

Recurrent Pregnancy Loss

Rodiani¹ dan Bella Yanita²

¹Bagian Ilmu Kebidanan dan Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Salah satu komplikasi dari kehamilan adalah abortus atau kematian janin. Kejadian abortus sebanyak tiga kali atau lebih secara berturut-turut dapat didefinisikan sebagai *recurrent miscarriage (RM)*. Kematian janin yang terjadi pada usia gestasi lebih dari 20 minggu disebut sebagai *recurrent pregnancy loss (RPL)*. Dua terminologi ini seringkali dianggap sama. Insidensi RM atau RPL diperkirakan mencapai 4,5% dari total kehamilan di seluruh dunia. Etiologi RPL yang paling banyak ditemukan antara lain kelainan anatomi, genetik, hormonal, infeksi dan psikologis. Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk menegakkan diagnosis *recurrent pregnancy loss*, meliputi pemeriksaan radiologis (ultrasonografi, histerosalpingografi) dan pemeriksaan laboratorium (pemeriksaan hormonal, kariotipe genetik, kultur, biopsi). Anjuran terapi yang diberikan dapat disesuaikan dengan etiologi yang ditemukan. Pada kasus RPL akibat infeksi maka diberikan antimikroba sesuai bakteri yang ditemukan dalam kultur. Pada kelainan anatomi maka dapat dilakukan tindakan pembedahan. Pada sindrom antifosfolipid dapat diberikan kombinasi aspirin dosis rendah dan heparin berat molekul rendah. Kelainan hormonal dapat diterapi sesuai dengan jenis hormon yang mengalami gangguan. Selain itu, dukungan psikologis merupakan hal yang sangat penting dan harus diberikan pada pasien dan pasangan. Prognosis relatif *recurrent pregnancy loss* dapat dibagi menjadi tiga (baik, sedang, buruk) dan disesuaikan dengan kriteria klinis.

Kata Kunci: abortus berulang, obesitas, *recurrent pregnancy loss*, sindrom antifosfolipid.

Recurrent Pregnancy Loss

Abstract

One of the complications of pregnancy is abortion or fetal death. The incidence of three or more consecutive miscarriage can be defined as recurrent miscarriage (RM). If pregnancy loss occurs in gestational age more than 20 weeks it is defined as recurrent pregnancy loss (RPL). These two terminologies are often used as one. The incidence of RPL reaches 4.5% from total pregnancy worldwide. The most common RPL etiologies include anatomy anomaly, genetic, hormonal disorder, infectious and psychological. Investigations are performed to confirm the diagnosis of recurrent pregnancy loss, including radiological examination (ultrasonography, hysterosalpingography) and laboratory tests (hormonal, genetic karyotype, culture, biopsy). Therapeutic recommendations may be adapted to the appropriate etiologies. Antimicrobial are given when RPL occurs due to infection according to microorganisms found in culture. In anatomic abnormalities we can perform surgery. In the antiphospholipid syndrome we can give combination of low-dose aspirin and low molecular weight heparin. Hormonal abnormalities can be treated according to the type of specific hormone. In addition, psychological support is very important and should be given to patients and couples. The relative prognosis of recurrent pregnancy loss can be divided into three (good, moderate, bad) and adjusted for clinical criteria.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, obesity, recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss.

Korespondensi: Bella Yanita, S.Ked., alamat Perumahan Bumi Puspa Kencana III Blok P no 11 Pramuka, Rajabasa, Bandar Lampung 35144, HP 082185362600, email bella_yanita56@gmail.com

Pendahuluan

Abortus masih menjadi komplikasi yang paling sering terjadi pada usia kehamilan muda. Abortus adalah kehamilan yang gagal berkembang sehingga menyebabkan kematian dan ekspulsi embrio atau fetus (berat kurang dari 500 gram, usia kehamilan kurang dari 20 minggu). *Recurrent miscarriage (RM)* didefinisikan sebagai tiga kali atau lebih abortus berturut-turut, sedangkan *recurrent pregnancy loss (RPL)* didefinisikan sebagai tiga kali atau lebih kehilangan kehamilan (usia kehamilan hingga 28 minggu) secara berturut-turut. Karena *pregnancy loss* setelah 20 minggu

jarang terjadi maka kedua istilah tersebut seringkali menyatakan populasi yang sama sehingga dapat digabungkan.^{1,2}

RPL dapat digolongkan menjadi primer (tiga abortus berturut-turut dengan pasangan yang sama tanpa lahir hidup sebelumnya) dan sekunder (terdapat satu atau lebih lahir hidup sebelum abortus berulang secara berurutan).³ Kasus RPL dilaporkan terjadi pada 4,5% pasangan di seluruh dunia. Namun, belum ada laporan data jumlah kasus RPL di Indonesia. Meskipun jarang, namun kasus ini dapat menyebabkan gangguan psikologis bagi pasangan yang menginginkan anak. Sebanyak

50% kasus tidak dapat dijelaskan penyebabnya, namun sekitar 70-75% pasangan dengan kasus yang tidak diketahui penyebabnya ini dapat memiliki kehamilan hingga lahir hidup dengan bantuan suportif.^{1,3} Dalam tinjauan pustaka ini akan dibahas *recurrent pregnancy loss* secara singkat.

