JURNAL KOMPLIKASI ANESTESI
VOLUME 5 NOMOR 3, Agustus 2018

TINJAUAN PUSTAKA

TROMBOEMBOLI PADA KEHAMILAN

Fahmi Agnesha, *Sri Rahardjo

Fellow Anestesi Obstetri Anestesiologi dan Terapi Intensif FK-KMK UGM – RSUP Dr. Sardjito
**Konsultan Anestesi Anestesi Obstetri Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK-KMK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

ABSTRAK

Tromboemboli pada kehamilan merupakan salah satu kejadian yang angka kejadiannya jarang namun dapat berakibat fatal apabila tidak dikenali sejak dini. Gambaran klinis tromboemboli vena pada kehamilan adalah trombosis vena dalam (deep vein thrombosis) dan tromboemboli pulmonal. Patofisiologi terjadinya tromboemboli dijelaskan melalui triad Virchow yang menggambarkan faktor yang menyebabkan peningkatan risiko tromboemboli antara lain adalah (1) stasis vena, (2) kerusakan vaskular, dan (3) hiperkoagulabilitas. Diagnosis dilakukan dengan menggunakan alat penunjang ultrasonografi pada vena proksimal pada pasien dengan onset baru atau tanda mengarah ke trombosis vena dalam. Tata laksana tromboemboli pada kehamilan dengan diberikan antikoagulan yang diberikan selama hamil dan periode post partum berupa low mollecular weight heparin dan unfractioned heparin. Pemberian terapi tersebut memiliki implikasi pada pasien yang dilakukan neuraxial anestesi berupa hematom spinal dan epidural. Sehingga beberapa rekomendasi terkait hal ini dapat dilakukan untuk pencegahan berupa penghentian konsumsi heparin sebelum prosedur dilakukan.

Kata Kunci : *Tromboemboli, Kehamilan, Anestesia*

ABSTRACT

Thromboembolism is a rare event happen in pregnancy, that if not manage well would be a catastrophic and can cause fatal outcome. Venous thromboembolic event in pregnancy form are deep vein thrombosis and pulmonal thromboembolism. The pathophysiology of thromboembolism explained by Virchow triad that describe the factor contribute are vein stasis, vascular damages and hypercoagulable state. The diagnosis of the new onset thromboembolism can be made by ultrasound examination on proximal vein. Management of thromboembolism in pregnancy is including low molecular weight heparin and unfractioned heparin administration. These treatments can cause neuraxial anesthesia impact on pregnant patient as spinal and epidural hematoma. Thus many guidelines give recommendation for stopping heparin administration before procedure.

Keywords : *Thromboemboly, Pregnancy, Anesthesia*

Pendahuluan

Kejadian tromboemboli vena (*venous thromboembolic events*/VTE) pada kehamilan mengacu pada trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*/DVT) dan tromboemboli paru (*pulmonary thromboembolism*/PTE). Insiden kejadian tromboemboli pada kehamilan berkisar antara 1,0 hingga 1,7 kejadian setiap 1.000 kehamilan.[1,2,3] Adanya kisaran insiden ini menunjukkan perbedaan desain penelitian dan kriteria diagnosis untuk tromboemboli, di samping adanya perbedaan biologis antar populasi. Suatu penelitian melakukan analisis data administratif dari sampel yang mewakili kunjungan rumah sakit secara nasional di Amerika Serikat. Penelitian ini melibatkan 9.058.162 kunjungan wanita hamil dan 73.834 kunjungan *postpartum*. Hasilnya, 1,36 kasus DVT dan 0,36 kasus PTE setiap 1.000 persalinan.6[1] Sekitar 15–24%

wanita hamil dengan DVT yang tidak diobati akan berkembang menjadi PTE.[2]

Kemungkinan terkena tromboemboli meningkat lima kali lipat selama kehamilan (odds rasio [OR], 4,6; 95% CI, 2,7–7,8) dan 60 kali lipat pada masa *postpartum* (95% CI, 26,5–135,9) dibandingkan pasien yang tidak hamil.[2] Masih terjadi pertentangan antar hasil studi mengenai adanya peningkatan risiko setiap trimester**.** Sebuah meta-analisis dari 12 penelitian mengenai periode risiko DVT pada kehamilan menunjukkan bahwa 21,9% DVT antepartum terjadi pada trimester I (95% CI, 17,4–27,3), 33,7% pada trimester II (95% CI, 28,1–39,8), dan 47,6% pada trimester III (95% CI, 39,2–56,2). Risiko tertinggi untuk terjadinya tromboemboli adalah pada masa *postpartum*. Analisis data dari kohort berbasis populasi (*population-based-cohort*) selama 30 tahun (n=50.080 kelahiran) menunjukkan bahwa risiko DVT dan PTE yang paling tinggi adalah pada seminggu pertama setelah persalinan (laju insiden/*incidence rate* 3.573 per 100.000 wanita [95% CI, 2.475–4.993 per 100.000]), dengan penurunan yang progresif setelahnya.

