

ABORTUS HABITUALIS PADA ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

(The Habitualis Abortion in Antiphospholipid Syndrome)

L. P. Kalalo*, S. Darmadi*, E. G. Dachlan**

ABSTRACT

A 30 year old woman, complaining no menstruation for 5 months and had abortion history about 5 times, was admitted to the Dr. Soetomo Hospital outpatient unit. She was then diagnosed of antiphospholipid syndrome on pregnancy. The diagnosis was erected by the presence of abortions habitualis as a clinical criterion, and the finding of IgG anticardiolipin antibody in two times examination with interval 9 weeks as laboratory criteria. The criteria were relevant to The International consensus for APS classification (International Workshop 1999) as well. The patient had lack of financial support so she was just treated with ASA (acetyl salicylic acid), roborantia, and tocolytic-nifedipin or alilestrenol whenever they are needed. These medications were administered until the baby was delivered by sectio caesarea (healthy and normal baby).

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy

PENDAHULUAN

Seorang wanita dikatakan menderita abortus habitualis apabila ia mengalami abortus berturut-turut 3 kali atau lebih. Wanita tersebut umumnya tidak sulit hamil, akan tetapi kehamilannya tidak dapat bertahan terus sehingga wanita yang bersangkutan tidak dapat melahirkan anak yang hidup. Keadaan tersebut dapat digolongkan sebagai infertilitas atau sterilitas.^{1,2}

Terdapat berbagai penyebab abortus yakni: gangguan hormonal dan nutrisi, kekacauan autoimun, penyakit infeksi, kelainan genetik dan anatomik di uterus, laserasi uterus yang luas serta mioma uteri. Di samping hal tersebut ada beberapa penyebab abortus yang belum diketahui penyebabnya. Sekarang ini makin dikenal *antiphospholipid syndrome* (APS), yaitu kekacauan autoimun yang menyebabkan abortus habitualis karena trombosis vaskularisasi plasenta.^{1,2}

Berikut ini dibahas kasus seorang wanita 30 tahun yang mengalami abortus habitualis sebagai gejala dari APS.

KASUS

Ibu rumah tangga, 30 tahun, tamat SD, Islam, datang ke Poli Hamil RSUD Dr. Soetomo pada tanggal 8-1-2003 dengan keluhan utama tidak haid $\pm$ 5 bulan.

Anamnesis

Anamnesis pada kunjungan pertama, tidak haid $\pm$ 5 bulan (hari pertama haid terakhir 4 Agustus 2002). Nyeri perut (-), mual muntah sekitar 3 bulan yang lalu. Sariawan (-), luka mulut (-), tidak tahan terhadap paparan sinar matahari atau linu di persendian disangkal.

Merah di wajah (-), bintik merah dan gatal kulit (-), gangguan penglihatan (-), nyeri kepala (-). BAB/BAK normal. *Menarche* umur 13 tahun, haid nyeri (+) siklus teratur sebulan sekali lama 7 hari jumlah cukup. Menikah 6 tahun, riwayat keluarga yang mempunyai bayi lahir cacat (-).

Riwayat Kehamilan:

5 kali hamil semua gugur yakni pada tahun 1996, 1998, 1999, 2000, 2001. Rata-rata kehamilan mengalami keguguran pada usia kehamilan 2 bulan. Menurut penderita semua kehamilan diperiksa ke praktek dokter spesialis Obsgyn. Penyebab kematian janin tidak diketahui, dikuret, saran istirahat dan diberi vitamin. Hamil pada tahun 2002 penderita datang ke RSUD Dr. Soetomo, ini adalah kehamilan yang ke-6.

* Bag/Lab. Patologi Klinik FK. UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya
E-mail: pdsptklinik_sby@telkom.net

** Bagian Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran
Unair/RSU Dr. Soetomo Surabaya

Riwayat Penyakit Dahulu:

Kemungkinan hipertensi, DM, Asma, Alergi, sakit ginjal, nyeri sendi, batuk lama/darah, sakit jantung, dan riwayat perdarahan disangkal. Semua kehamilan dahulu sampai sekarang sangat diharapkan ibu.

