanggung jawab terhadap proporsi kejadian trombotik vena yang bermakna. Defek platelet/protein darah yang dihubungkan dengan hiperkoagulasi adalah *tissue plasminogen activator*, *plasminogen activator inhibitor*, dan defek faktor XII atau disfibrinogenemia.⁷

Studi menunjukkan bahwa faktor genetik dapat memacu sindroma antifosfolipid. Sekitar 1/3 keluarga dekat dari pasien-pasien sindroma antifosfolipid memiliki antibodi antikardiolipin. Pada pasien-pasien dengan lupus eritematosus antibodi antifosfolipid juga berhubungan dengan alel *human leucocyte antigen* (HLA) tertentu dan HLA-linked epitop (seperti HLA-DR53, HLA-DR4, DQB1*0303(DQ7) dan DR5). Fenotip HLA kelas II tertentu (HLA-DQB1*0302, DQA1*0301) dan

haplotipe HLA-DRB1*1302-DQB1*0604 diduga merupakan berhubungan erat dengan antibodi anti-2GP1 dan faktor predisposisi pembentukan antibodi antifosfolipid dan antibodi antinuklear (ANAs), tetapi hal ini belum dikonfirmasi. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa antibodi antifosfolipid berhubungan dengan defisiensi alel yang mengandung haplotipe pada komponen komplemen C4.^{5,7}

VI. MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis sindrom antifosfolipid yang paling sering ditemukan adalah trombotik vena, yang dapat mempengaruhi pembuluh darah organ manapun.^{1,2,3,6} Trombotik vena, terutama pada ekstremitas bawah, terjadi pada 55% pasien dengan sindrom tersebut. Separuh diantaranya juga menderita emboli pulmonum. Trombotik arteri pada 50% kasus mengenai otak, menimbulkan serangan iskemia transien atau stroke. Trombotik arteri juga dapat terjadi di jantung (25%), yang menyebabkan oklusi koroner, dan di mata, ginjal dan arteri-arteri perifer (25%). Oklusi pembuluh darah dapat terjadi melalui emboli dari sumber sentral seperti vegetasi pada katup mitral atau aorta, yang ditemukan pada 4% pasien dengan sindrom antifosfolipid. Beberapa abnormalitas echokardiografi dapat ditemukan pada hampir 2/3 pasien dengan sindrom ini, meskipun kemaknaan abnormalitas ini secara klinis rendah.²

Manifestasi obstetrik sindrom ini yang paling sering adalah keguguran yang berulang. Risiko terbesar terjadinya

keguguran pada wanita dengan antibodi antifosfolipid adalah pada usia kehamilan 10 minggu ke atas (periode fetus). Sebaliknya, keguguran pada populasi umumnya paling sering ditemukan pada 9 minggu pertama kehamilan.^{2,11} Selain itu, ada bukti-bukti bahwa wanita dengan antibodi antifosfolipid memiliki peningkatan resiko melahirkan prematur oleh karena hipertensi selama kehamilan dan insufisiensi uteroplasental.^{8,11}

Sindrom antifosfolipid dalam kehamilan dapat menimbulkan komplikasi-komplikasi obstetri berikut: keguguran spontan, keguguran berulang pada umur kehamilan 10 minggu atau lebih, hipertensi dalam kehamilan dengan resiko tinggi partus preterm, kelahiran preterm, insufisiensi uteroplasenta, dan komplikasi yang diakibatkan oleh terapi.^{2,3,8,11}

Pada serial kasus sindroma antifosfolipid yang termasuk wanita dengan lupus eritematosus sistemik dan riwayat trombosis sebelumnya, rasio hipertensi gestasional-preeklampsia adalah 32-50%. Insufisiensi plasenta relatif jarang pada serial kasus ini. Rasio kelahiran preterm 32-65%.² Komplikasi potensial dari terapi heparin adalah perdarahan, osteoporosis dan fraktur, dan trombositopenia yang diinduksi oleh heparin. Untungnya, rasio osteoporosis dan fraktur yang dilaporkan relatif rendah, meskipun pernah terjadi, bahkan dengan *low molecular weight heparin*. Trombositopenia yang diinduksi

oleh heparin juga jarang dijumpai pada wanita hamil.²

Manifestasi lainnya adalah adanya trombosis pada berbagai organ. Di Amerika Serikat, SLE terjadi pada 120 kasus dari 100.000 populasi dan menyebabkan komplikasi kehamilan pada 45 kasus dari 100.000 wanita hamil. Antibodi antifosfolipid bertanggung jawab terhadap 65-70% kasus trombosis vena. Pada wanita dengan trombosis vena pada tempat yang tidak lazim (seperti vena serebral portal, splenikus, mesenterikus subklavia), antibodi antifosfolipid ditemukan pada sekitar 2% pasien dengan trombosis vena nontraumatik. Sekitar 22% wanita dengan sindrom antifosfolipid menderita trombosis vena dan 6.9% diantaranya terjadi di pembuluh darah serebral. 24% dari kejadian trombosis tersebut terjadi selama kehamilan atau pada periode postpartum.³ Meskipun kebanyakan pasien dengan sindrom antifosfolipid menderita trombosis vena atau arteri pada satu lokasi anatomis, namun sebagian kecil pasien menderita trombosis multiorgan dengan onset yang cepat yang berhubungan dengan mortalitas yang tinggi. Keadaan yang seperti ini disebut katastrofik yang merupakan bagian dari *trombotic storm*. Namun demikian, angka kejadian kasus ini sangat kecil, hanya 0.8% dalam sebuah serial penelitian berskala besar. Diagnosis ditegakkan apabila ada 3 atau lebih organ yang berbeda yang terkena, dengan onset gejala beberapa hari sampai beberapa minggu. Meskipun kelainan ini dapat mengenai pembuluh darah besar, namun terutama