Isi

Definisi *recurrent pregnancy loss* hingga kini masih diperdebatkan antar perhimpunan dokter obstetri. *European Society for Human Reproduction and Embryology* dan *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* mendefinisikan RPL sebagai “*three consecutive pregnancy losses, including nonvisualized ones*”. Sedangkan, *American Society for Reproductive Medicine* mendefinisikan RPL sebagai “*two or more clinical pregnancy losses (documented by ultrasonography or histopathologic examination), but not necessarily consecutive*”.⁴

Etiologi dari *recurrent pregnancy loss* antara lain kelainan pada uterus (defek anatomi, endometritis kronik), sindrom antifosfolipid, trombofilia hereditas (defisiensi protein c dan S, mutasi gen protrombin, defisiensi antitrombin III), kelainan hormonal (hiperprolaktinemia, gangguan fungsi tiroid, *polycystic ovarian syndrome*, defisiensi fase luteal), faktor psikologis, dan faktor genetik.⁴

Faktor lainnya meliputi obesitas, polusi udara, kafein, kebiasaan merokok, dan minum alkohol. Kafein dapat menembus sawar darah otak dan sawar darah plasenta. Namun, fetus tidak memiliki enzim untuk detoksifikasi kafein. Zat ini diduga menghambat *cyclic nucleotide phosphodiesterases* sehingga meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) seluler yang dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan janin. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi kafein >150mg/hari pada awal kehamilan dapat meningkatkan risiko abortus spontan.⁵

Nikotin merupakan komponen adiktif utama rokok dan vasokonstriktor kuat yang mereduksi aliran darah uterus dan plasenta. Komponen toksik rokok yang lain meliputi karbon monoksida, yang mengikat hemoglobin dan mengurangi avabilitas oksigen ke fetus, dan sianida yang mengurangi vitamin B₁₂ yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan janin.⁵

Penyebab autoimun dari RPL meliputi *systemic lupus erythematosus* (SLE), sindrom antifosfolipid, diabetes melitus, penyakit tiroid, *Crohn's disease*, dan *inflammatory bowel diseases*. Semua penyakit ini memiliki antibodi yang berkaitan dengan abortus berulang yang terjadi. Penyebab lainnya adalah infeksi terutama infeksi berat dan akut. Infeksi seperti tuberculosis, listeria, klamidia, sifilis, vaginosis bakterial, mikoplasma, malaria, HIV dan TORCH dilaporkan berkaitan erat dengan RPL, malformasi janin dan kelahiran prematur.^{6,7}

Sindrom antifosfolipid adalah salah satu penyebab RPL penting yang dapat diobati. Kriteria klinis untuk diagnosis sindrom antifosfolipid antara lain:^{8,9}

1. Tiga atau lebih abortus yang tidak dapat dijelaskan secara berurutan sebelum usia gestasi 10 minggu.
2. Satu atau lebih kematian yang tidak dapat dijelaskan dari fetus yang normal secara morfologi pada usia gestasi 10 minggu
3. Satu atau lebih kelahiran prematur dari yang normal secara morfologi pada usia gestasi ≤ 34 minggu, berhubungan dengan preeklampsia atau insufisiensi plasenta.

Pasien dapat didiagnosa mengalami sindrom antifosfolipid apabila minimal satu antibodi antifosfolipid positif dan bertahan hingga 12 minggu. Terapi standar untuk sindrom ini adalah aspirin dosis rendah ditambah heparin.⁹

Evaluasi diagnostik perlu dilakukan secara lengkap untuk mencari etiologi yang menyebabkan *recurrent pregnancy loss*. Pemeriksaan yang dapat dilakukan mencakup anamnesis lengkap, termasuk dokumentasi kehamilan sebelumnya, pemeriksaan apa saja yang pernah dilakukan pada abortus sebelumnya, adakah bukti infeksi atau penyakit akut atau kronik, trauma fisik atau emosional, riwayat kram atau perdarahan pada abortus sebelumnya, riwayat *pregnancy loss* dalam keluarga, dan riwayat bedah ginekologis sebelumnya. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan penunjang yang disesuaikan dengan dugaan etiologi yang mungkin.¹

Tatalaksana *recurrent pregnancy loss* diawali dengan dukungan psikologis bagi pasien dan pasangan. Modifikasi gaya hidup (tidak merokok, minum alkohol, konsumsi obat secara sembarangan) dan mengurangi stres sebaiknya dilakukan. Selain itu, indeks massa tubuh harus dipertahankan pada kondisi ideal.

