

STROKE KRIPTOGENIK

*Al Rasyid **

ABSTRACT

Cryptogenic Stroke define as ischemic stroke with unclear etiologies event full examination had been done. This entity approximately consisted of 40% of all ischemic stroke incidences. A few newest technologies showed that the etiology of Cryptogenic Stroke can be explained, those are include hematology disorder such as hyper-coagulation state due to disturbances in C protein level, free S protein level, Lupus anticoagulant, or antiphospholipid syndrome.

Despite those factor that mentioned above, there is some effort to explore source of emboli in Cryptogenic Stroke, but its difficult to be found with common technology. Therefore, many of experts held studies about those emboli sources as the etiology of ischemic stroke. Those studies shows that aortic atherosclerosis and paradoxal emboli disturbances through PFO (Patent Foramen Ovale), which can be detected by Echocardiography and Transcranial Doppler.

This paper will only discuss about PFO and Hypercoagulation due to Antiphospholipid Syndrome as the commonest etiology of Cryptogenic Stroke.

Keywords : *Cryptogenic Stroke, Etiology, PFO and Hypercoagulation due to Antiphospholipid Syndrome*

ABSTRAK

Stroke Kriptogenik adalah stroke iskemik yang tidak jelas penyebabnya walaupun telah dilakukan pemeriksaan diagnosis lengkap. Ditemukan kurang lebih 40% dari seluruh penderita stroke. Beberapa teknologi terbaru menunjukkan bahwa penyebab Stroke Kriptogenik dapat dijelaskan penyebabnya, antara lain karena gangguan hematologi yaitu hiperkoagulasi yang disebabkan oleh karena gangguan pada protein C, protein S bebas, antikoagulan lupus atau Antifosfolipid Antibodi Sindrom (APS).

Selain faktor tersebut diatas ada usaha lain untuk mencari sumber emboli tersembunyi pada Stroke Kriptogenik, namun sulit di temukan dengan alat bantu teknologi biasa. Sehingga para ahli meneliti untuk mencari sumber emboli tersebut sebagai penyebab terjadinya stroke iskemik. Penelitian klinik tersebut ditujukan pada kelainan –kelainan aterosklerosis aorta dan paradoksal emboli melalui PFO (*Patent Foramen Ovale*) yang bisa diperiksa dengan *Echocardiografi* dan *Transcranial Doppler*.

Tulisan ini akan dibatasi pada PFO dan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh Antifosfolipid Sindrom sebagai penyebab Stroke Kriptogenik yang terbanyak.

Kata kunci : Stroke Kriptogenik, etiologi, PFO dan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh Antifosfolipid Sindrom

** Staf Departemen Ilmu Penyakit Saraf FKUI/RSCM, Jakarta*

PENDAHULUAN

Stroke Kriptogenik adalah stroke iskemik yang tidak jelas penyebabnya. Dengan pemeriksaan diagnosis lengkappun tidak menjamin akan ditemukan penyebabnya. Dari seluruh penderita stroke, didapatkan ada sekitar kurang lebih 40%.

Dengan adanya beberapa teknologi terbaru, penyebab Stroke Kriptogenik dapat dijelaskan. Penyebab stroke kriptogenik ini, antara lain karena gangguan hematologi yaitu hiperkoagulasi yang disebabkan oleh karena gangguan pada protein C, protein S bebas, antikoagulan lupus atau Antifosfolipid Antibodi Sindrom (APS).

Penyebab lainnya dari stroke kriptogenik ini, didapatkan dari hasil penelitian klinik yang ditujukan pada kelainan –kelainan aterosklerosis aorta dan paradoks emboli melalui PFO (*Patent Foramen Ovale*). Kelainan tersebut dapat diperiksa dengan *Echocardiografi* dan *Transcranial Doppler*.

PATENT FORAMEN OVALE (PFO)

Meningkatnya pengetahuan teknik imajing dibidang kardiologi, sehingga diketahuinya peran PFO sebagai sumber emboli baru. PFO dan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh Antifosfolipid Sindrom saat ini diketahui sebagai salah satu penyebab Stroke Kriptogenik yang terbanyak.¹

Penemuan tentang peran PFO ini dapat memperkirakan kemungkinan seseorang dapat menderita stroke, walaupun tidak semua PFO secara langsung akan menyebabkan stroke².