ditemukan mikroangiopati trombotik akut yang mengenai pembuluh darah-pembuluh darah kecil pada berbagai organ. Meskipun keadaan ini mirip dengan trombotik trombositopeni purpura (TTP), namun ada beberapa perbedaan, seperti TTP lebih sering ditemukan dengan riwayat infeksi viral sebelumnya, demam, trombositopenia yang nyata, schistosit pada pemeriksaan apusan darah tepi, gangguan ginjal tidak terlalu berat, purpura, dan pemeriksaan histopatologis yang menunjukkan adanya trombus platelet. Pada 25% kasus, *disseminated intravaskular coagulation* (DIC) dapat merupakan komplikasi dari kedua keadaan ini.¹⁰

VII. DIAGNOSIS

Sindrom ini juga dapat memperlihatkan manifestasi klinis yang

tidak lazim sehingga tidak dapat didiagnosis menggunakan kriteria Sapporo, misalnya retikularis livedo, kelainan katub jantung dan iskemia serebri transien, serta manifestasi laboratorium yang meliputi anemia hemolitik dan trombositopenia.

Dengan demikian, dalam praktek klinis penegakan diagnosis antibodi antifosfolipid sebaiknya dipertimbangkan pada semua pasien dengan trombosis vena atau arteri dan keguguran yang tidak dapat dijelaskan, terutama jika ada rekurensi. Selain itu, adanya trombositopenia yang tidak dapat dijelaskan, anemia hemolitik dan pemanjangan uji koagulasi fosfolipid sebaiknya juga dipertimbangkan ke arah adanya antibodi antifosfolipid.¹

Tabel 1. Kriteria untuk klasifikasi sindrom antifosfolipid

Sindrom antibodi antifosfolipid definit dinyatakan positif apabila memenuhi setidaknya satu kriteria klinis dan satu kriteria laboratoris.

Kriteria klinis

1. Trombosis vaskular

Satu atau lebih episode trombosis arterial, vena, atau pembuluh darah kecil pada jaringan atau organ manapun. Trombosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan imaging atau Doppler atau pemeriksaan histopatologis, kecuali trombosis vena superfisial. Untuk konfirmasi histopatologis, trombosis harus ditemukan tanpa adanya inflamasi dinding pembuluh darah yang signifikan.

2. Morbiditas kehamilan

- a. Satu atau lebih kematian janin yang tidak dapat dijelaskan pada umur kehamilan 10 minggu atau lebih, dengan morfologi janin normal yang didapatkan melalui pemeriksaan ultrasonografi atau pemeriksaan janin langsung, atau
- b. Satu atau lebih kelahiran prematur dengan morfologi neonatus normal pada umur kehamilan 34 minggu oleh karena pre eklampsia atau eklampsia berat, atau insufisiensi plasenta berat, atau
- c. Tiga atau lebih aborsi spontan berturut-turut sebelum umur kehamilan 10 minggu yang tidak dapat dijelaskan, tanpa kelainan anatomi maternal atau abnormalitas hormonal dan kelainan kromosom paternal dan maternal

Kriteria laboratorium

1. Adanya antibodi IgG dan/atau IgM isotop antikardiolipin di dalam darah, dengan titer medium atau tinggi, pada 2 kali pemeriksaan atau lebih, dengan interval setidaknya 6 minggu, yang diukur dengan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay* standar untuk antibodi β_2 -glikoprotein I – dependen antikardiolipin.
2. Adanya lupus antikoagulan di dalam plasma, pada 2 kali pemeriksaan atau lebih dengan interval setidaknya 6 minggu, yang dideteksi berdasarkan panduan komunitas internasional untuk trombosis dan hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodies) dengan tahap-tahap sebagai berikut:
 - a. Pemanjangan koagulasi yang tergantung fosfolipid yang tampak pada uji skrining, seperti *activated partial thromboplastin time*, kaolin clotting time, dilusi Russell's viper venom time, dilusi prothrombin time, Textarin time.
 - b. Kegagalan untuk mengoreksi pemanjangan waktu koagulasi pada uji skrining dengan menambahkan platelet normal-dengan sedikit plasma.
 - c. Pemendekan atau koreksi pemanjangan waktu koagulasi pada uji skrining dengan penambahan fosfolipid yang berlebihan.
 - d. Tidak adanya kelainan koagulopati lain, seperti inhibitor faktor VII atau heparin

Sumber: Wilson dkk.¹

Sindroma antifosfolipid merupakan salah satu dari beberapa kejadian protrombotik dimana trombosis dapat terjadi pada vena maupun arteri. Meskipun kondisi lain menyebabkan pasien mengalami trombosis vena dan arteri (misalnya trombositopenia yang diinduksi oleh heparin, homosisteinemia, kelainan mieloproliferatif, dan hiperviskositas) dapat dideteksi melalui uji laboratorium rutin, satu-satunya kelainan pada pasien dengan sindroma antifosfolipid primer mungkin adalah adanya antibodi antifosfolipid. Karena *activated partial thromboplastin time* yang normal tidak dapat mengeksklusikan adanya antibodi antikoagulan lupus, pasien yang mula-mula

datang dengan kejadian trombosis harus dilakukan skrining untuk antibodi antikardiolipin dan pemeriksaan lain yang sensitif terhadap antibodi antikoagulan lupus. Diagnosisnya mungkin tidak terduga pada pasien dimana sindroma antifosfolipidnya bersifat kronis, menyebabkan iskemia dan kehilangan fungsi organ yang progresif.¹

