

Laporan Kasus

Sindroma Antifosfolipid Primer

Doni Saputra¹, Irza Wahid²

Abstrak

Sindroma Antifosfolipid (APS) adalah kelainan sistem pembekuan darah yang menyebabkan trombosis pada arteri dan vena serta menyebabkan gangguan pada kehamilan yang berujung pada keguguran. Frekuensi populasi umum tidak diketahui, namun antibodi APS ditemukan \pm 50% pada penderita SLE dan sekitar 1–5% pada populasi orang sehat. Klasifikasi APS terdiri dari APS primer dan APS sekunder. APS sekunder pada penderita SLE didapatkan 34–42%. Pada penelitian 100 pasien dengan trombosis vena dan tidak menderita riwayat SLE (APS Primer), didapatkan 24% memiliki ACA dan 4% LA yang positif. Manifestasi klinis APS terjadi akibat adanya trombosis dan emboli yang tersebar pada pembuluh darah besar dan kecil yang menyebabkan kelainan multidimensi berupa iskemia dan infark jaringan. Gejala klinis kematian janin yaitu abortus spontan tiga kali atau lebih dengan tidak lebih dari satu kelahiran hidup, atau kematian janin pada trimester II atau III yang tidak jelas penyebabnya. Penatalaksanaan APS menggunakan antikoagulan, dimana antikoagulan ini tidak melewati sawar plasenta, sehingga baik digunakan pada kehamilan untuk pencegahan proses pembentukan tromboemboli vaskuler. Dosis antikoagulan disesuaikan hingga dicapai keadaan tidak terjadi kekambuhan proses trombosis, yaitu dengan nilai INR (*International Normalized Ratio*) antara 2,0–3,0.

Kata kunci: sindroma antifosfolipid primer, kehamilan

Abstract

*Antiphospholipid syndrome abbreviated as APS is a blood clotting system disorder that causes thrombosis of the arteries and veins and causes disorders in pregnancy that lead to miscarriage. The frequency of the general population is unknown, but APS antibodies are found to be \pm 50% in patients with SLE and about 1–5% in the population of healthy people. The APS classification consists of primary APS and secondary APS. APS in SLE patients (secondary APS) was 34–42%. In the study of 100 patients with venous thrombosis and no history of SLE (primary APS), 24% had ACA and 4% had LA positive. APS clinical manifestations occur due to thrombosis and embolism which are spread in large and small blood vessels that cause multi-dimensional abnormalities in the form of ischemia and tissue infarction. Clinical symptoms of fetal death, namely spontaneous abortion three or more times with no more than one live birth, or fetal trimester II or III which is not clear cause. Management APS uses anticoagulants where anticoagulants do not cross the placental barrier, so they are used in pregnancy to prevent vascular thromboembolic formation. An anticoagulant dose is adjusted to achieve a condition where there is no recurrence of the thrombosis process, if the INR (*International Normalized Ratio*) value is found between 2.0–3.0.*

Keywords: primary of antiphospholipid syndrome, pregnancy

Affiliasi penulis: 1. RSUD Dumai 2. Subbagian Hemato Onkologi Medis Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

Korespondensi: Doni Saputra, Email:drdonisaputra@gmail.com Telp: +6285374351861

PENDAHULUAN

Sindroma Antifosfolipid adalah gangguan sistem pembekuan darah yang menyebabkan

trombosis pada arteri dan vena serta menyebabkan gangguan pada kehamilan yang berujung pada keguguran. Di Indonesia, APS merupakan penyebab utama trombosis dalam kehamilan yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas janin serta ibu. Frekuensi populasi umum tidak diketahui, namun antibodi APS ditemukan \pm 50 % pada penderita SLE dan sekitar 1–5% pada populasi orang sehat. Klasifikasi APS terdiri

dari APS tanpa penyebab disebut APS primer, sedangkan APS karena penyakit lain seperti SLE disebut APS sekunder.^{1,2} Trombosis telah diketahui secara luas sebagai salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas kehamilan. Ada dua macam antibodi antifosfolipid yang telah dikenal yaitu: *Lupus Anticoagulant* (LA) dan *Anticardiolipin Antibody* (ACA). Pada penelitian 100 pasien dengan trombosis vena dan tidak menderita riwayat SLE, 24 % memiliki ACA dan 4% mempunyai LA yang positif.³

