

Laporan Kasus

Tatalaksana Kehamilan G5P1A3 Gravida 10–11 Minggu dengan Riwayat Keguguran Berulang

Rena Nurita, Ruswana Anwar

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/

RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi: Rena Nurita, Email: renanurita@gmail.com

Abstrak

Keguguran berulang merupakan kejadian keguguran paling tidak sebanyak dua kali atau lebih berturut-turut pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu dan/atau berat janin kurang dari 500 gram. Kejadian keguguran tiga kali atau lebih terjadi pada 1% pasangan. Analisis penyebab dan faktor risiko pada tiap pasien bersifat individu dan perlu dipelajari agar dapat dilakukan penatalaksanaan yang sesuai. Penatalaksanaan yang diberikan perlu memerhatikan kondisi sebelum kehamilan berikutnya dan mempertahankan kehamilan berikutnya yang terjadi. Kami membahas mengenai G5P1A3 gravida 10–11 minggu dengan riwayat keguguran berulang. Pada skrining faktor risiko dan analisis penyebab keguguran berulang pada pasien ini disebabkan oleh hiperagregasi trombosit, yang belum dapat ditentukan apakah diturunkan atau didapat. Diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk menegakkan diagnosis tersebut. Terapi kombinasi aspirin dan heparin merupakan terapi yang tepat untuk pasien ini.

Kata kunci: aspirin, heparin, hiperagregasi trombosit, keguguran berulang, trombofilia

Management of G5P1A3 10–11 Weeks of Pregnancy with History of Recurrent Miscarriage

Abstract

Recurrent miscarriage is the occurrence of miscarriage at least two or more consecutive times at gestational age less than 20 weeks and/or fetal weight less than 500 grams. Three or more miscarriages occur in 1% couples. The analysis of causes and risk factors for each patient is individualized, so that appropriate management can be carried out. Management is focused on condition before pregnancy and maintenance of the following pregnancy. We discuss about G5P1A3 10-11 weeks of pregnancy with history of recurrent miscarriages. Platelet hyperaggregation, which cannot be determined whether it is inherited or acquired suspected as the etiology of recurrent miscarriage in this patient. Further examination is needed to determine the diagnosis. Combination of aspirin and heparin is the appropriate management for this patient.

Key words: aspirin, heparin, platelet hyperaggregation, recurrent miscarriage, thrombophilia

Pendahuluan

Keguguran atau abortus adalah suatu keadaan terhentinya kehamilan yang terjadi sebelum usia kehamilan 20 minggu atau saat berat janin kurang dari 500 gram.^{1,2} Keguguran berulang berdasarkan *Royal College of Obstetricians and Gynecologist* (RCOG) adalah keguguran tiga kali atau lebih secara berurutan, yang terjadi mulai sejak konsepsi sampai usia kehamilan 24 minggu.

Di Indonesia, Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (HIFERI-POGI) dalam Panduan Tata Laksana Keguguran Berulang menyatakan keguguran berulang adalah keguguran dua kali atau lebih berturut-turut pada usia kehamilan <20 minggu dan/atau berat janin <500 gram.³ Kejadian keguguran berulang ≥ 2 kali terjadi <5% dan keguguran berulang ≥ 3 kali terjadi hanya pada 1% pasangan. Risiko keguguran berulang ini dapat meningkat seiring dengan riwayat keguguran berulang sebelumnya.^{1,2} Meski keguguran dapat dikatakan sebuah seleksi untuk uji kualitas, namun kemampuan untuk mendiagnosis dan menatalaksana keguguran berulang menjadi sebuah hal yang penting. Kejadian yang terjadi pada setiap pasien dapat dipengaruhi oleh faktor risiko yang berbeda. Keberhasilan dalam penatalaksanaan keguguran berulang selanjutnya diikuti oleh usaha untuk mempertahankan kehamilan berikutnya. Pada pembahasan kasus ini akan dibahas sebuah kasus keguguran berulang dan mengetahui bagaimana cara melakukan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat pada pasien

ini, serta mengetahui apa saja yang harus dilakukan pada kehamilan berikutnya.