HUBUNGAN PFO DENGAN STROKE

PFO adalah adanya saluran (hubungan) antara atrium kanan dan kiri, yang secara normal tertutup setelah lahir. Kurang lebih 30% populasi PFO menetap selama hidup. Ukuran PFO berkisar antara 1 sampai 19 mm (rata-rata 4,9 mm). *TransEsophageal Echokardiografi* (TEE) dengan bahan kontras merupakan standar emas untuk diagnosis PFO. Stroke Kriptogenik dengan PFO sering ditemukan pada usia muda, dan bila terdapat faktor risiko stroke tradisional misalnya usia, hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia dan merokok disertai PFO, maka risiko kejadian stroke pada pasien tersebut akan meningkat. Perbedaan faktor risiko menunjukkan perbedaan mekanisme terjadinya stroke terhadap pasien dengan atau tanpa PFO. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa *atrial septal aneurysma* (ASA) yang menyertai PFO meningkatkan risiko stroke. Penelitian menggunakan TEE mengungkapkan bahwa PFO disertai ASA didapatkan kurang lebih 20%.

Penelitian baru-baru ini terhadap pemeriksaan *Transcranial Doppler* pada arteri serebral medial sangat sensitif dan spesifik dibandingkan dengan TEE untuk mendeteksi hubungan atrium kanan ke kiri (*right to left shunt*). Penelitian kasus kontrol terbaru pada pasien dengan stroke iskemik dibandingkan dengan pasien tanpa stroke sebagai kontrol, didapatkan PFO signifikan dihubungkan dengan stroke iskemik pada subyek muda kurang dari 55 tahun, tetapi tidak pada usia lebih tua³. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan eratnya hubungan atrium kanan ke atrium kiri, besarnya saluran di PFO atau adanya *right to left shunting* pada istirahat (berbeda dengan *shunt* yang dapat diketahui saat provokasi) mencerminkan risiko stroke yang jelas⁴.

PATOFISIOLOGI PFO UNTUK TERJADINYA STROKE

Mekanisme terjadinya stroke pada PFO cukup jelas. Adanya hubungan antara atrium kanan dan atrium kiri karena PFO menyebabkan thrombus yang berasal dari sirkulasi vena bisa masuk ke sirkulasi atrial yang disebut dengan *paradoxical embolism*. Mekanisme ini telah diketahui baik secara otopsi maupun dengan pemeriksaan echokardiografi. Kriteria *paradoxical embolism* meliputi a). emboli atrial dengan tidak ada bukti sumber emboli pada sirkulasi atrium kiri b). kecenderungan *right to left shunting* c). didapatkan thrombus vena/emboli pulmonal. Sumber emboli masih tetap tidak terdeteksi karena lokasi atau ukuran thrombus. Thrombus yang kecil ukuran 1 atau 2 mm tidak dapat dideteksi dengan teknik imejing, tapi thrombus ini cukup menyebabkan stroke dan rata-rata ukuran PFO mudah dilalui thrombus ke sirkulasi atrial⁵.

RISIKO STROKE BERULANG

Ada dua penelitian melaporkan terjadinya stroke berulang dengan PFO pada usia muda (dibawah 60 tahun). Insidennya kurang lebih 1,2 % sampai 1,9%. Pada satu penelitian didapatkan hubungan signifikan antara PFO - ASA dengan stroke iskemik berulang. Rata-rata (pertahun), terjadinya stroke berulang kurang lebih 4,4%. Penelitian multicenter PFO – ASA ini, menggunakan standar terapi aspirin 300 mg/hari dan telah terbukti sangat berhubungan dengan kejadian serebrovaskuler⁶.

TATALAKSANA

- Terapi prevensi
- Terapi *Transcateter Perkutaneus* Tertutup
- Terapi Operasi

TERAPI PREVENSI

Strategi terapi optimal untuk prevensi pasien dengan PFO atau ASA belum ditetapkan. Terapi meliputi obat anti platelet, antikoagulan oral, *transcateter* tertutup di foramen dan operasi jantung terbuka. Pada kasus *paradoxical emboli* menetap yang diperlihatkan dengan ekho, embolektomi jantung dengan perbaikan kelainan intrakardiak telah ditetapkan sebagai terapi. Terapi trombotik dan antikoagulan dengan intravena heparin telah dilaporkan efektif pada pasien dengan *paradoxical emboli*⁶.