Pemeriksaan Fisik

Kunjungan pertama

- * Sadar (compos mentis), TD:110/60mmHg, N:88/menit, RR: 18/menit, TB: 155cm, BB: 67Kg
- * Kepala/leher: anemia (-), ikterus (-), sianosis (-), sesak nafas (-), *malar rash* (-) dan stomatitis (-). Pembesaran KGB (-).
- * Dada: hiperpigmentasi *areola mammae*. Jantung/paru: dalam batas normal.
- * Perut: Tinggi fundus uteri 3 jari atas simfisis, Hepar/lien tidak teraba.
- * Anggota gerak: udem tungkai bawah.
- * Status obstetrik: Gravida G6PO-50=gravid ke-6, partus 0 abortus 5, tidak memiliki anak yang hidup, 13/14 minggu, tunggal, hidup (TH), ROJ-riwayat obstetrik jelek (abortus habitualis), letak belakang kepala (K), dj=denyut jantung janin (+), his (-), v/v=vulva vagina fluxus (-).

Jawaban Konsul hematologi onkologi medik:

17-02-03

Dugaan APS + Gravida G6PO-50, 21/22mgg, TH, tidak inpartu + ROJ (abortus habitualis)
Terapi: ASA 1 × 80mg diteruskan, rencana pemeriksaan faal hemostasis, IgM ACA dan LAC.

27-02-03

APS+Gravida G6PO-50, 22/23 mgg, TH, tidak inpartu + ROJ (abortus habitualis)

Terapi: KIE, ASA 1 × 80 mg, Heparin SC (LMWH: enoxaparin Na 2 × 20 mg bila tidak mampu standard Heparin 2 × 5000 U) dengan mempertahankan APTT antara 1,5–2,5 kali nilai normal sampai hamil aterm.

Perjalanan penyakit

Sejak kunjungan pertama sampai kunjungan berikutnya tidak ada keluhan yang berarti, tanda vital ibu dan janin dipantau dan hasilnya baik.

Ibu tidak punya biaya dan tidak bersedia masuk rumah sakit sehingga tidak bisa diberikan terapi Heparin dan hanya diberikan terapi ASA 1 × 80 mg, roboransia. Bila diperlukan sewaktu-waktu diberikan alilestrenol 2 × 10 mg atau tokolitik-nifedipin 3 × 20 mg. Sampai pada waktu aterm bayi dilahirkan dengan cara *sectio caecarea*. Bayi lahir sehat dan normal.

PEMBAHASAN

Terdapat banyak kemungkinan penyebab dasar abortus habitualis, kurang lebih 40% sebab dasarnya tidak diketahui. Penelitian di lebih dari 400 penderita abortus berulang yang dilakukan di Universitas Utah didapatkan 68% penyebabnya tidak diketahui, tampak di Gambar 1.^{2,3}

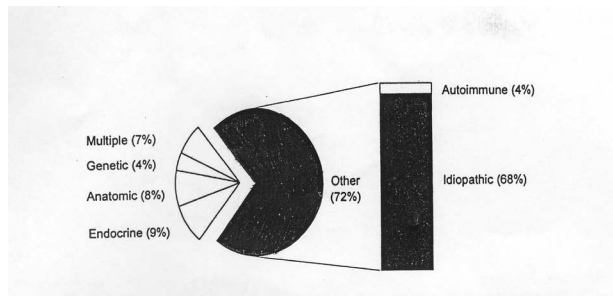
Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium & USG