Laporan Kasus

Pada kasus ini, Ny.S, 35 tahun datang ke Poliklinik Endokrinologi Reproduksi Rumah Sakit Umum Pusat dr.Hasan Sadikin (RSHS) pada bulan Desember 2019 dengan keluhan utama tiga kali keguguran pada kehamilan sebelumnya. Pasien memiliki riwayat paritas satu dan abortus tiga kali berturut-turut. Pada kehamilan pertama, pasien melahirkan secara spontan di rumah sakit, dengan anak pertama sehat dan saat ini berusia 15 tahun. Pasien kemudian menggunakan alat kontrasepsi suntik setiap tiga bulan mulai dari tahun 2005 sampai dengan 2013, dilanjutkan dengan pil tahun 2013–2015. Pada bulan Januari, Mei, dan Oktober 2019 pasien mengalami kehamilan kedua hingga keempat, dengan semua kehamilan tersebut mengalami abortus di usia kehamilan 4–5 minggu, dan ketiganya dilakukan kuretase. Di rumah sakit perujuk, pasien selanjutnya disarankan untuk melakukan pemeriksaan deteksi infeksi *toxoplasmosis*, *rubella*, *cytomegalovirus*, dan *herpes simplex virus* (TORCH) (Tabel 1)

Dari anamnesis diperoleh informasi bahwa pasien tidak memiliki riwayat merokok dan minum alkohol. Riwayat penyakit kronis seperti diabetes melitus, asma, penyakit jantung disangkal. Riwayat jantung berdebar, tangan gemetar, dan benjolan di leher disangkal.

Riwayat tumbuhnya bulu halus pada ekstremitas dan bagian atas bibir disangkal. Pasien tidak sedang mengonsumsi obat

Tabel 1 Hasil pemeriksaan TORCH Pasien di Rumah Sakit Perujuk

Pemeriksaan	IgG	IgM
Anti Toxoplasma	Positif Titer : 56	-
Anti Rubella	Negatif	Negatif TV : 0,09
Anti CMV	Positif Titer : 41	Negatif TV : 0,05
Anti HSV	-	Negatif

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Tes Agregasi Trombosit dan Imunoserologi

Agregasi Trombosit	Hasil (%)	Nilai Normal
Konsentrasi ADP 10uM	89,7	34,04-66,48
Konsentrasi ADP 5uM	87,3	28,84-52,68
Konsentrasi ADP 2,5uM	39,9	8,8-36,6
Konsentrasi ADP 1uM	13,8	0.0-20,44
Simpulan : Hasil agregasi trombosit menunjukkan kecenderungan hiperagregasi		
Imunoserologi		
Anti-beta-2 glikoprotein-I IgM	0,7 (Non reaktif)	

tertentu. Dari hasil pemeriksaan diperoleh tanda vital dalam batas normal, indeks massa tubuh (IMT) 22 kg/m², tidak ditemukan tanda hipertiroid, tidak ditemukan tanda hiperandrogenism, dan pemeriksaan obstetri dalam batas normal. Dilakukan pemeriksaan penunjang tes agregasi trombosit dan anti-beta-2 glikoprotein-I IgM.

Dari hasil pemeriksaan tersebut, pasien didiagnosis P1A3 dengan riwayat abortus berulang; hiperagregasi trombosit. Pasien selanjutnya diberikan terapi aspirin 1x80 mg, asam folat 1x1000mg, dan dianjurkan untuk kontrol kembali bila pasien mengalami kehamilan.

Pada kedatangan kedua, 21 Juli 2020, pasien datang kembali ke RSHS dengan keluhan terlambat haid 1 bulan dengan hari pertama haid terakhir (HPHT) 9 Juni 2020. Pasien telah melakukan tes kehamilan dengan hasil positif. Dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, dengan hasil ultrasonografi transvaginal tampak kantong kehamilan (+) intrauterine sesuai kehamilan 6 minggu. Dari hasil pemeriksaan tersebut pasien didiagnosis dengan G5P1A3 gravida 6–7 minggu, hiperagregasi trombosit, dengan riwayat abortus berulang. Terapi sebelumnya dilanjutkan dengan menambahkan *micronized* progesterone 1x200mcg dan disarankan kontrol kembali dalam 2 minggu.