Faktor risiko sekunder yang meningkatkan kecenderungan trombosis harus disingkirkan. Dengan demikian, bahkan pada pasien-pasien yang tercatat memiliki riwayat sindroma antifosfolipid, penyebab dan efek pada suatu saat sulit dinilai. Misalnya, sindroma antifosfolipid yang berhubungan dengan sindroma

nefrotik, yang merupakan faktor risiko terhadap tromboemboli.¹

VIII. PENATALAKSANAAN SINDROMA ANTIFOSFOLIPID

Penatalaksanaan kehamilan dengan sindroma antifosfolipid pada dasarnya terdiri atas penatalaksanaan dalam kehamilan (pemeriksaan antenatal), persalinan, dan masa nifas, dengan tujuan melakukan pemantauan pada risiko terjadinya trombosis, gangguan sirkulasi uteroplasenter, dan penentuan saat persalinan yang adekuat. Penatalaksanaan secara profesional dan adekuat oleh tim multidisipliner yang terdiri atas spesialis penyakit dalam/internist (khususnya hematologi), spesialis obstetri (khususnya fetomaternal), dan spesialis pediatri (perinatologi).¹³⁻⁶

Setiap wanita dengan sindroma antifosfolipid idealnya mendapat konseling prakonsepsi terhadap risiko yang akan diperoleh selama kehamilan dan persalinan seperti risiko trombosis, stroke, abortus berulang, pertumbuhan janin terhambat, kematian janin, preeklampsia dan persalinan preterm.^{5,12}

Deteksi dini kelainan kongenital karena perjalanan penyakit maupun akibat prosedur pengobatan yang diberikan, dilakukan dengan pemeriksaan ultrasonografi. Kunjungan obstetrik prenatal dilakukan minimal setiap 2 minggu sebelum pertengahan usia gestasi dan setelah itu dilanjutkan seminggu sekali. Tujuannya adalah untuk pemantauan ketat terhadap hipertensi ibu dan gambaran preeklampsia

yang lain, evaluasi pasien secara periodik dan pemeriksaan ultrasonografi dilakukan untuk memantau keadaan janin dan deteksi dini kelainan kongenital karena perjalanan penyakit maupun akibat prosedur pengobatan yang diberikan.^{13,14}

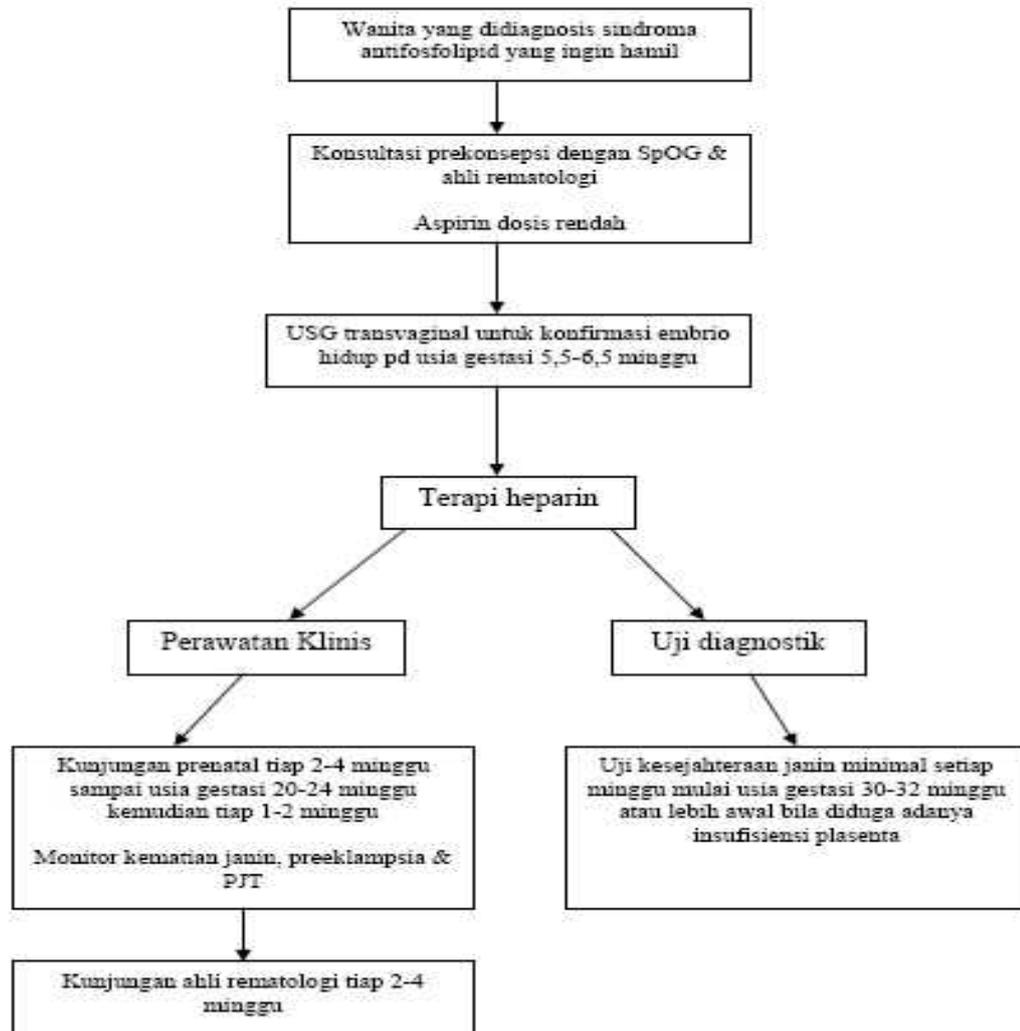
Kesejahteraan janin dinilai dengan pemeriksaan profil biofisik janin dimana perburukan keadaan dapat dinilai dari pemeriksaan arus darah arteri umbilikal, dimana akan ditemukan peningkatan rasio sistolik dibanding diastolik oleh karena peningkatan resistensi pembuluh darah uteroplasenter. Profil biofisik dinilai pada usia gestasi 32 minggu atau lebih awal bila kondisi klinis diduga adanya insufisiensi plasenta, dan dilanjutkan minimal setiap minggu sampai bayi lahir. Perburukan keadaan janin dapat dilihat dari pemeriksaan arus darah arteri umbilikal, dijumpai peningkatan rasio sistolik/diastolik karena peningkatan resistensi pembuluh darah plasenter.¹⁴