Tanggal	Hasil Laboratorik & USG
13-01-03	Hb: 12,5g%, Leukosit: 11,10 × 10 ⁹ /L, Trombosit: 363 × 10 ⁹ /L, HCT: 34,1%, LED: 105 /jam, SGOT: 20 U/L, SGPT: 14 U/L, GDA: 86 mg/dL, BUN: 13 mg/dL, S.C: 0,6mg/dL Urinalisis: SG: 1,015 pH: 6,0 Leu: 25/μL (+) Nit: neg Prot: 25 mg/dl (+) Glu: norm Ket: 5 mg/dL (+) Ubg: norm Bil: neg Ery: 10/μL(-) Warna: kuning, jernih Sedimen Urine: Leukosit: 2–4/lpb Eritrosit: - /lpb Epitel: banyak/lpk IgM Toxoplasma neg (-)
01-01-03	Swab vagina: leukosit + (3-5/lpb) Trichomonas (-) Candida (-) GO(-) Kultur sekret vagina: tidak ada pertumbuhan kuman
17-01-03	USG buah kehamilan: K/TH, BPD=diameter biparietal 31, FL=femur length 17 (sesuai umur kehamilan 15/16mgg), plasenta corpus depan/grade I/cairan ketuban cukup USG transvaginal: dalam batas normal
20-01-03	IgG anticardiolipin antibodi (ACA): 41,5 GPL unit/mL (moderate positive)
19-02-03	Waktu perdarahan: 5"30" waktu pembekuan: 13' PTT: 13" APTT: 28,1" IgM ACA: <9,4 MPL Lupus anticoagulan (LA)cts LA1: 30,3" LA 2: 26,9" ratio LA 1/LA 2: 1,1
25-03-03	IgG ACA: 42,9 GPL units/mL (pemeriksaan ulangan 9 minggu setelah pemeriksaan pertama)
24-04-03	Hb: 11,7 g/dL Leukosit: 9.700/mm ³ Trombosit: 371 × 10 ⁹ /L Hitung jenis: 1/0/0/74/19/6 USG: buah kehamilan K/TH, BPD 84,4 - FL 63,3 (33mgg), plasenta korpus depan/grade I/cairan ketuban cukup, AC=abdominal circumference 127 U(31/32 mgg), canalis cervicalis tertutup 40 mm, a. umbilicalis: PI=pulsatil index 1,3, RI=resistensi index 0,78.

Penyebab abortus berulang yang diketahui yakni:

1. Kelainan zygote: kelainan genetik (kromosomal) pada suami atau istri.³

Gangguan hormonal. Di wanita dengan abortus habitualis, ditemukan bahwa fungsi glandula tiroidea kurang sempurna. Hubungan peningkatan antibodi antitiroid dengan abortus berulang masih diperdebatkan karena beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berlawanan. *Luteal phase deficiency* (LPD) adalah gangguan fase luteal. Gangguan ini bisa menyebabkan disfungsi tuba dengan akibat transpor ovum terlalu cepat, mobilitas uterus yang berlebihan, dan kesukaran nidasi karena endometrium tidak dipersiapkan dengan baik. Penderita dengan LPD mempunyai karakteristik siklus haid yang pendek, interval post ovulatoar kurang dari 14 hari dan infertil sekunder dengan *recurrent early losses*.^{2,3,4}



Gambar 1. Faktor yang dipertimbangkan untuk abortus berulang di 400 penderita lebih yang dievaluasi di Universitas Utah.³

2. Gangguan nutrisi. Berbagai penyakit seperti anemia berat, penyakit menahun dan lain-lain dapat mempengaruhi gizi ibu sehingga mengganggu persediaan berbagai zat makanan untuk janin yang sedang tumbuh.
3. Penyakit infeksi. Infeksi Toksoplasma, virus Rubela, Cytomegalo dan herpes merupakan penyakit infeksi parasit dan virus yang selalu dicurigai sebagai penyebab abortus melalui mekanisme terjadinya plasentitis. *Mycoplasma*, *Lysteria* dan *Chlamydia* juga merupakan agen yang infeksius dan dapat menyebabkan abortus habitualis¹ *Autoimmune disorder*. Penyakit pembuluh darah kolagen lupus eritematosus sistemik (SLE) dapat menyebabkan abortus, kemungkinan disebabkan oleh adanya gangguan aliran darah. APS dikenal juga dengan nama *Hughes syndrome* merupakan penyakit autoimun yang pada dekade akhir ini makin dikenal sebagai salah satu penyebab abortus berulang. Tipe APS ada dua, yakni "primer" bila tidak disertai dengan penyakit pokok yang mendasari dan "sekunder" bila APS ini berhubungan dengan adanya SLE, penyakit autoimun lain, infeksi dan neoplasma.^{3,5,6,7}