Pada 4 Agustus 2020, pasien datang kembali dan dilakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal yang menunjukkan kantong kehamilan berukuran 3,02 cm

sesuai usia kehamilan 7 minggu 2 hari, *crown rump length* (CRL) berukuran 0,73 cm sesuai usia kehamilan 6 minggu, dengan detak jantung janin terdeteksi. Pasien didiagnosis dengan G5P1A3 gravida 8–9 minggu, hiperagregasi trombosit, dengan riwayat abortus berulang.

Pada 18 Agustus 2020, pasien datang untuk pemeriksaan kehamilan dan didapatkan hasil ultrasonografi transvaginal janin tunggal hidup intrauterine dengan CRL berukuran 2,08 cm sesuai usia kehamilan 8–9 minggu, dengan detak jantung janin 189 bpm. Pasien didiagnosis dengan G5P1A3 gravida 9–10 minggu; hiperagregasi trombosit; riwayat abortus berulang.

Pada 1 September 2020 pasien dilakukan ultrasonografi transabdominal dengan hasil janin tunggal hidup intrauterine, dengan CRL berukuran 3,86 cm sesuai usia kehamilan 10 minggu 6 hari, hiperagregasi trombosit, dengan riwayat abortus berulang. Terapi yang diberikan masih sama, yakni aspirin 1x80mg, asam folat 1x1000mg, dan *micronized* progesterone 1x200mcg.

Pembahasan

Keguguran berulang berdasarkan Panduan Tatalaksana Keguguran Berulang HIFERI-POGI didefinisikan sebagai kejadian keguguran ≥ 2 kali berturut-turut pada usia kehamilan <20 minggu dan atau berat janin <500 gram. Untuk dapat mengetahui penyebab keguguran pada pasien dilakukan

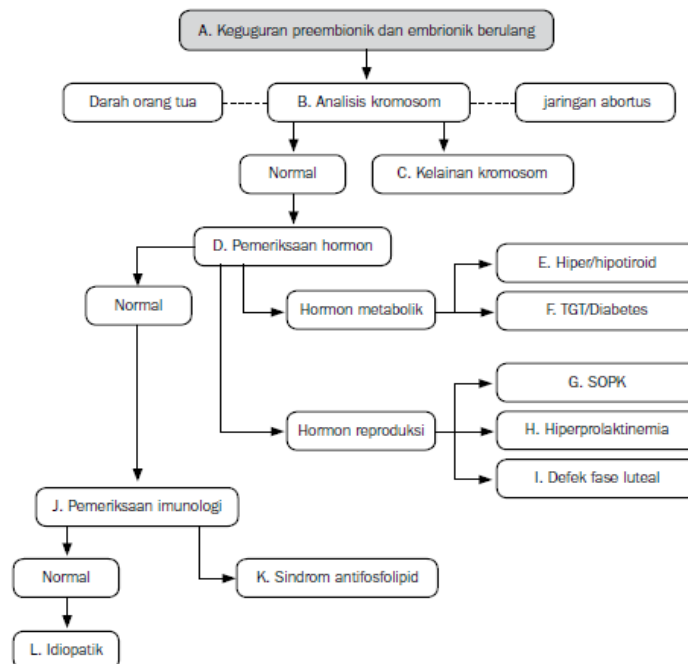
analisis faktor risiko, analisis mengenai keguguran yang telah terjadi sebelumnya, dan beberapa pemeriksaan untuk dapat menegakkan diagnosis.²⁻⁴

Faktor risiko yang berkaitan dengan keguguran berulang di antaranya adalah usia, kelainan uterus, riwayat keguguran sebelumnya, stress, pekerjaan atau paparan lingkungan, endometritis kronis, merokok, obesitas, kafein, dan alkohol.^{2,4,5} Berdasarkan usianya, risiko keguguran pada usia kurang dari 30 tahun (7–5%), 30–34 tahun (8–21%), 35–39 tahun (17–28%), dan lebih dari 40 tahun (34–52%), semakin meningkat seiring bertambahnya usia.^{1,5} Pada kasus ini, pasien yang berusia 35 tahun, risiko keguguran berulang meningkat sebesar 17–28%.