Secara keseluruhan, insiden DVT cenderung stabil atau menurun, sementara insiden PTE cenderung meningkat. Meskipun insiden PTE meningkat, mortalitas tromboemboli vena menurun.[1,2] *Confidential Enquiries into Maternal Deaths in United Kingdom* (CMACE) melaporkan bahwa penyebab langsung kematian ibu hamil yang tersering pada periode 1985–2005 adalah PTE. Laporan terbaru (2006–2008) menunjukkan penurunan laju kematian ibu hamil dibandingkan trienium (periode 3 tahunan) sebelumnya. Perubahan ini mungkin disebabkan deteksi dini pada pasien yang berisiko, serta semakin seringnya penggunaan protokol tromboprofilaksis pada masa *peripartum*. Sepuluh persen dari seluruh kematian ibu hamil yang dilaporkan dalam *Pregnancy Mortality Surveillance System* oleh *Centers for Disease Control* (CDC) (1998–2005) dan 15% dari kematian secara langsung dalam laporan CMACE (2006–2008) disebabkan oleh PTE.[1]

Faktor risiko terpenting untuk terjadinya tromboemboli pada kehamilan dan *postpartum* adalah riwayat tromboemboli sebelumnya dan diagnosis trombofilia.[1] Pada dasarnya, seluruh jenis trombofilia meningkatkan risiko VTE pada kehamilan, dengan peningkatan risiko tertinggi terdapat pada wanita yang mengalami mutasi faktor V Leiden homozigot. Imobilisasi antenatal dan obesitas adalah faktor risiko VTE paling penting yang dapat diubah dan kombinasi keduanya menimbulkan efek multiplikasi (perkalian). Laporan CMACE terbaru menunjukkan 81 & dari 6 pasien yang meninggal akibat PTE mengalami *overweight* atau obesitas. Dibandingkan dengan persalinan per vaginam, persalinan secara sesar meningkatkan risiko tromboemboli *postpartum* sebesar dua kali lipat, dengan peningkatan risiko lebih besar pada operasi sesar yang tidak direncanakan dibandingkan operasi sesar elektif.[2] *The American College of Chest Physicians* telah menetapkan faktor risiko mayor dan minor untuk VTE *postcesarean* (Tabel 1.).

Patofisiologi tromboemboli dipengaruhi oleh tiga faktor utama yang dijelaskan melalui triad Virchow. Triad Virchow menggambarkan faktor yang menyebabkan peningkatan risiko tromboemboli: (1) stasis vena, (2) kerusakan vaskular, dan (3) hiperkoagulabilitas. Insiden setiap faktor meningkat selama kehamilan atau periode *postpartum*. Stasis vena terjadi karena kompresi *venocaval/*vena kava. Stasis vena dapat disebabkan penurunan mobilitas saat kehamilan. Pemisahan plasenta dari dinding uterus menimbulkan trauma pada endometrium yang mengakselerasi/mempercepat kaskade koagulasi. Akhirnya, kehamilan adalah kondisi hiperkoagulabilitas relatif yang berhubungan dengan peningkatan pergantian platelet, koagulasi, dan fibrinolisis.[2] Generasi trombin dan konsentrasi faktor pembekuan meningkat selama kehamilan, termasuk faktor I (fibrinogen), V, VII, VIII, IX, X, dan XII. Jumlah platelet biasanya tidak berubah atau berkurang selama kehamilan. Aktivitas fibrinolisis menurun selama 48 jam setelah persalinan dan meningkatkan stabilitas clot pada periode awal *postpartum*.

Prognosis PTE bergantung pada faktor berikut: (1) ukuran dan jumlah emboli; (2) fungsi kardiopulmonal pada saat itu; (3) laju fragmentasi dan lisis clot; (4) ada atau tidaknya sumber emboli berulang; (5) lokasi emboli (emboli pada arteri pulmonal utama atau proksimal lebih bergejala dibandingkan embolisasi segmental).[2,4] PTE masif

dapat menyumbat pembuluh darah pulmonal dan menimbulkan henti jantung dan paru-paru. Emboli yang lebih kecil juga dapat menyebabkan kegagalan kardiopulmonal karena mencetuskan vasospasme arterial pulmonal.[5,6] Platelet lokal yang tertanam dalam clot melepaskan serotonin, adinosin fosfat, dan trombin. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan vasokonstriksi dan bronkokonstriksi. Redistribusi (distribusi ulang) aliran darah pulmonal menyebabkan "hiperperfusi" pada zona lain yang juga memiliki V/Q rendah di daerah paru yang tidak terlibat. Akibatnya, *shunt* intrapulmonal ini dapat menimbulkan hipoksemia yang tidak proporsional pada area yang tersumbat clot.[7] Pada waktu bersamaan, vasokonstriksi paru hipoksia regional memperparah hipertensi pulmonal yang diawalai oleh faktor mekanik dan humoral. *Shunt* intrakadiak dapat terjadi ketika tekananventrikel kanan meningkat sehingga memaksa darah untuk mengalir melalui *probe-patent* foramen ovale. Peningkatan tekanan vena pulmonal dan penggantian cairan yang agresif dapat mengganggu integritas kapiler dan memperparah edema pulmonal.

Peningkatan tekanan ventrikel kanan menyebabkan dilatasi ventrikel kanan, disertai dengan peningkatan tegangan pada dinding dan kebutuhan oksigen, serta pergantian ke arah kiri septum interventrikel. Kombinasi kompresi ventrikel kiri dan penurunan *preload* akan merusak fungsi ventrikel kiri, *cardiac output*, dan perfusi arteri koroner. Kemungkinan dapat terjadi iskemik miokardium dan kegagalan kardiopulmonal.