TRANSCATETER PERKUTANEUS TERTUTUP

Beberapa penelitian melaporkan bahwa *transcateter* PFO tertutup adalah aman dan efektif dengan efikasi berkisar 86% sampai 100%. Kejadian berulang emboli perifer dilaporkan 0% sampai 3,8 % pertahun. Kejadian berulangnya ini, mungkin karena alat yang dipakai kurang tertutup sempurna dan terbentuknya formasi thrombus. Ada 9 perbedaan teknologi yang digunakan pada *transcateter perkutaneus* tertutup, seperti dibawah ini⁷:

Nama Alat	Bentuk	Nama Pabrik
1. Rashkind PDA Umbrella	Double Umbrella	Bard Billerica,MA
2. Buttoned Device	Square occluder	Custom Medical Device Amarillo,TX

3. ASDOS	Two self opening Umbrella	Osycka corp. Grenzach-Wyhlen
4. Angels Wing	Two interconnected Squares	Microvena Inc Vadnais, MN
5. Cardio Seal	Non centering Double umbrella	NMT Medical Boston, MA
6. Star Flex	Self centering Double umbrella	NMT Medical Boston, MA
7. Amplatzer	Self centering Double disc	AGA Medical Golden Valley, MN
8. Helex	Nitinol wire	WL Gore
9. PFO Star	Two Ivalon	Applied Biometrics, Inc

Krumidaf dkk melaporkan 1000 pasien yang diambil secara konsekutif sampling dengan PFO menggunakan alat *transcatater* tertutup. Thrombus didiagnosis pada 14 pasien dari 20 pasien selama 4 minggu dan 6 dari 20 pasien selama 4 minggu. Kebanyakan terbentuknya thrombus terjadi pada alat *Cerdio SEAL* (NMT Medical, Bastom dan Mssacum setts) sebanyak 7,1%. *Star Flex* (NMT medical) mengalami thrombus sebanyak 5,7 %, *PFO Star* (Applied Biometric Fac, Burniville, Minaesota) sebanyak 6,6% dan ASDOS (Osypla, Grenzach-Wyhlen, Germany) sebanyak 3,6% dan *Helix thrombus* (AGA Medical, Golden Valley, Minesota) tidak terjadi thrombus.

TERAPI OPERASI PFO TERTUTUP

Metode operasi tertutup PFO perkutaneus masih jarang. Beberapa peneliti melaporkan operasi tertutup PFO, 28 pasien dilakukan TEE untuk menentukan adanya PFO. Semua pasien mengalami operasi tertutup dengan thorakotomi terbuka karena gagal dengan terapi warfarin. Selama *follow up* selama kurang lebih 14 bulan sebanyak 14% pasien mengalami kejadian stroke sebanyak 1 orang dan TIA (*Transcient Ischemic Attack*) 3 orang. Tidak ada pasien yang mengalami stroke ulang atau TIA pada umur kurang dari 45 tahun⁸.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (APS)

HUBUNGAN APS DENGAN STROKE

Anti pospolipid antibodi adalah antibodi yang didapat secara langsung terhadap pospolipid atau protein kompleks pospolipid dan dihubungkan dengan meningkatnya risiko thrombus vena dan arteri. Pemeriksaan antibodi antipospolipid meliputi antikoagulan lupus immunoglobulin (Ig) G dan M.

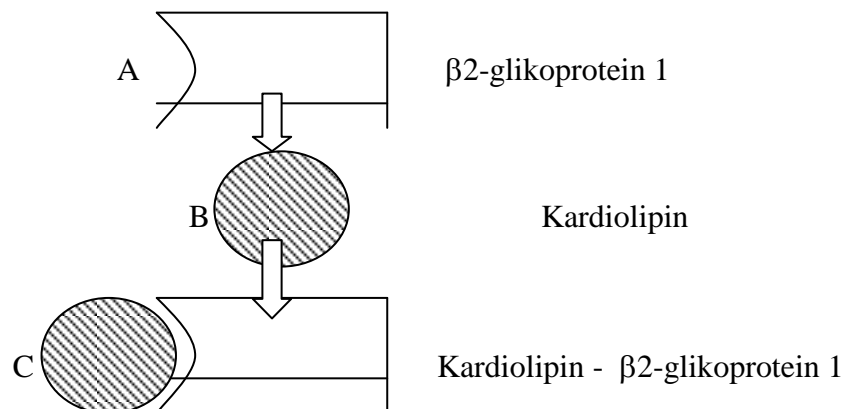
Penelitian prospektif pada individu sehat, didapatkan satu penelitian terhadap 360 sampel dengan antibodi antipospolipid ditemukan 4,7% individu berkembang menjadi thrombus vena dan 4,7% berkembang menjadi trombosis arterial selama median 3,9 tahun *follow up*. Semua individu kecuali satu trombotik arterial yang berkembang menjadi stroke atau TIA. Risiko trombosis tersebut bisa terjadi pada pasien dengan riwayat thrombus sebelumnya atau pasien dengan meningkat kadar IgG antibodi antikardioplin (ACA) lebih dari 40 IgG pospolipid unit (GPL). Pada penelitian prospektif mengevaluasi hubungan antara antibodi kardioplin dengan stroke pada laki-laki pertama kali, ditemukan IgG antikardioplin antibodi lebih sering pada laki-laki yang mengalami stroke dibandingkan pasien sehat. Satu penelitian prospektif memperlihatkan hubungan antara IgG *baseline* dengan risiko stroke, ditemukan bahwa IgM (IgG dan IgA) signifikan lebih sering diantara individu yang berkembang kearah stroke dibandingkan individu sehat. Penelitian secara prospektif