4. Kelainan pada serviks dan uterus. Abortus juga dapat disebabkan oleh kelainan anatomik bawaan, laserasi uterus yang luas, serviks inkompeten yang membuka tanpa rasa nyeri, sehingga ketuban menonjol dan pecah. Di mioma uteri submukus terjadi gangguan implantasi ovum yang dibuahi atau gangguan pertumbuhan dalam kavum uteri.^{1,2,3,4}

Di penderita ini ditemukan riwayat abortus berulang lebih dari 3 kali yakni sebanyak 5 kali atau disebut abortus habitualis. Meskipun dari riwayat keluarga penderita atau suaminya tidak ada yang memiliki anak lahir cacat akan tetapi kelainan genetik (kromosom) sebagai salah satu penyebab abortus harus dipikirkan.

Kelainan hormonal di wanita ini sedikit dikesampingkan karena dari riwayat haid baik *menarche* dan siklus tiap bulan diketahui tidak ada kelainan, tetapi untuk memastikan keadaan ini sebaiknya dilakukan pemeriksaan fungsi tiroid, endometrial biopsi dan pemeriksaan kadar progesteron serum pada fase luteal, serta dibuat kurva harian glukosa darah ibu. Pemeriksaan fisik secara umum dan memperhatikan gizi serta hasil laboratorik darah lengkap yang masih dalam batas normal, maka abortus akibat gangguan nutrisi dapat disingkirkan.

Untuk menyingkirkan infeksi sebagai penyebab abortus di penderita ini diperiksa IgM antitoxoplasma, dan didapatkan hasil IgM antitoxoplasma negatif. Karena alasan biaya, pemeriksaan hormonal dan pemeriksaan rubela, *cytomegalovirus* serta herpes juga tidak dapat dilakukan. Di penderita ini dipikirkan pula adanya kemungkinan penyakit SLE, tetapi anamnesis serta pemeriksaan fisik penderita ini tidak memenuhi kriteria ARA (*American Rheumatism Association*) yaitu untuk kriteria diagnostik SLE, sehingga diagnosis SLE dapat disingkirkan.

Hasil pemeriksaan USG buah kehamilan dan transvaginal tidak menunjukkan abnormalitas anatomik uterus, serviks ataupun adanya tumor uterus, hal tersebut menyingkirkan kemungkinan abortus karena masalah dalam uterus dan serviks.

Berdasarkan riwayat abortus berulang dan setelah mempertimbangkan beberapa kemungkinan penyebab abortus habitualis yang masih belum jelas pada penderita ini, maka dokter spesialis obsgyn mencurigai adanya hubungan APS dengan kejadian abortus. Langkah selanjutnya penderita ini dikonsulkan ke poli hematologi onkologi penyakit dalam.

APS adalah gangguan otoimun yang ditandai oleh trombosis pembuluh darah vena dan atau arteri, abortus berulang yang berhubungan dengan trombosis di vaskularisasi plasenta, trombositopeni,

kelainan neurologi, livido retikularis dan adanya antibodi *antiphospholipid* di dalam darah. APS sekarang mulai dikenal sebagai salah satu penyebab kasus abortus habitualis.^{6,8,9,10}

Antibodi *Antiphospholipid* adalah autoantibodi terhadap antigen yang terdiri dari phospholipid bermuatan negatif. Bagaimana timbulnya antigen tersebut belum diketahui. Antibodi *Antiphospholipid* terdiri dari IgG, IgM dan IgA. Antibodi *Antiphospholipid* yang terpenting dalam klinis yaitu antikoagulan lupus (LA) dan antibodi antikardiolipin (ACA).^{8,11}