Trombosis Vena Dalam

Tanda dan gejala CVT tidak spesifik dan sering menyerupai gejala normal pada kehamilan, terutama edema dan nyeri pada kaki bagian bawah. Suatu *systematic review* mengenai distribusi anatomi DVT pada pasien hamil yang simptomatik (6 studi, *pooled*/ total n=124) menemukan trombus di kaki kiri pada 88% wanita hamil yang telah dilaporkan memiliki DVT di sisi kiri. Sebagian besar trombus terletak secara proksimal, yaitu di vena iliaka, femoral, atau keduanya. Distribusi ini berbeda dari distribusi anatomi pada pasien tidak hamil yang biasanya memiliki trombus di bagian distal pembuluh darah betis. Suatu studi observasi prospektif mengenai pemeriksaan *ultrasonographic* (USG) pada wanita hamil (n=24) menemukan peningkatan diameter pembuluh darah dan penurunan kecepatan aliran darah pada vena dalam kaki bagian proksimal. Hal ini akan semakin berat seiring peningkatan gestasi. Temuan ini terutama dapat diamati pada vena femoral komunis.[8] Kecepatan aliran darah lebih lambat pada kaki kiri dibandingkan kaki kanan. Hal ini mungkin disebabkan kompresi uterus pada vena iliaka kiri ketika melewati arteri iliaka kanan. Pada pemeriksaan fisik tromboemboli paru didapatkan hasil

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) merekomendasikan USG kompresi pada vena proksimal sebagai tes diagnosis awal pada pasien dengan onset-baru gejala dan tanda yang mengarah ke DVT. Jika hasil tes negatif dan tidak ada kecurigaan keterlibatan pembuluh darah iliaka, tidak ada tindakan lebih lanjut yang diperlukan, selain surveilans rutin. Hasil positif memerlukan tata laksana. Jika hasilnya negatif atau meragukan dan dicurigai ada trombosis vena iliaka, klinisi dapat memilih untuk melakukan *magnetic resonance imaging* atau pemberian antikoagulan presumptif .[9]

Tes D-dimer berguna pada pasien yang tidak hamil karena sensitivitas dan *negative predictive value* yang tinggi. Sayangnya, kadar D-dimer meningkat pada kehamilan, sehingga interpretasi peningkatan kadar D-dimer pada wanita hamil menjadi lebih sulit. Suatu studi longitudinal prospektif mengevaluasi kadar D-dimer pada 89 wanita hamil normal. Studi tersebut menunjukkan bahwa kadar D-dimer pada subyek studi melebihi batas normal yang ditetapkan untuk populasi tidak hamil, kecuali pada satu subyek penelitian yang sedang hamil trimester III. Oleh karena itu, tes D-dimer saat ini tidak direkomendasikan untuk diagnosis DVT pada kehamilan. Namun, penelitian di masa mendatang mungkin dapat memberikan batasan/*range* D-dimer yang sesuai untuk wanita hamil.

Tromboemboli Pulmonal

Kecurigaan klinis terjadinya PTE adalah hal yang penting untuk memastikan diagnosis dan tata laksana

tepat waktu (tabel 2). Gejala dan tanda fisik mungkin tidak terlihat. Selain itu, gejala mungkin terbatas dan menyerupai kehamilan normal (misalnya sesak napas). Palpitasi, ansietas, nyeri dada yang dapat bersifat pleuritik, sianosis, diaporesis, dan batuk dengan atau tanpa hemoptisis adalah gejala yang mengindikasikan adanya PTE. Pemeriksaan fisik biasanya menunjukkan takikpnea, *crackles* (ronkhi basah halus), penurunan suara napas (lebih sering dibandingkan ronkhi atau wheezing), dan takikardi. Selain itu, dapat ditemukan tanda kegagalan ventrikel kanan, termasuk aktenuasi/pengerasan atau split suara jantung dua, distensi vena jugular, *heave*/pengangkatan parasternal, dan pembesaran hepar. Pemeriksaan elektrokardiogram dapat menunjukkan tanda tekanan ventrikel kanan, termasuk pergeseran menjadi aksis kanan, P pulmonal, kelainan segmen ST, inversi gelombang T, dan aritmia supraventrikular. Satu atau lebih gejala DVT (edema betis atau paha, eritema, tendernes, pembuluh darah yang teraba) biasanya disertai temuan pada pulmonal atau kardiovaskular.[11,12] Meskipun telah diobservasi bahwa *shunt* pulmonal adalah karakteristik yang umum ditemukan pada PTE, sekitar 30% pasien emboli pulmonal memiliki Pao_2 arteri di atas 80 mmHg, dan diagnosis PTE tidak dapat dieksklusi berdasarkan Pao_2 yang nampaknya normal.[12]

Pengawasan hemodinamik yang invasif biasanya menunjukkan (1) tekanan sumbatan arteri pulmonal normal hingga rendah (<15 mmHg), (2) peningkatan rata-rata tekanan arteri pulmonal (meski biasanya <35 mmHg), dan (3) peningkatan (> 8 mmHg) tekanan vena sentral. Penghitungan resistensi vaskular pulmonal biasanya 2,5 lipat dari resistensi normal. Kegagalan ventrikel kanan terjadi saat rata-rata tekanan arteri pulmonal melebihi 25–45 mmHg.[13] Kegagalan ventrikel kiri dapat terjadi secara sekunder akibat pengisian ventrikel kiri yang buruk dan hipoksemia arteri.

Tidak ada kriteria risiko (misalnya kriteria Wells atau Geneva) yang tervalidasi untuk pasien hamil sehingga diagnosis PTE pada kehamilan menjadi sulit. Jika pasien hamil menunjukkan gejala atau tanda yang mengarah pada DVT atau PTE, sebaiknya dilakukan USG kompresi. Jika hasilnya positif, sebaiknya diberikan tata laksana. Namun, jika hasilnya negatif, diperlukan pencitraan/*imaging* selanjutnya. Pada kasus tidak adanya gejala DVT atau jika USG kompresi pada kaki hasilnya negatif, tes diagnostik yang dilakukan berikutnya masih kontroversi. Faktor-faktor seperti kemungkinan *nondiscriminatory test* (tes yang dapat menyingkirkan diagnosis banding) dan paparan radiasi pada ibu dan fetus harus dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan.