Patogenesis

Dalam kehamilan, morbiditas dan mortalitas yang dihubungkan dengan APS terutama disebabkan oleh reaksi autoimun (trombosis) pada jaringan pembuluh darah plasenta. Manifestasi klinik APS terjadi akibat adanya trombosis dan emboli yang tersebar pada pembuluh darah besar dan kecil yang menyebabkan kelainan multidimensi berupa iskemia dan infark jaringan, stroke, penyakit jantung koroner pada sisi maternal dan ancaman abortus, gangguan tumbuh kembang janin hingga kematian maternal.⁴

Mekanisme trombosis karena antibodi antifosfolipid dalam kehamilan belum diketahui secara pasti, namun yang jelas membran fosfolipid mempunyai banyak fungsi dan bekerja setiap saat sehingga tidak mengherankan bila suatu waktu dapat menjadi antigen.^{5,6}

Ada beberapa mekanisme yang diduga dapat menyebabkan trombosis tersebut, antara lain penurunan produksi prostasiklin. Pada sel endotel pembuluh darah terjadi metabolisme asam arakidonat melalui *cyclooxygenase pathway* untuk menghasilkan prostasiklin. Sebaliknya, terjadi metabolisme asam arakidonat untuk menghasilkan tromboksan A₂ (TXA₂) pada sel-sel platelet. Prostrasiklin merupakan vasodilator yang poten dan menghambat agregasi platelet, sedangkan TXA₂ berefek sebaliknya. Dengan demikian, penurunan prostasiklin oleh karena kerusakan endotel berpotensi menimbulkan trombosis melalui agregasi platelet dan vasokonstriksi pembuluh darah.^{5,6} Berbagai mekanisme yang dapat diduga antara lain penurunan aktivasi protein C, peningkatan pelepasan *tissue factor*, penurunan anti trombin III, penurunan fibrinolisis dan peningkatan agregasi platelet.⁵

Protein C diaktivasi pada membran endotel oleh kompleks trombin dan suatu glikoprotein yaitu trombomodulin. Reaksi ini termasuk reaksi yang tergantung dari adanya fosfolipid dan kalsium. Aktivasi protein C dengan kofaktor protein S akan menghambat kerja dari faktor VIIIa dan Va dalam sistem pembekuan darah sehingga akan menurunkan pembentukan trombin. Bila terjadi penurunan aktivasi protein C maka akan menimbulkan trombosis.^{5,6}

Hipotesis mutakhir mengkaitkan adanya antibodi antifosfolipid dengan annexin V atau *placental anticoagulant protein-1* yang merupakan 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 pada fosfolipid anionik. Pada APS ini, antibodi antifosfolipid menggantikan annexin V di permukaan membran sehingga terjadi gangguan pada jalur koagulasi dan terjadilah trombosis.⁶

Diagnosis⁷

Terdapat dua kriteria untuk membuat diagnosis APS yaitu kriteria klinik dan kriteria laboratorik sesuai dengan Konsensus Internasional di Sapporo, Jepang pada tanggal 10 Oktober 1998. Dalam kriteria klinik ada tidaknya trombosis vaskuler merupakan hal pertama yang perlu dilihat. Setelah itu riwayat kehamilan sebelumnya. Sebagai kriteria laboratorik, digunakan IgG dan IgM ACA atau LA.