Faktor risiko lain seperti stres, pekerjaan, endometritis kronis, merokok, obesitas, kafein dan alkohol tidak terdapat pada kasus ini. Faktor risiko lainnya yang dimiliki pasien adalah pasien telah memiliki riwayat satu kelahiran hidup dengan riwayat tiga kali keguguran berturut-turut, maka pada pasien berisiko 32% mengalami keguguran pada

kehamilan saat ini.¹

Pada kasus ini, pasien telah mengalami keguguran tiga kali dengan usia kehamilan 4–5 minggu. Sebelum mengalami keguguran berulang, pasien pernah mengalami satu kali kehamilan >20 minggu. Dari hal tersebut, pasien dapat dikategorikan dalam keguguran berulang sekunder dengan jenis keguguran preembrionik. Keguguran berulang sekunder adalah keguguran berulang yang sebelumnya terdapat kehamilan yang berlangsung >20 minggu. Prognosis pada keguguran sekunder lebih baik dibandingkan primer dan tersier. Keguguran preembrionik adalah keguguran yang terjadi pada usia kehamilan kurang dari 6 minggu.³ Berdasarkan usia kehamilannya, dapat dianalisis kemungkinan penyebab kejadian keguguran berulang dan dilakukan pemeriksaan yang sesuai.³ Secara umum, penyebab keguguran berulang dapat disebabkan oleh kelainan kromosom, kelainan anatomi uterus, kelainan imunologi dan disfungsi endometrium.² Pada kasus ini analisis penyebab terjadinya keguguran berulang dipertimbangkan karena kelainan



Gambar 1 Analisis Keguguran Preembrionik dan Embrionik Berulang³

kromosom, hormonal, dan imunologi.

Dugaan penyebab pertama adalah kelainan kromosom. Berdasarkan beberapa studi, dinyatakan bahwa 50% dari kejadian keguguran pada trimester pertama disebabkan oleh kelainan kromosom.^{1,6} Meski demikian, diperkirakan hanya 4,7% kejadian keguguran berulang yang disebabkan oleh kelainan kromosom, sehingga pemeriksaan lanjutan untuk kelainan kromosom dengan analisis genetik pada jaringan kehamilan dan parental, seperti *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) atau *Array based Comparative Genomic Hybridization* (Array-CGH) tidak direkomendasikan dilakukan secara rutin.³

Pada pasien ini tidak dapat dilakukan pemeriksaan analisis genetik jaringan kehamilan karena saat pasien berkunjung ke RSHS bukan dalam keadaan abortus. Pada rumah sakit tempat pasien melakukan kuretase, jaringan kehamilan tidak pernah dilakukan analisis genetik. Analisis parental pada pasien juga tidak dilakukan, dengan pertimbangan tidak adanya riwayat genetik.

Pada anak sebelumnya yang lahir hidup, tidak ditemukan adanya kelainan kongenital, dan berdasarkan anamnesis, tidak ada riwayat kelainan kongenital baik pada keluarga pasien ataupun keluarga suami pasien.

Dugaan penyebab kedua adalah kelainan hormonal, yang berkaitan dengan hormon metabolik dan reproduksi. Hormon metabolik yang dapat terlibat adalah kondisi hiper atau hipotiroid dan resistensi insulin atau diabetes.^{7,8} Berdasarkan rekomendasi dari RCOG dinyatakan bahwa pada pasien dengan tanpa gejala, pemeriksaan rutin kelenjar tiroid dan toleransi glukosa (kadar gula darah dan insulin puasa dan 2 jam postprandial) bersifat tidak informatif. Pemeriksaan fungsi kelenjar tiroid terutama dipertimbangkan pada pasien yang memiliki keluhan dan tinggal di lokasi endemik kelainan tiroid. Selanjutnya, kondisi diabetes diketahui berdasarkan pemeriksaan glukosa puasa dan dua jam postprandial.