American Thoracic Society membuat panduan/*guideline* berbasis bukti untuk mengevaluasi kecurigaan PTE. Panduan ini sudah disetujui oleh ACOG.[14] Algoritma diagnosis untuk kecurigaan PTE ditunjukkan dalam Gambar 1. Jika tidak ada gejala atau tanda DVT, radiografi dada sebaiknya dilakukan, baik untuk mengeksklusi diagnosis alternatif dan sebagai pedoman dalam menentukan tes selanjutnya yang paling sesuai untuk dilakukan. Jika radiografi dada normal, sebaiknya dilakukan *scan* V/Q.[26] Suatu studi retrospektif melibatkan 304 wanita yang menjalani *computed tomographic angigraphy* (CTA) atau *scan* V/Q pada institusi yang sama pada periode 2001-2006. Studi tersebut menunjukkan bahwa wanita hamil dengan radiografi normal lima kali lipat lebih sering memiliki hasil nondiagnostik pada pemeriksaan CTA dibandingkan *scan* V/Q (RR, 5,3; 95% CI, 2,1–13,8) Penggunaan radiografi dada sebagai prosedur skrining juga dapat meminimalkan jumlah radiasi yang diterima ibu dan fetus jika pasien merupakan kandidat *scan* V/Q.[14] Jika radiografi dada abnormal, CTA adalah tes selanjutnya yang sesuai. Hal ini disebabkan karena proporsi nondiagnostik *scan* V/Q pada keadaan radiografi dada abnormal dilaporkan sebesar 48%. Jika salah satu hasil *scan* V/Q atau CTA positif, sebaiknya diberikan antikoagulasi. Penggunaan *magnetic resonance pulmonary angiography* belum divalidasi pada populasi wanita hamil. Baru-baru ini telah diperkenalkan modalitas diagnosis yang baru, yaitu *V/Q single-photon emission computed tomography* (SPECT). Namun, hingga saat ini, V/Q SPECT belum dievaluasi pada wanita hamil.

Paparan radiasi ionisasi pada ibu dan fetus mungkin merupakan perhatian terbesar mengenai pencitraan diagnostik untuk PTE. *Scan* V/Q dan CTA berhubungan papara radiasi terhadap fetus dengan

dosis rendah (< 1mGy). *Scan* V/Q memberikan dosis radiasi terhadap fetus yang lebih tinggi dibandingkan CTA. Namun, paparan radiasi CTA terhadap ibu lebih tinggi, terutama radiasi pada jariangan payudara. Risiko kanker payudara seumur hidup pasien dapat meningkat hingga 14% setelah CTA.[15]

Tata Laksana Gangguan Tromboemboli

Antikoagulasi

Seluruh wanita dengan kejadian tromboemboli onset-baru pada kehamilan sebaiknya diterapi antikoagulan.[16] Pasien dengan riwayat trombosis sebelumnya, populasi tertentu yang berisiko tinggi (misalnya pasien dengan trombofilia kongenital atau didapat atau pasien dengan katup jantung mekanik) sebaiknya ditberikan antikoagulan selama hamil dan periode *postpartum*. Buletin praktik yang dikeluarkan oleh ACOG pada kehamilan menyebutkan pasien-pasien yang sebaiknya mendapatkan antikoagulasi profilaksis atau terapi.[16]

Meskipun dosis dan regimen pasti antikoagulan masih diperdebatkan, dua kelas obat yang biasanya digunakan untuk memulai antikoagulasi: ***low-molecular-weight heparin* (LMWH)** dan ***unfractioned* heparin (UFH)**. Pada tabel 3, terdaftar regimen yang biasanya digunakan pada kehamilan. ACOG tidak membedakan antara UFH dan LMWH untuk inisiasi antikoagulasi.[16] Meskipun demikian, *American College of Chest Physicians* merekomendasikan LMWH untuk terapi dan profilaksis antigoaluasi pada wanita hamil dibandingkan UFH.[17]

LMWH meningkatkan rasio aktivitas antitrombus (anti faktor Xa) dan antikoagulan (anti faktor IIa) dibandingkan dengan UFH. LMWH juga tidak memengaruhi menilaian aPTT. Suatu *systematic review* tahun 2005 (64 studi, *pooled*/total n=2.777) mengevaluasi efektivitas dan keamanan LMWH pada kehamilan. Laju VTE adalah 0,9% (95% CI, 0,6%-1,3%), laju perdarahan maternal yang signifikan adalah 2,0% (95% CI, 1,5%-2,6%). Tidak ada laporan kasus trombositopenia yang diinduksi heparin pada penggunaan LMWH pada kehamilan dengan indikasi apapun.

Sistematyc review yang lebih lama (1999) tidak menemukan peningkatan osteoporosis yang signifikan pada wanita hamil yang diterapi dengan LMWH dibandingkan kelompok kontrol yang tidak hamil.