Pemberian antitrombotik selama kehamilan diperlukan untuk terapi dan profilaksis tromboemboli vena, terapi dan pencegahan emboli sistemik yang berkaitan dengan kelainan katup jantung, dan untuk mencegah retardasi janin dan keguguran pada pasien-pasien dengan antibodi antifosfolipid.²

Risiko kelainan kongenital janin akibat pemberian obat-obatan selama masa kehamilan, seperti pemberian NSAID, glukokortikoid, dan antikoagulan yang dapat berakibat komplikasi selama kehamilan bagi ibu dan janin maupun pada bayi masa perinatal perlu disampaikan dalam konseling. Pengawasan kehamilan

terbaik bila dilakukan dengan kerjasama tim medis yang melibatkan ahli obstetri, internis (hematologi, reumatologi), dan perinatologi/neonatologi. Kemampuan perawatan intensif neonatal perlu

dipertimbangkan untuk membuat keputusan terminasi kehamilan dengan riwayat obstetrik sangat buruk akibat antibodi fosfolipid.¹³



Gambar 4. Algoritma penatalaksanaan sindroma antifosfolipid dalam kehamilan. Penilaian Doppler terhadap arteri uterina sering dilakukan pada usia gestasi 20-24 minggu untuk memprediksi risiko preeklampsia dan insufisiensi plasenta.

Sumber: Levine dkk.⁶

Tujuan pemeriksaan antenatal yang ketat adalah ditemukannya akibat trombosis vaskuler atau mikrovaskuler yang berakibat gejala patologik iskemia, infark maupun nekrosis pada trofoblast, sehingga terjadi gangguan perfusi darah, nutrisi dan gas dengan manifestasi kerusakan endotel

berupa gangguan rasio tromboksan/prostasiklin, mulai dari respon kompensasi vasokonstriksi vaskuler hingga kerusakan vaskuler dengan gejala perdarahan dan ancaman kesejahteraan janin, serta maternal. Manifestasi klinis berupa gangguan sistem hemostasis dan

koagulasi, tanda preeklampsia (hipertensi dan atau proteinuria), dan pertumbuhan janin terhambat, tanda hipoksia intrauterin, maupun perluasan akibat proses trombotik pada organ diluar kandungan seperti otak, hati, ginjal. Pemeriksaan kadar trombosit dan transaminase dilakukan untuk deteksi awal sindroma Hellp pada preeklampsia. Bila ditemukan pertumbuhan janin terhambat, dengan keterlambatan pertumbuhan dua sampai tiga minggu dari harapan usia kehamilan, maka pasien diminta untuk beristirahat.^{2,12}

Pengobatan rasional pada sindroma antifosfolipid adalah terapi preventif dan kuratif dengan pemberian antikoagulan dan antiagregasi trombosit. Agen-agen antikoagulasi dapat diberikan

untuk mencapai keadaan antikoagulasi penuh.^{1,10} Koumarin sebaiknya tidak diberikan karena dapat menimbulkan embriopati yang terdiri atas hipoplasia nasi dan/atau *stippled epifisis* dan abnormalitas sistem saraf pusat. Obat-obat antikoagulan yang dapat diberikan diantaranya adalah heparin karena agen ini tidak menembus sawar plasenta.^{3,10}

Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam penatalaksanaan sindrom antifosfolipid, yaitu terapi yang tertera dalam tabel diatas sebaiknya diberikan apabila tidak ada kontraindikasi, perlu monitoring obstetrik yang ketat terhadap janin dan ibu, sebaiknya dilakukan konseling pasien berkaitan dengan adanya trombotik dan tromboemboli.³

Tabel 2. Penatalaksanaan sindrom antifosfolipid (APS)

