

MAJALAH OBGIN EMAS

ISSN 2085-6431

Tahun VII, Volume 2, Nomor 22, Mei - Agustus 2016

DAFTAR ISI

ARTIKEL PENELITIAN

Evaluasi r-p-IGFBP-1 Dan Panjang Serviks Dalam Prediksi Persalinan Preterm Pada Pasien Partus Prematurus Iminens
Ariadi, Mohammad Fahlevy, Hafni Bachtiar 1 – 6

Hubungan Respon *External Box System* Radiasi Terhadap Tipe Histopatologi Dan Derajat Diferensiasi Sel Pada Kanker Serviks Stadium Lanjut
Desmiwarti, Rahmad Hidayah, Hafni Bachtiar 7 – 12

Perbedaan Efikasi Penggunaan Misoprostol Sublingual Terhadap Luaran Dalam Tatalaksana Abortus Inkomplit Menurut Ketebalan Sisa Konsepsi ≤ 20 Dan >20 Mm
Syahredi SA, Hengky Fernando, Hafni Bachtiar 13 – 20

LAPORAN KASUS

Hirsutisme Dan Hiperandrogen Pada Remaja Putri dengan Adenoma Hepar
Dedy Hendry, Tita Husnitawati 21 – 24

REVIEW ARTIKEL

Manajemen Perdarahan Pasca Persalinan Dengan Komplikasi DIC
Bayu Pramudyo Ariwibowo, Yusrawati 25 – 32

Sindrom Antifosfolipid Dalam Kehamilan

Pasca Alfajra, Dovy Djanas 33 – 38

EVALUASI r-p-IGFBP-1 DAN PANJANG SERVIKS DALAM PREDIKSI PERSALINAN PRETERM PADA PASIEN PARTUS PREMATURUS IMINENS

Evaluation r-p-IGFBP-1 and Cervical Length In Prediction Of Preterm Labor At Threatened Preterm Labor Patient

Ariadi, Mohammad Fahlevy, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Tes diagnostik untuk memprediksi persalinan pre-term telah banyak dikembangkan sejak beberapa dekade, namun tidak ada yang menunjukkan tingkat sensitivitas maupun spesifisitas yang baik. *Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) merupakan salah satu biomarker untuk memprediksi persalinan pre-term, yang merupakan sub-grup protein insulin like growth system. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui *sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value, negative predictive value*, r-p-IGFBP-1 dan panjang serviks dalam prediksi persalinan preterm. Penelitian ini merupakan penelitian Uji Diagnostik di kamar bersalin bagian kebidanan dan penyakit kandungan RSUD M A Hanfiah, Batusangkar mulai bulan Mei 2015 sampai bulan Juni 2016 dengan jumlah sampel 35 orang pasien partus prematurus iminens, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Kemudian dilakukan pemeriksaan panjang serviks dan r-p-IGFBP-1 kemudian diikuti apakah terjadi persalinan preterm kemudian di analisa statistik dengan uji diagnosis untuk menilai *sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value, negative predictive value*. Pada uji sensitivitas panjang serviks < 25 mm terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai sensitivitas yang rendah, tetapi spesifisitas, positive predictive value dan negative predictive value yang cukup baik sebagai prediktor. Pada uji sensitivitas r-p-IGFBP-1 dengan kadar ≥ 10 ng/ml terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value dan negative predictive value yang baik sebagai prediktor.

Kata Kunci: partus prematurus iminens, r-p-IGFBP-1, panjang serviks

Abstract

Diagnostic tests to detect preterm labor has been studied for many decades despite of not showing great sensitivity and specificity. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) was one of many biomarkers that predicts preterm labor, which was an insulin-like growth system protein sub-group. This research was conducted to know sensitivity, spesifisity, positive predictive value, negative predictive value, r-p-IGFBP-1 and cervical length in prediction of preterm labor at threatened preterm labor patient. This research was diagnotic test in delivery room of obstetrics and gynecology department of MA Hanafiah District General Hospital Batusangkar from Mei 2015 until Juni 2016 with 35 patients of threatened preterm labor, who met inclusion criteria and there is no exclusion criteria. Then performed statistical analysis Diagnostic test to determine sensitivity, spesifisity, positive predictive value, negative predictive value. Sensitivity of cervical length < 25 mm at preterm labor has a poor sensitivity but spesifisity, positive predictive value and negative predictive value was good as a predictor. Test of r-p-IGFBP-1 with content ≥ 10 ng/ml at preterm labor, has a good sensitivity, spesifisity, positive predictive value and negative predictive value as a predictor.

Keywords: threatened preterm labor, cervical length, r-p-IGFBP-1

Koresponden: Mohammad Fahlevy, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi sebelum janin genap berusia 37 minggu penuh. Persalinan preterm dan komplikasi yang mengiringi persalinan preterm menempati posisi sebagai komplikasi kehamilan yang paling sering, butuh biaya tinggi, dan membahayakan^{1,2,3}.

Persalinan preterm terutama yang terjadi sebelum usia gestasi 34 minggu menyebabkan 75% dari seluruh mortalitas, dan bayi preterm yang bertahan hidup dapat mengalami morbiditas serius jangka pendek seperti sindrom distress pernafasan, displasia bronkopulmoner, perdarahan intraventrikuler, retinopati akibat pretermitas, dan jangka panjang seperti gangguan perkembangan dan neurologis. Tingkat kelahiran preterm di Indonesia persalinan preterm belum dapat dipastikan jumlahnya namun berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas) Departemen kesehatan 2007, proporsi Berat Bayi Lahir Rendah mencapai 11,5% meskipun angka BBLR tidak mutlak mewakili angka kejadian persalinan preterm⁴.

RSUP Dr. M Djamil Padang selama tahun 2002 didapatkan angka kejadian persalinan preterm 17.83% (340 kasus) dari 1906 persalinan tahun tersebut. Dari jumlah tersebut terdapat 56 kasus (2.94%) adalah partus pretermus iminens, dengan angka kematian perinatal 4.98%⁵.

Dibandingkan dengan bayi yang lahir cukup bulan, bayi preterm terutama yang lahir dengan usia kehamilan <32 minggu, mempunyai resiko kematian 70 kali lebih tinggi, karena mereka mempunyai kesulitan untuk beradaptasi dengan kehidupan diluar rahim akibat ketidakmatangan sistem organ tubuhnya seperti paru-paru, jantung, ginjal, hati dan sistem pencernaannya. Semakin dini kejadian kelahiran preterm, semakin besar risiko morbiditas dan mortalitas^{2,3}.

Tes diagnostik untuk memprediksi persalinan pre-term telah banyak dikembangkan sejak beberapa dekade, namun tidak ada yang menunjukkan tingkat sensitivitas maupun spesifisitas yang baik. Uji tes biokimia maupun biofisik banyak dilakukan guna memprediksi persalinan pre-term. *Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) merupakan suatu biomarker untuk memprediksi persalinan pre-term, yang merupakan sub-grup protein insulin like growth system^{6,7}.

Perlu dikembangkan pendekatan diagnostik berbasis keadaan klinis dan marker biokimia seperti *Rapid phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (r-PIGFBP-1) maupun panjang serviks sebagai prediktor persalinan preterm berbasis klinis maupun biomarker^{6,8}.

Mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya persalinan preterm secara umum dapat dijelaskan melalui beberapa komponen yang menyebabkan suatu persalinan yaitu kontraktivitas miometrium, penipisan serviks dan aktifitas desidua^{1,9}.

Aktivasi desidua merupakan suatu kompleks anatomi dan biokimia yang terjadi saat terlepasnya sisi bawah dari membran amniokorionik janin dari desidua pada segmen bawah rahim. Selama kehamilan membran korioamnionik menyatu dengan desidua. Pada saat persiapan persalinan. Reaksi biokimia mengambil peran untuk terjadinya lepasnya dan ekspulsi membran saat post partum fibronektin dan *phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (p-IGFBP-1) merupakan salah satu matriks ekstra selular protein yang dihasilkan dan disekresikan melalui cairan serviks dan vagina saat persalinan aterm maupun preterm^{1,9}.

Phosphorylated IGFBP-1 merupakan matriks protein yang meningkat pada saat aktivasi desidua merupakan suatu kompleks anatomi dan biokimia yang terjadi saat terlepasnya sisi bawah dari membran amniokorionik janin dari desidua pada segmen bawah rahim. Selama kehamilan membran korioamnionik menyatu dengan desidua. Pada saat persiapan persalinan. Reaksi biokimia mengambil peran untuk terjadinya lepasnya dan ekspulsi membran saat post partum *phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1* (p-IGFBP-1) merupakan salah satu matriks ekstra selular protein yang dihasilkan dan disekresikan melalui cairan serviks dan vagina, sehingga dapat dijadikan suatu prediktor persalinan preterm^{1,9}.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Singh et al, pada 50 perempuan pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu yang dengan jumlah sample 50 orang dengan (p-IGFBP-1) bedside positif di dapatkan median interval masa rawatan-persalinan 3.25 hari, dengan

rentang terjauh 6.97 hari ($p < 0.001$) dengan nilai sensitivitas 72.22%, spesifisitas 90.6%, positif prediktif value 81.25%, dengan negatif prediktif value 85.29% dengan menggunakan rapid test yang dapat menilai (p-IGFBP-1) di atas 10 ng/l^{1,9}.

Penelitian yang dilakukan Ting et al, dari 94 pasien yang masuk kedalam kriteria inklusi penelitian. Didapatkan apabila hasil uji (p-IGFBP-1) memiliki asosiasi yang signifikan dengan semakin singkatnya rata-rata masa rawatan hingga persalinan yaitu 2.8 minggu dan apabila dibandingkan dengan pemeriksaan fibronektin 3.3 minggu ($P < 0.001$), dengan nilai negatif prediktif value yang tinggi bahkan apabila dibandingkan dengan uji fibronektin untuk memprediksi risiko persalinan dalam 48 jam, 7 hari atau 14 hari (1,00;0.92;0.92 uji (IGFBP-1), dan 0.97;0,89;0,89 uji fibronektin)¹⁰.

Uji yang dilakukan oleh Sarda et all dengan kalibrasi cut off 10 ng/L secara bed side kit pada 100 wanita hamil dengan usia kehamilan 20 sampai 35 minggu. Dibagi dalam dua grup masing-masing 50 orang, pada grup A dengan populasi simptomatik partus pretermus iminens dan pada populasi B yang asimtomatik. Pada populasi simptomatik didapatkan prediksi persalinan 48 jam sensitivitas 100%, spesifisitas 52.6%, 40% prediktif positif value, 100% negatif prediktif value. Pada persalinan dalam 7 hari didapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 60.6%, 56.7% prediktif positif value, 100% negatif prediktif value. Pada persalinan dalam 14 hari didapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 62.5%, 60% prediktif positif value, 100% negatif prediktif value. Sedangkan yang lahir hingga preterm <37 minggu 76% sensitivitas, spesifisitas 56%, 63% prediktif positif value, 70% negatif prediktif value⁷.

Perubahan panjang serviks setelah usia kehamilan 24 minggu hingga menjelang cukup bulan tidak banyak perbedaan dengan rerata 35 mm, panjang serviks merupakan salah satu prediktor dalam persalinan preterm, banyak teknik yang dikembangkan sebagai modalitas pemeriksaan, transvaginal sonografi merupakan pemeriksaan yang cukup efektif. Persalinan preterm jarang terjadi pada panjang serviks ≥ 30 mm, penelitian meta-analisis membandingkan penilaian panjang serviks dengan persalinan

preterm menggunakan berbagai cutt off, persalinan preterm <7 hari dengan cut off 25 mm, 4 buah penelitian dengan total sampel 856 didapatkan sensitivitas 78.3% spesifisitas 70.8%, prediktif positif value 22.3% negatif prediktif value 96.8%. Persalinan preterm <7 hari dengan cut off 20 mm, 4 buah penelitian dengan total sampel 1263 didapatkan sensitivitas 75.4% spesifisitas 79.6%, prediktif positif value 27.6%, negatif prediktif value 96.9%. Persalinan preterm <48 jam dengan cut off 15 mm, 3 buah penelitian dengan total sampel 1266 didapatkan sensitivitas 71.1% spesifisitas 86.6%, prediktif positif value 28.8%, negatif prediktif value 97.5%. Berbagai penelitian dan berbagai cut off, dengan memiliki nilai sensitivitas, spesifisitas, positif prediktif value, dan negatif prediktif value yang hampir sama, SOGC 2011, menyarankan pemakaian cut off pada 25 mm sebagai prediktor persalinan preterm¹².

Pada penelitian Francoist A dengan jumlah sampel 62 orang didapatkan persalinan preterm < 2 minggu dengan panjang serviks < 25 mm didapatkan sensitivitas 83% spesifisitas 84%, prediktif positif value 36%, negatif prediktif value 98% pada penelitian ini dibandingkan dengan fetal fibronektin positif didapatkan sensitivitas 50% spesifisitas 52%, prediktif positif value 10%, negatif prediktif value 91%¹³.

Penelitian Schmitz T, et all dengan jumlah sampel 359 orang didapatkan persalinan preterm < 7 hari dengan panjang serviks < 25 mm didapatkan sensitivitas 87% spesifisitas 61%, prediktif positif value 13%, negatif prediktif value 99%, pada berbagai penelitian masih didapatkan perbedaan signifikan antar penelitian yang ada, maka diperlukan penelitian guna menilai panjang serviks dan dibandingkan dengan marker biokimia lain¹⁴

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian Uji Diagnostik di kamar bersalin bagian kebidanan dan penyakit kandungan RSUD M A Hanfiah, Batusangkar mulai bulan Mei 2015 sampai bulan Juni 2016 dengan jumlah sampel 35 orang pasien partus prematurus iminens, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Kemudian dilakukan pemeriksaan panjang

serviks dan r-p-IGFBP-1 kemudian diikuti apakah terjadi persalinan preterm kemudian di analisa statistik dengan uji diagnosis untuk menilai *sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value, negative predictive value*. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan. Pasien yang bersedia mengikuti penelitian mengisi formulir persetujuan yang telah tersedia (formulir persetujuan terlampir).

Dilakukan anamnesis dengan mencatat : nama, umur, nomor registrasi medis, alamat jelas, nomor telepon yang bisa dihubungi, paritas, hari pertama haid terakhir (HPHT) dan ditentukan usia kehamilan, bagi pasien yang haid terakhir tidak jelas, usia kehamilan ditentukan berdasarkan USG pada kehamilan sekarang oleh dokter penanggung jawab pasien.

Pada sampel pasien tersebut dilakukan pengambilan sampel cairan serviks dengan cara dilakukan pengambilan cairan serviks pada subjek penelitian dengan swab serviks pada waktu yang sama dengan pemeriksaan usg transvaginal. Sampel cairan serviks di oleskan pada r-p-IGFBP-1 (actim®partum) kit yang tersedia lalu dilakukan pengamatan apabilersedia lalu dilakukan pengamatan a terdapat garis ungu pada garis test dan kendali maka dinyatakan positif (+), apabila hanya didapatkan garis ungu pada garis kendali maka dinyatakan negatif, apabila tidak didapatkan garis pada garis kendali maka dinyatakan tidak valid dan dilakukan pengujian ulang.

Dilakukan pemantauan pasien apakah berlanjut ke persalinan atau dalam 3 hari tidak menunjukkan adanya tanda-tanda persalinan atau berlanjut ke kehamilan normal. Hasil dari penilaian r-p-IGFBP-1 dan panjang serviks yang dievaluasi secara statistik dengan kejadian persalinan preterm menggunakan uji diagnostik

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian dilakukan pada 35 orang subjek dengan karakteristik perempuan dengan usia 19 sampai 37 tahun dengan rerata 27,02 ±5,04 tahun. Karakteristik Jumlah Kehamilan (Gravid) pada subjek yaitu gravida ke-1 sampai gravida

ke empat dengan rerata 1,74 ±0,81 kehamilan. Rerata Indeks Masa Tubuh (IMT) pada subjek 24,87 ±0,81 seperti yang terlihat pada table 1

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

| Karakteristik | Umur | Gravida | IMT |
|----------------|-------|---------|-------|
| Mean | 27,03 | 1,74 | 24,87 |
| Std. Deviation | 5,04 | ,82 | 1,89 |

Uji Sensitivitas, spesifisitas, Nilai Prediktif Positif, Nilai Prediktif Negatif Panjang Serfiks terhadap Persalinan Preterm

Uji sensitivitas panjang serviks terhadap persalinan preterm diperlihatkan pada table 2, didapatkan nilai 42.86 %, spesifisitas 100 %, positive predictive value 100 % dan negative predictive value 87.5%, menunjukkan panjang serviks <25 mm merupakan prediktor dengan nilai sensitivitas 42.86% hal ini menunjukkan sensitivitas yang kurang dalam menentukan persalinan preterm tetapi, memiliki nilai spesifisitas 100% yang baik dalam menentukan pasien yang tidak mengalami persalinan preterm. Positive predictive value 100% menunjukkan test ini mampu menilai seseorang benar-benar positif, dan dengan kemampuan untuk menilai hasil benar-benar negatif 87.6%, hal ini cukup baik untuk digunakan sebagai prediktor persalinan preterm

Tabel 2. Uji Sensitivitas , Spesifisitas, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value Panjang Serfiks terhadap Persalinan Preterm.

| Prediksi panjang serviks Positif | Partus | | Total |
|----------------------------------|---------|---------|-------|
| | Negatif | Positif | |
| Positif | 3 | 0 | 3 |
| Negatif | 4 | 28 | 32 |
| Total | 7 | 28 | 35 |

Uji Sensitivitas , Spesifisitas, Nilai Prediktif Positif, Nilai Prediktif Negatif r-P-IGFBP-1 terhadap Persalinan Preterm

Pada tabel 3. uji sensitivitas r-p-IGFBP-1 terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai 87.51%, spesifisitas 96.55 %, positive predictive value 100 % dan negative predictive value 96.55%. Menunjukkan r-p-IGFBP-1 positif (≥ 10 ng/ml) merupakan prediktor dengan nilai sensitivitas 87.51% hal ini menunjukkan sensitivitas yang baik dalam menentukan persalinan preterm juga, memiliki nilai spesifisitas 96.55% yang baik dalam menentukan pasien yang tidak mengalami persalinan preterm. Positive predictive value 100% menunjukkan test ini mampu menilai seseorang benar-benar positif, dan dengan kemampuan untuk menilai hasil benar-benar negatif 96.55%, hal ini cukup baik untuk digunakan sebagai prediktor persalinan preterm.