Farmakokinetik LMWH berubah selama kehamilan. Meskipun demikian, penyesuaian dosis tidak selalu diperlukan untuk terapi profilaksis. Ketika LMWH digunakan untuk antikoagulan terapeutik, dosis dapat disesuaikan berdasarkan aktivitas anti-faktor Xa, kadar puncak yang diinginkan adalah 0,6–1,0 U/mL 4 jam setelah injeksi.[18] *Tromboelastography* memberikan metode alternatif untuk menilai aktivitas LMWH. Carol dkk[19] menunjukkan waktu reaksi delta (ΔR) yang diukur dengan *tromboelastography* berhubungan dengan kadar anti-faktor Xa pada wanita hamil. Sehingga dosis LMWH dapat disesuaikan untuk memastikan terjadinya proses antikoagulasi atau sebaliknya, mengkonfirmasi tidak ada aktivitas koagulasi. LMWH dieliminasi oleh ginjal. Oleh karena itu, pengurangan dosis mungkin diperlukan pada pasien gagal ginjal.

Terapi UFH dapat digunakan untuk inisiasi antikoagulasi atau mempertahankan terapi pada pasien yang akan bersalin (lihat diskusi selanjutnya). Aktivitas antikoagulan UFH muncul karena berikatan dengan antithrombin III dan mungkin menon-aktifkan faktor koagulasi lain, termasuk thrombin (IIa), faktor IXa, Xa, XIa, dan XIIa dan kallikrein. Biasanya UFH diberikan melalui injeksi subkutan, baik untuk terapi profilaksis maupun terapeutik. Terapi intravena diperlukan ketika PTE menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik. Terapi intravena ini dimulai dengan dosis bolus dan dipertahankan dengan titrasi infus hingga nilai aPTT terapeutik. aPTT dinilai 6 jam setelah injeksi atau dosis penyesuaian sebaiknya dipertahankan pada nilai 1,5–2,5 lipat dari kisaran normal. Pada kehamilan, bioavaibilitas UFH menurun karena peningkatan protein pengikat heparin, peningkatan volum plasma, peningkatan ekskresi oleh ginjal, dan peningkatan degradasi oleh heparinase plasma. Berdasarkan studi farmakodinamik, 5.000 unit heparin subkutan biasanya tidak cukup untuk mencapai kadar profilaksis anti-faktor Xa dalam serum pada setengah masa kehamilan akhir. Akibatnya, untuk antikoagulasi terapeutik, saat ini

ACOG merekomendasikan UFH 10.000 subkutan dua kali sehari dengan pengawasan aPTT dan penyesuaian dosis.[16]

Pada pasien yang mengalami trombositopenia yang diinduksi heparin atau reaksi kulit yang berat akibat heparin, antikoagulan yang dipilih adalah fondaparinux untuk meminimalkan reaktivitas-silang/*cross-reactivity* denagn UFH.[16] Antikoagulasi dengan obat dari kelas lain, misalnya antagonis vitamin K, thienopyridines, inhibitor langsung faktor Xa, dan inhibitor langsung trombin mungkin dapat digunakan pada kehamilan. Tetapi, penggunaan obat-obatan ini lebih tidak umum. Sebagai tambahan, studi pada hewan dengan rivaroxaban (inhibitor langsung faktor Xa) dan dabigatran (inhibitor langsung thrombin) menemukan adanya efek teratogenik, penurunan viabilitas fetus, perubahan hemoragik, dan abnormalitas plasenta. Oleh karena itu, penggunaan kedua obat tersebut pada kehamilan tidak direkomendasikan.

Terapi Antitrombosis dan Implikasi Anestesi

Permasalahan besar ketika melakukan prosedur *neuraxial* pada pasien yang menjalani terapi antikoagulasi adalah terjadinya hematom spinal atau epidural. Suatu meta-analisis (8 studi, *pooled*/total n=1,1 juta) menemukan insiden hematom epidural pada pasien obstetri sebesar 1:183.000.[20] Meskipun insidennya sangat rendah, konsekuensi akibat hematom spinal atau epidural dapat sangat berat. Panduan/*guideline* dari *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* (ASRA) berisi 16 kasus hematom spinal setelah anestesi *neuraxial* pada pasien obstetri. Sekitar setengah dari kasus tersebut mengalami keadaan disfung motorik atau sensorik.

Suatu *case report*/laporan kasus dan *literature review* (dipublikasi pada tahun 2005) menggambarkan enam kasus hematom epidural yang terpublikasi.[21] Satu penyebab yang diusulkan adalah perbedaan tekanan antara tekanan rendah di ruang epidural dan tekanan vena sentral. Peningkatan tekanan vena sentral relatif terhadap ruang epidural menyebabkan ruptur spontan dari dinding vena.[21] Telah dilaporkan kejadian hematom epidural spontan pada wanita hamil yang menjalani terapi antikoagulasi, termasuk pada pasien preeklampsia dalam beberapa *case report*/laporan kasus.

Pada 2010, ASRA mempublikasikan panduan yang telah diperbarui untuk anestesi regional pada pasien yang menerima terapi antitrombotik atau trombolisis. Di antara topik lainnya, panduan tersebut membahas tentang terapi antitrombotik selama kehamilan. Akibat adanya kekurangan relatif mengenai data hasil akhir pada wanita hamil, ASRA menyarankan mengikuti panduan mengenai pasien operasi saat membuat aturan klinis untuk pasien obstetrik sehubungan dengan memulai prosedur *neuraxial* dan trombofilaksis *postpartum* (Tabel 4). Panduan ASRA tidak mencantumkan rekomendasi untuk pasien yang menerima dosis UFH di atas 10.000 unit setiap hari atau pasien yang menerimaUFH lebih dari dua kali sehari. Panduan ini agak berbeda dengan panduan dari *European Society of Anaesthesiology*.