MANIFESTASI KLINIS	PENATALAKSANAAN	
	HAMIL	TIDAK HAMIL
APS dengan kematian janin sebelumnya atau rekurensi keguguran	Heparin dalam dosis profilaksis (unfractionated heparin atau heparin ekuivalen per d 15.000-20.000 U) yang diberikan secara subkutan pada dosis terbagi dengan aspirin dosis rendah Kalsium dan vitamin D Suplemen tambahan	Penatalaksanaan optimal tidak pasti. Pilihan terapinya meliputi tanpa terapi atau dengan pemberian aspirin dosis rendah perhari
APS dengan trombotik atau stroke sebelumnya	Heparin untuk mencapai status antikoagulasi penuh (tidak melewati barier plasenta)	Warfarin diberikan perhari dalam dosis untuk mempertahankan rasio normalisasi internasional 3
APS tanpa keguguran atau trombotik sebelumnya	Tanpa terapi atau dengan pemberian aspirin dosis rendah atau terapi harian dengan heparin dalam dosis profilaksis ditambah aspirin dosis rendah Penatalaksanaan yang optimal belum jelas	Tanpa terapi atau dengan pemberian aspirin dosis rendah Penatalaksanaan optimal belum jelas

Preeklampsia	IVIG 400mg/kg/hari selama 5 hari perbulan Terapi tambahan adalah heparin ditambah aspirin dosis rendah		
LGBSS	Dosis tinggi IVIG 400-1500 mg/kg/hari selama beberapa hari	IVIG 400-1500 mg/kg/hari selama beberapa hari	
Antibodi antifosfolipid tanpa APS			
LAC atau kadar IgG aCL medium-tinggi	Tidak ada terapi		Tidak ada terapi
Kadar IgG aCL rendah, atau hanya ada IgM aCL, atau IgA aCL tanpa LA, aPL, atau aCL	Tidak ada terapi		Tidak ada terapi

A. PREDNISON

Pada sindroma antifosfolipid dengan SLE dapat diberikan glukokortikoid, dengan betametason dosis 12 mg perhari atau deksametason 6 mg perhari dalam dosis terbagi per-oral selama empat hari. Pemakaian kortikosteroid sebaiknya dibatasi pada pemakaian jangka pendek, misalnya untuk perangsangan pematangan paru bila pemeriksaan kesejahteraan janin dipertimbangkan untuk terminasi persalinan pada kehamilan preterm.¹²

Prednison diberikan untuk menekan proses inflamasi, menstabilkan membran sel dan menurunkan kadar autoantibodi. Prednison termasuk dalam obat immunosupresan kelas I sehingga harus diberikan sebelum fase induksi, yaitu sebelum terjadi stimulus antigen. Cara kerjanya adalah merusak limfosit imunokompeten (limfolitik). Jika diberikan setelah terjadi stimulus antigen, biasanya tidak diperoleh efek immunosupresif sehingga respon imun dapat berlangsung terus.¹² Prednison tidak dapat dengan mudah melewati barrier plasenta karena

terikat kuat dengan albumin. Plasenta mempunyai enzim *2 dehydrogenase* yang dapat memecah steroid ini.⁸

Prednison diberikan apabila ditemukan *anti nuclear antibody* (ANA), yang umumnya ditemukan pada pasien dengan SLE. ANA dapat menyebabkan terjadinya proses inflamasi pada uterus dan plasenta. SLE menyebabkan abortus habitualis lebih dari 50% populasi. Mekanisme ANA dapat menyebabkan abortus tidak diketahui. Pada penelitian patologi anatomi ditemukan gambaran inflamasi pada uterus dan jaringan plasenta (*villitis*) dan *vaskulitis*.⁸

Prednison diberikan dalam dosis rendah dan sebaiknya diberikan pada saat sebelum konsepsi. Dosis yang dianjurkan adalah 48-60 mg per oral setiap hari.^{6,7}

B. ASPIRIN

Pemberian aspirin dosis rendah akan menghambat enzim siklooksigenase dan mencegah sebagian besar sintesis tromboksan A2 dan hanya sebagian kecil menghambat produksi prostasiklin,

sehingga hasil akhir yang diharapkan adalah terhambatnya proses trombosis dan infark plasenta. Aspirin dapat melewati barier plasenta. Dosis yang dianjurkan adalah 80 mg/hari, dosis ini disebut *baby aspirin* dan tidak mempengaruhi janin.^{1,3,6} Pengobatan sebaiknya dilakukan sejak sebelum kehamilan berlangsung. Efek samping pemberian aspirin adalah perdarahan lambung dan osteopenia. Selain itu dapat terjadi solusio plasenta yang berhubungan dengan kejadian trombosis.^{1,2}

C. HEPARIN

Heparin merupakan suatu mukopolisakarida yang terdiri dari D-glukosamin dan D-asam glukuronat yang mengandung asam sulfat. Zat ini terdapat di dalam sel mast pada kapiler dan pembuluh darah kecil, terutama didalam hati, dan dibebaskan bersama histamin pada keadaan syok.¹³

Mekanisme kerja heparin adalah dengan mengganti defisit protein C, dengan jalan menghambat faktor-faktor pembekuan Va dan VIIIa juga memperkuat antitrombin III.^{2,3,7,12,13} Pemberian heparin dosis kecil dengan antitrombin III mengaktifkan faktor Xa dan mencegah protrombin menjadi trombin.^{1,3,9,10}