Tabel 3. Nilai Sensitivitas , Spesifisitas, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value r-P-IGFBP-1 terhadap Persalinan Preterm

| rapid-p-IGFBP-1 | Partus | | Total | |
|-----------------|---------|---------|-------|----|
| | Negatif | Positif | | |
| Positif | | | | |
| | Positif | 6 | 0 | 6 |
| | Negatif | 1 | 28 | 29 |
| Total | | 7 | 28 | 35 |

DISKUSI

Penelitian dilakukan pada 35 orang subjek dengan karakteristik perempuan dengan usia 19 sampai 37 tahun dengan rerata 27,02 \pm 5,04 tahun. Karakteristik Jumlah Kehamilan (Gravid) pada subjek yaitu gravida ke-1 sampai gravida ke empat dengan rerata 1,74 \pm 0,81 kehamilan. Rerata Indeks Masa Tubuh (IMT) pada subjek 24,87 \pm 0,81.

Hasil uji diagnosis panjang serviks dan r-p-IGFBP-1, didapatkan Pada uji sensitivitas panjang serviks terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai 42.86 %, spesifisitas 100 %, positive predictive value 100 % dan negative predictive value 87.5%, yang cukup baik sebagai prediktor persalinan preterm dan uji sensitivitas r-p-IGFBP-1 terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai 87.51%, spesifisitas 96.55 %,

positive predictive value 100 % dan negative predictive value 96.55%. Kedua prediktor tersebut cukup baik dalam memperkirakan persalinan preterm walaupun pada uji panjang serviks terdapat nilai sensitivitas yang rendah, tetapi memiliki nilai spesifisitas, nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif yang cukup tinggi. Hasil yang diperoleh ini sesuai dengan kepustakaan bahwa pada partus pretermus iminens terjadi aktivasi desidial pada segmen bawah rahim sehingga terjadi fosforilasi IGFBP-1 dan disekresikan melalui cairan serviks serta disertai dengan pemendekan serviks.

Persalinan preterm yang terjadi <7 hari pada penelitian Sotiriadis et all dengan cut off panjang serviks < 25 mm, secara meta analysis pada total sampel 856 didapatkan sensitivitas 78.3%, spesifisitas 70.8%, nilai prediktif positif 22.3 %, nilai prediktif negatif 96.8%¹¹.

Pada penelitian lain yang dilakukan Francois et all dengan jumlah sampel 62 orang didaptkan angka persalinan preterm < 2 minggu dengan panjang serviks <25 mm didapatkan sensitivitas 83%, spesifisitas 84%, nilai prediktif positif 36%, nilai prediktif negatif 91%¹³.

Pada penelitian Singh,dkk. yang menilai r-p-IGFBP-1 pada 50 perempuan dengan usia kehamilan <37 minggu yang di diagnosa partus pretermus iminens, didapatkan sensitivitas 72,2%, spesifisitas 90.6%, nilai prediktif positif 81.25 %, nilai prediktif negatif 85.29% dengan menggunakan rapid test yang menilai p-IGFBP-1 diatas 10 ng/ml. Penelitian lain yang dilakukan oleh Sarda dkk pada 50 perempuan dengan partus pretermus iminens didapatkan prediksi persalinan preterm 20 sampai 35 minggu didapatkan prediksi persalinan 48 jam, sensitivitas 100%, spesifisitas 52,6%, nilai prediktif positif 40%, nilai prediktif negatif 100%, sedangkan pada persalinan dalam 7 hari didapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 52.6%, nilai prediktif positif 56.7%, nilai prediktif negatif 100%^{7,9}.

Agudelo, dkk. melakukan meta-analisis terhadap 43 penelitian dengan jumlah responden 3620 orang dengan partus pretermus iminens didapatkan sensitivitas 60% sampai 68% dan spesifitas 77% sampai 81%, dan rata-rata pesalinan dalam 48 jam¹⁵.

Berbagai penelitian memiliki hasil yang bervariasi dalam menentukan sensitivitas, spesivitas, nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif baik pada panjang serviks maupun r-p-IGFBP-1 sebagai prediktor persalinan preterm, hal ini ditentukan dengan perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi pada masing-masing penelitian, dari hasil yang ada maka panjang serviks dan r-p-IGFBP-1 dapat digunakan sebagai prediktor persalinan preterm pada partus pretermus iminens.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat diambil simpulan sebagai bahwa pada uji sensitivitas panjang serviks < 25 mm terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai sensitivitas yang rendah, tetapi spesifisitas, positive predictive value dan negative predictive value yang cukup baik sebagai prediktor. Pada uji sensitivitas r-p-IGFBP-1 dengan kadar ≥ 10 ng/ml terhadap persalinan preterm, didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, positive predictive value dan negative predictive value yang baik sebagai prediktor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roberto et all. Pathogenesis of Spontaneous Labor. Churchill Livingstone. New York. 2013.
2. Hidayat Widjajanegara. Aspek Umum Pretermitas. Dalam: Sofie R. Krisnadi (eds). *Pretermitas*. Refika Aditama. Bandung. 2009.
3. Hannah B, et all. Born Too Soon : The Global Epidemiology of 15 Million Preterm Births. Biomed Central Journal of Reproductive health. London. 2013.
4. Prasmusinto D. Prediksi Persalihan Preterm, Health Technology Assesment. Kementrian Kesehatan Indonesia. 2010.
5. Islam M. Perbandingan Kadar Interleukin 10 pada Partus Pretermus Iminens dan Kehamilan Preterm Normal. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAND. Padang. 2010.
6. Bernal. Challenges and Oportunities in Prediction and Prevention. Perkin Elmer. Finlandia. 2009.
7. Sarda et all. Role of Phosphorylated Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 and Cervical Length Measurements in Predicting Pre-term Delivery. *Astrocyte Journal of Medicine*. India. 2014.
8. Tekesin et all. Evaluation and Validation of New Risk Score (CLEOPATRA score) to Predict Probability of Preterm Delivery for Patients with Threatened Preterm Labor. *ISUOG*. 2005.
9. Singh et all. A Study to Evaluate the Efficacy of Actim Partus (A Rapid Bedside Test) in the Prediction of Preterm Labor. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2013.
10. Tingh et all. Comparison of Bedside Test Kits for Prediction of Preterm Delivery: Phosphorylated Insulin Growth Factor Binding Protein-1 (p-IGFBP-1) Test and Fetal Fibronectin. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36; 399-402.
11. Sotriadis A, et all. Transvaginal Cervical Length Measurement for Prediction Preterm Birth in Women with Preterm Burth of Labor: a meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010. 35:54-56.
12. Kenneth et all. Ultrasonographic Cervical Length Assasement in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *SOGC Guideline* 2011. 486-499.
13. Francois A et all. Contingent Use of Fetal Fibronectin Testing and Cervical Length Measurement in Women with Preterm Labor. *J Obstet Gynaecol. Canada*. 32(4):307-312.
14. Schmitz T et all. Selective Use of Fetal Fibronectin Detection after Cervical Length Measurement to Predict Preterm Delivery in Women With Preterm Labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2006. 194:138-143.
15. Agudelo A et all. Cervical Phosporilated Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 Test for The Prediction of Preterm Birth. *AJOG*. 2016. volume 214, p57-73.

HUBUNGAN RESPON *EXTERNAL BOX SYSTEM* RADIASI TERHADAP TIPE HISTOPATOLOGI DAN DERAJAT DIFERENSIASI SEL PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT

Relations Of External Box System Of Radiation on Histopathology Type And Degree Of Cell Differentiation In Advance Stage Of Cervical Cancer

Desmiwarti, Rahmad Hidayah, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Kanker serviks merupakan keganasan nomor 2 paling sering terjadi pada organ kandungan.. Di negara maju, masalah penemuan lesi pra-kanker pada kanker serviks telah menjadi bagian dari pelayanan rutin kesehatan masyarakat, sehingga diharapkan kejadian kanker serviks makin berkurang atau dijumpai dalam keadaan dini. Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan respon eksternal box system radiasi terhadap tipe histopatologi dan derajat differensiasi sel pada kanker serviks stadium lanjut. Penelitian dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M.Djamil Padang menggunakan metode analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Didapatkan 28 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian dilakukan pemeriksaan 3 bulan setelah selesai eksternal box system radiasi, pada penderita kanker serviks stadium lanjut dengan respon radiasi inkomplit dilakukan biopsi untuk menilai respon radiasi histopatologis. Analisis data diuji dengan chi square test. Tipe histopatologi Squamous sel karsinoma dan derajat differensiasi sel baik memberikan hasil Respon eksternal box system radiasi yang lebih baik. Derajat differensiasi sel baik memberikan hasil respon radiasi eksternal box system yang lebih baik dari derajat differensiasi moderat-jelek.

Kata Kunci : Kanker serviks, tipe histopatologi, derajat differensiasi sel, respon eksternal box system radiasi.

Abstract

Cervical cancer is the number 2 most common malignancy in gynecologic. In developed countries, the problem of the discovery of pre-cancerous lesions in cervical cancer has become a part of routine health care community, so the decreasing incidence or early detection of cervical cancer was expected. The study was conducted to determine the relationship of external response box system of radiation on histopathology type and degree of cell differentiation in advanced cervical cancer. The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology Hospital Dr. M.Djamil Padang using observational analytic method with cross sectional design. Obtained 28 research subjects who met the inclusion criteria, then examined three months after the completion of the external box system of radiation, for patients with advanced cervical cancer with incomplete radiation response, histopathological biopsy is performed. The data analysis was tested by chi square test. Squamous cell carcinoma histopathology type and degree of differentiation of cells either leave a better response of external radiation box system. The mild degree of cell differentiation results as better external radiation response box system that is better than the differentiation of moderate-worst.

Keywords: *servical cancer, hystopathology type, cell differentiation degree, external box radiation system response*

Koresponden: Rahmad Hidayah, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker dengan keganasan nomor 2 yang terjadi paling sering pada alat kandungan dan menempati urutan ke-8 dari keganasan pada perempuan di Amerika. Di negara maju, masalah penemuan lesi pra-kanker pada kanker serviks telah menjadi bagian dari pelayanan rutin kesehatan masyarakat, sehingga diharapkan kejadian kanker serviks makin berkurang atau dijumpai dalam keadaan dini. Sedangkan Negara berkembang, kejadian kanker serviks makin banyak jumlahnya seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, diperburuk dengan kedatangan pada stadium lanjut.¹

Sekitar 6 % penyebab kanker pada wanita di amerika disebabkan oleh kanker serviks. The American Cancer Society memperkirakan pada tahun 2007 terdapat 11.150 kasus baru karsinoma serviks di amerika dan sekitar 3.500 menyebabkan kematian. Kanker serviks merupakan kanker ginekologi yang paling sering di temukan pada wanita di negara berkembang.²

Di Indonesia, sampai saat ini kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan dengan angka kejadian dan angka kematian yang tinggi dimana setiap hari ditemukan 41 kasus baru dan 20 kasus kematian.³

Angka kejadian kanker servik di Indonesia berdasarkan Data Departemen Kesehatan RI tahun 2011, diperkirakan 100/100.000 per tahun. Menurut Kuntari, 2012, sekitar 500.000 wanita di Indonesia didiagnosa terinfeksi kanker servik, dan sekitar 270.000 wanita diantaranya meninggal dunia. Di Indonesia, kanker servik menjadi pembunuh nomor satu dari keseluruhan kanker. Data kanker servik di Surakarta, tahun 2010, sebanyak 100 per 500.000 wanita menderita kanker servik.⁴

Hal yang terpenting dalam menghadapi pasien dengan kanker serviks adalah menegakkan diagnosis sedini mungkin dan memberikan terapi yang efektif dan sekaligus prediksi prognosinya. Hingga saat ini pilihan terapi terbatas pada operasi, radiasi dan kemoterapi atau kombinasi dari beberapa modalitas terapi ini.^{5,6}

Radioterapi merupakan salah satu modalitas terapi pada kanker ginekologi, terapi radioterapi merupakan terapi untuk mengontrol pertumbuhan tumor lokal. Di bidang kanker

ginekologi, terapi radiasi banyak digunakan sebagai modalitas terapi kanker serviks uterus, kanker vulva/ vagina dan kanker endometrium. Sedangkan pada kanker ovarium penggunaan modalitas terapi radiasi sangat terbatas.⁷

Di bidang ginekologi onkologi, radioterapi berperan penting dalam pengobatan pasien keganasan ginekologik. Bagi wanita dengan kanker serviks, terapi radiasi merupakan terapi primer pada stadium lanjut, dimana angka kesembuhannya sama dengan pasien stadium dini yang dilakukan operasi radikal, dan terapi radiasi ini menurunkan risiko rekurensi lokal setelah operasi pada pasien dengan risiko tinggi.⁸

Pada dasarnya pengobatan kanker serviks yang selama ini dilakukan di Indonesia sudah cukup maju dan memadai. Di RSUP Dr M Djamil Padang pengobatan pada penderita kanker serviks stadium lanjut adalah kemoterapi dan radioterapi. Mengingat syarat pemberian kemoterapi yang tidak terpenuhi, banyak penderita yang mendapat pengobatan dengan radioterapi.

Radiasi umumnya merupakan kombinasi radiasi eksterna dan radiasi intakaviter (Brakiterapi). Terapi diawali dengan radiasi eksterna selama 4-5 minggu (dengan dosis 40-50 Gy atau setara dengan BED 10/BED 3 = 55,2/76,7 Gy) yang akan mengecilkan tumor eksofitik. Radiasi eksterna kemudian dilanjutkan dengan brakiterapi 2 kali 8,5 Gy atau 3 kali 7 Gy. Apabila secara teknis tidak mungkin dilakukan radiasi brakiterapi maka brakiterapi digantikan dengan radiasi eksterna sebagai booster melalui teknik lapangan radiasi *box system* atau 3D Conformal/IMRT dengan sasaran radiasi terbatas pada daerah tumor primer saja dengan menggunakan dosis yang setara dengan Brakiterapi.⁹

Di RSUP Dr M Djamil Padang fasilitas brakiterapi belum tersedia, sehingga pasien dengan kanker serviks stadium lanjut diberikan terapi radiasi eksterna dengan dosis 40-50 Gy dan radiasi *box system* 10 x 2 Gy sebagai pengganti Brakiterapi. Sebagaimana tumor ganas pada umumnya, kanker serviks juga menunjukkan kesulitan dalam mencapai hasil pengobatan dengan metoda radioterapi. Keterbatasan pengobatan ini dapat dilihat dari kegagalan pengobatan atau berulangnya penyakit setelah pengobatan pertama. Diperkirakan 1/3 kasus

akan mengalami residif dan 20% penderita gagal diobati. Banyak penelitian yang menghubungkan keterbatasan hasil pengobatan dengan luasnya penyebaran penyakit (stadium klinis), perangai histopatologis dan teknik radiasi. Pada kasus-kasus dengan stadium klinik, perangai histopatologis serta prosedur radioterapi yang sama masih terlihat perbedaan hasil pengobatan pada masing-masing kasus, serta perlu suatu pengawasan yang dapat mengidentifikasi kasus-kasus dengan risiko tinggi terhadap kegagalan radioterapi. Satu segi yang masih belum dikembangkan secara menyeluruh yaitu cara-cara pengawasan penderita selama pengobatan dan setelah pengobatan dihentikan. Tujuan sistem pengawasan ini antara lain untuk mengetahui respon pengobatan, yang salah satu caranya dengan melihat respon radiasi histopatologis (RRH), sehingga dapat menentukan prognosis.¹⁰

Dengan latar belakang tersebut penulis ingin melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan respon eksternal *box system* radiasi terhadap tipe histopatologi dan derajat differensiasi sel pada penderita kanker serviks stadium lanjut. .

METODE

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder dari rekam medik poli radioterapi RSUP Dr. Djamil dari bulan Mei-Oktober 2015. Alat yang digunakan adalah alat tulis untuk mencatat data dan komputer untuk mengolah dan memproses data, dan lembar bukti bersedia ikut penelitian. Seperangkat alat dan bahan biopsi di poli kebidanan RS M. Djamil, sampel di periksa di labor PA RS M.Djamil. Wanita yang terdeteksi kanker serviks stadium lanjut (IIB, IIIA, IIIB, IV) pada pemeriksaan klinis dan terdapat hasil Patologi Anatomi kemudian melaksanakan terapi radiasi eksternal dan *box system* radiasi yang memenuhi kriteria ke labor Patologi Anatomi untuk dinilai histologinya.

HASIL & PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian di bagian Obstetri dan Ginekologi RS. Dr. M. Djamil Padang terhadap pasien yang telah didiagnosa dengan kanker serviks stadium lanjut dan telah melaksanakan terapi eksternal radiasi dan *box system* radiasi di

bagian Radioterapi RSUP Dr M Djamil Padang, antara bulan Mei 2015 sampai November 2015, didapatkan sebanyak 28 orang penderita kanker serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria penelitian, yang mendapatkan terapi radiasi (eksternal radiasi 5000 cGy dan box system radiasi 1000 cGy) dimana 2 orang penderita dengan respon radiasi komplit, 26 penderita dengan respon radiasi inkomplit, kemudian pada pasien dengan respon radiasi inkomplit dilakukan biopsi dan ditentukan respon radiasi histopatologi di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pada penelitian ini tidak terdapat penderita stadium IIIA dan stadium IV. Pasien sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan telah menandatangani surat pernyataan persetujuan mengikuti penelitian. Pasien dikelola sesuai dengan pedoman terapi Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang

Tabel 1. Karakteristik Penderita Kanker Serviks Stadium Lanjut (n=28)

| Karakteristik | Rerata (Sd) | n(%) |
|-----------------------|--------------|------------|
| Umur (tahun) | 48.75 (9,59) | |
| Kategori umur (tahun) | | |
| 30-39 | | 4 (14,3%) |
| 40-49 | | 13 (46,4%) |
| 50-59 | | 6 (21,4%) |
| ≥ 60 | | 5 (17,9%) |
| Paritas | | |
| 0 | | 1 (3,6%) |
| 1-2 | | 9 (32,1%) |
| 3-4 | | 11 (39,3%) |
| ≥ 5 | | 7 (25%) |
| Stadium Klinis | | |
| II B | | 17 (60,7%) |
| III B | | 11 (39,3%) |
| Derajat Differensiasi | | |
| Baik | | 8 (28,6%) |
| Moderat | | 17 (60,7%) |
| Jelek | | 3 (10,7%) |
| Histopatologi | | |
| SCC | | 21 (75%) |
| Non SCC | | 7 (25%) |
| Respon radiasi | | |
| Berhasil | | 4(14,3%) |
| Tidak berhasil | | 24(85,7%) |

Karakteristik penderita ditampilkan pada tabel 1, tabel ini menunjukkan bahwa rerata umur penderita adalah 48,75 tahun dengan umur termuda 31 tahun dan tertua umur 71 tahun. Setelah dikategorikan di jumpai kelompok usia 40-49 tahun merupakan kelompok usia penderita kanker serviks yang terbanyak yaitu 46,4%. Kelompok paritas terbanyak adalah kelompok paritas 3-4 yaitu 39,3%. Stadium keganasan yang terbanyak adalah stadium IIB 60,7% dan stadium IIIB 39,3%. Berdasarkan diferensiasi sel ganas diketahui bahwa sebagian besar berdiferensiasi moderat 60,7%.