Gejala klinis APS sangat bervariasi mulai dari sub akut seperti migrain berulang, gangguan penglihatan, disarthria, trombosis vena dalam, keguguran berulang, sampai yang berat seperti gagal katup jantung yang akut, trombositopenia, stroke mayor dan trombosis tersebar luas. Semua pembuluh darah dapat terkena mulai dari aorta, arteri karotis, arteri pulmonalis dan arteri kecil. Akibatnya semua bagian tubuh bisa terkena, termasuk retina dan kulit. Antibodi dapat persisten beberapa tahun dan barang kali di sejumlah kecil penderita dapat menetap seumur hidup.⁸

Diagnosis pasti APS memerlukan minimal satu kriteria klinis dan satu kriteria laboratoris, berbagai kriteria tersebut tampak di Tabel 1.

Tiga mekanisme potensial antibodi *antiphospholipid* dalam menginduksi trombosis yakni:

1. Sel endotel secara normal mengubah asam arakidonat membran plasma menjadi prostasiklin. Prostasiklin merupakan vasodilator kuat dan inhibitor agregasi trombosit yang kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi dan mencegah agregasi trombosit di dinding pembuluh darah

sehingga tidak terjadi trombosis. Antibodi *antiphospholipid* mungkin cenderung menyebabkan terjadi trombosis melalui penghambatan terhadap sel endotel dalam menghasilkan prostasiklin.

2. Trombosit secara normal merubah asam arakidonat membran plasma menjadi tromboksan. Tromboksan adalah antagonis alami terhadap prostasiklin yang merupakan vasokonstriktor kuat dan pemacu agregasi trombosit di dinding pembuluh darah. Antibodi *antiphospholipid* diduga meningkatkan trombosis dengan meningkatkan pelepasan tromboksan.
3. Kompleks trombin dan trombomodulin secara enzimatis bersifat aktif dan dapat mengaktifkan protein C dalam sirkulasi. Protein C yang teraktivasi akan terikat dengan protein S pada permukaan sel endotel dan trombosit. Kompleks protein C/protein S akan menghancurkan komponen di dalam sirkulasi *clotting cascade*, faktor Va dan VIIIa. Jika faktor Va dan VIIIa ini masuk ke sirkulasi, mereka akan meningkatkan aktivitas koagulasi dalam darah. Dilaporkan bahwa di APS terjadi hambatan aktivasi protein C untuk berikatan dengan protein S di permukaan sel endotel dan trombosit.^{4,12,13,14}

Laporan penelitian pertama kali tentang hubungan antara antibodi *antiphospholipid* dan abortus berulang di Indonesia dilakukan oleh Kusworini dkk, pada tahun 1993. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya prevalensi ACA dan LA yang nyata lebih tinggi di penderita abortus berulang dibandingkan dengan orang sehat (berturut-turut 18% : 3,8% dan 4% : 0%, p. 0,05).¹⁵

Pada APS terjadi trombosis vaskularisasi plasenta, sehingga menyebabkan abortus berulang. Kejadian

Tabel 2. Konsensus internasional untuk kriteria awal klasifikasi APS (International Workshop 1999)⁷

Kriteria Klinis <u>Trombosis vaskular</u> • Satu atau lebih episode klinis trombosis arterial, venous ataupun pembuluh darah kecil yang terjadi di jaringan atau organ <u>Komplikasi kehamilan</u> • Satu atau lebih kematian yang tidak bisa dijelaskan penyebabnya dari fetus yang normal pada atau setelah umur kehamilan 10 minggu; atau • Satu atau lebih kelahiran prematur neonatus normal pada atau sebelum umur kehamilan 34 minggu; atau • Tiga atau lebih abortus spontan yang berturut-turut dan tidak dapat dijelaskan penyebabnya sebelum umur 10 minggu kehamilan. Kriteria Laboratoris <u>Antibodi antikardiolipin</u> • Antibodi IgG dan atau IgM antikardiolipin terdapat dalam kadar menengah atau kadar tinggi dalam darah pada dua atau lebih kesempatan yang berbeda minimal dalam rentang waktu 6 minggu. <u>Lupus antikoagulan antibodi</u> • Lupus antikoagulan antibodi terdeteksi dalam darah pada dua atau lebih kesempatan yang berbeda minimal dalam waktu 6 minggu, menurut pedoman <i>International Society Thrombosis and Haemostasis</i>.