lainnya juga telah dilakukan terhadap individu dengan riwayat stroke atau terjadi stroke pada saat penelitian. Levine dan kawan-kawan melakukan *follow up* sebanyak 132 pasien dengan antibodi antikardiolipin dengan stroke atau TIA pada rata-rata *follow up* selama 2 tahun. Pasien dengan IgG antikardiolipin lebih dari 40 GPL lebih sering terjadinya stroke, TIA dan arterial serta vena trombosis atau kematian dibandingkan dengan pasien dengan titer antibodi antikardiolipin yang rendah.

Zielinska dan kawan-kawan meneliti 194 pasien stroke yang mempunyai antikardiolipin IgG signifikan dihubungkan dengan gangguan kognitif selama 30 hari dan 1 tahun *follow up* tapi tidak terhadap stroke ulang dan kematian. Antibodi antiposolipid pada group studi stroke memperlihatkan tidak meningkatkan risiko stroke ulang, TIA dan trombosis atau kematian pada 219 individu dengan stroke selama *follow up* 2 tahun, namun peneliti percaya bahwa penelitian mempunyai kekuatan yang kurang untuk mendeteksi perbedaan ini^{9,10}.

IMUNOPATOGENESIS ANTIPHOSPHOLIPID

Kardiolipin merupakan gabungan 2 molekul phospholipid dan molekul gliserol (difosfotidil gliserol). Molekul phospholipid merupakan komponen membran sel, dan terdiri atas 3 bagian : grup fosfodiester (PO_3^-), sedangkan molekul gliserol merupakan dua rantai asam lemak panjang. Untuk terbentuknya antibodi aCL kompleks diperlukan $\beta 2$ -glikoprotein 1 (gambar 1)



Gambar 1. Mekanisme kompleks kardiolipin - $\beta 2$ -glikoprotein 1 (dikutip dari Nanang Sukmana)¹¹

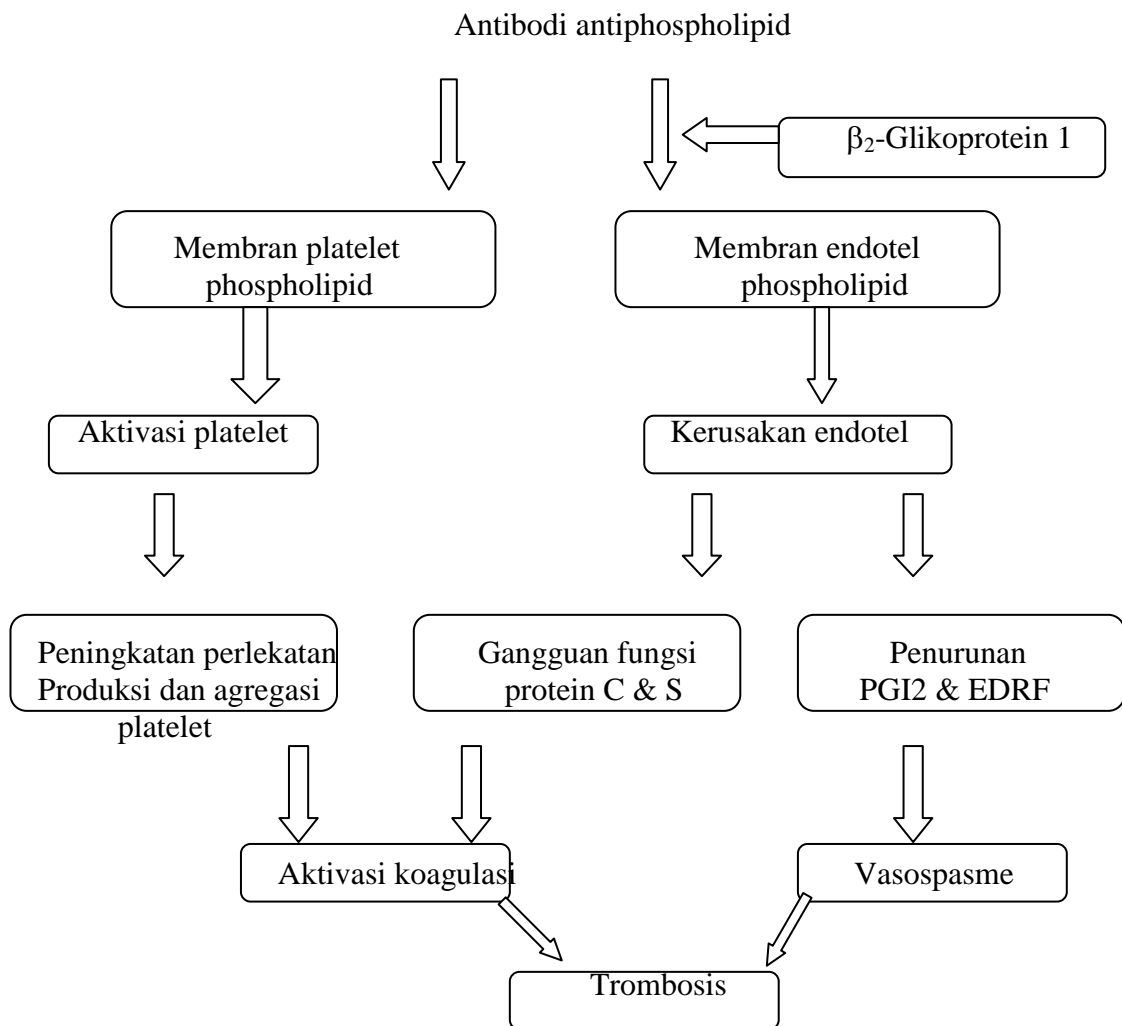
Pemeriksaan terhadap otoantibodi tersebut yang paling akurat dengan teknik ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) dengan menggunakan kardiolipin sebagai antigen phospholipid.