Tabel 2. Hubungan Respon Radiasi Terhadap Stadium Klinis

| | Respon Radiasi | | | | P | |
|----------------|----------------|------|-------|------|------|-------|
| | Berhasil | | Tidak | | | |
| | f | % | F | % | | |
| Stadium klinis | IIB | 2 | 11,8 | 15 | 88,2 | 0,518 |
| | IIIB | 2 | 18,2 | 9 | 81,8 | |
| Total | 4 | 14,3 | 24 | 85,7 | | |

Berdasarkan hubungan respon radiasi terhadap stadium klinis kanker serviks pada tabel 2, dari analisa tidak terdapat perbedaan yang bermakna respon radiasi antara stadium IIB dengan stadium IIIB secara klinis maupun statistik ($p > 0,05$).

Tabel 3. Hubungan Respon Radiasi Terhadap Tipe Histopatologi

| | Respon Radiasi | | | | p | |
|--------------------|----------------|---|-------|----|------|-------|
| | Berhasil | | Tidak | | | |
| | f | % | F | % | | |
| Tipe Histopatologi | SCC | 3 | 14,3 | 18 | 85,7 | 0,426 |
| | Non SCC | 1 | 14,3 | 6 | 85,7 | |
| | Total | 4 | 14,3 | 24 | 85,7 | |

Berdasarkan hubungan respon radiasi terhadap tipe histopatologi pada tabel 3, dari analisa secara klinis dan statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tipe squamous sel karsinoma dengan tipe non squamous sel karsinoma ($p > 0,05$).

Tabel 4. Hubungan Respon Radiasi Terhadap Derajat Differensiasi Sel.

| | Respon Radiasi | | | | P | |
|-----------------------|-----------------|---|-------|----|------|-------|
| | Berhasil | | Tidak | | | |
| | f | % | f | % | | |
| Derajat Differensiasi | Baik | 2 | 25 | 6 | 75 | 0,669 |
| | Moderat – Jelek | 2 | 10 | 18 | 90 | |
| | Total | 4 | 14,3 | 24 | 85,7 | |

Berdasarkan hubungan respon radiasi terhadap derajat differensiasi sel pada tabel 4, dari analisa statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna respon radiasi antara derajat differensiasi sel baik dengan derajat differensiasi sel sedang-buruk ($p > 0,05$). Namun secara klinis didapatkan hubungan antara respon radiasi terhadap derajat differensiasi sel dengan selisih proporsi lebih dari 10%.

KESIMPULAN

Secara klinis dan statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara respon eksternal box sistem radiasi terhadap penderita kanker serviks stadium lanjut berdasarkan stadium. Tipe histopatologi jenis squamous sel karsinoma memberikan respon eksternal box sistem radiasi lebih baik dari tipe non squamous sel karsinoma pada penderita kanker serviks stadium lanjut. Secara klinis penderita kanker serviks stadium lanjut dengan derajat differensiasi baik memberikan respon eksternal box sistem radiasi yang lebih baik dari pada derajat differensiasi moderat-jelek.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rasjidi I. Epidemiologi Kanker Pada Wanita. CV Sagung Seto. Jakarta. 2010. hal.167-9.
2. Barakat RR, Markman M, Randall ME. Gynecologic Oncology. Fifth Edition, Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia. 2009. p 623-81.
3. Andrijono. Kanker Serviks. edisi kedua. Divisi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI, Jakarta, 2009.

4. DKK Kota Surakarta. Kanker Servik: Sebuah Peringatan Buat Wanita. In: Diananda, R. Mengenal Seluk Beluk Kanker. Katahari. Yogyakarta. 2011.
5. Murat B, Gokhan O, C Ebruli. Radiation physics in Basic radiation oncology , 7 th ed. 2010. 1-72.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer screening. Version 1. 2011.
7. Andrijono. Sinopsis Kanker Ginekologi. Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Edisi Ke-4 2013.
8. Gerhenson DM et al. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. USA. Churchill Livingstone. 2004.
9. Nana dkk. Panduan Radioterapi Pada Keganasan Ginekologi. Balai penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Edisi Ke- 2011.
10. Holsheider CH. Premalignant and Malignant disorders of uterine cervix. In: Current Obstetrics and gynecologic, 9th ed. Boston 2003.

PERBEDAAN EFIKASI PENGGUNAAN MISOPROSTOL SUBLINGUAL TERHADAP LUARAN DALAM TATA LAKSANA ABORTUS INKOMPLIT MENURUT KETEBALAN SISA KONSEPSI ≤ 20 DAN >20 MM

The difference in sublingual misoprostol efficacy in the outcome of incomplete abortion management between retained product of conception thickness of ≤ 20 mm and >20 mm

Syahredi SA, Hengky Fernando, Hafni Bachtiar
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Abortus adalah komplikasi yang umum dari kehamilan yang umumnya ditatalaksana dengan evakuasi secara surgikal (kuretase). Saat ini, misoprostol telah digunakan secara luas sebagai alternatif tindakan kuretase namun efikasinya pada berbagai ketebalan sisa konsepsi belum diketahui. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm. Penelitian ini merupakan *clinical trial* dengan desain *post test control group design* di PONEK dan ruang rawatan Obgin RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Rumah Sakit Jejaring sejak November 2015-April 2016, dengan jumlah sampel masing-masing 30 pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan >20 mm, yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi, keduanya dinilai dengan ultrasonografi transvaginal. Semua pasien mendapatkan terapi misoprostol 600 μ g (*single dose*) secara sublingual dan diobservasi selama 24 jam. Perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0.05$ ($p = 0.019$). Terdapat perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm.

Kata Kunci : Abortus inkomplit, misoprostol, ketebalan sisa konsepsi

Abstract

Abortion is a common complication in pregnancy which mostly treated by surgical evacuation (curettage). Recently, misoprostol is widely used as an alternative of curettage in incomplete abortion management, but the efficacy was still unknown. This research was done to find out the difference in sublingual misoprostol efficacy in the outcome of incomplete abortion management with retained product of conception thickness of ≤ 20 and >20 mm. This research was conducted by clinical trial and post test control group design in PONEK and maternal ward room of RSUP Dr. M. Djamil Padang and satellite hospital since November 2015 until April 2016, until the sample size is met with 30 women respectively of incomplete abortion with retained product of conception thickness of ≤ 20 mm and >20 mm, who met the inclusion criteria and no exclusion criteria, both were examined by transvaginal ultrasonography. All patients were treated with 600 μ g of sublingual misoprostol (single dose) and observed within 24 hours. The difference in sublingual misoprostol efficacy in the outcome of incomplete abortion management between retained product of conception thickness of ≤ 20 and >20 mm was statistically significant with p value < 0.05 ($p = 0.019$). There is difference in sublingual misoprostol efficacy in the outcome of incomplete abortion management between retained product of conception thickness of ≤ 20 and >20 mm.

Keywords: *Incomplete abortion, misoprostol, retained product of conception thickness.*

Koresponden: Hengky Fernando, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Istilah abortus dipakai untuk menunjukkan pengeluaran hasil konsepsi sebelum janin dapat hidup diluar kandungan. Abortus adalah berakhirnya kehamilan sebelum viabel, disertai atau tanpa pengeluaran hasil konsepsi. Menurut WHO, abortus didefinisikan sebagai penghentian kehamilan sebelum janin dapat hidup di luar kandungan, pada usia kehamilan <20 minggu atau berat janin kurang dari 500 gram¹. Abortus menurut kejadiannya dapat dibagi atas abortus spontan dan abortus provokatus², dan dalam perjalanan klinisnya abortus spontan dapat diklasifikasikan menjadi abortus imminens, abortus insipiens, abortus inkomplit, abortus komplit, *missed abortion*, abortus habitualis dan abortus septik.³

Abortus adalah komplikasi yang umum dari kehamilan dimana sekitar 15% hingga 25% wanita beresiko mengalami abortus.^{4,5} Dengan mempergunakan pemeriksaan *human chorionic gonadotropin* (hCG) untuk mendeteksi abortus subklinis, persentasenya meningkat menjadi 31%.⁶ Sekitar 80% abortus spontan terjadi pada trimester pertama, insidennya menurun seiring dengan bertambahnya umur kehamilan. Pada wanita yang pernah mengalami abortus sebelumnya sebanyak satu kali, angka abortus spontan pada kehamilan berikutnya adalah sebesar 20%, pada wanita yang mengalami abortus tiga kali berturut-turut, angkanya menjadi 50%. Penyebab dari keadaan tersebut bervariasi dan sebagian besar tidak diketahui.⁷

Sejak tahun 1930, abortus inkomplit ditatalaksana dengan evakuasi secara surgikal (kuretase). Metode ini memiliki angka keberhasilan rata-rata mencapai $\geq 95\%$.⁸ Namun metode ini berhubungan dengan resiko yang dapat timbul akibat anestesi/sedasi dan tindakan pembedahan seperti infeksi, trauma serviks, perforasi uterus dan adhesi intrauterin.^{8,9} Sekitar 4-10% wanita mengalami infeksi dan hal ini menjadi predisposisi untuk terjadinya infertilitas sekunder, nyeri pelvis, dan peningkatan resiko kejadian kehamilan ektopik.¹⁰ Selain itu, meskipun terbukti efektif, metode ini memerlukan ahli bedah yang terlatih dan pusat kesehatan yang memiliki ruang dan peralatan yang diperlukan serta membutuhkan biaya perawatan di rumah sakit yang cukup besar yang

mana akan menjadi beban dari provider yang menjadi tempat rujukan untuk menangani kasus ini.¹¹

Terapi alternatif dari tindakan kuretase dalam tata laksana abortus inkomplit adalah terapi secara medikamentosa¹². Dalam beberapa dekade terakhir, tatalaksana dengan evakuasi secara medikamentosa telah menjadi alternatif yang sangat beralasan pada kejadian abortus inkomplit.¹³ Berdasarkan penatalaksanaan secara medikamentosa pada beberapa tempat di dunia, pengobatan dengan misoprostol, sebagai alternatif untuk kuretase, dapat menyebabkan ekspulsi sebesar 50-99 % pada wanita dengan kegagalan kehamilan usia dini hingga minggu ke-14.⁵

Misoprostol merupakan analog prostaglandin E1 sintetik yang dipasarkan dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet 100 μg dan 200 μg . Pada organ reproduksi wanita, prostaglandin E1 merangsang kontraksi uterus. Sensitivitas uterus meningkat dengan bertambahnya usia kehamilan. Pada serviks, misoprostol menyebabkan peningkatan aktivitas kolagenase dan mengubah komposisi proteoglikan sehingga menyebabkan pelembutan dan penipisan serviks¹⁴. Pemberian misoprostol dapat melalui berbagai rute seperti per oral, sublingual, per vaginal dan per rektal, namun kadar misoprostol dalam darah tertinggi ditemui dengan penggunaan secara sublingual.¹⁵ Penggunaan misoprostol telah disarankan untuk menjadi terapi lini pertama dalam tata laksana abortus karena selain mengurangi kemungkinan intervensi secara surgikal, jikalau tetap diperlukan, misoprostol mengurangi morbiditas dari tindakan evakuasi secara surgikal dengan cara melunakkan dan membuka serviks sebelumnya.¹³

Belakangan ini, pemberian misoprostol melalui sublingual untuk merangsang terjadinya abortus ataupun pematangan servik telah banyak diteliti. Tablet misoprostol sangat mudah larut dan dapat hancur setelah 20 menit pemberian. Beberapa penelitian farmakokinetik membandingkan pemberian secara oral, vagina ataupun sublingual. Didapatkan bahwa pemberian secara sublingual memiliki durasi waktu yang paling cepat untuk mencapai kadar puncak, serta memiliki kadar puncak yang paling tinggi. Kadar puncak tercapai dalam 30

menit (sama seperti pada pemberian oral). Pada pemberian 400µg misoprostol, kadar puncak pada pemberian secara sublingual lebih tinggi daripada secara oral ataupun vagina. Hal ini diakibatkan absorpsi yang cepat dan tidak terjadinya *first pass metabolism effect* di hati.¹⁵

Pada banyak penelitian, penggunaan misoprostol dalam tata laksana abortus inkomplit telah terbukti memiliki angka kesuksesan yang tinggi terutama bila digunakan pada usia kehamilan <12 minggu dan menurun tingkat keberhasilannya bila usia kehamilan >12 minggu, namun tidak didapatkan kepastian bahwa pada usia kehamilan yang lebih besar akan didapatkan sisa konsepsi yang lebih besar pula dan sebaliknya.

Dari data yang penulis himpun, belum ada penelitian mengenai keberhasilan penggunaan misoprostol dalam tata laksana abortus inkomplit bila ditinjau dari ukuran sisa konsepsi pada temuan ultrasonografi secara transvaginal, tanpa memandang usia kehamilan (selama itu masih dibawah usia kehamilan 20 minggu sesuai definisi abortus menurut Cunningham tahun 2014). Pada kasus abortus inkomplit, usia kehamilan baru dapat diketahui dengan lebih pasti jika pasien memiliki riwayat menstruasi yang teratur dan dapat pula mengingat dengan tepat hari pertama haid terakhirnya. Sedangkan wanita yang mengalami abortus inkomplit belum tentu memiliki riwayat menstruasi yang teratur dan mengingat jelas HPHT-nya. Sehingga, perlu diketahui lebih lanjut efektivitas dari penggunaan misoprostol pada berbagai ketebalan sisa konsepsi agar dapat menjadi pertimbangan dalam penggunaan misoprostol dalam tatalaksana abortus inkomplit pada keadaan yang tepat untuk memberikan hasil yang maksimal.

Berdasarkan hal tersebut maka penulis berkeinginan untuk melakukan penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan RS jejaring mengenai keberhasilan penggunaan misoprostol dalam tata laksana abortus inkomplit bila ditinjau dari berbagai ukuran sisa konsepsi pada temuan ultrasonografi secara transvaginal pada usia kehamilan <20 minggu.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *clinical trial* dengan desain *post test control group design* di PONEK dan ruang rawatan Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Rumah Sakit Jejaring untuk mengetahui perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm. Penelitian dimulai pada bulan November 2015-April 2016.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien abortus inkomplit spontan dengan usia kehamilan <20 minggu yang berobat ke poliklinik/IGD atau dirawat di bangsal rawatan RS.Dr.M.Djamil Padang dan RS jejaring, terbagi 2 kelompok, yaitu : Kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi > 20 mm. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Jumlah sampel yang diperlukan yaitu sebanyak 60 orang yaitu 30 pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm, dan 30 pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi >20 mm.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah: Bersedia ikut penelitian, abortus inkomplit spontan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah: Keadaan hemodinamik ibu tidak stabil (jika tekanan darah : Sistolik ≤ 90 mmHg, Nadi ≥ 100 x/menit, Hb< 9 g/dL)¹⁶, abortus disertai infeksi (jika ditemukan demam (suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$) dan leukosit $> 13.600/\text{mm}^3$)¹, kehamilan mola (hamil anggur), pasien memiliki riwayat alergi terhadap misoprostol. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi diberi penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan. Pasien yang bersedia mengikuti penelitian mengisi formulir persetujuan yang telah tersedia (formulir persetujuan terlampir).

Dilakukan anamnesis dengan mencatat : nama, umur, nomor registrasi medis, alamat jelas, nomor telepon yang bisa dihubungi, paritas, hari pertama haid terakhir/HPHT (ditentukan usia kehamilannya) dan keluhan yang dialami pasien.

Dilakukan pemeriksaan fisik: tekanan darah, frekuensi nadi, nafas, suhu, dan pemeriksaan laboratorium darah rutin (Hb, Ht, Leukosit dan trombosit). Setelah itu dilakukan

USG Transvaginal untuk mengukur sisa konsepsi dan pemeriksaan laboratorium darah rutin. Pasien dikelompokkan kedalam grup dengan sisa konsepsi ≤ 20 mm atau >20 mm.

Diberikan misoprostol 600 μ g Sublingual, setelah 30 menit jika masih terdapat sisa obat maka sisa tersebut dikunyah dan ditelan. 24 jam kemudian dilakukan USG transvaginal untuk menentukan ketebalan sisa konsepsi. Jika sisa konsepsi tersebut ≤ 8 mm maka dikategorikan sudah bersih dan pasien tidak perlu mendapatkan terapi kuretase pembedahan, jika sisa konsepsi >8 mm maka dikategorikan tidak bersih dan akan dilanjutkan dengan terapi kuretase pembedahan. Jika terjadi keluhan/efek samping berlebihan yang dialami pasien maka penelitian ditawarkan untuk dihentikan, pasien diberikan pertolongan dan hasilnya dicatat.

Hasil penelitian dicatat lalu dilakukan analisa data. Alat dan obat yang digunakan adalah USG Teknova dengan probe transvaginal 5-7 mHz dan misoprostol (*Gastrul*) 200 μ g tab. Pada penelitian ini analisis dilakukan dengan program *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versi 15.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Dari 60 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, persentase usia kehamilan dan rata-rata usia kehamilan sebagai berikut :

Tabel 1. Karakteristik Umur Subjek Penelitian

| Karakteristik | Kelompok Ketebalan sisa konsepsi | | P |
|---------------|----------------------------------|-----------------|-------|
| | ≤ 20 mm | >20 mm | |
| | Rerata \pm SD | Rerata \pm SD | |
| Umur | 30,6 \pm 6,8 | 28,9 \pm 6,5 | 0,319 |

Berdasarkan karakteristik umur responden pada tabel 1, didapatkan rerata umur kelompok pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien abortus inkomplit dengan

ketebalan sisa konsepsi >20 mm, yaitu 30,6 \pm 6,8 berbanding 28,9 \pm 6,5. Namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ($p>0.05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa umur responden pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan >20 mm adalah setara.