Penilaian resistensi insulin dilakukan

dengan pemeriksaan rasio kadar gula darah puasa dan insulin puasa, apabila $<10,1$ menunjukkan adanya resistensi insulin.³ Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid dan resistensi insulin, dengan pertimbangan tidak memiliki riwayat dan gejala hiper atau hipotiroid dan tidak memiliki riwayat diabetes.

Selain hormon metabolik, analisis penyebab keguguran berulang selanjutnya adalah hormon reproduksi. Beberapa hormon reproduksi berperan sebagai modulator imun, yaitu hormon steroid (estrogen, progesteron, dan testosteron) dan hormon protein (prolaktin). Estrogen dan progesteron meningkat selama kehamilan.

Progesteron berperan dalam supresi imun dengan menghambat proliferasi *CD8+ T cell*, menghambat sekresi sitokin yang diproduksi oleh sel tersebut, dan meningkatkan respon Th2, yang dominan pada kehamilan yang normal.^{9,10} Gangguan dari hormon reproduksi di antaranya berkaitan dengan keadaan sindroma ovarium polikistik, hiperprolaktinemia, dan defek fase luteal. Pemeriksaan hormon progesteron, *Luteinizing Hormone (LH)*, dan prolaktin berkaitan dengan proses folikulogenesis dan penebalan endometrium. Kriteria Rotterdam menyatakan untuk kelainan sindrom ovarium polikistik dengan adanya 2 dari 3 hal berikut, siklus anovulasi, gejala dan tanda hiperandrogen, atau gambaran ovarium polikistik. Gambaran ultrasonografi yang ditemukan pada ovarium polikistik adalah ovarium dengan ≥ 12 folikel dengan diameter 2–9 mm, dan/atau peningkatan volume ovarium $>10\text{mL}$.¹¹

Defek fase luteal ditandai dengan kadar serum progesteron yang rendah pada fase midluteal ($<5\text{ng/ml}$ pada hari ke 18–21) atau hasil pemeriksaan biopsi endometrium menunjukkan ketidaksesuaian (kurang atau lebih dari 2 hari).³ Pada pasien ini tidak ditemukan gambaran sindrom ovarium polikistik pada hasil pemeriksaan

ultrasonografi. Pemeriksaan hormon tidak dilakukan dengan pertimbangan tidak adanya gejala klinis, dengan siklus menstruasi ibu yang teratur dan telah terjadi kehamilan sebelumnya sehingga kemungkinan karena gangguan hormon cenderung lebih rendah.

Dugaan penyebab ketiga adalah kelainan imunologi. Reaksi imunologi yang terjadi pada keguguran berulang dapat berupa reaksi otoimun dan aloimun. Reaksi otoimun apabila sistem imun maternal menyerang jaringan dan organnya sendiri, sedangkan reaksi aloimun apabila sistem imun maternal menganggap janin sebagai benda asing dalam tubuh ibu.¹ Pemeriksaan imunologi awal yang dapat dilakukan adalah menilai kondisi trombofilia yang merupakan keadaan gangguan koagulasi darah dengan peningkatan risiko trombotik. Patologi trombotik disebabkan oleh ketidakseimbangan antara faktor pembekuan, protein antikoagulan dan mekanisme fibrinolitik.^{1,3,4} Trombofilia dapat diturunkan atau didapat, seperti sindrom antibodi antifosfolipid. Keduanya menyebabkan trombotik vaskuler dan komplikasi kehamilan seperti keguguran berulang dan kelahiran prematur.¹² Sindrom antibodi antifosfolipid adalah suatu kumpulan gejala berupa trombotik atau komplikasi dalam kehamilan, yang disebabkan antibodi yang bereaksi dengan fosfolipid. Kriteria komplikasi kehamilannya adalah ≥ 3 kali kejadian keguguran secara berturut-turut pada usia kehamilan kurang dari 10 minggu, ≥ 1 kali kematian janin yang tidak terjabarkan dengan morfologi yang normal pada usia kehamilan lebih dari 10 minggu, ≥ 1 kali persalinan prematur dengan morfologi yang normal pada usia kehamilan < 34 minggu akibat preeklamsi berat/ eklamsi atau terdapat tanda insufisiensi plasenta (gambaran kardiogram yang abnormal/ *non reassuring*, adanya gelombang abnormal uteroplasenta pada pemeriksaan *doppler*, oligohidramnion, atau berat badan