Pasien yang mendapat terapi UFH lebih dari 4 hari harus diperiksa jumlah trombositnya sebelum prosedur anestesi *neuraxial*. Pemeriksaan aPTT tidak diperlukan jika pasien menerima UFH profilaksis (≤5.000 unit sua kali sehari), tetapi dapat diberikan pada pasien yang mendapat dosis tinggi. *Protamine reversal* dari UFH untuk mempercepat pemberian anestesi *neuraxial* tidak direkomendasikan. Selain itu, *protamine reversal* dari LMWH juga tidak direkomendasikan karena tidak dapat diprediksi efek pengembalian aktivitas anti-factor Xa yang diinduksi LMWH. Jika dosis antikoagulan yang digunakan di luar kisaran yang dicantumkan oleh panduan ASRA, diperlukan pertimbangkan risiko keuntungan yang disesuaikan masing-masing individu untuk menentukan waktu yang tepat memulai prosedur *neraxial*. Pada beberapa kasus, memastikan bahwa parameter koagulasi (misalnya aPTT, kadar anti-factor Xa) dalam batas normal sebelum memulai anestesi *neuraxial* membantu untuk mengklarifikasi rasio risiko/keuntungan relative untuk masing-masing pasien.

Terapi antikoagulan lain terkadang diberikan pada wanita hamil, termasuk aspirin, warfarin, dan medikasi antikoagulan yang lebih baru. Pada pasien yang menerima terapi warfarin, ASRA

merekomendasikan utnuk menghentikan warfarin 4-5 hari dan menunggu hingga INR normal. Kateter *neuraxial* tidak direkomendasikan untuk pasien yang mendapat fondaparinux. Teknik neuraxial tidak direkomendasikan untuk pasien yang mendapat terapi koagulasi dengan inhibitor trombin langsung. Tatalaksana dengan trombolitik adalah kontraindikasi absolut dari anestesia *neuraxial*. Sebaliknya, tidak ada kontraindikasi anestesi *neuraxial* pada pasien yang menerima obat NSAID atau aspirin jika obat-obat ini digunakan sendiri.

Jika pasien bukan kandidat anestesia *neuraxial*, metode analgesik noninvasif (misalnya opioid intravena) sebaiknya ditawarkan untuk persalinan dan anestesi umum sebaiknya dilakukan untuk prosedur operasi, termasuk persalinan sesar

Strategi antikoagulan berikut akan membantu untuk memfasilitasi analgesia/anestesia *neuraxial* yang aman dan tepat waktu untuk persalinan[22]:

1. Wanita yang mengonsumsi antikoagulan oral sebaiknya diganti menjadi LMWH atau UFH tidak lebih dari 36 minggu gestasi.
2. LMWH sebaiknya dihentikan 36 jam sebelum waktu persalinan yang direncanakan, sebaiknya diganti UFH jika memang diperlukan.
3. UFH intravena harus dihentikan 4-6 jam sebelum persalinan yang direncanakan.

Pada periode *postpartum*, antikoagulan profilaksis dengan LMWH atau UFH dapat diberikan 12 jam setelah persalinan per vaginam atau 2 jam* setelah kateter *neuraxial* dilepas. Penundaan selama 24 diperlukan untuk dosis pertama UFH atau LMWH jika (1) pasien menjalani operasi sesar, (2) dosis terapeutik diperlukan (tanpa melihat metode persalinan), atau (3) terdapat darah saat penempatan jarum atau kateter. Dosis *postpartum* yang direkomendasikan ASRA berbeda dengan panduan dari ACOG dan panduan internasional lainnya, termasuk *Royal College od Obstetricians and Gynaecologist.* Oleh karena itu, disarankan untuk menggunakan *review* dari berbagai disiplin (multidisiplin).

Meskipun tidak dilakukan prosedur *neuraxial*, dokter anestesi, dokter kebidanan, dan perawat harus tetap waspada terhadap gejala dan tanda hematom epidural. Gejala dan tanda tersebut meliputi (1) sakit punggung hebat, tidak membaik; (2) defisit neurologis, termasuk disfungsi usus besar dan kandung kemih, atau radikulopati; (3) nyeri tekan di area spina atau paraspina; dan (4) demam yang tidak diketahui penyebabnya. Kesembuhan neurologi didefinisikan sebagai fungsi dari derajat beratnya defisit preoperatif, durasi maksimal defisit, dan interval onset gejala dan operasi. Hasil yang lebih baik berhubungan dengan interval onset gejala dan operasi yang lebih pendek. Kecurigaan yang tinggi diperlukan karena disfungsi neurologis dapat menyerupai efek lokal anestesia.

Perdarahan jalan napas termasuk salah satu risiko anestesi umum pada pasien yang menerima terapi antikoagulan. Laringoskopi dan intubasi endotrakeal sebaiknya setidak traumatik mungkin. Operator anestesia sebaiknya waspada bahwa penempatan *nasopharyngeal* dan *oropharyngeal airways*, *gastric tubes*, dan peralatan lain (misalnya probe suhu, stetoskop) dapat berisiko menyebabkan perdarahan traumatik. Operasi emergensi mungkin memerlukan pemberian protamin atau transfusi produk darah (misalnya plasma, trombosit) untuk membalikan antikoagulasi dan mengurangi risiko perdarahan selama dan setelah operasi.