Tabel 2. Karakteristik persentase usia kehamilan subjek penelitian

| Karakteristik usia kehamilan (minggu) | Kelompok Ketebalan sisa konsepsi | | P |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------|-------|
| | ≤ 20 mm | >20 mm | |
| | f (%) | f (%) | |
| 8-9 | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | 0,132 |
| 9-10 | 5 (62,5%) | 3 (37,5%) | |
| 10-11 | 9 (69,2%) | 4 (30,8%) | |
| 11-12 | 7 (53,8%) | 6 (46,2%) | |
| 12-13 | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | |
| 13-14 | 1 (20,0%) | 4 (80,0%) | |
| 14-15 | 0 (0,0 %) | 2 (100,0%) | |
| 15-16 | 0 (0,0%) | 4 (100,0%) | |
| 16-17 | 1 (100,0%) | 0 (0,0%) | |

Berdasarkan karakteristik persentase usia kehamilan subjek penelitian pada tabel 2 didapatkan nilai $p>0.05$, hal tersebut menunjukkan bahwa persentase usia kehamilan subjek penelitian pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan >20 mm pada penelitian ini adalah tidak bermakna secara statistik yang berarti kedua kelompok tersebut setara.

Tabel 3. Karakteristik rata-rata usia kehamilan subjek penelitian

| Karakteristik | Kelompok Ketebalan sisa konsepsi | | P |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|-------|
| | ≤ 20 mm | >20 mm | |
| | Rerata \pm SD | Rerata \pm SD | |
| Usia kehamilan (minggu) | 10,8 \pm 1,7 | 12,1 \pm 2,0 | 0,008 |

Berdasarkan karakteristik rata-rata usia kehamilan subjek penelitian pada tabel 3, didapatkan rata-rata usia kehamilan pasien abortus inkomplit

dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm lebih kecil dibandingkan dengan kelompok pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi >20 mm, yaitu $10,8 \pm 1,7$ berbanding $12,1 \pm 2,0$. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa rata-rata usia kehamilan pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan >20 mm adalah tidak setara.

Perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm.

Untuk mengetahui perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm dapat dilihat pada tabel 4 berikut

Tabel 4. Perbedaan keberhasilan penggunaan misoprostol berdasarkan ketebalan sisa konsepsi

| Ketebalan sisa konsepsi | Keberhasilan | | Jumlah | p |
|-------------------------|---------------|----------------|--------------|-------|
| | Berhasil | Tidak berhasil | | |
| ≤ 20 mm | 22 (73,3%) | 8 (26,7%) | 30 (100%) | 0,019 |
| > 20 mm | 12 (40,0%) | 18 (60,0%) | 30 (100%) | |
| Jumlah | 34 (56,7%) | 26 (43,3%) | 60 (100%) | |

Berdasarkan tabel 4 dapat dilihat bahwa persentase yang berhasil akibat penggunaan misoprostol, lebih tinggi pada ketebalan sisa konsepsi yang kurang atau sama dengan 20 dibandingkan dengan yang lebih dari 20 yaitu 73,3% berbanding 40,0%. Secara statistik perbedaan tersebut bermakna ($p < 0,05$), yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm.

DISKUSI

Karakteristik subjek penelitian.

Dari 60 subjek penelitian didapatkan masing-masing 30 subjek penelitian dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 , dan 30 subjek penelitian dengan ketebalan sisa konsepsi >20 mm. Pada penelitian ini data karakteristik dikelompokkan berdasarkan umur ibu, yaitu $30,6 \pm 6,8$ tahun pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm, dan $28,9 \pm 6,5$ tahun pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi >20 mm. Dengan nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa perbedaan umur subjek penelitian pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan ketebalan sisa konsepsi >20 mm adalah tidak bermakna. Didalam literatur dikatakan bahwa tingkat kejadian abortus bervariasi terhadap usia ibu, mulai dari 12% pada wanita yang lebih muda dari 20 tahun dan lebih dari 50% pada wanita yang lebih tua dari 45 tahun.⁴ Namun pada kedua kelompok didapatkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistik yang berarti kedua kelompok tersebut adalah setara dan berarti tidak ada perbedaan kedua kelompok tersebut berdasarkan usia subjek penelitian terhadap efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan >20 mm.

Berdasarkan karakteristik persentase usia kehamilan, didapatkan subjek penelitian dengan usia kehamilan yang bervariasi dari 8-9 minggu hingga 16-17 minggu pada kedua kelompok. Setelah dilakukan uji statistik dengan *Kruskal Wallis Test* didapatkan nilai $p > 0,05$, yang berarti pada penelitian yang telah dilakukan, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok berdasarkan persentase usia kehamilan subjek penelitian, yang berarti persentase usia kehamilan kedua kelompok tersebut adalah setara.

Berdasarkan karakteristik rata-rata usia kehamilan subjek penelitian, didapatkan bahwa rata-rata usia kehamilan pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm lebih kecil dibandingkan dengan kelompok pasien abortus inkomplit dengan ketebalan sisa konsepsi >20 mm, yaitu $10,8 \pm 1,7$ berbanding $12,1 \pm 2,0$. Setelah dilakukan uji beda rata-rata *T-test* didapatkan hasil P sebesar 0,008 dan secara

statistik perbedaan tersebut bermakna ($p < 0.05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa rata-rata usia kehamilan pada kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm dan > 20 mm adalah tidak setara.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Adisso dan kawan-kawan tahun 2014 mengenai efektivitas penggunaan misoprostol sebagai tatalaksana abortus inkomplit di Benin terhadap 537 wanita dengan usia kehamilan hingga 18 minggu dan dengan ketebalan sisa konsepsi < 20 mm berdasarkan hasil USG. Wanita tersebut dikelompokkan ke dalam 3 kelompok yaitu kelompok 1 dengan usia kehamilan ≤ 12 minggu, kelompok 2 dengan usia kehamilan 13-14 minggu, dan kelompok 3 dengan usia kehamilan 15-18 minggu.

Didapatkan pada kelompok usia kehamilan ≤ 12 minggu keberhasilan mencapai 99,1%. Namun keberhasilan tersebut menurun menjadi 25,7% dan 27,9% pada kelompok usia kehamilan 13-14 minggu dan kelompok 15-18 minggu.¹⁷ Hal tersebut sesuai dengan literatur bahwa sebelum 10 minggu, janin dan plasenta sering dikeluarkan bersama-sama, tetapi jika setelah usia 10 minggu kehamilan biasanya dilahirkan secara terpisah. Berdasarkan bukti pengamatan morfologi, histeroskopi, spesimen perfusi histerektomi dengan kehamilan *insitu* serta pemeriksaan ultrasonografi Doppler pada plasenta dini (awal), menunjukkan bahwa aliran darah belum signifikan hingga akhir trimester pertama yaitu sekitar usia kehamilan 10 minggu. Perubahan aliran ini akan terjadi dimulai dengan adanya invasi trofoblas yang makin dalam pada daerah tengah (sentral) dari bantalan plasenta (*placenta bed*).¹⁸ Dikatakan bahwa semakin besar usia kehamilan maka implantasi plasenta semakin dalam sehingga proses ekspulsi sisa konsepsi menjadi makin sulit dan semakin banyak yang tertinggal didalam rongga rahim.³ Di Indonesia penelitian tentang misoprostol sublingual untuk kasus-kasus kehamilan di bawah 20 minggu belum pernah dilakukan.¹⁹

Pembahasan perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan > 20 mm

Sebagaimana dijelaskan sebelumnya, setidaknya untuk kegagalan kehamilan trimester awal baik itu kehamilan anembrionik, kematian embrio atau janin, ataupun abortus inkomplit, misoprostol dapat diberikan sebagai agen tunggal yang efektif dalam menyebabkan abortus lengkap/komplit.²⁰ Pada otot rahim, misoprostol bekerja dengan cara merangsang kontraksi miometrium secara langsung¹. Kontraksi uterus akan muncul setelah 1-2 jam paska pemberian misoprostol. Selain kontraksi uterus, efek pematangan serviks dari misoprostol juga turut berkontribusi dalam melakukan kerjanya.²¹ Pada serviks, misoprostol menyebabkan peningkatan aktivitas kolagenase dan mengubah komposisi proteoglikan sehingga menyebabkan pelembutan dan penipisan serviks.¹⁴ Pengobatan dengan misoprostol efektif pada 50-80 % wanita dengan abortus. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan misoprostol dibandingkan kuretase dalam tata laksana abortus inkomplit.¹³ Menurut Adisso tahun 2014, Ngoc tahun 2013, dan Blandine tahun 2012, misoprostol efektif digunakan dalam tata laksana abortus inkomplit dengan usia kehamilan ≤ 12 minggu dengan keberhasilan yang tidak berbeda bermakna jika dibandingkan dengan metode kuretase yang selama ini menjadi pilihan utama dalam menatalaksana pasien abortus inkomplit. Menurut *Cochrane review* yang membandingkan berbagai terapi pada abortus inkomplit spontan (surgikal versus medikamentosa), didapatkan bahwa kedua metode tersebut sama-sama memiliki efikasi tinggi dengan angka resiko relatif rata-rata / *average relative risk* (RR) sebesar 0,96, dengan *confidence interval* (CI) sebesar 95% (0,92-1,00).²²

Ngoc tahun 2013, melakukan penelitian terhadap 302 pasien abortus inkomplit pada usia kehamilan < 12 minggu dengan ketebalan sisa konsepsi yang melebihi 8 mm dengan disertai adanya substransi debris di dalam uterus. Didapatkan keberhasilan mencapai 96,3%.¹¹ Constantinos Demetroulis dkk tahun 2001 melakukan penelitian *prospective randomized control trial* untuk mengetahui efektifitas misoprostol dibandingkan dengan tindakan kuretase dalam tata laksana abortus inkomplit.

Didapatkan 82,5% mengalami abortus komplit setelah diidentifikasi secara klinis dan dengan pemeriksaan ultrasonografi.¹² Hal ini hampir sama dengan yang didapatkan pada penelitian ini dimana efikasi penggunaan misoprostol sebagai tatalaksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm adalah sebesar 73,3%, sehingga dapat direkomendasikan atau menjadi terapi alternatif selain kuretase bedah dalam tata laksana abortus inkomplit terutama pada kasus dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm.

Zhang dkk pada tahun 2005 melakukan penelitian acak luas pada 652 wanita dengan abortus inkomplit yang secara acak mendapat terapi misoprostol atau aspirasi vakum dengan perbandingan 3:1. Definisi abortus inkomplit yang digunakan adalah adanya perdarahan atau keluar jaringan pervaginam dengan adanya dilatasi serviks pada wanita yang hamil < 13 minggu. Pada pemeriksaan USG didapatkan ketebalan endometrium yang melebihi 30 mm. Pada penelitian ini dikatakan berhasil jika tebal sisa konsepsi didapatkan ≤ 15 mm. Kesimpulannya adalah terapi misoprostol dapat diterima dengan tingkat kesuksesan sebesar 84%.²⁰ Perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian sebelumnya mengenai penggunaan misoprostol dalam tata laksana abortus inkomplit adalah bahwa pada penelitian ini dilakukan pada 2 kelompok yaitu kelompok dengan ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan > 20 mm. Pada pasien dengan usia kehamilan ≤ 12 tidak menjamin bahwa ketebalan sisa konsepsi akan ≤ 20 mm dan bahkan dapat memiliki ketebalan > 20 mm. Dan sebaliknya ini juga dapat terjadi pada usia kehamilan > 12 minggu. Pada penelitian ini terapi misoprostol dikatakan berhasil jika ketebalan sisa konsepsi ≤ 8 mm paska pemberian terapi misoprostol (24 jam).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efikasi penggunaan misoprostol sebagai tatalaksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi > 20 mm adalah sebesar 40,0%. Secara statistik, terdapat perbedaan efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 dan > 20 mm, sehingga penggunaan misoprostol pada ketebalan sisa konsepsi > 20 mm tidak direkomendasikan untuk tatalaksana abortus inkomplit.

Hasil ini bertolak belakang dengan hasil penelitian Zhang dkk tahun 2005 yang mendapatkan angka keberhasilan hingga 84% pada abortus inkomplit dengan ketebalan > 30 mm namun ini kemungkinan dikarenakan definisi berhasil yang digunakan oleh Zhang dkk adalah jika ketebalan sisa konsepsi paska pemberian misoprostol adalah ≤ 15 mm. Dikatakan oleh Zhang, batasan ketebalan sisa konsepsi (≤ 15 mm) ini masih tergolong tidak cukup ketat.²⁰

KESIMPULAN

Efikasi penggunaan misoprostol sublingual terhadap luaran dalam tata laksana abortus inkomplit pada ketebalan sisa konsepsi ≤ 20 mm lebih baik dibandingkan pada ketebalan sisa konsepsi > 20 mm

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham F, et al. Abortion, In: *Williams Obstetrics 23 edition*. The McGraw-Hill Companies. New York. 2010.
2. Abdul B, Winkjosastro A, and Waspodo J. Abortus, In *Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Edisi Satu Cetakan Kelima*. JNPKKR – POGI - Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta. 2009. pp. 145-152.
3. DeCherney A, Nathan L, Goodwin T, and Laufer N. Early pregnancy risk, Spontaneous abortion, In: *Current diagnosis and treatment in obstetrics and gynecology*. The McGraw-Hill Companies. New York. 2007.
4. Porter T, Ware B, and Ames S. Early Pregnancy Loss, In: *Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition*. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
5. Graziosi G, et al. Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial. *Human Reproduction Vol.19 No.8. 2004*. p. 1894–1899.
6. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, and Day AA. Management of Spontaneous Abortion. *American Family Physician. 2005*. 72(7), pp. 1243-1250.

7. Stovall T. Early Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy, In: J. Berek, ed. *Berek & Novak's Gynecology 14th Edition Chapter 18*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. 2007.
8. Saxena P, Salhan S, and Sarda N. Comparison between the sublingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortions. *Human Reproduction*. 2004. 19(1), pp. 77-80.
9. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, and HO PC. Vaginal Misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction*. 2001. 16(7), pp. 1493-1496.
10. Bagratee J, et al. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Human Reproduction*. 2004. Volume 19 No. 2, pp. 266-271.
11. Ngoc N, et al. Results from a study using misoprostol for management of incomplete abortion in Vietnamese hospitals: implications for task Shifting. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013. Volume 13: 118.
12. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, and Naftalin A. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Human Reproduction*. 2001. 16(2), pp. 365-369.
13. Pang M, Lee T, and Chung T. Incomplete miscarriage : a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction*. 2001. Volume 16 : 2283-2287.
14. Madjid O, et al. Penggunaan Misoprostol dalam kehamilan Trimester I, In: *Penggunaan Misoprostol di bidang Obstetri dan Ginekologi*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2008.
15. Tang O, Gemzell-Danielsson K, and Ho P. Misoprostol : Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Internasional Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007; Volume 99, pp. S160-S167.
16. Fauci A, et al. Principles of Internal Medicine, In: *Approach to the patient with shock*. Mc Graw-Hills Company. New York. 2008.
17. Adisso S, et al. Introduction of misoprostol for the treatment of incomplete abortion beyond 12 weeks of pregnancy in Benin. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2014; Volume 126, pp S30-S39.
18. Jauniaux E, Johns J, and Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; Volume 25, pp. 613-624.
19. Poerwoko AO, Mochtar AB, and Tjahjanto H. Efek misoprostol sublingual pada kasus blighted ovum dan missed abortion. *Media Medika Indonesiana*. 2008. 43(2), pp. 88-94.
20. Zhang J, et al. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *New England Journal of Medicine*. Volume 353 No 8. 2005.
21. Tang OS, et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reproduction*. Volume 17. 2002; 322-336.
22. Montesinos RDJ, et al. Oral Misoprostol for the management of incomplete abortion in Ecuador. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, Volume 115. 2011. pp. 135-9

HIRSUTISME DAN HIPERANDROGEN PADA REMAJA PUTRI DENGAN ADENOMA HEPAR

Hirsutism and Hyperandrogen in Female Teenage with Hepar Adenoma

Dedy Hendry, Tita Husnitawati
Divisi Fertilitas Endokrin Reproduksi
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung

Abstrak

Hirsutisme ditandai adanya pertumbuhan rambut terminal berlebihan pada wanita dengan pola distribusi seperti laki-laki (skor Ferriman-Gallwey > 6) yang disebabkan oleh hiperandrogen. Hiperandrogen bisa bersumber dari kelainan di hipofise (*ACTH secreting adenoma*), ovarium, adrenal, endokrin, konversi perifer dan *ectopic ACTH secreting tumour*. Hiperandrogen akan menyebabkan peningkatan kadar estradiol melalui proses produksi gonad dan aromatisasi perifer. Hiperandrogen dan hiperestrogen akan menstimulasi proliferasi sel hepar melalui ekspresi reseptor steroid seks pada hepar. Belum ada penelitian yang melaporkan kejadian adenoma hepar pada paparan seks steroid yang berasal dari dalam tubuh (endogen). Belum ada juga penelitian dan literatur yang melaporkan adanya adenoma hepar yang bisa mensekresikan seks steroid. Berikut ini dilaporkan kasus remaja putri umur 17 tahun dengan hirsutisme berat dan amenore primer. Kadar testosterone (T total >1500 ng/ml) dan DHEAS (> 1000 µg/ml) sangat tinggi dapat dijadikan indikator adanya *androgen secreting tumour*. Tapi pemeriksaan MRI, CT-SCAN, USG, tidak ditemukan adanya tumor baik pada ovarium maupun pada adrenal, ditemukan tumor hepar lobus kanan uk 11,8x12,8 cm (biopsi : liver cell adenoma). Penyebab primer hiperandrogen belum diketahui. Pasien diterapi antiandrogen (spironolakton) dan dijadwalkan terapi laser kulit untuk hirsutismenya.