Diagnosis APS ditegakkan apabila terdapat minimal satu kriteria klinik dan satu kriteria laboratorik.⁷

Kriteria klinik:

1. Trombosis vaskuler
 - Ditemukan satu atau lebih serangan trombosis arterial, vena atau pembuluh kecil di jaringan atau organ.
2. Morbiditas kehamilan
 - a. Satu atau lebih kematian janin tanpa sebab pada usia gestasi \geq 10 minggu tanpa kelainan morfologik janin yang ditemukan dengan pemeriksaan USG atau visualisasi langsung, atau

- b. Satu atau lebih persalinan preterm pada usia gestasi ≤ 34 minggu yang disebabkan oleh preeklampsia berat atau eklampsia atau insufisiensi plasenta berat, atau
- c. Tiga atau lebih abortus spontan berturut-turut pada usia gestasi <10 minggu, tanpa dijumpai kelainan anatomik dan hormonal maternal serta tidak ditemukan kelainan kromosom paternal dan maternal.

Kriteria laboratorik:

1. Pemeriksaan *Anticardiolipin Antibody (ACA)*
Ditemukan ACA isotipe IgG dan/atau IgM di dalam darah dengan kadar sedang atau tinggi pada ≥ 2 kali pemeriksaan dengan interval waktu ≥ 6 minggu menggunakan pemeriksaan standar ELISA untuk b2 - *glycoprotein I – dependent anticardiolipin antibodies*.
2. Pemeriksaan *Lupus Anticoagulant (LA)*
Ditemukan LA di dalam plasma pada ≥ 2 kali pemeriksaan dengan interval waktu ≥ 6 minggu, yang berdasarkan panduan *the International Society on Thrombosis and Hemostasis*.

Penatalaksanaan⁵

Penatalaksanaan kehamilan dengan APS pada dasarnya meliputi penatalaksanaan dalam kehamilan (pemeriksaan antenatal), persalinan dan masa nifas, dengan tujuan melakukan pemantauan pada risiko terjadinya trombotik, gangguan sirkulasi utero plasenta dan penentuan saat persalinan yang adekuat. Penatalaksanaan secara profesional dan adekuat memerlukan penanganan tim multidisiplin yang meliputi bidang spesialisasi penyakit dalam, spesialis obstetri dan spesialis pediatri.⁵

Pengobatan Medikamentosa:

1. Heparin

Heparin tidak melewati sawar plasenta, sehingga digunakan pada kehamilan untuk pencegahan proses pembentukan tromboemboli vaskuler. Dosis heparin disesuaikan hingga dicapai keadaan tidak terjadi kekambuhan proses trombotik, yaitu apabila ditemukan nilai INR 2,6 atau antara 2,0 – 3,0.⁸

Ada dua jenis heparin yaitu :⁸

- a. *Unfractionated heparin (UFH)*
- b. *Low molecular weight heparin (LMWH)*

Penggunaan UFH diketahui berkaitan dengan risiko terjadinya osteoporosis sebesar 5-15% dibandingkan kasus osteoporosis dengan pemakaian LMWH sebesar 0,2% dalam kehamilan. Penggunaan heparin dapat meningkatkan tercapainya persalinan pada kehamilan aterm yaitu 73% pada pemakaian UFH dan 88% pada pemakaian LMWH.⁸

2. Aspirin

Dosis rendah aspirin 60–100 mg/hari efektif untuk pengobatan APS melalui penurunan rasio tromboksan-prostasiklin dan penurunan resistensi protein C.

Kombinasi heparin dosis 10.000-26.000 U/hari dan aspirin 81 mg/hari meningkatkan keberhasilan kehamilan mencapai 70-80%, bahkan mencapai lebih dari 90% pada pemakaian LMWH dan aspirin⁸

3. Glukokortikoid

Pemberian kortikosteroid prednison dengan/tanpa heparin dalam jangka panjang dihubungkan dengan meningkatnya morbiditas maternal, dimana terdapat peningkatan kejadian preeklampsia dan ketuban pecah dini.