lahir rendah. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan serum antibodi anticardiolipin (ACA), antibeta 2 glikoprotein I, atau antikogulan lupus (LA).^{3,4} Pada trombofilia yang diturunkan, sebagai diagnosis banding kelainan imunologi yang terjadi, dapat terjadi *activated protein C resistance (APCR)*, defisiensi *protein S* atau *protein C*, mutasi *prothrombin*, defisiensi *antithrombin III (AT III)*, dan *hyperhomocysteinemia*. Hal ini juga akan mengakibatkan keadaan hiperkoagulasi yang mengganggu aliran uteroplasenta, dan berakibat pada kondisi patologi janin yang disebutkan sebelumnya.^{1, 5} Keadaan hiperkoagulasi ini dapat dilihat dari hasil pemeriksaan penunjang dengan pemendekan nilai PT dan aPTT, peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer, serta peningkatan aktivitas agregasi trombosit (hiperagregasi).³

Pada pasien ini, untuk menilai keadaan trombofilia, sebagai salah satu manifestasi kelainan imunologi, dilakukan pemeriksaan keadaan agregasi trombosit. Hasil pemeriksaannya menunjukkan kecenderungan hiperagregasi. Selanjutnya pemeriksaan dilanjutkan dengan anti beta 2 glikoprotein I IgM untuk dapat menilai keadaan sindrom antifosfolipid, dengan hasil pemeriksaan non reaktif. Dapat disimpulkan penyebab keguguran berulang pada pasien ini adalah hiperagregasi trombosit, akan tetapi masih belum dapat dijelaskan apakah keadaan ini karena trombofilia yang diturunkan atau yang didapat, yang berhubungan dengan sindrom anti fosfolipid.

Pemeriksaan lanjutan yang dapat dilakukan adalah faktor V Leiden, gen *prothrombin*, *protein C*, dan *protein S*. Pemeriksaan skrining trombofilia herediter ini tidak direkomendasikan kecuali dengan tujuan penelitian atau pada wanita yang memiliki faktor risiko tambahan untuk trombofilia.⁴ Pemeriksaan lainnya terkait sindrom antifosfolipid sebaiknya dilakukan untuk dapat menegakkan diagnosis, seperti

antibodi anticardiolipin (ACA). Pemeriksaan antibodi anti beta 2 glikoprotein I IgM dilakukan terlebih dahulu berdasarkan studi yang menyatakan apabila didapatkan nilai titer yang tinggi, cukup untuk mendiagnosis sindrom anti fosfolipid pada pasien.¹

Pemeriksaan lainnya yang dilakukan adalah agregasi trombosit untuk menilai manifestasi klinis trombotik pada kelainan imunologi. Hal ini bernilai untuk dapat melakukan penatalaksanaan pada pasien.

