



In Pursuit of the Etiology of Recurrent Pregnancy Loss :

THE ROLE OF OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (OAS)

dr. Jonathan Kevin D.
Puskesmas Waigete, Kab. Sikka

dr. Iwan Djuanda, Sp.OG(K)
RS. Adihusada Undaan, Surabaya

Recurrent pregnancy loss (RPL) dapat didefinisikan sebagai keguguran berturut-turut sebanyak 3 kali tanpa ada kehamilan yang bertahan di antaranya. Secara umum 25-31% kehamilan akan berakhir dengan keguguran, di mana 80% kasus terjadi dalam 12 minggu pertama, sedang RPL terjadi pada 1% dari seluruh ibu hamil. RPL menimbulkan dampak ekonomi maupun psikis yang tidak ringan bagi orang yang mengalaminya. Berkaitan dengan ini, *Antiphospholipid syndrome* (APS) merupakan penyakit autoimun dengan karakteristik berupa trombotik pada pembuluh darah, yang dapat bermanifestasi secara sistemik maupun berdiri sendiri saat kehamilan yang disebut sebagai *Obstetric Antiphospholipid Syndrome* (OAS)¹. OAS disebabkan oleh *antiphospholipid antibodies* (aPL) yang menyebabkan inflamasi dan memicu terjadinya trombotik¹.

DAMPAK OAS TERHADAP KEHAMILAN

Kematian janin. Titer IgG aCL yang tinggi dan risiko terjadinya kematian janin berkorelasi positif, terutama bila ada riwayat kematian janin di kehamilan yang sebelum-sebelumnya. Kadar aPL yang tinggi pada pasien dengan OAS dapat menyebabkan kematian janin pada berbagai tahapan kehamilan, dengan risiko 3-5 kali lebih tinggi⁵.

Keguguran berulang. *Recurrent pregnancy loss* (RPL) umumnya terjadi pada pasien dengan OAS yang diagnosis-nya belum ditegakkan. Keguguran terjadi akibat kerusakan pada plasenta karena trombotik luas yang akan menyebabkan kematian janin, dan pada kehamilan muda biasanya berakhir dengan abortus¹.

Pre-eclampsia dan insufisiensi plasenta. Trombotik yang terjadi pada plasenta akan menyebabkan gangguan pada proses implantasi plasenta, dan akan meningkatkan risiko terjadinya *pre-eclampsia*. *Pre-eclampsia* merupakan manifestasi maternal yang paling sering muncul pada kasus OAS^{1,3}, yang dapat muncul pada 50% dari ibu hamil dengan *pre-eclampsia* akan muncul lebih awal (pada usia kehamilan kurang dari 34 minggu) dengan lebih sering ditemukan *pre-eclampsia* berat (50% kasus)⁵. Insufisiensi plasenta terjadi akibat plasentasi yang abnormal, menyebabkan terjadinya gangguan pertumbuhan bayi (IUGR).

KRITERIA DIAGNOSIS OAS

Diagnosis OAS dapat ditegakkan dengan *revised Sapporo criteria*¹. Kriteria diagnosis ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Faktor risiko OAS yang sering ditemui adalah kelainan genetik, kemudian kelainan anatomis atau hormonal, namun 50% kasus tidak diketahui penyebabnya³.

TATA LAKSANA OAS

Pada pasien dengan OAS, ada beberapa pilihan terapi yang dapat dilakukan untuk memperbaiki *outcome* kehamilan. Kombinasi yang paling banyak digunakan adalah

aspirin dan *low-molecular weight Heparin* (LMWH)¹. Aspirin memperbaiki *outcome* kehamilan dengan menurunkan kadar thromboxane A2 dan prostaglandin I2, kedua molekul ini berkaitan dengan proses trombotik dan terjadinya *pre-eclampsia*^{1,6}. Heparin, selain sebagai anti koagulan, juga memiliki efek anti-inflamasi dengan cara mencegah aktivasi komplemen yang kemudian mengurangi kerusakan pada plasenta⁶. LMWH mencegah proses pengikatan dari aPL terhadap sel trofoblas, sehingga bila diberikan sejak dini, dapat memperbaiki proses plasentasi dan diferensiasi. LMWH juga mencegah proses pengikatan dari anti- β_2 GPI dengan β_2 GPI, yang akan mengurangi jumlah anti- β_2 GPI di jaringan, sehingga heparin dapat mencegah efek patogen dari aPL tidak hanya pada sisi fetal dari plasenta, tapi juga sisi maternal^{3,7}.

Outcome positif dari kehamilan dengan OAS berkisar 75-80%, dengan penanganan adekuat, namun 22% dari kasus OAS umumnya tidak merespon baik terhadap pengobatan standar^{7,8}. Terapi lain yang dinilai berdampak positif adalah penggunaan *Statin*, di mana selain sebagai anti-kolesterol, statin memiliki properti anti inflamasi pada endotel, mencegah pembentukan plak dan *thromboxane* serta menekan ekspresi dari faktor jaringan, dengan demikian mengurangi inflamasi⁷.