Penggunaan kortikosteroid sebaiknya digunakan pada pemakaian jangka pendek, misalnya untuk perangsangan pematangan alveoli dan vaskuler paru apabila terjadi terminasi persalinan pada usia preterm, atau apabila ditemukan komplikasi lain seperti ketuban pecah dini dengan memberikan betametason selama 12 mg/hari/im selama sehari atau deksametason 2x6 mg/hari/oral selama 4 hari.

4. Pengobatan lainnya

Penggunaan *Imunoglobulin intravena (IVIG)* digunakan untuk pencegahan perburukan janin melalui penekanan kadar ACA dan LA. Dosisnya adalah 400 mg/kg selama 5 hari setiap bulannya, menunjukkan keberhasilan kehamilan 62-79%.¹

Persalinan dan pengawasan masa nifas pada APS

Pada proses persalinan tidak berbeda dengan ibu hamil lainnya. Ibu tetap bisa melahirkan normal jika memang tidak ada penyulit lainnya. Hanya saja, tim medis harus tetap waspada terhadap kemungkinan terjadinya pembekuan darah saat persalinan. Alasan ini pula yang dijadikan salah satu pertimbangan diperlukannya tindakan operasi caesar. Terlebih jika terjadi persalinan lama atau lebih dari delapan jam.⁵

Mengingat kehamilan dengan APS termasuk kelompok kehamilan risiko tinggi, sebaiknya ibu hamil menjaga kehamilannya dengan ekstra hati-hati. Ia mesti istirahat dalam durasi yang cukup, tidur delapan jam sehari, menurunkan stres, makan secara benar baik kualitas maupun kuantitas. Aktivitas lain bebas dilakukan asal tak membahayakan kehamilan.⁵

Segera setelah inpartu, pemberian heparin harus dihentikan dan proses persalinan diawasi. Apabila ada indikasi terminasi kehamilan perabdominam, maka pemberian LMWH harus diganti dua hari sebelumnya dengan UFH dosis 5000-10.000 unit yang dihentikan 6-8 jam sebelum tindakan pembedahan. Apabila hanya digunakan LMWH, tindakan pembedahan dilakukan 24 jam setelah pemberian dosis terakhir.⁸

Pada masa post partum, heparinisasi dilanjutkan sampai 4-6 jam lagi untuk mencegah terjadinya sindrom post partum (*flare-up*) yang dapat memicu terjadinya trombosis sistemik dengan penyulit kegagalan organ multipel. Pemberian antikoagulan dihentikan secara bertahap untuk mencegah risiko tromboemboli dalam tiga bulan pertama post partum.⁸

KASUS

Seorang pasien wanita, umur 32 tahun dirawat dengan keluhan keguguran yang berulang. Pasien hamil anak ke-7 usia kehamilan 8 bulan, riwayat keguguran sebanyak 5 kali dan melahirkan prematur sekali dengan bayi hanya berusia 5 hari dan meninggal dunia. Pada pemeriksaan fisik didapatkan perut tampak membuncit sesuai usia kehamilan, Fundus uteri teraba 3 jari diatas umbilicus.

Pemeriksaan laboratorium Hemoglobin: 12,9 gr/dl, Leukosit: 9.400/mm³, Hematokrit: 39%, Trombosit: 294.000/mm³. PT: 8,6 detik, APTT: 34,8 detik, D-Dimer: 1182,03 detik. ACA IgM: 33 u/ml

(N<30 u/ml) dan ACA IgG: 1,8 u/ml (N<45,4 u/ml), ANA Profile: negative, Anti DsDNA: 0,5 IU/ml (N<200 IU/ml), Anti β 2 glikoprotein I IgG: 4,2 u/ml (N<7 u/ml), Anti β 2 glikoprotein I IgM: 1,2 u/ml (N<7 u/ml).

Pasien ini didiagnosis dengan APS Primer. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis riwayat abortus yang berulang, PT, APTT dan D-Dimer yang menggambarkan *hypercoagulable state*, ACA IgM positif dan ANA profil dan Anti DsDNA negatif.