Kata Kunci : hirsutisme, hiperandrogen, liver cell adenoma

Abstract

Hirsutism was marked with terminal hair over growing in women with distribution pattern like in men (Ferriman-Gallwey score >6) that cause by hyperandrogen. Hyperandrogen can be sourced from hypofise disorder (ACTH secreting adenoma), ovarium, adrenal, endocrine, periferal conversion and ectopic ACTH secreting tumour. Hyperandrogen will cause elevation of estradiol level through gonad production proses and perifer aromatisation. Hyperandrogen and hyperestrogen will stimulated hepatosit proliferation through expresion of receptor of sex steroid in hepar. There is no study that report hepar adenoma cause by steroid sex that come from the body (endogen). There is no study and literature that report hepar adenoma that can secreting steroid sex. This journal reported a case of female teenage (17 years old) with severe hirsutism and primary amenorhea. Testosteron level (T total >1500 ng/ml) and DHEAS (> 1000 µg/ml) was very high and can be indicator that there is androgen secreting tumour. But from MRI, CT-SCAN, USG examination, there is no tumor in ovarium or adrenal, there is tumor in right lobe hepar size 11,8x12,8 cm (biopsy : liver cell adenoma). Primary cause of hyperandrogen not yet be found. The patient was treated with anty androgen (spironolakton) and have been scedulled for skin laser therapy for her hirsutism.

Keywords : hirsutism, hyperandrogen, liver cell adenoma

Koresponden: Dedy Hendry, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/ RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

PENDAHULUAN

Hirsutisme adalah pertumbuhan rambut terminal yang berlebihan menyerupai pola distribusi laki-laki (skor Ferriman-Gallwey > 6) disebabkan oleh produksi hormon androgen yang berlebihan¹. Pertumbuhan rambut yang berlebihan ini ditemukan pada tempat-tempat tertentu yang sebenarnya tidak normal pada wanita, seperti pada wajah, dada atau perut². Angka kejadian 5-10 % pada wanita usia reproduksi¹.

Peningkatan produksi androgen ini bisa berasal dari kelainan di hipofise (*ACTH secreting pituitary adenoma*), ovarium (gonadal hiperandrogenisme), adrenal (adrenal hiperandrogenisme), kelainan endokrin (cushing syndrome), produksi berlebihan jaringan perifer (obesitas), kehamilan (thecoma), dan *Ectopic ACTH secreting tumor*^{3,4,5}. Peningkatan kadar testosterone bebas menjadi 2% (normal 1%) pada hirsutisme disebabkan oleh penurunan SHBG⁴. Testosterone bebas inilah yang dikonversi oleh enzim *5 α reductase* menjadi dihidrotesteron (bentuk aktif) pada folikel rambut sehingga menyebabkan pertumbuhan rambut terminal yang berlebihan. Sistem semiobjektif Ferriman – Gallwey digunakan untuk menegakkan diagnosis hirsutisme yaitu jika skor > 6.⁶

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 17 tahun belum menikah dengan nomor rekam medik 1310386 dikonsulkan dari poliklinik Ilmu Penyakit Dalam ke poliklinik Endokrinologi Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Hasan Sadikin pada tanggal 9 November 2013 dengan keluhan utama tidak datang haid sejak 10 tahun yang lalu. Pasien mengaku pada usia 7 tahun pernah mengalami menstruasi 1 kali kemudian pasien berobat ke poli Obgin RSHS diberi obat kemudian haid berhenti dan tidak pernah datang lagi sampai sekarang. Setelah itu pasien tidak pernah kontrol lagi sampai sekarang. Selama perkembangannya pasien merasakan hormon laki-laknya berkembang yaitu tumbuhnya bulu diwajah, dada, punggung, kaki, tangan, suara terasa berat, rambut kepala rontok, merasakan panas dan berkeringat banyak, sering sakit kepala dan pertumbuhan tinggi badan yang kurang. Sejak 3 tahun terakhir didapatkan tekanan darah yang tinggi dan pernah mencapai

180/110 mmHg dan diberi obat captopril dan amlodipine oleh dokter. Penderita anak ke 4 dari 4 bersaudara. Ada riwayat keluarga dengan penyakit keganasan.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan TD 160/100 mmHg, dan Skor Ferriman-Galwey 30/36. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan Estradiol 533,60 pg/mL, Testosteron >1500,00 ng/dL, DHEAS > 1000,00 μ g/mL, dan Ureum/kreatinin 32/1.61 mg/dL dengan kesan dari Subbagian Ginjal Hipertensi IPD adalah CKD ec glomerulopati sekunder dd/ primer. Pada pemeriksaan biopsi hepar didapatkan kesimpulan Liver Cell Adenoma.

Pasien didiagnosis dengan: Amenore Sekunder dan Hirsutisme ec dd/ Congenital Adrenal Hyperplasia, Cushing Syndrome, Tumor Ovarium Atau Adrenal, *Ectopic Androgen Secreting Tumor*, CKD ec Glomerulopati primer DD/ sekunder, *Liver Cell Adenoma* dd/ primer atau sekunder.

Kemudian pasien ditatalaksana dengan Diet rendah garam 1500 kkal/hari, obat antihipertensi : Amlodipin 1x10 mg/hari, Uji Progesteron dengan hasil negative, Uji E+P tidak dilakukan karena adanya Adenoma Sel Hepar, pemberian anti androgen: Spironolakton 1x100 mg (6 bulan), dan terapi kosmetik: Konsul Bagian kulit untuk terapi laser

DISKUSI

Hirsutisme pada pasien ini telah dimulai sejak usia 7 tahun dengan perkembangan yang semakin berat dan progresif. Peningkatan kadar androgen yang sangat tinggi pada pasien ini (testosterone total >1500 ng/ml) akan meningkatkan aktifitas enzim *5 α reductase* yang terdapat di folikel rambut yang kemudian mengkonversi testosteron bebas menjadi dihidrotesteron (bentuk aktif) sehingga pertumbuhan rambut terminal akan meningkat dan menyebabkan kerontokan pada rambut kepala¹. Paparan androgen yang sangat tinggi dan berlangsung lama pada pasien ini menyebabkan perubahan kearah maskulinisasi seperti suara yang berat, bahu yang lebar, payudara yang rata, pertumbuhan yang terganggu (penutupan lempeng epifisis tulang dini) dan pembesaran klitoris (klitoromegali). Tingginya

kadar androgen akan menyebabkan meningkatnya proses steroidogenesis gonad dan aromatisasi perifer sehingga kadar estradiolpun juga ikut meningkat^{1,2}.

Kadar estradiol yang sangat tinggi (533,60 pg/ml) akan memberikan umpan balik negatif yang mensupresi poros HPO sehingga menyebabkan terjadinya amenore pada pasien ini. Kadar androgen dan estrogen yang tinggi dalam jangka waktu yang lama akan menstimulasi terjadinya proliferasi sel hepar yang tidak terkontrol⁷. Mekanisme ini terjadi karena beberapa penelitian telah membuktikan adanya ekspresi reseptor seks steroid pada sel hepar dan adenoma. Crosnier, dkk tahun 2010 melaporkan adanya kejadian adenoma hepatis pada remaja putri yang mendapat terapi jangka panjang noretisterone¹³.

Kinch R dan Lough J tahun 1978 melaporkan adanya kejadian fokal noduler hiperplasia dan *liver cell adenoma* pada pemakaian kontrasepsi oral jangka panjang yang mengandung estrogen¹⁴. Sedangkan Eagon PK, dkk tahun 1994 dan Cohen C, dkk tahun 1998 berhasil membuktikan adanya ekspresi reseptor seks steroid dan androgen pada 30 % kasus adenoma hepar.^{15,16} Tetapi belum ada penelitian yang melaporkan kejadian adenoma hepar pada keadaan hiperandrogen yang berasal dari proses didalam tubuh (endogen). Berbagai penelitian hanya melaporkan kejadian adenoma paska paparan jangka panjang estrogen (pil kontrasepsi oral) dan terapi androgen (noretisterone) yang jelas sekali seks steroidnya berasal dari luar tubuh (eksogen).

Kejadian *liver cell adenoma* pada pasien ini diduga berasal dari rangsangan seks steroid (androgen dan estradiol) jangka panjang yang memicu proliferasi sel hepar yang tidak terkontrol yang menurut literatur sering mengenai lobus kanan. Hipotesis ini dikemukakan dengan penjelasan bahwa stimulasi terhadap ekspresi reseptor seks steroid pada sel hepar dapat melalui paparan seks steroid eksogen maupun endogen.

Walaupun belum ada penelitian yang melaporkan pengaruh hiperandrogen dan hiperestrogen endogen terhadap kejadian adenoma hepar. Sebaliknya berbagai literatur

telah banyak membuktikan peran estrogen eksogen (pil KB oral) dan hiperandrogen eksogen (terapi noretisterone) jangka panjang terhadap kejadian *hepatic adenoma*. Belum ada penelitian maupun literatur yang melaporkan adanya adenoma hepar yang menghasilkan seks steroid (androgen atau estrogen). Tumor penghasil androgen banyak dilaporkan berasal dari ovarium dan adrenal⁴. Sedangkan *ectopic ACTH secreting tumour* sering ditemukan pada carcinoma bronkus. Peningkatan DHEAS yang sangat tinggi pada pasien ini (> 1000 µg/ml) sangat spesifik menunjukkan adanya hiperaktifitas pada adrenal. Hampir keseluruhan DHEAS pada wanita dihasilkan oleh kelenjer adrenal.

Kadar testosterone dan DHEAS yang sangat tinggi menurut Waggoner W, dkk tahun 1999 dapat dijadikan indikator adanya *androgen secreting neoplas* yang biasanya sering berlokasi pada ovarium atau adrenal⁴. Tapi hasil pemeriksaan CT-SCAN abdomen + kontras dan USG pelvis dan USG Thorak tidak menemukan adanya tumor di adrenal, ovarium maupun tumor lain didaerah thorak atau bronkus yang menghasilkan ACTH. Pemeriksaan MRI juga tidak menemukan adanya tumor atau adenoma hipofise yang menghasilkan ACTH. Tidak ditemukannya tumor dihipofise, adrenal, ovarium ataupun daerah lain, menimbulkan pertanyaan yaitu darimana asal produksi androgen (testosterone dan DHEAS) yang sangat tinggi pada pasien ini.

Penelitian Eric S Surrey, dkk yang dipublikasikan tahun 1988 menggunakan pemeriksaan kateterisasi vena retrograde selektif untuk menentukan lokasi tumor secara akurat¹⁷. Namun pemeriksaan dengan metode ini sangat sulit dilakukan. Pemeriksaan CT-Scan + kontras abdomen pada pasien ini tidak berhasil menemukan massa pada adrenal dan juga ovarium. Sehingga diperlukan pemeriksaan yang lebih akurat untuk mencari sumber hiperandrogen pada pasien ini. Sampai saat ini penyebab primer hiperandrogen dan hirsutisme pada pasien ini belum diketahui.

Penatalaksanaanya berdasarkan konfrensi bersama dengan subbagian endokrinologi penyakit dalam adalah simptomatis dan estetis yaitu dengan memberikan anti androgen

(spironolakton), antihipertensi dan diet rendah garam, dan direncanakan terapi laser kulit untuk mengeradikasi pertumbuhan rambut terminalnya. Shefali,dkk tahun 2014 merekomendasikan tindakan reseksi pada *hepatic adenoma* dengan ukuran > 5cm. Pada pasien ini ukuran adenomanya sekitar 8x10 cm, sehingga perlu dipertimbangkan tindakan pembedahan. Walaupun dikatakan transformasi kearah keganasan cuma sekitar 5 % tetapi resiko perdarahan cukup tinggi yaitu sekitar 25%¹². Disamping itu diperlukan penanganan psikologis pada pasien ini untuk meminimalisir dampak psikologis yang ditimbulkan.

KESIMPULAN

Penyebab primer hiperandrogen pada pasien ini belum dapat dijelaskan. *Hepatic Adenoma* pada pasien ini diduga kuat akibat stimulasi terus menerus estrogen dan androgen kadar tinggi dalam jangka waktu yang lama sehingga memicu proliferasi sel hepar yang tidak terkontrol. Penanganan pasien ini dilakukan secara konservatif yaitu dengan memberikan antiandrogen dan perencanaan terapi laser kulit untuk hirsutismenya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sachdeva S. Hirsutisme : Evaluation and Treatment. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(1): 3-7.
2. Bumbuliene Z. Evaluation and Treatment of Adolescent Girls With Hirsutism. *Ginek. Pol*, 2009; 80(5): 374-8.
3. Toscanov. Hiperandrogenisme in the Adolescent Female. *Steroid*, 1998; 63(5-6): 308-13.
4. Waggoner W. Total Testosterone and DHEAS as Prediction of Androgen Secreting Neoplasm: A Population Study. *Gynecological Endocrinology*, 1999; 13: 394-400.
5. Azziz R, Bradley E. 3 β HSD Defisiensi in Hyperandrogenism. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 1993; 168: 889-895.
6. Fritz MA, Speroff L. Hirsutism. Dalam *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
7. Teh WW. Hepatic Adenoma: Analysis of Sex Steroid Receptor Status and the Wnt Signaling Pathway. *Mod. Pathol*, 2002; 15(3): 189-196.
8. Shortell CK, Schwart ST. Hepatic Adenoma and Fokal Nodular Hyperplasia. *Surg. Gynecol Obst*, 1991; 173(5): 426-31.
9. Hugh A, Edmondson. Liver Cell Adenoma Associated with Use of Oral Contraceptive. *N. Engl. J. Med*, 1976; 470-472.
10. Bradford A, Whitner DO. Hepatocellular Adenoma. Diakses dari Medscape, 2013
11. Mailetede BW. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma: Epidemiology and Pathology. *Karger*, 2010; 27: 24-31.
12. Agrawal S. Management of Hepatocellular Adenoma : Recent Advances. *Clinical GastroEnterology and Hepatology*, 2014.
13. Crosnier H, Thibaud E. Norethisterone-induced Hepatic Adenoma Can Cause Life-Threatening Bleeding in Girls With Inherited Plateled Disorders. *Fertility and Sterility*, 2010; 6: 2329-2332.
14. Kinch R, Lough J. Focal Nodular Hyperplasia of the Liver and Oral Contraceptive. *Am J Obstet Gynecol*, 1978; 132(7): 717-27.
15. Eagon PK, Elm MS. Androgen Receptor in Human Liver: Characterization and Quantitation in Normal and Disease Liver. *Hepatology*, 1994; 19(1): 92-100.
16. Cohen C, Lawson D, De Rose PB. Sex and Androgenic Steroid Receptor Expression in Hepatic Adenomas. *Hum Pathol*, 1998; 29(12): 1428-32.
17. Surrey ES, Ziegler D. Preoperative localization of Androgen Secreting Tumors: Clinical, Endocrinology, and Radiologic Evaluation of Ten Patient. *AJOG*, 1988; 158(6): 1313-1322.

MANAJEMEN PERDARAHAN PASCA PERSALINAN DENGAN KOMPLIKASI DIC

Post Partum Haemorrhage Management with DIC as Complication

Bayu Pramudyo Ariwibowo, Yusrawati
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Perdarahan merupakan masalah penting dalam bidang obstetri. Walaupun angka kematian maternal telah menurun secara drastis dengan adanya pemeriksaan dan perawatan kehamilan dan persalinan di rumah sakit dan adanya fasilitas transfusi darah, namun kematian ibu akibat perdarahan masih tetap merupakan faktor utama dalam kematian maternal. Perdarahan hebat adalah penyebab yang paling utama dari kematian ibu di seluruh dunia. Di berbagai negara, paling sedikit seperempat dari seluruh kematian ibu disebabkan oleh perdarahan dengan proporsi yang bervariasi antara kurang dari 10% sampai hampir 60%. Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia saat ini angka kematian ibu di Indonesia diperkirakan adalah 334 per 100.000 kelahiran hidup dan 43% diantaranya disebabkan oleh perdarahan pasca persalinan (Hemoragia Post Partum /HPP).

Kata Kunci: perdarahan pasca persalinan, komplikasi, DIC

Abstract

Bleeding is an important issue in the field of obstetrics. Although the maternal mortality rate has decreased dramatically with the inspection and maintenance of pregnancy and childbirth in the hospital and their blood transfusion facilities, but maternal deaths from hemorrhage remains a major factor in maternal mortality. Bleeding is the most important cause of maternal mortality worldwide. In many countries, at least one-quarter of all maternal deaths are caused by bleeding in the proportion that varies between less than 10% to almost 60%. According to the Indonesian Ministry of Health is currently maternal mortality rate in Indonesia is estimated is 334 per 100,000 live births and 43% of them are caused by postpartum hemorrhage (Hemoragia Post Partum / HPP).

Keywords: *post partum haemorrhage, complication, DIC*

Koresponden: Bayu Pramudyo Ariwibowo, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Perdarahan merupakan masalah penting dalam bidang obstetri. Walaupun angka kematian maternal telah menurun secara drastis dengan adanya pemeriksaan dan perawatan kehamilan dan persalinan di rumah sakit dan adanya fasilitas transfusi darah, namun kematian ibu akibat perdarahan masih tetap merupakan faktor utama dalam kematian maternal. Perdarahan hebat adalah penyebab yang paling utama dari kematian ibu di seluruh dunia. Di berbagai negara, paling sedikit seperempat dari seluruh kematian ibu disebabkan oleh perdarahan dengan proporsi yang bervariasi antara kurang dari 10% sampai hampir 60%. Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia saat ini angka kematian ibu di Indonesia diperkirakan adalah 334 per 100.000 kelahiran hidup dan 43% diantaranya disebabkan oleh perdarahan pasca persalinan (Hemoragia Post Partum /HPP).¹

Kematian maternal menurut WHO didefinisikan sebagai kematian wanita sewaktu hamil, melahirkan atau dalam 42 hari setelah melahirkan, tidak tergantung pada lama dan lokasi kehamilan, dapat disebabkan oleh apapun yang berhubungan dengan kehamilan dan penanganannya, tetapi tidak secara kebetulan atau oleh penyebab tambahan lainnya. Merupakan tolak ukur untuk menilai kualitas pelayanan obstetrik di suatu daerah. (WHO,2005) Digolongkan dalam kematian obstetrik langsung (*direct obstetric death*) dan kematian obstetrik tidak langsung (*indirect obstetric death*). Sebagian besar kematian maternal (94%) merupakan kematian obstetrik langsung sebagai komplikasi kehamilan, persalinan dan nifas, yang umumnya disebabkan oleh perdarahan, infeksi dan preeklampsia - eklampsia.²

Definisi

Perdarahan pascapersalinan adalah kehilangan darah lebih dari 500 ml melalui jalan lahir yang terjadi selama atau setelah persalinan kala III pada persalinan pervaginam, atau lebih dari 1000 ml pada persalinan dengan seksio sesaria. Perkiraan kehilangan darah biasanya tidak sebanyak yang sebenarnya, kadang-kadang hanya setengah dari yang sebenarnya. Darah tersebut tercampur dengan cairan amnion atau dengan urin. Darah

juga tersebar pada spons, handuk, dan kain, di dalam ember dan di lantai. Volume darah yang hilang juga bervariasi akibatnya sesuai dengan kadar hemoglobin ibu. Pembagian perdarahan pasca persalinan :^{3,4}

1. Perdarahan pasca persalinan primer (*early postpartum hemorrhage*).

Terjadi dalam 24 jam setelah anak lahir. Penyebab utama perdarahan pasca persalinan primer adalah atonia uteri, retensio plasenta, sisa plasenta, dan robekan jalan lahir. Terbanyak terjadi dalam 2 jam pertama.