Permasalahannya adalah statin tidak aman diberikan dalam kehamilan, karena dianggap teratogenik, sehingga dikontraindikasikan dalam kehamilan, akan tetapi mungkin dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak hamil⁷.

Pilihan terapi lain adalah *glukokortikoid* atau *kortikosteroid*, walaupun belum dipastikan manfaatnya^{6,8}. Berbagai studi memberikan hasil yang bervariasi. Brahman, *et al* melaporkan pemberian prednisolon dosis rendah (10 mg) dikombinasi dengan aspirin, mulai saat kehamilan ditegakkan hingga usia kehamilan 14 minggu, dapat meningkatkan persentase kelahiran hidup secara bermakna⁹, namun beberapa penelitian lain melaporkan sebaliknya. Pada kasus OAS yang berat atau tidak responsif dengan obat standar, pemberian *intravenous immunoglobulin* (IVIG) dapat dipertimbangkan⁶, namun keberhasilan dalam mempertahankan kehamilan tidak sebaik pada kasus yang responsif terhadap pengobatan standar (32% pada pasien dengan OAS berat yang diberikan IVIG dengan 75-80% pada pasien OAS yang responsif dengan terapi standar)⁸. IVIG dinilai tidak lebih superior dibandingkan dengan LMWH dan aspirin, namun dapat dipertimbangkan pada kasus yang

tidak responsif¹⁰. *Plasmapheresis* dan *immunosorption* juga merupakan pilihan pada kasus yang tidak responsif dan memiliki manfaat pada kasus-kasus autoimun seperti SLE dan OAS, Kronbichler dkk, mendapati bahwa *plasmapheresis* merupakan pilihan yang patut dipertimbangkan pada pasien autoimun yang dalam kehamilan, dengan risiko komplikasi yang tinggi¹¹.

KESIMPULAN

Penanganan pasien hamil dengan OAS yang adekuat, dengan LMWH dan aspirin dapat meningkatkan angka kelahiran hidup secara signifikan, walaupun kemungkinan komplikasi obstetri lain seperti *pre-eclampsia*, IUGR, dan prematuritas tetap menjadi masalah yang mungkin akan dihadapi. Pasien dengan OAS murni akan memiliki gejala trombotik yang lebih ringan dibandingkan pasien dengan APS yang sudah bermanifestasi dari sebelum hamil. Mengingat masih banyak keterbatasan data dalam penanganan OAS, penelitian lebih lanjut di masa depan untuk menemukan pilihan terapi yang semakin efektif bagi pasien OAS masih sangat terbuka untuk dilakukan, sehingga dengan demikian dapat semakin meningkatkan angka kelahiran hidup pada pasien OAS. MD

Daftar Pustaka :

- Arachchilage DRJ, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113:13-19.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, 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. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368 (11):1033-1044.
- De Jesus GR, Agmon-Levin N, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity reviews* 2014; 13:795-813.
- Levy RA, Dos Santos FC, De Jesus GR, De Jesus NR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy : diagnostic concepts. *Front. Immunol.* 6:205. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00205.
- Ruffatti A, Salvan E, Ross TD, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. *Thromb Haemost* 2014; 112:727-735.
- De Jesus GR, Rodrigues G, De Jesus NR, Levy RA. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome : what is the impact of treatment?. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:403-412.
- D'ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome : a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmunity reviews* 2014; 13:901-908.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011;117:6948-51.
- Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:223-5.
- Kronbichler A, Brenzina B, Quintana LF, Jayne DRW. Efficacy of plasma exchange and immunosorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome : a systematic review. *Autoimmun Rev* 2015. Available at : <http://dx.doi.org/j.autrev.2015.08.010>.
- El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236-241.

TABEL 2 – THE INTERNATIONAL CONSENSUS CRITERIA (REVISED SAPPORO) UNTUK DIAGNOSA OAS1,4

CLINICAL CRITERIA	LABORATORY CRITERIA
<ol style="list-style-type: none"> One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation One or more pre-term births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: <ul style="list-style-type: none"> (i) eclampsia or severe pre-eclampsia or (ii) recognised features of placental insufficiency Three or more unexplained consecutive spontaneous miscarriages before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded 	<ol style="list-style-type: none"> LA present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart aCL of immunoglobulin (Ig)G and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titre (i.e. >40GPL units or MPL units, or > the 99th centile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart aβ2GPI of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titre >the 99th centile), present on two or more occasions at least 12 weeks apart

OAPS is diagnosed if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met

OAPS: Obstetric antiphospholipid syndrome; LA: lupus anticoagulants; aCL: anticardiolipin antibodies; a β 2GPI: anti β 2glycoprotein-I antibodies.