Hal lain yang dapat diambil sebagai pelajaran pada pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien ini yaitu pemeriksaan TORCH pada rumah sakit perujuk. Pada kondisi di lapangan, masih sering ditemukan pemeriksaan TORCH dilakukan saat menemukan keadaan keguguran berulang. Berdasarkan panduan RCOG, pemeriksaan rutin TORCH pada kasus keguguran berulang tidak direkomendasikan.⁸ Pada studi sebelumnya, dinyatakan bahwa *toxoplasma gondii*, *rubella*, *herpes simplex virus (HSV)*, *measles*, *cytomegalovirus* pada awalnya diduga berperan dalam keguguran berulang, namun, setelah dipelajari peran dari agen infeksi ini masih kurang jelas, dengan insidensi sekitar 0,5%-5%.^{1,8}

Infeksi yang berhubungan dengan kejadian keguguran adalah bakterial vaginosis, yang dapat meningkatkan risiko keguguran lima kali lebih tinggi.¹ Berdasarkan hal tersebut, pemeriksaan TORCH bukanlah salah satu pemeriksaan yang direkomendasikan untuk mengetahui penyebab keguguran berulang pada pasien ini.

Pada pasien dengan penyebab keguguran berulang karena dugaan hiperkoagulabilitas yang ditemukan saat prakonsepsi akan menentukan apakah akan diberikan terapi antikoagulan pada prakonsepsi atau pascakonsepsi. Pada wanita dengan sindrom antifosfolipid dan riwayat keguguran berulang sebanyak tiga kali atau lebih, pemberian aspirin dosis rendah (75–100 mg/hari) dianjurkan dimulai

sebelum konsepsi, dengan pemberian dosis profilaksis heparin.^{4,5}

Terapi kombinasi heparin dan aspirin menunjukkan peningkatan yang signifikan pada angka kelahiran hidup dibandingkan dengan pemberian aspirin saja.^{4,13} Pemberian aspirin dosis rendah dapat juga mulai diberikan segera setelah pasien hamil. Selanjutnya setelah detak jantung janin dapat dinilai, pemberian heparin dapat diberikan. Terdapat dua jenis heparin, *unfractionated heparin (UFH)* dan *low molecular weight heparin (LMWH)*. Pemberian *UFH* dengan dosis 2x5000 iu per hari secara subkutan, sedangkan *LMWH* seperti enoxaparin dengan dosis 40mg per hari subkutan. Pemberian heparin memerlukan evaluasi trombosit setiap minggu pada dua minggu pertama pemberian dan selanjutnya setiap empat minggu, berkaitan dengan *heparin induced thrombocytopenia (HIT)*. Target dari pemberian heparin adalah untuk mempertahankan *activated partial thromboplastin time (aPTT)* paling tidak 1,5 kali kontrol. Pemberian suplemen kalsium dengan dosis 2x600 mg per hari sebaiknya juga diberikan untuk mencegah terjadinya osteopenia. Berkaitan dengan persalinan pada ibu, penggunaan aspirin harus dihentikan paling tidak tiga minggu sebelum persalinan.

Pemberian *LMWH* harus dihentikan setidaknya 5 hari sebelum persalinan, sedangkan *UFH* dihentikan pada satu hari sebelum persalinan.³ Berdasarkan studi literatur yang dilakukan Hamulyak, dkk.¹³ pemberian kombinasi aspirin dan heparin dibandingkan pemberian aspirin saja (RR 0,48, CI 95%) lebih baik dalam menurunkan risiko terjadinya keguguran berulang. Pada saat telah ditemukan adanya kehamilan, diperlukan observasi secara berkelanjutan pada pasien dengan riwayat keguguran berulang.

Pemeriksaan ultrasonografi transvaginal dapat memiliki nilai prognostik. Risiko keguguran secara progresif menurun seiring dengan pertambahan usia kehamilan. Risiko

keguguran sebesar 12% ketika kantong gestasi telah terlihat, risiko sebesar 8% saat telah terlihat adanya *yolk sac*, dan risiko sebesar 1–7% saat dapat terukur *crown-lump length*. Salah satu indikator prognosis yang baik adalah ditemukannya detak jantung janin pada usia kehamilan 6,5 minggu, karena biasanya kegagalan kehamilan terjadi sebelum usia kehamilan tersebut. Pada wanita dengan riwayat keguguran berulang, risiko terjadinya keguguran setelah detak jantung janin ditemukan 3–5 kali lebih tinggi (15–25%) .¹