2. Perdarahan pasca persalinan sekunder (*late postpartum hemorrhage*).

Terjadi setelah 24 jam anak lahir sampai 6 minggu. Penyebab utama Perdarahan pasca persalinan sekunder adalah robekan jalan lahir dan sisa plasenta atau membran.

Etiologi

Penyebab perdarahan pasca persalinan dibagi atas penyebab dari uterus dan non uterus. Atonia uteri merupakan penyebab utama dari perdarahan uterus, bisa sebagai penyebab tunggal perdarahan atau bersama dengan penyebab lain seperti retensio plasenta. Penyebab lain dari perdarahan uterus adalah laserasi ataupun robekan (ruptur). Perdarahan yang berasal dari penyebab non uterus biasanya terdapat pada saluran kelamin dan stuktur yang berdekatan.⁵

Agar lebih mudah untuk mengingat penyebab perdarahan pascapersalinan, dikenal istilah "4T" yaitu *Tone* (Tonus), *Tissue* (Jaringan), *Trauma*, dan *Thrombin*.⁴

1. *Tone* (Tonus)

Atonia uteri dan kegagalan kontraksi dan retraksi dari otot miometrium bisa menyebabkan perdarahan yang berat dan banyak serta menimbulkan syok hipovolemik. Distensi uterus yang berlebih, baik absolut maupun relatif, merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya atonia. Dapat disebabkan oleh kehamilan multipel, makrosomia, polihidramnion, atau kelainan janin (seperti hidrosefalus); kelainan struktur uterus; kegagalan untuk melahirkan

plasenta atau distensi uterus karena darah baik sebelum maupun setelah lahirnya plasenta.^{3,4}

Lemahnya kontraksi uterus bisa disebabkan karena kelelahan akibat partus lama, atau persalinan yang terlalu cepat, terutama bila distimulasi. Hal ini juga dapat terjadi akibat hambatan kontraksi yang disebabkan obat-obatan seperti obat-obat anestesi halogen, nitrat, obat antiinflamasi nonsteroid, magnesium sulfat, beta-simpatomimetik, dan nifedipin. Penyebab lain termasuk tempat implantasi plasenta yang berada di segmen uterus bagian bawah, toksin bakteri (pada keadaan korioamnionitis, endometriitis, septikemia), hipoksia akibat hipoperfusi atau uterus *cavulair* pada solusio plasenta, dan hipotermi akibat resusitasi yang berlebihan atau eksteriorisasi uterus terlalu lama.^{3,4}

2. Tissue (Jaringan)

Kontraksi dan retraksi uterus menyebabkan lepas dan lahirnya plasenta. Pelepasan dan keluarnya plasenta secara sempurna kemudian memungkinkan uterus untuk terus mengalami retraksi sehingga terjadi sumbatan pada pembuluh darah secara optimal.⁴

Retensi sebagian plasenta lebih sering terjadi bila plasenta tumbuh dengan lobus tambahan. Plasenta lebih sering mengalami retensi pada kehamilan preterm (terutama pada kehamilan < 24 minggu), dan terjadi perdarahan yang signifikan.⁴

Kegagalan lepasnya plasenta secara utuh terjadi pada plasenta akreta. Pada keadaan ini, plasenta telah tertanam melebihi kedalaman yang seharusnya dan melekat secara abnormal. Munculnya perdarahan yang bermakna dari daerah tempat tertanamnya plasenta secara normal (dan sekarang telah lepas) kemungkinan menunjukkan akreta parsial. Akreta komplit adalah dimana seluruh permukaan plasenta tertanam secara abnormal, atau tertanam secara lebih hebat (plasenta inkreta atau perkreta), kemungkinan tidak menimbulkan perdarahan, namun diperlukan usaha yang lebih agresif untuk mengeluarkan plasenta. Keadaan ini harus dipertimbangkan bila plasenta tertanam pada tempat dimana terdapat jaringan parut pada uterus, terutama jika berkaitan dengan plasenta previa.⁴

3. Trauma

Kerusakan jalan lahir bisa terjadi secara spontan atau akibat tindakan manipulasi yang dilakukan pada saat persalinan. persalinan dengan seksio sesarea menimbulkan perdarahan dua kali lebih banyak dibandingkan dengan persalinan pervaginam. Sayatan pada segmen bawah rahim yang berkontraksi lemah dapat sembuh dengan baik namun tergantung jahitan, spasme pembuluh darah, dan faktor pembekuan darah.

Laserasi serviks biasa terjadi pada persalinan dengan forsep, dan serviks harus diperiksa setelah persalinan tersebut. Persalinan dengan tindakan (forsep atau vakum) tidak boleh dilakukan bila serviks belum terbuka lengkap. Laserasi serviks bisa terjadi secara spontan, akibat ibu tidak mampu menahan mengejan sebelum serviks terbuka lengkap. Walaupun jarang, eksplorasi uterus secara manual maupun menggunakan alat bisa menyebabkan kerusakan pada serviks. Dan juga meskipun jarang sekali, serviks diiris dengan sengaja pada arah jam 2 dan atau arah jam 10 untuk membantu persalinan pada kepala janin yang tertahan pada persalinan sungsang (*Duhrssen incision*).

Laserasi dinding vagina seringkali berkaitan dengan persalinan pervaginam dengan tindakan, namun bisa juga terjadi secara spontan, terutama jika terdapat presentasi tangan dan kepala. Laserasi dapat terjadi pada manipulasi dalam menangani distosia bahu. Laserasi seringkali terjadi pada daerah yang berada diatas spina ischiadika. Frekuensi laserasi dinding vagina dan serviks telah menurun dalam beberapa tahun terakhir karena berkurangnya penggunaan forsep midpelvis, dan terutama, prosedur pemutaran midpelvis.⁴

4. Trombin

Pada periode postpartum awal, gangguan sistem koagulasi dan platelet jarang menimbulkan perdarahan hebat, hal ini menegaskan peranan efisiensi kontraksi dan retraksi uterus dalam mencegah perdarahan. Deposisi fibrin pada daerah penanaman plasenta serta bekuan didalam pembuluh darah memegang peranan penting dalam beberapa jam dan beberapa hari setelah persalinan, dan abnormalitas yang terjadi bisa

menyebabkan *late HPP* atau memicu perdarahan akibat sebab lain, yang paling sering adalah trauma.⁴

Abnormalitas bisa telah terjadi sebelumnya atau didapat. Trombositopeni bisa berhubungan dengan penyakit yang telah ada sebelumnya, seperti idiopatik trombositopeni purpura, atau didapat sekunder misalnya pada sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*), solusio plasenta, DIC, atau sepsis. Dapat juga terjadi kelainan fungsi dari platelet. Sebagian besar merupakan penyakit yang telah diderita, walaupun kadang-kadang tidak terdiagnosis sebelumnya.⁴

Abnormalitas sistem pembekuan yang telah ada sebelumnya, seperti hipofibrinogenemia bisa terjadi, namun kelainan yang didapat lebih problematik. DIC berkaitan dengan solusio plasenta, sindrom HELLP, kematian intrauterin, emboli air ketuban, dan sepsis bisa terjadi. Koagulopati akibat pengenceran bisa terjadi setelah perdarahan pascapersalinan hebat dan resusitasi dengan kristaloid dan PRC.

KOAGULASI INTRAVASKULAR DISEMINATA (DIC)

Definisi

Koagulasi intravaskular diseminata (DIC) merupakan kondisi patologis terjadinya aktivasi koagulasi di dalam pembuluh darah secara luas dan terus menerus yang mengakibatkan terbentuknya deposit fibrin dalam pembuluh darah dan mikrovaskular. Proses tersebut menjadikan aliran darah terganggu sehingga terjadi kerusakan pada banyak organ tubuh. Pada saat yang bersamaan, terjadi pemakaian trombosit dan protein dari faktor-faktor pembekuan sehingga terjadi perdarahan.⁵

Patogenesis

Hemostasis adalah usaha tubuh agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah dan agar darah tetap cair serta aliran darah berlangsung secara lancar.^{6,7} Teori yang paling diterima mengenai koagulasi darah dikenal dengan *cascade theory*.²

Mekanisme hemostasis normal terdiri atas 3 fase, yaitu hemostasis primer, hemostasis sekunder dan proses fibrinolisis. Mekanisme hemostasis tersebut berupa : konstriksi pembuluh darah lokal, pembentukan *platelet plug*, pembentukan fibrin dan proses fibrinolisis. Proses vasokonstriksi lokal dan pembentukan *platelet plug* dinamakan hemostasis primer, sedangkan proses koagulasi hingga terbentuknya fibrin stabil dinamakan hemostasis sekunder. Proses fibrinolisis berusaha agar tidak terbentuk trombus berlebihan yang dapat mengganggu aliran darah.^{6,7}

1. Hemostasis Primer

Pada hemostasis primer trombosit memegang peranan yang sangat penting. Trombosit membentuk *platelet plug* pada tempat luka dan juga menghasilkan tromboksan-A2 dan serotonin yang menyebabkan konstriksi pembuluh darah lokal.⁸

a. Konstriksi vaskular

Saat dinding pembuluh darah mengalami kerusakan, otot polos dinding pembuluh darah secara cepat mengalami kontraksi. Proses ini menyebabkan penurunan aliran darah pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan tersebut. Mekanisme kontraksi ini sebagai hasil dari spasme miogenik lokal, faktor autakoid lokal dari jaringan trauma dan platelet, dan adanya refleks saraf. Refleks saraf diinisiasi oleh impuls saraf nyeri ataupun impuls sensoris lainnya yang berasal dari pembuluh darah atau jaringan sekitar yang mengalami trauma. Meskipun demikian, penyebab vasokonstriksi mungkin lebih dikarenakan adanya kontraksi miogenik lokal dari pembuluh darah yang diinisiasi oleh kerusakan langsung pada pembuluh darah. Sedangkan untuk pembuluh darah kapiler, platelet lebih bertanggung jawab terhadap proses vasokonstriksi dengan melepaskan substansi vasokonstriktor tromboksan A2.⁹

Semakin parah kerusakan pada pembuluh darah, maka akan semakin besar pula derajat spasme pembuluh darah. Spasme tersebut dapat berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa jam, memberikan waktu

untuk terjadinya proses pembentukan *platelet plug*, sampai proses koagulasi darah mengambil alih.⁹

b. Pembentukan *platelet plug*

Trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma-megakariosit di sumsum tulang. Tiap megakariosit menghasilkan kurang lebih 4000 trombosit. Jumlah trombosit di darah tepi 150.000 – 400.000 mm³.⁸ Umur trombosit di darah tepi berkisar antara 7 sampai 10 hari, berbentuk cakram, diameternya 1-2 µm, sedangkan volumenya rata-rata 5-8 fl. Dalam keadaan normal, sepertiga dari jumlah trombosit itu ada di limpa. Jumlah trombosit di darah tepi selalu kurang lebih konstan. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kontrol oleh bahan humoral yang disebut trombopoetin. Bila jumlah trombosit menurun, tubuh akan mengeluarkan trombopoetin lebih banyak yang merangsang trombopoiesis. Tempat pembuatan trombopoetin ini masih belum diketahui jelas.

Kerusakan pada dinding pembuluh darah akan menyebabkan penempelan platelet pada permukaan pembuluh darah yang rusak tersebut. Platelet tersebut kemudian akan menarik platelet-platelet lain untuk ikut menempel, sehingga membentuk *platelet plug*. Formasi ini pada awalnya merupakan ikatan yang mudah lepas (*loose plug*), namun cukup efektif untuk mencegah kehilangan darah apabila kerusakan dinding pembuluh darah berukuran kecil. Kemudian, dengan adanya proses hemostasis selanjutnya, terbentuklah anyaman fibrin. Anyaman ini akan mengikat kuat *platelet plug* pada dinding.⁹

2. Hemostasis Sekunder

Proses koagulasi segera terjadi setelah reaksi adhesi dan agregasi trombosit. Pada luka pembuluh darah yang sangat kecil tidak diperlukan hemostasis sekunder. Proses koagulasi ini pada dasarnya dibagi atas 3 jalur:^{6,7}

a. Jalur intrinsik: jalur ini dimulai dengan aktivasi faktor XII sampai terbentuknya faktor X. Pada jalur ini proses koagulasi dimulai pada terjadinya kontak antara faktor

XII dengan jaringan kolagen atau komponen subendotelial yang lain. Selanjutnya faktor XII aktif akan mengubah faktor XI aktif menjadi faktor XI aktif. Kemudian faktor XI aktif akan mengubah faktor IX menjadi faktor IX aktif. Akhirnya faktor IX aktif bersama faktor VIIIc, faktor-3-trombosit (PF3), dan kalsium serum mengubah faktor X menjadi faktor X aktif.

b. Jalur ekstrinsik: jalur ini dimulai dari aktivasi faktor VII sampai terbentuknya faktor X aktif. Jalur ini dimulai dengan tromboplastin jaringan (suatu lipoprotein yang berasal dari sel yang rusak) akan mengubah faktor VII menjadi faktor VII aktif. Faktor VII aktif ini secara langsung dapat mengubah faktor X menjadi faktor X aktif.

c. Jalur bersama (*common pathway*): jalur ini mulai dari aktivasi faktor X sampai terbentuknya fibrin yang stabil. Pada jalur ini faktor X aktif bersama dengan PF3, faktor V dan kalsium serum akan mengubah protrombin menjadi trombin. Selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan fibrin ini diubah oleh faktor XIII menjadi fibrin yang stabil dengan demikian terbentuklah gumpalan darah yang stabil.

d. Proses Fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses pelarutan fibrin secara enzimatik oleh suatu zat yang dinamakan plasmin.¹⁰ Trombin berperan memecah fibrinogen menjadi fibrinopeptida A dan B, serta menghasilkan fibrin monomer yang selanjutnya mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer. Trombin dengan ion kalsium selanjutnya mengaktifkan faktor XIII menjadi XIII aktif yang mengubah fibrin polimer menjadi fibrin *cross-linked*.¹⁰

Plasminogen disintesis oleh sel-sel hati. Salah satu aktivator plasminogen dikeluarkan pula oleh sel-sel endotel yang rusak. Aktivator tersebut mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin merupakan enzim proteolitik yang dapat memecahkan fibrinogen/fibrin menjadi *fibrinogen/fibrin degradation product* (FDP). Plasmin memecahkan fibrinogen menjadi fragmen X dan selanjutnya menjadi fragmen Y dan fragmen D. Fragmen Y

dipecah lagi menjadi fragmen D dan E. Kerja plasmin terhadap fibrin adalah pada fibrin yang mengalami *cross-link* sehingga menghasilkan D-dimer. Plasmin inilah yang menghidrolisis fibrinogen dan fibrin menjadi *fibrin degradation product* (FDP). FDP sendiri mempunyai sifat antikoagulan dan dengan demikian juga dapat menghambat proses koagulasi yang berlebihan. Kelebihan plasmin dapat dinetralisasi oleh antiplasmin yaitu suatu glikoprotein yang tempat sintesisnya masih belum diketahui dengan jelas. Dengan dilarutkannya fibrin ini maka hambatan aliran darah dapat dicegah.¹⁰

Etiologi

Penyebab DIC dapat dibedakan menjadi penyebab akut atau kronik, penyebab sistemik atau local. DIC dapat merupakan suatu hasil dari satu atau lebih kondisi yang terjadi.¹⁰

Gambaran Klinik

Perdarahan merupakan manifestasi klinik yang hampir selalu terjadi. Secara umum ekimosis, petekie, dan perdarahan dari tempat punksi vena yang sebelumnya intak atau sekitar jarum intravena, atau kateter pasien. Perdarahan pada gingiva, epistaksis, perdarahan gastrointestinal, perdarahan paru, dan hematuria dapat terjadi. Jika pasien sedang menjalani operasi terjadi perdarahan pada luka sayatan operasi.⁵

Oklusi trombotis terjadi sebagai akibat mikrotrombi dari fibrin dan trombosit yang menyumbat mikrosirkulasi dari organ. Trombi terbentuk pada sirkulasi atau in situ pada arteriol, kapiler dan venula. Obstruksi sirkulasi mengakibatkan hipoperfusi ke organ dan menimbulkan iskemik, infark, dan nekrosis organ. Prosesnya terjadi menyeluruh sepanjang mikrosirkulasi sehingga semua organ berpotensi untuk terkena.⁵

Disfungsi ginjal pada pasien DIC penyebabnya sering multifaktorial, biasanya dihubungkan dengan komplikasi DIC dan hipovolemia yang mengakibatkan azotemia pre renal. Kejadian gagal ginjal yang terjadi adalah berupa nekrosis tubular akut.⁵

Disfungsi serebral terjadi lebih sering sebagai manifestasi perubahan nonspesifik seperti gangguan kesadaran, kejang, koma, daripada lesi fokal. Lesi patologik mempengaruhi fungsi serebral, termasuk oklusi pembuluh darah besar, perdarahan subarakhnoid, perdarahan korteks multipel, dan batang otak mengikuti oklusi mikrovaskular.⁵

Pada DIC kronis gejala yang muncul ringan. Hal ini terjadi karena mekanisme kompensasi tubuh mampu mengatasi peningkatan pemakaian faktor koagulasi dan trombotis. Pada kondisi ini kelainan laboratorium sudah mulai ditemukan.⁵