Heparin diberikan setelah dinyatakan janin hidup intra uterin pada trimester pertama dengan dosis 5.000-10.000 unit tiap 12 jam secara sub kutan.^{1,7,10} Dosis heparin harus selalu disesuaikan pada trimester kedua untuk mencapai efek antikoagulan. Dosis dapat

diturunkan 2.000 unit tiap kali sampai APTT dalam batas normal.^{1,7,9,17}

Untuk pencegahan proses pembentukan tromboemboli vaskuler pada kehamilan, heparin terpilih karena tidak melewati plasenta. Dosis heparin yang diberikan disesuaikan hingga dicapai keadaan tidak terjadi kekambuhan proses trombosis, yaitu ditemukan nilai INR (*International Normalized Ratio*) 2,6 (antara 2,0 dan 3,0). Telah dikenal dua jenis heparin, yaitu *unfractional (porcine) heparin* (UFH) dan *low molecular weight heparin* (LMWH). Penggunaan UFH dapat berakibat terjadinya 5% sampai 10% osteoporosis pada 2% sampai 3% pemakai UFH, dibandingkan 0,2% kasus osteoporosis selama pemakaian LMWH dalam kehamilan. Sebanyak 73% pemakai UFH dan 88% pemakai LMWH mengalami peningkatan tercapainya persalinan pada kehamilan aterm. Penggunaan aspirin pada dosis 60-100 mg perhari efektif untuk penurunan rasio tromboksan/prostasiklin. Pemberian heparin pada kadar antibodi antifosfolipid yang rendah (kurang dari 20) dapat terjadi peningkatan keberhasilan kehamilan dibandingkan kontrol tanpa terapi (70% vs.19%). Kombinasi UFH dosis 10.000 U sampai 26.600 U perhari dengan aspirin dosis 81 mg perhari, berakibat tercapainya peningkatan keberhasilan kehamilan mencapai 70% sampai 80%, dan pada pemakaian LMWH dengan aspirin keberhasilan yang dicapai sebanyak 90%.¹⁶

Efek samping yang sering terjadi antara lain: perdarahan, osteoporosis, trombositopenia. Perdarahan ringan akibat pemakaian heparin cukup diatasi dengan

menghentikan pemakaian. Jika perdarahan terjadi cukup berat digunakan antagonis heparin yaitu protamin sulfat. Protamin sulfat dapat mengikat dan menginaktivasi heparin serta memperpanjang waktu pembekuan darah. Untuk mencegah osteoporosis biasanya ditambahkan vitamin D dengan dosis 600-800 U dan kalsium karbonat 4 gram, serta latihan fisik secara teratur.^{7,10}

Segera setelah memasuki masa inpartu, pemberian heparin harus dihentikan dan persalinan diawasi seperti persalinan biasa. Bila terdapat indikasi untuk terminasi perabdominam, pemberian LMWH diganti dua hari sebelumnya dengan UFH dosis 5U sampai 10.000 U, dan dihentikan enam jam sampai delapan jam sebelum perkiraan dicapainya masa persalinan atau sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Bila hanya digunakan LMWH, maka tindakan pembedahan dilakukan 24 jam setelah pemberian dosis terakhir.^{1,2,9,10}

Pada masa postpartum, pemberian heparinisasi dilanjutkan empat jam sampai enam jam masa postpartum untuk

pengecahan terjadinya sindroma postpartum (*flare-up*). Trombosis sistemik dengan penyulit kegagalan organ multipel dapat terjadi apabila heparinisasi diberikan terlambat. Risiko tromboemboli dalam tiga bulan pertama postpartum dapat dicegah dengan penghentian pemberian koagulan secara bertahap (dosis *tapering-off*).^{1,2,6,8}

Antibiotika siprofloksasin berefek antikoagulan melalui penurunan konsentrasi antibodi beta2-glikoprotein, penurunan APTT, peningkatan jumlah trombosit, serta peningkatan konsentrasi IL-3 (interleukin 3), dan GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) yang diperlukan untuk pertumbuhan plasenta. Suplemen kalsium dengan dosis 2000 mg perhari dan vitamin D disertai senam ringan, sebaiknya tetap diberikan selama pengobatan dengan heparin, sekalipun digunakan LMWH, karena sekalipun kecil masih dapat dijumpai risiko osteoporosis.^{8,9,10}

Tabel 3. Terminologi regimen heparin

Unfractionated heparin

Mini-dose

5000 unit subkutan setiap 12 jam

Moderate-dose

Subkutan setiap 12 jam sesuai dengan target kadar antifaktor Xa 0,1-0,3 unit/ml

Adjusted-dose

Subkutan setiap 12 jam dengan target mid interval APTT (atau, jika ada LAC, kadar anti-faktor Xa) menjadi kadar terapetik

Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

Prophylactic-dose

Dalteparin, 2500 atau 5000 unit subkutan setiap 24 jam;

Atau, enoxaparin 20 atau 40 mg subkutan setiap 24 jam;

Atau, nadroparin 2850 unit subkutan setiap 24 jam;

Atau, salah satu LMWH sekali sehari yang disesuaikan dengan target kadar anti-faktor Xa puncak 0,2-0,6 unit/ml

Adjusted-dose

Dosis terapi penuh dalteparin, *weight adjusted*, 200 unit/kg subkutan dalam 1 atau 2 suntikan; atau enoxaparin 1 mg/kg subkutan setiap 12 jam atau 1,5 mg/kg subkutan setiap 24 jam; atau nadroparin, 171 unit/kg subkutan dalam 1 atau 2 suntikan

APTT = *activated partial thromboplastin time*; LAC = *lupus anticoagulant*.