Pencegahan Kejadian Tromboemboli

Mengingat morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan kejadian tromboemboli, sangat perlu untuk mengidentifikasi dan melakukan strategi untuk mengurangi kejadian tromboemboli. Beberapa strategi stratifikasi-risiko telah diusulkan untuk mencegah kejadian tromboemboli, meskipun strategi-strategi tersebut berdasarkan pendapat ahli.[23] Suatu meta-analisis yang dipublikasi tahun 2010 menyatakan bahwa bukti yang ada belum cukup untuk menjadi rekomendasi dasar bagi profilaksis trobus pada kehamilan dan *postpartum. American College of Chest Physicians* merekomendasikan profilaksis trombus untuk persalinan *postpartum.* Rekomendasi ini berdasarkan faktor risiko yang ada dalam Tabel 4. Rekomendasi tersebut adalah sebagai berikut:

- Pasien yang sama sekali tidak memiliki risiko VTE, tidak memerlukan profilaksis trombus

kecuali mobilisasi dini.

- Wanita yang memiliki satu faktor risiko mayor atau minimal dua faktor risiko minor VTE, sebaiknya diberikan profilaksis trombus secara farmakologis dengan menggunakan LMWH profilaksis. Profilaksis mekanik sebaiknya diinisiasi pada wanita dengan kontraindikasi terhadap antikoagulan.
- Pada wanita yang berisiko tinggi VTE, yaitu yang memiliki tambahan faktor risiko VTE multipel pada masa nifas, sebaiknya LMWH profilaksis dikombinasikan dengan stoking elastis dan/atau kompresi pneumatik intermiten dibandingkan LMWH saja.
- Pada wanita dengan faktor risiko signifikan yang menetap setelah persalinan, direkomendasikan agar profilaksis diperpanjang (hingga 6 minggu *postpartum*)

Suatu studi *decision-analysis* meneliti mengenai keamanan dan efektivitas tromboprofilaksis dengan membandingkan penggunaan stoking kompresi penumatik intermiten pada persalinan sesar dan profilaksis heparin subkutan umum. Penggunaan stoking kompresi pneumatik lebih dipilih karena profilaksis heparin umum berhubungan dengan 13 kasus trombositopenia yang diinduksi heparin atau perdarahan pada setiap VTE yang dicegahnya.[24] Penurunan risiko VTE antara stoking kompresi penumatik dan hepatin umum hampir sama. Casele dan Groban[25] menemukan bahwa stoking kompresi pneumatik intermiten lebih *cost-effective* (efisien dalam segi biaya) dibandingkan tanpa tromboprofilaksis setelah persalinan sesar.

Penutup

Kehamilan meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli terutama pada kondisi pasien pasca persalinan. Identifikasi tanda dan gejala klinis awal sangat menentukan prognosis dan luaran klinis pasien. Pilihan terapi dan manajemen yang dapat diberikan termasuk pemberian profilaksis dijabarkan di atas. Tanpa memperhatikan apakah trombofilaksis dimulai di rumah sakit atau tidak, wanita berada pada risiko tertinggi terkena trombus pada minggu pertama *postpartum*. Oleh karena itu, perencanaan setelah keluar dari rumah sakit dan evaluasi risiko VTE yang teliti sama pentingnya dengan penanganan saat rawat inap.

Daftar Pustaka

1. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1311-5.
2. Toledo P and Malino AM. Embolic Disorders. In: Chestnuts DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, editors. Chestnut's Obstetric Anesthesia Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.p.915-31.
3. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancyassociated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31:611-20.
4. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:233 e1-7.
5. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1990; 75:385-9.
6. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1990; 75:385-9.
7. Gal, TJ. Causes and consequences of impaired gas exchange. In Benumof J, Saidman L, editors. Anesthesia and Perioperative Complications. St. Louis, Mosby, 1992:203-27.
8. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ 2010; 182:657-60.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 123. Washington, DC. (Obstet Gynecol 2011; 118:718-28).
10. Spence TH. Pulmonary embolization syndrome. In Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. Critical Care. Philadelphia, JB Lippincott, 1988:1091-102.

11. Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. Semin Perinatol 1990; 14:103-18.
12. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007; 120:871-9.
13. Hollingsworth H, Pratter M, Irwin R. Acute respiratory failure in pregnancy. J Intensive Care Med 1989; 4:11-34.
14. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:1200-8.
15. Bhalla S, Lopez-Costa I. MDCT of acute thrombotic and nonthrombotic pulmonary emboli. Eur J Radiol 2007; 64:54-64.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 123. Washington, DC. (Obstet Gynecol 2011; 118:718-28).
17. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.
18. Sephton V, Farquharson RG, Topping J, et al. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 101:1307-11.
19. Carroll RC, Craft RM, Whitaker GL, et al. Thrombelastography monitoring of resistance to enoxaparin anticoagulation in thrombophilic pregnancy patients. Thromb Res 2007; 120:367-70.
20. Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. Anesthesiology 2006; 105:394-9.
21. Jea A, Moza K, Levi AD, Vanni S. Spontaneous spinal epidural hematoma during pregnancy: case report and literature review. Neurosurgery 2005; 56:E1156
22. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010; 35:64-101.
23. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.
24. Quinones JN, James DN, Stamilio DM, et al. Thromboprophylaxis after cesarean delivery: a decision analysis. Obstet Gynecol 2005; 106:733-40
25. Casele H, Grobman WA. Cost-effectiveness of thromboprophylaxis with intermittent pneumatic compression at cesarean delivery. Obstet Gynecol 2006; 108:535-40.