Diagnosis

Diagnosis DIC tidak dapat ditegakkan hanya berdasarkan satu tes laboratorium, karena itu biasanya digunakan beberapa hasil pemeriksaan laboratorium yang dilakukan berdasarkan kondisi klinik pasien. Dalam praktik klinik diagnosis DIC dapat ditentukan atas dasar temuan sebagai berikut:¹⁰

1. Adanya penyakit yang mendasari terjadinya DIC.
2. Pemeriksaan trombosit kurang dari 100.000/mm³.
3. Pemanjangan waktu pembekuan (PT, APTT).
4. Adanya hasil degradasi fibrin di dalam plasma (ditandai dengan peningkatan D-dimer).
5. Rendahnya kadar penghambat koagulasi (Antitrombin III)

Tatalaksana

DIC bisa dihindari dengan mengganti cairan yang cukup, meskipun pada anemia yang berat.¹⁰

Fresh frozen plasma (FFP) mengganti hampir semua faktor pembekuan dan mempunyai risiko paling rendah menularkan hepatitis. Satu unit diberikan setelah 4-6 unit whole blood, dilanjutkan 1 unit tiap 2 unit whole blood yang diperlukan. FFP diberikan dengan indikasi perdarahan masif, defisiensi faktor koagulasi tertentu, melawan pemberian

warfarin sebelumnya, defisiensi antitrombin III, imunodefisiensi dan purpura trombositopeni.²

Cryoprecipitates mungkin diperlukan bila fibrinogen sangat rendah (fibrinogen <100 mg/dl). Sepuluh unit *cryopresipitat* biasanya diberikan sesudah pemberian 2-3 unit plasma.²

Heparin dipertimbangkan apabila terdapat disfungsi ginjal berat, gangrene jari-jari. Heparin diberikan pada dosis 5000-10.000 unit per jam intravena, dengan dosis awal 5000 unit.²

KESIMPULAN

Perdarahan pasca persalinan masih merupakan penyebab kematian maternal utama di dunia, namun masih dapat dicegah apabila kita dapat mengenal faktor risiko yang dimiliki secara dini. DIC merupakan akibat kegagalan mekanisme pengaturan dan inhibisi pembentukan trombin serta proses pembekuan darah, sehingga menimbulkan manifestasi klinik berupa trombosis dan perdarahan. Prinsip utama dalam penanganan DIC adalah mengatasi penyakit dasar (*underlying disease*) dari DIC tersebut. DIC bisa dihindari dengan mengganti cairan yang cukup, meskipun pada anemia yang berat

DAFTAR PUSTAKA

1. BAPPENAS. Laporan Pencapaian Tujuan Pembangunan Milenium di Indonesia 2011. Millenium Development Goals (MDGs), 2011; 53.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Blum SL, et al. Obstetrical haemorrhage. Dalam Williams Obstetrics 24th ed. McGraw-Hill's Companies, 2014; 780-829.
3. Cohen WR, Cherry SH, Merkatz IR. Cherry & Merkatz's Complications of Pregnancy 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
4. DeCherney, et al. Critical Care. Dalam Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology, 8th Ed, DeCherney AH, Nathan L, Murphy Goodwin, Laufer N (editor). McGraw Hill Fibrotek, 2006.
5. Hambleton J, Leung LL, Levi M. Coagulation: Consultative Hemostasis. *American Society of hematology*, 2002; 335-339.

6. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic Disorder in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 347-351.
7. Tambunan KL. Patogenesis Trombosis. Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI, 2006; 765-8
8. Miller A, Hanretty K. Coagulation Failure In Pregnancy. Dalam Obstetrics Illustrated Fifth Edition, Churchill Livingstone, 2007; 122-24.
9. Guyton AC, Hall JE. Hemostasis and Blood Coagulation. Dalam Textbook of Medical Physiology 11th edition, Hall JE (editor), 2006; 457 – 468.
10. Sukrisman, L. Koagulasi Intravaskuler Diseminata. Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI, 2006; 777 - 9.

SINDROM ANTIFOSFOLIPID DALAM KEHAMILAN

Antiphospholipid Syndrome (APS) in Pregnancy

Pasca Alfajra, Dovy Djanas
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstrak

Sindrom antibodi antifosfolipid adalah gangguan yang ditandai antibodi multipel yang berbeda yang timbul bersama antibodi antifosfolipid dengan trombosis arteri dan vena. Sindroma antifosfolipid dapat terjadi primer ataupun sekunder. APS primer terjadi pada pasien tanpa bukti klinis terkena penyakit autoimun tetapi mengenai sistem vaskuler seperti trombosis. APS sekunder terjadi berhubungan dengan penyakit autoimun seperti LES. Patofisiologi dalam kehamilan yaitu: membran sinsitiotrofoblas atau sel endotel yang mengandung lemak mungkin mengalami kerusakan langsung oleh pengikatan antibodi ke β 2-glikoprotein 1 atau aneksin V. Hal ini menghambat kerja membran sel untuk melindungi sinsitiotrofoblas dan endotel dan menyebabkan terpajannya membran basal. Trombosit yang rusak akan melekat ke membran basal endotel dan sinsitiotropoblas yang terpajan sehingga menyebabkan terbentuknya trombus., APS mengurangi produksi vasodilator prostaglandin E2 oleh desidua, penurunan aktivasi protein C atau S serta peningkatan ringan aktivasi protrombin. Hasil konsensus Jepang pada Tahun 1998 menyatakan sindroma antifosfolipid dianggap terjadi apabila terdapat paling sedikit 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium. Prinsip penatalaksanaan sindrom ini adalah dengan meningkatkan luaran ibu dan janin dengan mencegah terjadinya preeklampsia, persalinan preterm dan insufisiensi plasenta., menekan atau menurunkan terjadinya trombosis pada ibu

Kata Kunci: Sindrom Antifosfolipid, penyakit autoimun, kehamilan

Abstract

Antiphospholipid antibody syndrome is a disorder characterized by the present of multiple different antibodies along with antiphospholipid antibodies with arterial and venous thrombosis. APS is also known as Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome can be primary or secondary. Primary APS occurs in patients without clinical evidence of autoimmune disease, but the vascular system such as thrombosis. Secondary APS is associated with autoimmune diseases such as LES. Pathophysiology in pregnancy are: Membrane syncytiotrophoblast or endothelial cells that contain fat that may be damaged directly by the binding of the antibody to β 2-glycoprotein 1 or aneksin V. It inhibits the action of the cell membrane to protect the syncytiotrophoblast and endothelium and cause exposure of the basement membrane. The damaged platelets will be attached to the endothelial basement membrane and exposes sinsitiotropoblas causing thrombus formation. APS reduces the production of vasodilator prostaglandin E2 by the decidua. Results of a consensus expressed antiphospholipid syndrome is considered to occur when there is at least one clinical and one laboratory criteria. The principle management of this syndrome is to improve maternal and fetal outcomes by preventing the occurrence of pre-eclampsia, preterm labor and placental insufficient., suppress or reduce the occurrence of thrombosis in mother

Keywords: Antiphospholipid Syndrome, autoimmune disease, pregnancy

Koresponden: Pasca Alfajra, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

PENDAHULUAN

Antibodi antifosfolipid pertamakali ditemukan sebagai suatu antibodi yang terikat pada komplemen dan bereaksi dengan ekstrak jantung sapi, ditemukan pada penderita sipilis tahun 1906. Namun sindroma antifosfolipid (APS) pertama kali dijelaskan oleh Hughes Harris dan Gharavi pada tahun 1986. Sindroma antifosfolipid merupakan kelainan trombofilia yang didapat. Pada sindroma ini ditemukan autoantibodi yang dihasilkan oleh fosfolipid dan protein yang terikat fosfolipid.^{1,2}

Sindroma antifosfolipid dapat mengakibatkan kegagalan kehamilan karena adanya antifosfolipid yang mengakibatkan trombosis. Komplikasi yang bisa terjadi adalah kematian janin dan preeklampsia. Untuk diagnosa APS telah ditetapkan konsensus yaitu adanya trombosis dan morbiditas kehamilan. Kehamilan dengan kematian janin, preeklampsia atau persalinan prematur maka dianjurkan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah uji serologis. Perencanaan kehamilan pada APS sesuai dengan algoritma manajemen tatalaksana APS maka sejak perencanaan kehamilan pasien sudah diberikan terapi obat inisial. Selama kehamilan penting untuk pemeriksaan kehamilan dan penilaian kesejahteraan janin.^{1,2}

Definisi

Fosfolipid merupakan konstituen lipid utama sel dan membrane organel. Beberapa antibodi berlawanan langsung dengan berbagai fosfolipid dan protein yang terikat dengan fosfolipid. Antibodi tersebut merupakan lupus anticoagulant (LAC) dan anticardiolipin antibody (ACAs). Mungkin juga berupa IgG, IgM, dan IgA, tunggal atau kombinasi. Cardiolipin merupakan satu diantara fosfolipid dan ditemukan pada membrane mitokondria dan trombosit.³

Antifosfolipid antibodi dapat asimtomatik dengan atau tanpa lupus, atau dapat berhubungan dengan *Antiphospholipid antibody Syndrome (APS)*. Sindrom ini ditandai dengan trombosis arteri dan vena rekuren, trombositopenia, dan *fetal losses*, khususnya *stillbirth*. Sindrom antibodi antifosfolipid adalah gangguan yang ditandai antibodi multipel yang berbeda yang

timbul bersama antibodi antifosfolipid dengan trombosis arteri dan vena. APS dikenal juga sebagai sindrom Hughes.^{3,4}

Berdasarkan sejarah antibodi antifosfolipid ditemukan pertama kali pada pasien yang mempunyai test sipilis positif tanpa tanda-tanda infeksi, kemudian gangguan pembekuan ditemukan pada 2 pasien dengan SLE pada tahun 1952. Pada tahun 1957, ditemukan hubungan antara abortus berulang dan APS yang dikenal sekarang dengan *Lupus Antikoagulan*. Tahun 1983, Dr. Graham Hughes membuktikan adanya hubungan antara antibodi antifosfolipid dengan trombosis arteri dan vena.⁴

APS dapat berdiri sendiri atau berhubungan dengan lupus atau gangguan autoimun lainnya. Keterlibatan sistem saraf pusat merupakan manifestasi klinik yang paling sering dan meliputi trombosis arteri dan vena, gangguan psikiatri, dan sindrom neurologis nontrombosis. Keterlibatan renovaskuler dapat mengarah ke gagal ginjal, dan sulit dibedakan dengan nefritis lupus (D'Cruz, 2009). APS dapat menyamarkan manifestasi klinis multiple sclerosis. Ahmed dan kawan-kawan (2009) melaporkan wanita yang mengalami perforasi spontan cecal postpartum yang kemungkinan berasal dari *antibody induced infarction*.³

Lima persen wanita sehat yang tidak hamil diskriming dan memiliki antifosfolipid antibody nonspesifik dengan kadar rendah. Lockwood dan kawan-kawan (1989) meneliti 737 wanita hamil normal dan menemukan 0,3% memiliki antikoagulan lupus dan 2,2% nya mengalami peningkatan konsentrasi IgM dan IgG-ACAs.³

Etiologi

Sindroma antifosfolipid dapat terjadi primer ataupun sekunder. APS primer terjadi pada pasien tanpa bukti klinis terkena penyakit autoimun tetapi mengenai sistem vaskuler seperti trombosis. APS sekunder terjadi berhubungan dengan penyakit autoimun seperti LES.¹

Patofisiologi

Banyak pasien dengan lupus memiliki antibodi didalam darahnya yang secara spesifik

ditujukan melawan kardiolipin atau protein pengikat fosfolipid misalnya β 2-glikoprotein 1 (apolipoprotein H). Antibodi antikardiolipin tampaknya berikatan langsung dengan β 2-glikoprotein 1, dan protein-protein ini berfungsi sebagai ko-faktor dalam reaksi antigen-antibodi ini.³

a. Patofisiologi secara umum

Mekanisme yang berperan dalam terjadinya APS adalah:^{2,3}

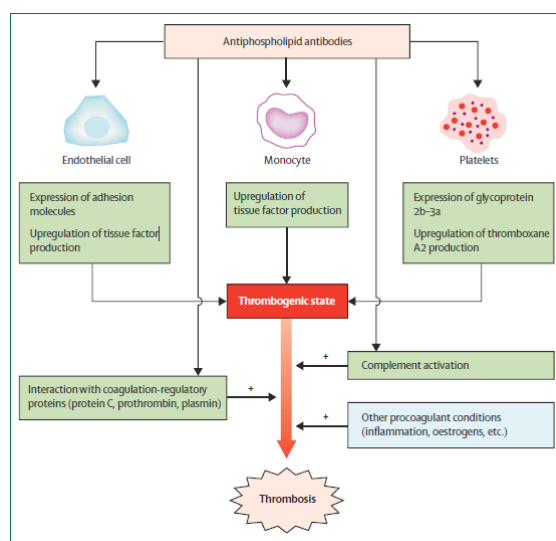
- i. Aktifitas utama β 2-glikoprotein 1 meningkatkan aktivasi dan adhesi trombosit ke endotel. β 2-glikoprotein 1 secara kompetitif menghambat terikatnya faktor pembekuan darah terutama faktor XII dan kompleks protrombin ke permukaan fosfolipid bermuatan negatif dan mencegah aktivasi kaskade koagulasi .
- ii. Adanya aktivasi endotel vaskuler yang akan meningkatkan adhesi monosit dan trombosis.

 β 2-glikoprotein 1 berperan dalam implantasi, karena protein ini berperan dalam implantasi, karena diketahui bahwa protein ini mengikat heparin. Selain itu, sel-sel tropoblastik memiliki tempat pengikat mirip heparin.
- iii. Inhibisi aktivitas protein C, protein S dan faktor-faktor koagulasi lain. Pada penderita dengan antibodi antifosfolipid dapat ditemukan juga antibodi terhadap heparin/heparan sulfat, protrombin, *platelet-activating factor*, *tissue-type plasminogen activator*, protein S, annexin (2, IV dan V), tromboplastin, *oxidized low density lipoprotein*, trombomodulin, kininogen, factor VII, VIIa dan XII.⁵
- iv. Peningkatan ekspresi tissue faktor dan aktivasi prokoagulan pada permukaan monosit
- v. Penurunan aneksin V

b. Patofisiologi dalam kehamilan

Mekanisme yang berperan dalam terjadinya APS adalah: Cunningham, 2010

- i. Membran sinsitiotrofoblas atau sel endotel yang mengandung lemak mungkin mengalami kerusakan langsung oleh pengikatan antibodi ke β 2-glikoprotein 1 atau aneksin V. Hal ini menghambat kerja membran sel untuk melindungi sinsitiotrofoblas dan endotel dan menyebabkan terpajannya membran basal. Trombosit yang rusak akan melekat ke membran basal endotel dan sinsitiotropoblas yang terpajan sehingga menyebabkan terbentuknya trombus.
- ii. APS mengurangi produksi vasodilator prostaglandin E 2 oleh desidua .
- iii. Penurunan aktivasi protein C atau S serta peningkatan ringan aktivasi protrombin.



Diagnosis

Pada suatu pertemuan internasional di Sapporo Jepang pada tahun 1998 telah diputuskan berdasarkan konsensus bahwa definisi sindroma antifosfolipid adalah suatu kelainan dimana ditemukannya gejala trombosis vaskuler dan atau morbiditas obstetric yang disertai adanya antikardiolipin dan atau antikoagulan lupus. Hasil konsensus menyatakan sindroma antifosfolipid dianggap terjadi apabila terdapat paling sedikit 1 kriteria klinik dan 1 kriteria laboratorium.³

1. Kriteria klinis

Trombosis vaskular

- a. 1 atau lebih episode trombosis vena, arterial atau pembuluh darah kecil dan /atau morbiditas kehamilan
- b. Trombosis : dibuktikan dengan pemeriksaan imaging atau histologi
- c. Untuk konfirmasi histologi , trombosis terjadi tanpa inflamasi pada dinding vena.

Morbiditas kehamilan

- a. Morbiditas kehamilan satu atau lebih kematian fetus dengan morfologi normal pada usia > 10 minggu kehamilan, atau
- b. Satu atau lebih kelahiran prematur sebelum usia 34 minggu karena eklamsi, preeklamsi atau insufisiensi plasenta, atau
- c. Tiga atau lebih kematian embrio (< 10 minggu) , tanpa adanya kelainan kromosom ayah dan ibu atau kelainan anatomi ibu atau penyebab hormonal

2. Kriteria laboratorium :

- a. IgG dan/atau IgM anticardiolipin antibodi dengan titer moderat atau tinggi (>40 unit GPL atau MPL atau >99th persentil)
- b. Antibodi β 2- glikoprotein 1 IgG atau IgM isotope dengan titer > 99th persentil
- c. Adanya aktivitas lupus antikoagulan
Adanya aPL pada 2 atau lebih pemeriksaan dengan jarak minimal 12 minggu dan tidak lebih dari 5 tahun sebelum terjadinya manifestasi klinis.

Pemeriksaan laboratorium

Sejumlah indikasi untuk melakukan pemeriksaan laboratorium antara lain adalah¹ :

- Kematian janin berulang
- Kematian janin trimester kedua dan ketiga yang tidak jelas sebabnya
- Preeklampsia berat
- Trombosis vena atau arteri

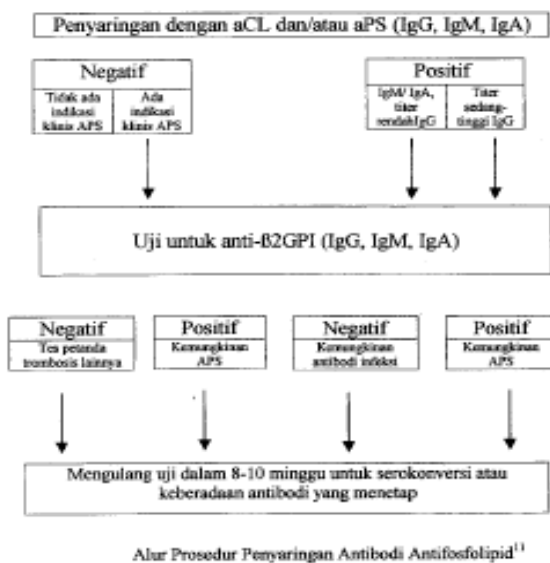
- Hambatan janin yang tidak jelas penyebabnya
- Penyakit jaringan ikat atau autoimun
- Uji serologis untuk sifilis positif palsu
- Pemeriksaan autoantibodi positif

Terdapat beberapa jenis pemeriksaan serologis yang telah ditambahkan untuk deteksi atau membuat diagnosis sindrom antifosfolipid antara lain¹ :

- Uji lupus antikoagulan
- Uji antibodi aCL dan aPS
- Uji dilute Russel viper venom test (dRRTTV)
- Prosedur netralisasi trombosit (*Platelet neutralization procedure*)
- aCL atau PS ELISA
- Uji anti β 2GPI.