yang sering dilaporkan di kelompok wanita usia subur adalah abortus berulang oleh karena adanya infark yang luas di plasenta. Adanya trombosis dan vaskulopati arteri spiralis ibu menyebabkan isufisiensi dan hipoksia jaringan plasenta. Hal ini yang dapat menyebabkan abortus.^{12,16} Teori yang sederhana sebagai penyebab abortus di APS adalah darah kental tidak mampu melewati pembuluh darah paling kecil di plasenta. Plasenta mengkerut dan embrio/fetus tidak dapat hidup dan terjadilah keguguran.¹⁷

Annexin V (dulu dikenal dengan plasental antikoagulan protein I dan vaskular koagulan alfa) ditemukan di plasenta dan endotel vaskular dan beberapa jaringan yang lain. Protein ini yang fungsi biologisnya belum diketahui, mempunyai kemampuan antiokoagulan yang didasarkan atas afinitasnya yang tinggi terhadap *anionic phospholipid*. Dilaporkan bahwa annexin V ini ditemukan di puncak permukaan sinsitiotrofoblas plasenta. Ditemukan pula bahwa kadar protein ini secara bermakna menurun di villi plasenta penderita APS.¹³

Penderita ini mengalami 5 kali keguguran berurutan yang tidak diketahui penyebabnya. Hasil pemeriksaan laboratorik sampel 20 Januari 2003 di dapatkan hasil IgG ACA: 41,5 GPL unit/mL (*moderate positive*). Hasil pemeriksaan IgG ACA ulangan 9 minggu kemudian didapatkan nilai IgG ACA 42,9 GPL units/mL.

Hasil pemeriksaan laboratorik lupus antikoagulan dalam batas normal. Namun demikian, penderita ini telah memenuhi 1 kriteria klinis (abortus berulang) dan 1 kriteria laboratoris (IgG ACA *moderate positive*, dua kali pemeriksaan interval 9 minggu) dari konsensus internasional untuk kriteria awal klasifikasi APS-*International Workshop* 1999. Dengan demikian diagnosis APS dapat ditegakkan di penderita ini dan abortus habitualis merupakan gejala dari sindroma ini.

Selain APS sebagai penyebab abortus di kasus ini tidak menutup kemungkinan adanya kombinasi dengan berbagai penyebab lain. Di penderita ini tidak dilakukan pemeriksaan lengkap untuk mengetahui ataupun menyingkirkan penyebab abortus yang lain seperti pemeriksaan kromosom, hormonal, dan agen infeksius lainnya karena keterbatasan dana.

SIMPULAN

Seorang wanita 30 tahun dengan keluhan tidak haid kurang lebih 5 bulan dan riwayat abortus berturut-turut 5 kali. Saat kunjungan pertama di poli obsgyn (kebidanan dan penyakit kandungan) penderita didiagnosis oleh dokter di poli hamil I RSU Dr. Soetomo: Gravidia G6PO-50, 13/14 minggu, tunggal hidup, ROJ (abortus habitualis),

letak belakang kepala, denyut jantung janin (+), his (-), vulva vagina: fluxus (-). Penderita dikonsulkan ke poli hematologi onkologi penyakit dalam dengan dugaan APS.

Penderita ini telah memenuhi kriteria Konsensus Internasional untuk kriteria awal klasifikasi APS (*International Workshop* 1999). yakni 1 kriteria klinis (abortus habitualis) dan 1 kriteria laboratorium (IgG ACA *moderate positive* pada dua kali pemeriksaan interval 9 minggu). Berdasarkan hal tersebut diagnosis APS dapat ditegakkan dan abortus habitualis merupakan gejala dari sindroma ini. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan adanya kombinasi dengan penyebab lain. Di penderita ini tidak dilakukan pemeriksaan yang lengkap untuk mengetahui ataupun menyingkirkan penyebab abortus yang lain, karena keterbatasan dana.