Daftar Tabel dan Gambar

Tabel 1. Faktor risiko tromboemboli vena pada periode *postpartum*

Faktor risiko mayor: minimal ada 1 faktor risiko*
• Imobilisasi (tirah baring ketat/terus-menerus ≥1 minggu pada periode antepartum)
• Tromboemboli vena sebelumnya
• Preeklampsia dengan restriksi pertumbuhan fetus
• Trombofilia
o Defisiensi antitrombin III

- Faktor V Leiden (homozigot atau heterozigot)
- Protrombin G20210A (homozigot atau heterozigot)

- Keadaan medis
  - Eritematosa lupus sistemik (*systematic lupus erythematous*/SLE)
  - Penyakit jantung
  - Penyakit sel sabit/*sickle cell disease*
- Perdarahan *postpartum* ≥1000 ml dan pembedahan
- Transfusi darah
- Infeksi *postpartum*

Faktor risiko minor: minimal 2 faktor risiko*

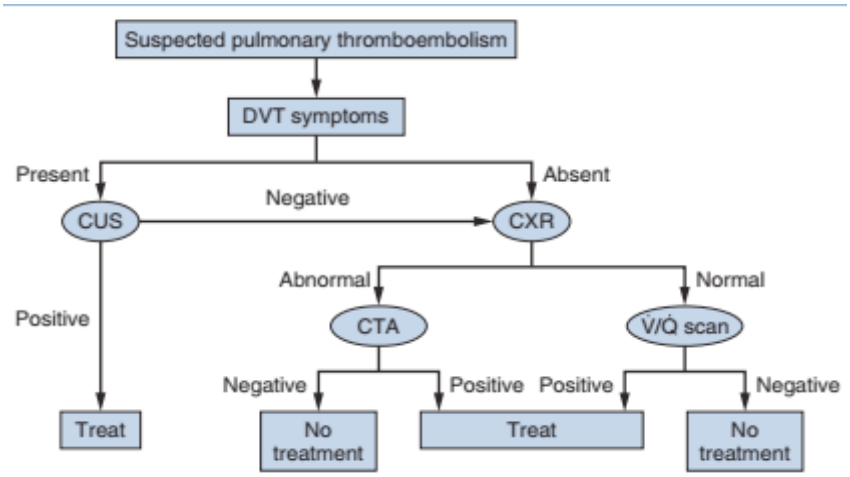
- Indeks massa tubuh >30 kg/m^2
- Persalinan sesar emergensi
- Kehamilan multipel
- Perdarahan *postpartum* >1000 ml
- Merokok >10 batang /hari
- Trombofilia
  - Defisiensi protein C
  - Defisiensi protein S
- Preeklampsia

*minimal 1 faktor risiko mayor atau 2 faktor risiko minor adalah indikasi untuk terapi profilaksis tromboemboli vena (lihat teks).Sumber: *Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.*

Tabel 2. Temuan pemeriksaan fisik pada emboli paru

Temuan	Pasien yang terkena (%)
Takipnea	85
Takikardia	40
Demam	45
Suara jantung 2 mengeras	50
Rales/ronki terlokalisasi	60
Tromboflebitis40	40
Disritmia supraventrikel	15

Sumber: *Spence TH. Pulmonary embolization syndrome. In Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. Critical Care. Philadelphia, JB Lippincott, 1988:1091-102.*[10]



Gambar 1. Algoritma diagnosis untuk mengevaluasi kecurigaan tromboemboli pulmonal selama kehamilan. *Computed tomography pulmonary angiography* **(CTA);** *compression ultrasonography* **CUS; radiografi dada (CXR);** *deep vein thrombosis* **(DVT),** *scan* **ventilasi-perfusi (V/Q** *scan*).

Tabel 3. Regimen antikoagulan yang biasanya digunakan selama kehamilan

Obat	Dosis
LMWH profilaksis	Enoksaparin 10 mg SC sekali sehari Dalteparin 5.000 unit SC sekali sehari Tinzaparin 4.500 unit SC sekalu sehari
LMWH terapeutik (dosis terapi disesuaikan berat badan)	Enoxaparin 1mg/kgBB setiap 12 jam Dalteparin 200 unit/kgBB sekali sehari Tinzaparin 175 unit/kgBB sehali sehari Dalteparin 100 unit.kgBB setiap 12 jam
UFH profilaksis	UFH 5.000-10.000 unit SC setiap 12 jam
UFH terapeutik (dosis terapi disesuaikan berat badan)	UFH 10.000 unit atau lebih SC setiap 12 jam disesuaikan dengan target aPTT (1,5-2,5 lipat dari kisaran normal 6 jam setelah injeksi)
Antikoagulasi *pospartum*	LMWH/UFH profilaksis selama 4-6 minggu Atau Antagonis vitamin K selama 4-6 minggu (target INR 2,0-3,0). Terapi harus bersamaan dengan LMWH/UFH hingga INR ≥2.0 selama 2 hari

Tabel 4. Interval waktu untuk melakukan anestesi *neuraxial* setelah antikoagulasi

Terapi	American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine[28]	European Society of Anaesthesiology
SC UFH, profilaksis	Tidak ditunda*	4-6 jam[=+]
SC UFH, terapeutik	Tidak ada rekomendasi*[+]	8-12 jam[+$]
LMWH, profilaksis	10-12 jam	12 jam
LMWH, terapeutik	24 jam	24 jam

*tidak ada kontraindikasi prosedur *neuraxial* dengan dosis dua kali sehari dan maksimal dosis harian <10.000 unit [=]UFH ≤15.000 unit/hari[+]Cek jumlah trombosit jika terapi UFH lebih dari 4 hari (*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*) atau lebih dari 5 hari (*European Society of Anaesthesiology*_

[$]Cek aPTT atau *activated clotting time* (ACT) sebelum memulai prosedur *neuraxial*