Pada wanita dengan pekerjaan yang mengalami paparan bahan kimia, disarankan agar wanita yang berencana hamil untuk pindah bagian untuk menghindari paparan.^{10,11}

Selanjutnya, terapi spesifik diberikan sesuai dengan etiologi yang ditemukan. Defek anatomi dapat diterapi dengan pembedahan. Serviks yang inkompeten dapat diterapi dengan *cervical encirclage*. Gangguan hormonal dapat ditatalaksana sesuai dengan jenis hormon yang abnormal. Pada sindrom antifosfolipid, pemberian kombinasi aspirin dosis rendah dan heparin berat molekul rendah (*low molecular weight heparin/LWMH*) dapat menurunkan tingkat abortus hingga 54%. Diduga bahwa selain efek antitrombotik, heparin memiliki efek antiinflamasi untuk

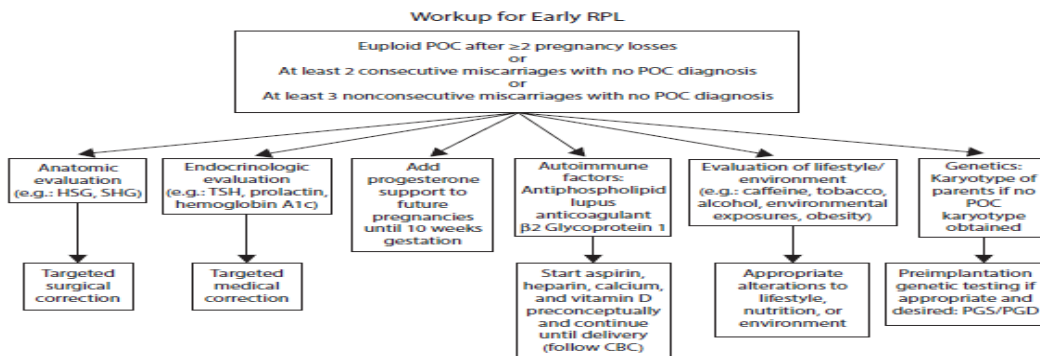
mencegah adhesi sel endotel pada endotelium; heparin dapat mengikat selektin dan integrin dan menghambat aktivasi komplemen. Meskipun begitu, peran terapi kombinasi ini masih kontroversial. Kortikosteroid sebaiknya tidak diberikan pada sindrom antifosfolipid tanpa kelainan jaringan ikat.^{10,12}

Pemberian progesteron dapat dilakukan pada RPL yang diduga terjadi akibat defisiensi fase luteal. Progesteron berperan signifikan dalam menyediakan respon imun yang adekuat pada tahap awal kehamilan melalui modulasi produksi sitokin. Pada kondisi adanya progesteron, limfosit maternal teraktivasi dan sel CD56+ menghasilkan *progesterone-induced blocking factor* (PIBF), yang memiliki efek anti-abortus.¹²

Tabel 1. Etiologi, pemeriksaan penunjang dan pilihan terapi *recurrent pregnancy loss*.^{1,4}

Etiologi	Pemeriksaan penunjang	Pilihan terapi
Anatomi	USG 3D, histerosalpingografi, sonohisterografi, histeroskopi, MRI	Reseksi septum histeroskopi, miomektomi, adhesiolisis
Sindrom antifosfolipid	aCL, Anti-β2GP1, <i>lupus anticoagulant</i>	Heparin + aspirin
Gangguan endokrin	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> Prolaktin HbA _{1c} atau Glukosa darah	Levotiroksin Bromokriptin Kontrol diabetes (menurunkan berat badan, nutrisi, metformin)
Genetik	Kariotipe produk konsepsi Kariotipe <i>parental</i>	Konseling genetik <i>Preimplantation genetic diagnosis</i>
Lingkungan Psikologis <i>Unexplained</i>	Merokok, obat-obatan, alkohol, kafein	Eliminasi toksin lingkungan Dukungan psikologis Suplementasi progesteron Terapi imunomodulator Skrining genetik preimplantasi
Lainnya		
Defisiensi fase luteal	Progesteron mid-luteal, biopsi endometrium	Suplementasi progesteron Antibiotik
Endometritis kronik	Biopsi endometrium	Terapi sesuai etiologi infeksi
Infeksi lain	Kultur	Modifikasi gaya hidup, multivitamin, donor sperma
Faktor pria	Test fragmentasi DNA sperma	donor sperma

Keterangan: Anti-β2GP1: *anti-β2 glycoprotein-I*, aCL, *anticardiolipin*; 3D, *three-dimensional*.