Terapi antikoagulan enoxaparin terbukti bermanfaat selama kehamilan dan lahirnya janin yang sehat.



Gambar 1. Bayi baru lahir



Gambar 2. Usia 14 hari

PEMBAHASAN

Pasien ditegakkan dengan diagnosis APS primer dengan adanya temuan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari anamnesis ditemukan adanya riwayat keguguran berulang, pasien saat ini sedang hamil anak ke-7 dengan usia kehamilan 8 bulan, pasien sebelumnya sering mengalami keguguran sebanyak 5 kali dan melahirkan prematur satu kali dengan bayi berusia 5 hari dan meninggal dunia, selain itu anamnesa kearah penyakit Lupus tidak memenuhi 4 dari 11 kriteria *the American College of Rheumatology* (ACR) untuk menyingkirkan diagnosa kearah APS skunder didukung dengan pemeriksaan labor Ati DsDNA yang negatif.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya perut yang tampak membuncit sesuai usia kehamilan dimana fundus uteri teraba 3 jari diatas umbilicus. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan ACA yang positif yang mana memenuhi salah satu kriteria laboratorium pasien APS. Pada pasien ini ditemui adanya riwayat keguguran yang berulang dan kehamilan yang tidak cukup bulan ditambah dengan hasil laboratorium ACA yang positif menurut

konsensus Internasional di Sapporo sudah bisa ditegakkan diagnosa sindroma antifosfolipid.⁷

Penatalaksanaan pada pasien ini pada dasarnya meliputi penatalaksanaan dalam kehamilan (pemeriksaan antenatal), persalinan dan masa nifas, dengan tujuan melakukan pemantauan pada risiko terjadinya trombosis, gangguan sirkulasi utero plasenta dan penentuan saat persalinan yang adekuat. Pengobatan medikamentosa pada pasien ini diberikan enoksaparin yang merupakan LMWH. Menurut Boda (2008), penggunaan UFH dapat meningkatkan tercapainya persalinan pada kehamilan aterm yaitu 73% dan pada pemakaian LMWH mencapai 88 %.⁸

Heparin tidak melewati sawar plasenta, sehingga digunakan pada kehamilan untuk pencegahan proses pembentukan tromboemboli vaskuler. Dosis heparin disesuaikan hingga dicapai keadaan tidak terjadi kekambuhan proses trombosis, yaitu apabila ditemukan nilai INR antara 2,0-3,0.⁸

SIMPULAN

Telah dirawat pasien dengan diagnosis APS Primer. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis riwayat abortus yang berulang, PT, APTT dan D-Dimer yang menggambarkan *hypercoagulable state*, ACA IgM positif dan ANA profil dan Anti DsDNA yang negatif. Terapi antikoagulan enoxaparin terbukti bermanfaat selama kehamilan dan lahir janin sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Durrani OM, Gordon C, Murray PI. Primary anti-

phospholipid antibody syndrome (APS). *Current Concepts*. 2002 May-Jun;47(3):215-38.

2. Cunningham FG. Connective tissue disorders. In: Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, Hauth H, Rouse D, Spong C, editors. *Williams obstetrics*. 23rd edition. New York: Mc Graw Hill. 2010.p:1383-94.
3. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:101.
4. Witjaksono J. Patofisiologi sindroma antifosfolipid dalam kehamilan: dasar patogenesis dan prinsip pengobatan. *Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) POGI XIV*. Bandung. 2004.
5. Dewi S. Sindrom antifosfolipid antibodi. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi ke-6*. Jakarta: Interna Publishing; 2014.hlm.3398-409.
6. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus*. 2013;22:18-25.
7. Miyaki S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
8. Boda Z. Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy. Dalam: Boda Z, Laszlo P, Pfliegler G, Tornai I, Rejto L, Schlammdinger A. *Orvosi hertilap*. Markusovszki: Springer, 2008; 3113-16.