Pada pasien ini, setelah diketahui adanya kehamilan diberikan terapi aspirin, asam folat, dan *micronized progesterone*. Pemberian *micronized progesterone* dapat diberikan apabila terdapat masalah kelainan hormon reproduksi yang disebabkan oleh defek fase luteal atau siklus anovulasi. Pemberian terapi ini diberikan sebagai *luteal support*.^{14, 15} Pada kasus ini, karena penyebab keguguran berulang kemungkinan adalah keadaan hiperagregasi trombosit, maka pemberian *micronized progesterone* pada kasus ini kurang tepat diberikan.

Pertimbangan pemberian ini diberikan karena sifat *progesterone* yang dapat mendukung keberlangsungan kehamilan dengan meningkatkan respon Th2, sehingga dapat meningkatkan sitokin anti inflamasi, seperti IL-3, IL-6, dan IL-10.^{9, 10} Pemberian terapi aspilet sudah sesuai dengan yang direkomendasikan, yakni diberikan sebelum konsepsi pada keadaan hiperagregasi trombosit. Pemberian asam folat dapat diberikan sebagai pencegahan *neural tube defect*, berkaitan dengan pencegahan keguguran bila disebabkan kelainan genetik.

Simpulan keguguran yang terjadi pada pasien ini merupakan keguguran berulang sekunder preembrionik yang disebabkan hiperagregasi trombosit. Pemeriksaan lanjutan seperti antibodi anticardiolipin (ACA) IgG IgM, protein C dan protein S diperlukan untuk menentukan apakah

hiperagregasi trombosit disebabkan oleh trombofilia yang diturunkan atau didapat, seperti sindrom antifosfolipid. Pada pasien ini, pemberian heparin perlu dipertimbangkan sebagai terapi antikoagulan tambahan.

Daftar Pustaka

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9 ed. Philadelphia Wolters Kluwer; 2020.
2. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent Pregnancy Loss. Nature Reviews Disease Primers. 2020;6(1):98.
3. Baziad A, Sumapraja K, Santoso B. Panduan Tata Laksana Keguguran Berulang Jakarta: HIFERI - POGI 2011.
4. Hendarto H, Santodo B, Harzif AK. Konsensus Keguguran Berulang Jakarta: HIFERI - POGI 2018.
5. Morita K, Ono Y, Takeshita T, Sugi T, Fujii T, Yamada H, et al. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2019;45(10):1997-2006.
6. Halvorson LM. First Trimester Abortion In: Hoffman B. L., Schorge J. O., Bradshaw K. D., Halvorson L. M., Schaffer J. I., Corton M. M., editors. Williams Gynecology. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 2016. p. 137-60.
7. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of Subclinical Hypothyroidism in Women with Recurrent Early Pregnancy Loss. Fertility and sterility. 2013;100(5):1326-31.e1.
8. Regan L, Backos M, Rai R. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriage. RCOG: London, UK. 2011.
9. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-Related Immune

- Modulation of Pregnancy and Labor. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10(198).
10. Hannah W, Stovall DW, Schust DJ. Immunology and Reproduction In: Strauss J. F., Barbieri R. L., Garguilo A. R., editors. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology E-Book: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2019. p. 287-307.
 11. Balen AH. Polycystic Ovary Syndrome (Pcos). *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017;19(2):119-29.
 12. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or Heparin for Women with Unexplained Recurrent Miscarriage with or without Inherited Thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(7).
 13. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or Heparin or Both for Improving Pregnancy Outcomes in Women with Persistent Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Pregnancy Loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5).
 14. Kratz B, Rasheed A, Holden JP. Luteal Phase Support for Documented Failure of Placental Steroidogenesis: A Case Report. *Case Reports in Women's Health*. 2017;14:1-3.
 15. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for Preventing Miscarriage in Women with Recurrent Miscarriage of Unclear Etiology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(11).