Gambar 1. Algoritma pemeriksaan dan terapi yang sesuai untuk *recurrent pregnancy loss*.¹

Tabel 2 memuat prognosis relatif dari *recurrent pregnancy loss* sesuai dengan kriteria klinis pasien. Meskipun hanya mencakup beberapa faktor prognostik, namun diharapkan dapat memberikan gambaran kepada dokter dan pasien mengenai prognosis relatif terhadap kehamilan selanjutnya. Pasien dengan prognosis baik mencakup pasien dengan dua atau tiga abortus trimester pertama. Kelompok ini hanya membutuhkan sedikit pemeriksaan dan tingkat keberhasilan lahir hidup pada kehamilan selanjutnya cukup tinggi. Pasien dengan prognosis sedang

umumnya meliputi wanita dengan tiga atau empat abortus dan memiliki prognosis lahir hidup 60% setelah tiga kali abortus (40% setelah empat kali abortus). Kelompok pasien dengan prognosis buruk mencakup pasien dengan lima atau lebih abortus. Umumnya pasangan seperti ini telah mencoba suplemen hormonal, antikoagulan, dan fertilisasi *in vitro*. Pada pasien ini dianjurkan untuk menjalani imunoterapi (imunoglobulin intravena) yang pada beberapa penelitian telah dilaporkan meningkatkan keberhasilan lahir hidup.¹

Tabel 2. Prognosis relatif berdasarkan klinis.¹

	Baik	Sedang	Buruk
Jumlah abortus	2-3	4	≥5
Usia	20 tahunan	30 tahunan	≥40 tahun
Kariotipe abortus	<i>Aberant</i>	Normal	Normal
1° atau 2° aborter	2°	1° atau 3°	1° atau 3°
Abortus awal / lanjut	Awal	Awal	Lanjut
Infertilitas	Normal		Infertil
<i>Antipaternal complement dependent antibody</i>	Positif	Negatif	Negatif
Sel <i>natural killer</i>	Normal		Tinggi

Ringkasan

Recurrent pregnancy loss didefinisikan sebagai kehilangan kehamilan (*pregnancy loss*) tiga kali secara berturut-turut. Meskipun definisi ini sendiri masih diperdebatkan antar perhimpunan. Etiologi RPL meliputi anomali anatomi, kelainan hormonal, genetik, faktor lingkungan, faktor psikologis dan infeksi. Evaluasi diagnostik meliputi anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik dan penunjang yang lengkap dan sesuai. Pemberian terapi disesuaikan dengan etiologi yang ditemukan. Prognosis relatif terbagi menjadi tiga mengikuti kriteria klinis yang telah ditetapkan.

Simpulan

Recurrent pregnancy loss adalah kehilangan kehamilan (*pregnancy loss*) tiga kali secara berturut-turut. Kondisi ini disebabkan berbagai macam faktor. Anamnesis dan pemeriksaan penunjang lengkap perlu dilakukan untuk mencari etiologi sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai.

Daftar Pustaka

- Christiansen OB. Chapter 1: The epidemiology of recurrent pregnancy loss. Dalam: Carp HJA, ed. *Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment*. Second Edition. Boca Raton: CRC Press; 2015. Hal. 283-6.
- Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17:591-7.
- Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, et al. Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation?. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76: 8-28.
- Hachem HE, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:331-345.
- Steiner N, Bashiri A. Chapter 9: Lifestyle and RPL. Dalam: Bashiri A et al., editor. *Recurrent pregnancy loss: evidence-based evaluation, diagnosis and treatment*. Hew York: Springer; 2016.
- Viniker DA. Chapter 33 Infection and recurrent pregnancy loss. Dalam: Carp HJA, ed. *Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment*. Second Edition. Boca Raton: CRC Press; 2015. Hal. 283-6.

7. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2016; 22(1):116–33.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4:295-306.
9. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Kitaori T. Chapter 11: Contemporary prevention and treatment of recurrent pregnancy loss. Dalam: Bashiri A et al., editor. *Recurrent pregnancy loss: evidence-based evaluation, diagnosis and treatment*. Hew York: Springer; 2016. Hal. 155-61.
10. Jeva YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014; 7(3):159-70.
11. Christiansen OB. *Recurrent pregnancy loss*. West Sussex: Wiley Blackwell; 2014.
12. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-REig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, et al. Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation? *Am J Reprod Immunol* 2016; 76: 8–28