Sumber: Derksen.³

Tabel 4. Regimen heparin berdasarkan situasi klinis yang berbeda

Situasi Klinis	Regimen Heparin
Pasien dg kriteria yg sesuai dg APS obstetri (indikasi obstetrik), atau Kejadian trombosis sebelumnya dan aPL, tanpa penggunaan antikoagulan oral jangka panjang	<i>Mini- atau moderate-dose unfractionated heparin, atau LMWH dosis profilaksis</i>
Kejadian trombosis sebelumnya & menerima antikoagulan oral jangka panjang Periode postpartum	<i>Adjusted-dose unfractionated heparin, atau prophylactic atau adjusted-dose LMWH</i>
Pasien dg criteria yg sesuai dg APS obstetric atau pasien SLE aPL positif Kejadian trombosis sebelumnya	<i>Mini-dose unfractionated heparin, atau prophylactic dose LMWH Mini atau moderate-dose unfractionated heparin, atau prophylactic dose LMWH</i>
Indikasi antikoagulan oral jangka panjang	<i>Adjusted-dose unfractionated heparin, atau adjusted-dose LMWH; antikoagulan jangka panjang</i>

Sumber: Derksen.³

D. IMUNOGLOBULIN INTRAVENA

Terapi imunoglobulin intravena dapat juga diberikan pada sindrom antifosfolipid. Beberapa laporan kasus memperkirakan pengobatan wanita dengan APS selama kehamilan dengan imunoglobulin secara intravena dapat menurunkan angka komplikasi obstetri tersebut. Dikatakan dalam satu penelitian prospektif tidak ditemukannya kasus preeklampsia maupun pertumbuhan janin terhambat pada wanita dengan APS yang

diberi imunoglobulin intravena selama kehamilannya.^{2,3}

Terapi imunoglobulin intravena telah digunakan secara sukses dalam mengobati beberapa penyakit autoimun termasuk penyakit kawasaki dan sistemik lupus eritomatosus. Mekanisme kerja imunoglobulin diperkirakan melarutkan kompleks imun atau melepaskan anti-idiotipik dari produk autoantibodi. Terapi imunoglobulin selama kehamilan menghasilkan penurunan kadar antibodi

antikardiolipid pada wanita dengan antifosfolipid sindrom. Imunoglobulin intravena juga efektif dalam terapi autoimun trombositopenia hal ini kemungkinan menaikan jumlah platelet dengan menghambat Fc reseptor pada sistem retikuloendotelial. Dengan demikian menurunkan pengrusakan platelet antibodi dalam sirkulasi.^{3,6,7,9}

Immunoglobulin intravena (IVIG) digunakan untuk pencegahan perburukan janin dengan penekanan kadar antibodi kardiopilin dan antikoagulan lupus. Walaupun IVIG dapat melalui sawar plasenta, tetapi tidak dilaporkan adanya kelainan janin, kecuali adanya risiko transmisi hepatitis C. Beberapa laporan kasus memperkirakan peningkatan keberhasilan kehamilan dan penurunan komplikasi obstetri dan neonatus pada wanita dengan antifosfolipid sindrona yang diberi terapi imunoglobulin intravena, Meskipun demikian imunoglobulin intravena sangat mahal, pemakaiannya tidak nyaman dan dapat menyebabkan beberapa efek yang merugikan termasuk anafilaksis, autoimun anemia hemolitik dan hiperviskositas.¹

Hasil beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemberian imunoglobulin tidak terbukti secara klinis signifikan menguntungkan dibandingkan dengan pemberian heparin dan aspirin dosis rendah. Tidak perbedaan perbedaan kejadian preeklampsia, hasil abnormal dari tes janin, oligohidramnion, ataupun pertumbuhan janin intrauterin terhambat. Begitu pula kelahiran preterm dan morbiditas neonatus.^{1,10,18}

Imunoglobulin intravena (IVIG) dapat mengatur kadar antibodi antikardiolipid melalui 3 mekanisme, yaitu:²

1. Antibodi antiidiotipik mungkin terdapat pada preparat IVIG. Anti antiidiotipik dapat mengikat autoantibodi membentuk idiotipi-antiidiotipik dimer, sehingga menghasilkan efek netralisasi autoantibodi.
2. Antibodi antiidiotipik dapat mengikat dan mengeluarkan reseptor sel-B, yang akan menurunkan produksi autoantibodi
3. Antibodi antiidiotipik dapat berikatan dengan reseptor pengaturan sel T, yang akan menghasilkan penekanan produksi limfokin dan penurunan aktifitas dari autoantibodi yang dihasilkan sel B.

Beberapa penelitian mengenai penggunaan IVIG, pemberian IVIG 300 mg/kgbb dengan interval 3 minggu sejak kehamilan ditegakkan hingga umur kehamilan 16-17 minggu pada wanita dengan APS 89,4 % dapat melewati trimester pertama dan 81,4 % mencapai aterm dengan bayi yang sehat. Penelitian lain pemberian IVIG 1 g/kgbb setiap 4 minggu dari umur kehamilan 5 minggu sampai dengan 33 minggu, tidak terdapat komplikasi maternal, fetus maupun neonatus. Rata-rata berat lahir 3,433 g. Penelitian Kaaja dkk pemberian 1g/kg IVIG dikombinasikan dengan aspirin 75 mg/hari memberi hasil kelahiran aterm dengan bayi sehat. Terapi IVIG juga berhubungan dengan penurunan secara progresif dari titer IgG antikardiolipid. Penurunan IgG dan IgM antikardiolipid juga terdapat pada

penelitian yang dilakukan Spinnato dan kawan-kawan pada wanita dengan APS diberikan 2 g/kg mulai trimester pertama atau awal trimester kedua.^{1,10}