Penderita tidak mampu dan tidak bersedia MRS maka terapi yang diberikan hanya ASA 1 × 80 mg, roboransia dan bila diperlukan sewaktu-waktu diberikan tokolitik-nifedipin 3 × 20 mg atau alilestrenol 2 × 10 mg. Sampai pada waktu aterm bayi dilahirkan melalui cara *sectio caecarea* dan bayi lahir normal, sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Decherney, A., Polan, ML., Abortus Habitualis. In: Seri Skema Diagnosis dan Penatalaksanaan Infertilitas (Terjemahan), Jakarta, Binarupa Aksara, 1997, 72.
2. Prawiroharjo, S., Abortus Habitualis. Dalam: Wiknjosastro, Saifuddin AB., eds. Ilmu Kebidanan 3rd. Jakarta, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1999, 309–10.
3. Reddel, SW., Krilis, SA., Testing for and Clinical Significance of Anticardiolipin Antibodies, Minireview, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, Nov 1999, 775–82.
4. Tambunan, KL., Antiphospholipid Syndrome, Temu Ilmiah Rheumatologi. Sub Bagian Hematologi-Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN Dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta, 1999, 42.
5. Nowicki, S., Locksmith, Bruce, AM., Francisco, T., Carl, VS., Frederick, BG., Lee, PS., Antiphospholipid antibody syndrome and pregnancy, eMedicine.com.inc. 2001.
6. Petri, M., Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome. Medical Clinics of North America, 1997, 41(1):151–77.
7. Scott, JR., Early Pregnancy Loss. In: Danforth's Obstetrics and Gynecology, 18th, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 143–78, 366–86.
8. Cunningham, FG., MacDonald, PC., Norman, FG., Kenneth, JL., Larry, CG., Gary, DVH., Steven, LC., Abortion. In: Williams Obstetrics. 20th, Connecticut, Appleton & Lange, 1997, 579–601, 1239–50.
9. Gali, M., Barbui, T., Antitrombin Antibodies: Detection and Clinical Significance in the antiphospholipid syndrome. Blood, 1999, 93(7):2149–57.
10. Levine, JS., Branch, W., Rauch, J., The antiphospholipid syndrome, N. Engl J Med, 2002, 346(10):752–64.
11. Aserson, RA., Cervera, R., The Antiphospholipid syndrome. In: Lahita R.G. ed., Textbook of the Autoimmune Diseases. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 641–57.

12. Lubbe, WF, Beutler, WS., Aquired defects of coagulation the lupus anticoagulan. In: Haemostasis and thrombosis in obstetric and gynecology, 1th ed. London, Chapman dan Medical, 1992, 388–405.
13. Rand, JH., Xiao-Xuan, Harry, AM., Andree, MD., Charles, JL., Sent, G., Jonathan, S., and Peter, CH., Pregnancy Loss in the antiphospholipid-antibody syndrome-A Possible thrombogenic mechanism. The New England Journal of medicine, July 17 1997.
14. Rand, JH., Molecular Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circulation Research*, 2002, 90:29–37.
15. Kalim, H., Handono, K., Antibodi antifosfolipid. Dalam: Nasution A., Sidabutar RP, eds. Simposium Nasional I, Systemic Lupus Erythematosus dan pembentukan perhimpunan SLE Indonesia. Panitia PKB Bagian Penyakit Dalam FKUI / RSCM, Jakarta, 1995, 135–9.
16. Roubey, RA., Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *American College of Rheumatology*, 1996, 39(9): 1444–54.
17. Graham Hughes, Sindrom Hughes. *Sindrom Darah Kental*, (Tambunan, KL., alih bahasa). Jakarta, Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Indonesia, 2004, 43–4.