IgG aCL yang high positif dan atau uji lupus antikoagulan yang positif akan menegaskan diagnosis sindrome antifosfolipid pada pasien dengan manifestasi klinik. IgM aCL saja kemungkinan tidak dapat digunakan untuk menunjang diagnosis sindroma antifosfolipid.¹

aCL ELISA yang merupakan uji umum untuk diagnosis APS, melibatkan serum bovine dalam sistem pengujiannya sebagai sumber dari kofaktor (β 2-GPI). Uji dapat mendeteksi dengan baik infeksius maupun kofaktor dependen atau antibodi autoimun. ELISA untuk antibodi aCL dan aPS dapat digunakan untuk skrining antibodi antifosfolipid dalam rentang yang luas. Hasil negatif disertai gejala klinis trombosis akan membutuhkan uji tambahan dengan pemeriksaan yang lebih spesifik seperti anti-cofaktor ELISA. Antibodi terhadap kofaktor β 2-GPI lebih spesifik untuk trombosis daripada aCL atau aPS. Apabila hasil anti β 2-GPI ELISA negatif, maka direkomendasikan uji penanda resiko trombosis lain. Namun bila hasilnya positif berarti telah menunjukkan kondisi sindroma antifosfolipid.¹



KEHAMILAN DENGAN APS

Penatalaksanaan yang ideal untuk APS adalah⁵:

1. Meningkatkan luaran ibu dan janin dengan mencegah terjadinya preeklampsia, persalinan preterm dan insufisiensi plasenta.
2. Menekan atau menurunkan terjadinya trombotis pada ibu

Pemeriksaan lengkap antibodi antifosfolipid, termasuk pemeriksaan anticardiolipin lupus antikoagulan, harus dilakukan sebelum perencanaan kehamilan. Kunjungan antenatal, setidaknya setiap 2-4 minggu sekali pada trimester kedua kehamilan dan setiap 1-2 minggu sesudahnya⁵.

Tujuan dari perawatan prenatal pada kedua dan ketiga trimester adalah observasi ketat pada ibu, termasuk pengawasan terjadinya hipertensi, proteinuria dan fitur lain dari preeklampsia.⁵ Penilaian kesejahteraan janin juga sangat penting. USG dilakukan untuk menilai pertumbuhan janin dan volume air ketuban dan penilaian fetal surveilan. Penilaian fetal surveilans harus dimulai pada usia kehamilan 32 minggu, atau sebelumnya jika diduga terjadi insufisiensi plasenta, dan harus terus dilakukan setidaknya setiap minggu sampai melahirkan. Penilaian Doppler dapat digunakan untuk menilai risiko pre-eklampsia, insufisiensi plasenta atau pertumbuhan janin terhambat, dan dilakukan setelah minggu ke-20 kehamilan.

Wanita dengan lupus eritematosus sistemik harus melakukan kontrol kehamilan yang teratur setiap 2-4 minggu sekali.⁵

Aspirin dan heparin dosis rendah adalah terapi pilihan untuk sindrom antifosfolipid pada kehamilan. Pemberian heparin biasanya dimulai pada trimester awal terlebih dulu setelah adanya embrio hidup ditunjukkan oleh ultrasonografi. Kebanyakan peneliti merekomendasikan pemberian aspirin karena dapat bermanfaat pada tahap awal implantasi.⁵

Tabel 1. Terapi APS⁵

Table -- Subcutaneous Heparin Regimens Used in the Treatment of Antiphospholipid Syndrome During Pregnancy

| Prophylactic Regimens | |
|--|--|
| Recurrent Preembryonic and Embryonic Loss; No History of Thrombotic Events | |
| Standard heparin | 1. 5,000-7,500 U every 12 hours in the first trimester, 5,000-10,000 U every 12 hours in the second and third trimester |
| Low-molecular-weight heparin | 1. Enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5,000 U once daily, OR 2. Enoxaparin 30 mg every 12 hours or dalteparin 5,000 U every 12 hours |
| Prior Fetal Death or Early Delivery Because of Severe Preeclampsia or Severe Placental Insufficiency; No History of Thrombotic Events | |
| Standard heparin | 1. 7,500-10,000 U every 12 hours in the first trimester, 10,000 U every 12 hours in the second and third trimesters |
| Low-molecular-weight heparin | 1. Enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5,000 U once daily, OR 2. Enoxaparin 30 mg every 12 hours or dalteparin 5,000 U every 12 hours |
| Anticoagulation Regimens—Recommended in Women with A History of Thrombotic Events | |
| Standard heparin | 1. 7,500 U every 8-12 hours adjusted to maintain the mid-interval heparin levels in the therapeutic range |
| Low-molecular-weight heparin | 1. Weight-adjusted (e.g., enoxaparin 1 mg/kg every 12 hours or dalteparin 200 U/kg every 12 hours) |

Meskipun diobati, komplikasi potensial pada wanita hamil dengan APS antara lain kematian janin, preeklampsia, insufisiensi plasenta, trombotis maternal (stroke), dan komplikasi akibat terapi. Pada wanita dengan SLE, komplikasi yang potensial adalah eksaserbasi lupus. Risiko yang berhubungan dengan kehamilan sangat bervariasi dan tergantung dari populasi mana diagnosis APS ditegakkan. Wanita yang didiagnosis rekuren preembrionik atau embrionik loss, yang kelihatannya sehat, tidak berisiko terhadap trombotis maternal, fetal death, insufisiensi plasenta.⁶

Mengingat berbagai komplikasi APS dalam kehamilan, perawatan obstetrik yang tepat dengan prenatal visit yang teratur, minimal setiap 2 minggu sekali sebelum midgestasi dan setiap minggu setelahnya harus dilakukan. Manfaatnya adalah untuk observasi ketat trombotis maternal, hipertensi, dan preeklamsi, evaluasi periodik terhadap pasien dan USG untuk menilai pertumbuhan janin dan

indeks cairan amnion serta fetal surveillance. Fetal surveillance harus sudah dimulai pada kehamilan 32 minggu, atau sebelumnya apabila situasi klinis meragukan untuk terjadinya insufisiensi plasenta dan dilanjutkan minimal tiap minggu hingga persalinan. Konsultasi reumatologis rutin dilakukan tiap 2-4 minggu selama kehamilan, terutama pada wanita dengan SLE.⁶

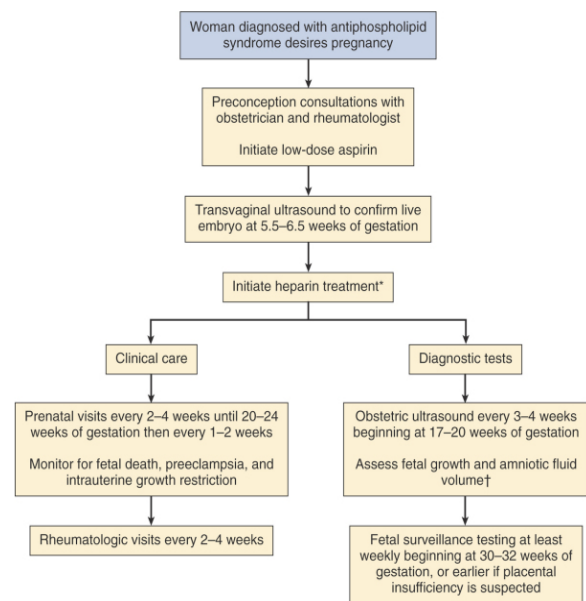
Pengobatan ideal APS dalam kehamilan adalah dengan meningkatkan luaran ibu dan janin dengan mencegah pregnancy loss, preeklamsia, insufisiensi plasenta; mengurangi risiko trombosis maternal selama kehamilan. Pemberian heparin untuk ibu hamil diketahui sebagai terapi pilihan saat ini. Biasanya dimulai awal trimester pertama setelah USG menunjukkan adanya embrio yang hidup.⁶

Dosis heparin yang diperlukan dan aman untuk terapi yang efektif masih diperdebatkan. Pada satu trial 100 wanita, dimana 2/3 nya mengalami preembrionik dan embrionik pregnancy loss rekuren, dan tidak satupun dengan riwayat penyakit tromboemboli, dosis heparin sebesar 5000 U 2 kali sehari berhubungan dengan 71 % live birth rate. Studi lain, wanita dengan APS dan riwayat preembrionik dan embrionik pregnancy loss, tanpa riwayat tromboemboli, dengan pemberian heparin dua kali sehari dan disesuaikan agar memelihara activated partial thromboplastin time midinterval 1,5 kali kontrol berhubungan dengan 80% live birth rate. Pada banyak kasus serial dan trial, dosis rendah aspirin sekali sehari termasuk kedalam regimen terapi.⁶

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 (Mascola dan Repke, 1997).⁷

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 multiple. Pemberian antikoagulan dihentikan secara

bertahap untuk mencegah risiko tromboemboli dalam tiga bulan pertama post partum.⁷



Gambar 3. Algoritma penanganan APS dalam kehamilan⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Stefanus. Hubungan Sindroma Antifosfolipid dan Gangguan Kehamilan. Majalah Kedokteran. Volume 8. 2009
2. Amaylia. Sindroma Antifosfolitik: Pendekatan Diagnostik dan Terapi. Subbagian Hematologi Onkologi Klinik. Bandung. 2009.
3. Cunningham FG, et al. Connective tissue Disorders. Dalam: Williams Obstetrics. 23st ed. McGraw Hill Companies. New York. 2010.
4. Aimee J. Antiphospholipid antibody syndrome. Diakses dari: <http://www.med.uuic.edu/hematology/PtAPS.htm>. 2002
5. Branch et al. Antiphospholipid Syndrome. Gabbe Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. Churchill Livingstone. Philadelphia. 2007.
6. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Collagen Vascular Diseases. Dalam Obstetrics Normal and Problem Pregnancies 5th Edition. Philadelphia : Mosby Elsevier. 2007.
7. Witjaksono J. Management of anti-phospholipid syndrome in pregnancy. Dalam : Symposium thrombosis in pregnancy. Jakarta. 2001.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH MAJALAH OBGIN EMAS

PEDOMAN UMUM

Naskah yang diserahkan kepada redaksi Obgin Emas hendaknya mengikuti ketentuan-ketentuan sebagai berikut :

1. Naskah diketik pada lembar kertas A4, spasi 1 dengan margin 3 cm sekelilingnya. Setiap naskah ditulis dengan huruf Times New Roman dengan ukuran huruf 11 dan tidak melebihi 10 halaman. Naskah ditampilkan dengan page layout 2 columns kecuali pada bagian judul dan abstrak.
2. Judul menggambarkan isi pokok tulisan secara ringkas dan jelas, ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Sebaiknya tidak lebih dari 20 katadan tidak mengandung singkatan yang tidak lazim dan dilengkapi ringkasan judul yang tidak lebih dari 40 karakter.
3. Nama-nama penulis, disertai informasi tentang identitas penulis, meliputi instansi tempat penulis bekerja.
4. Naskah harus terstruktur sebagai berikut : Judul, Abstrak, Pendahuluan, Metode Penelitian, Hasil, Diskusi, Kesimpulan dan Daftar Pustaka.
5. Abstrak (abstract) ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, tidak lebih dari 250 kata dan merupakan intisari seluruh tulisan. Abstrak terstruktur terdiri dari : Latar belakang, Tujuan, Metode, Hasil (untuk laporan penelitian) atau Laporan kasus (untuk studi kasus) atau Telaah pustaka (untuk tinjauan pustaka) dan Kesimpulan. Di bawah abstrak disertakan 3-8 kata kunci (keywords) yang menggambarkan naskah anda.
6. Kutipan dalam naskah ditandai dengan mencantumkan nomor yang ditulis superskrip sesudah tanda baca. Setiap pustaka yang dikutip diberi nomor urut sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan kutipan dalam naskah:

Defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi pada ibu hamil (50%) adalah defisiensi zat besi.^{1,2} Kehamilan merupakan keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan.³

7. Ucapan terima kasih dapat ditujukan pada semua pihak yang membantu bila memang ada, misalnya penyandang dana penelitian, dan harus diterangkan sejelas mungkin. Diletakkan pada akhir naskah, sebelum daftar pustaka.
8. Daftar pustaka, disusun menurut sistem Vancouver (sistim nomor). Nomor setiap pustaka yang dirujuk dalam naskah disusun berurutan sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan daftar pustaka :

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):2847-7.
2. Murray PR, RosenthalKS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St.Louis: Mosby; 2002.
3. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. BPS Indonesia. Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-hari Penduduk Indonesia. Hasil Sensus Penduduk 2010. Badan Pusat Statistik (BPS) Jakarta: BPS Catalogue: 2102032; 2010b
5. The World Bank. Out-of-pocket health expenditure (% of private expenditure on health): The World Bank; 2013b [cited 2013 26 March]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.OOPC.ZS>.

PEDOMAN PENULISAN NASKAH HASIL PENELITIAN

Naskah hasil penelitian disusun sistematis dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Judul
Aturan penulisan judul sesuai dengan pedoman umum diatas.
2. Nama penulis dan identitas penulis
Sesuai dengan pedoman umum
3. Abstrak (abstract)
Sesuai dengan pedoman umum. Terstruktur berisi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan kesimpulan.
4. Pendahuluan
Kalimat awal pada pendahuluan harus menarik sehingga timbul motivasi untuk membaca seluruh artikel setelah membaca pendahuluan. Pendahuluan memuat 4 hal penting yaitu masalah, skala masalah, kronologis masalah, dan konsep solusi. Pendahuluan harus didukung oleh rujukan yang kuat, namun tidak perlu ditulis uraian yang terlalu rinci. Pendahuluan tidak boleh lebih dari 350 kata.
5. Bahan dan Metode
Dijelaskan dalam bentuk esai bukan numerik. Berisi penjelasan tentang desain penelitian, tempat dan waktu penelitian, sumber data; primer atau sekunder, populasi, sampel, cara pemilihan sampel, kriteria pemilihan (inklusi dan eksklusi), teknik pengukuran (pemeriksaan), rencana analisis yang dipergunakan (uji hipotesis, batas kemaknaan, interval kepercayaan)
6. Hasil
 - Teknik penulisan :
Hasil merupakan bagian penting pada laporan penelitian, disajikan dalam bentuk narasi dan harus ditampilkan secara jelas dan berurutan. Narasi berupa informasi yang disarikan dari data bukan menarasikan data. Dalam hasil tidak perlu diberikan ulasan atau komentar. Tabel, grafik maupun gambar dapat ditampilkan dengan tujuan memperjelas dan mempermudah tampilan data.
 - Bagian deskriptif
Laporan hasil penelitian selalu didahului dengan penyajian deskriptif tentang subjek penelitian. Pada umumnya tabel, grafik atau gambar yang pertama muncul dalam hasil penelitian berisi deskripsi pasien serta berbagai variabel antara lain jenis kelamin, umur, serta karakteristik lain yang relevan.
 - Bagian analitik
Pada bagian analitik hasil dikemukakan dengan urutan yang logis. Analisis yang bersifat lebih umum dikemukakan terlebih dahulu disusul dengan analisis yang lebih rinci.

- Tabel
 - Dalam penggunaan tabel perlu dipertimbangkan beberapa hal. Diupayakan memecah tabel yang rumit atau panjang menjadi dua tabel atau lebih
 - Umumnya garis horizontal sepanjang halaman yang diperbolehkan hanya tiga yaitu dua pada bagian atas (judul kolom) dan satu pada penutup tabel.
 - Garis vertikal sebaiknya tidak dipakai.
 - Hasil yang telah dijelaskan dengan tabel atau ilustrasi tidak perlu dijelaskan panjang lebar dalam teks.
 - Angka desimal ditandai dengan koma untuk bahasa Indonesia dan titik untuk bahasa Inggris.
 - Tabel, ilustrasi atau foto diberi nomor dan diacu berurutan dengan teks.
 - Judul tabel, ilustrasi atau foto ditulis dengan singkat dan jelas, keterangan diletakkan pada catatan kaki, tidak boleh pada judul.

7. Diskusi / Pembahasan

- Pada bagian ini dikemukakan atau dianalisis makna penemuan penelitian yang telah dinyatakan dalam hasil dan dihubungkan dengan pernyataan penelitian. Hal ini biasanya dilakukan dengan membandingkan penemuan tersebut dengan penemuan sebelumnya sampai pustaka mutakhir. Tiap pernyataan harus dijelaskan dan didukung oleh pustaka yang memadai.
- Pada diskusi sebaiknya disebutkan secara jelas jawaban pertanyaan penelitian. Diskusi difokuskan pada implikasi temuan penelitian, misalkan implikasi praktis pada program pelayanan, revisi teori yang sudah ada atau kebutuhan untuk riset selanjutnya.
- Keterbatasan penelitian baik dalam hal desain maupun saat pelaksanaannya sebaiknya tetap perlu disampaikan dalam diskusi.
- Pada diskusi penulis hendaknya secara wajar menunjukkan makna dan implikasi hasil penelitiannya.
- Diskusi tidak boleh lebih dari 1000 kata.

8. Kesimpulan

Kesimpulan hendaknya dapat menjawab pertanyaan atau permasalahan penelitian, validitasnya dapat dipertanggungjawabkan, dinyatakan dengan kalimat yang sederhana dan jelas, buakan merupakan pernyataan ulang dari hasil uji statistik. Bila ada saran dicantumkan secara implisit pada bagian ini.

PEDOMAN PENULISAN REVIEW ARTIKEL

- Naskah tinjauan pustaka disusun menurut sistematika sebagai berikut : judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, telaah pustaka, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.

PEDOMAN PENULISAN LAPORAN KASUS

- Naskah laporan kasus disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, tata laksana kasus sebaiknya disertai dengan foto, pembahasan, kesimpulan dan daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.