Imunoglobulin intravena (IVIg) secara kuat dan aman untuk mengatur respon tidak normal dari sistem imun. Tersedianya preparat imunoglobulin intravena yang efektif dan aman penggunaannya hanya mungkin pada akhir tahun 1970 an. Pada awal penggunaannya pada pasien dengan defisiensi imun tidak jelas. Saat ini terbukti bahwa IVIg dapat sebagai terapi yang efektif pada banyak kondisi autoimun. Data yang ada saat ini, imunoglobulin intravena secara luas dipergunakan secara aman untuk mengatur sistem imun pada pasien-pasien dengan gangguan autoimun.¹⁸

Farmakodinamika yang pasti belum diketahui, tetapi diperkirakan dengan jalan menghambat sintesis sitokin Th-1 terhadap trofoblas. Spinatto dan kawan-kawan melaporkan dari 5 kasus yang diteliti menyimpulkan bahwa terapi imunoglobulin dapat menghasilkan luaran janin yang lebih baik dibandingkan dengan terapi heparin dan aspirin. Dosis yang diberikan adalah 400 mg per kilogram berat badan secara intravena selama 5 hari dimulai pada trimester pertama atau awal trimester kedua. Kekurangan dari terapi dengan imunoglobulin adalah biaya pengobatan yang relatif mahal.^{1,3,6,9,10}

Terapi lainnya adalah berupa terapi operatif yang dapat meliputi operasi katup jantung untuk pasien-pasien dengan regurgitasi aorta berat akibat APS, splenektomi untuk pasien-pasien dengan

idiopati trombositopeni purupura kronis, yang berhubungan dengan terjadinya remisi pada sekitar 75% kasus. Terapi lainnya adalah pemberian tromboprolifaksis untuk pasien-pasien yang menjalani operasi abdomen atau ortopedik, dan penatalaksanaan komplikasi-komplikasi trombosis atau perdarahan.¹⁹

E. EFEKTIFITAS TERAPI

Laskin dan kawan-kawan melaporkan pada wanita dengan autoantibodi dan abortus berulang yang mendapat terapi prednison (0,5-0,8 mg/kilogram berat badan/hari) dan aspirin 100 mg/hari selama masa kehamilan didapatkan hasil 65% kelahiran hidup dan 62% bayi dilahirkan prematur pada 202 kasus yang diteliti. Efek samping utama yang terjadi pada penelitian ini adalah terjadinya hipertensi pada ibu (13%) dan diabetes mellitus (15%).⁹ Kutteh dan kawan-kawan meneliti 50 kasus menyimpulkan bahwa dengan pemberian kombinasi heparin dan aspirin didapatkan angka kelahiran viabel yang lebih baik (80%), bila dibandingkan dengan pemberian aspirin saja (44%), efek samping obat baik pada maternal maupun pada kehamilan relatif rendah.²⁰

Ceklenik dan kawan-kawan pada 75 kasus kehamilan menyimpulkan, bahwa terapi heparin pada sindrom antifosfolipid dengan abortus berulang efektif dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Heparin diberikan dengan dosis 12.500 unit sub kutan dua kali sehari.²¹

IX. KESIMPULAN

1. Pada kasus-kasus kehamilan dengan APS diperlukan penanganan secara profesional

- multidisipliner (hematologi, fetomaternal, perinatologi)
2. Ada terapi baru pada APS yang masih dalam uji klinik, seperti α_2 -glikoprotein I.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1309-11.
2. Branch DW, Khamasta MA. Antiphospholipid syndrome : obstetric diagnosis, management, and controversies. *Am Col Obstet Gynecol* 2003; 101:1333-44.
3. Derksen RH, Khamasta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome 2004; 50(4):1028-39.
4. Bick RL. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:107–20.
5. Sammaritano LR. Antiphospholipid Syndrome: Review. *Southern Medical Journal* 2005;98(6):617-24
6. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10):752-63.
7. Tektonidou M. Antiphospholipid syndrome. *Orphanet encyclopedia*. May 2004.
8. Rand JH, Xiao-Xuan Wu, Andree HA. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome- a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:154-60.
9. Sebire NJ, Backos M, Gaddal SE. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101:258-63.
10. Balasch J, Cervera R, Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome. The clinicians perspective. *Lupus* 2002; 11:467-77.
11. Baker WF, Bick RL. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:33–52
12. Cervera R. Management of pregnancy in the antiphospholipid syndrome. Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain. Available from : URL: <http://www.rheuma21st.com>
13. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome : an overview. *Canadian Med Ass J* 2003; 168(13).
14. Lee RM, Brown MA, Branch DW, et al. Anticardiolipin and anti- α_2 -glycoprotein-1 antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:294-300.
15. Vashist A, Regan L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy-an update. Department of Obstetrics and Gynaecology, Imperial College at St Mary's Hospital, London, England. 2005.

16. Bas de Laat H, Derksen RH, Urbanus RT, et al. β_2 -glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2002; 104:3598-3602.
17. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:287–97
18. Takabayashi K. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. School of Medicine Chiba University, Chiba, Japan.
19. Arnout J, Jankowski M. Autoimmunity, thrombosis, and haemostasis antiphospholipid syndrome. *The Hematology Journal* 2004; 5:S1-5.
20. Keswani SC, Chauhan N. Antiphospholipid syndrome. *Journal of The Royal Society of Medicine* 2002; 95:336-42.
21. Richard C, Wong W, Gillis D. Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting. *Pathology* 2004; 36(1): 63-8.