Belum ada kesepakatan mengenai terbentuknya trombosis dengan ditemukannya titer aCL. Keadaan ini mungkin disebabkan berbagai aspek yaitu kadar anti $\beta 2$ -glikoprotein 1 dan defisiensi protein C, S, AT III dan faktor endotel. Dengan adanya defisiensi faktor-faktor tersebut memungkinkan trombosis mudah terjadi. Beberapa penelitian mengungkapkan tidak ada hubungan antara kadar $\beta 2$ -glikoprotein 1 dan APS (*AntiPhospholipid Syndrome*).

ASPEK KLINIS APS

Berdasarkan *triad of Virchows* terdapat tiga faktor yang berperan dalam patofisiologi trombosis yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah¹². Pada sindroma APS dimasukkan pada

kelainan pembekuan darah yang juga berhubungan dengan adanya disfungsi endotel dengan berbagai faktor lain yang ikut membentuk trombosis (gambar 2).



Gambar 2. Mekanisme trombosis (dikutip dari Nanang Sukmana)¹¹

Endotel pembuluh darah yang normal tidak bersifat trombogenik dan tidak beraksi terhadap trombosit dan sistem pembekuan. Apabila terjadi suatu disfungsi endotel maka akan menyebabkan berbagai reaksi yang salah satu diantaranya dapat diperberat oleh adanya antibodi phospholipid.

Kriteria sindroma antiphospholipid (International Consensus Workshop Oktober 1998) :

I. Kriteria Klinis

Trombosis pembuluh darah satu atau lebih episode

- ◆ arteri atau
- ◆ vena atau
- ◆ pembuluh darah kecil

Morbiditas kehamilan

- ◆ tiga atau lebih keguguran berurutan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya dengan disangkakan kelainan anatomis, genetik, hormonal

- ◆ satu atau lebih kematian fetus dengan morfologi normal yang tidak dapat diterangkan penyebabnya atau kematian fetus sesudah 10 minggu kehamilan
- ◆ satu atau lebih kelahiran prematur neonatus morfologi normal, atau sebelum 34 minggu kehamilan disertai pre-eklamsia berat atau insufisiensi plasenta

II. Kriteria laboratorium

Antikardiolipin antibodi

- ◆ IgG dan atau IgM dengan titer sedang atau tinggi pada 2 atau lebih pemeriksaan 6 minggu atau lebih
- Lupus antikoagulan positif dalam 2 atau lebih pemeriksaan dalam waktu 6 minggu atau lebih

Diagnosis APS ditegakkan bila ada satu kriteria klinis dan satu kriteria laboratorium (dikutip dari Nanang Sukmana)¹¹

TERAPI APS

Peran antipolipid antibodi telah dihubungkan dengan kejadian oklusi thrombus vaskular serebral. Peran APS sebagai prediksi kejadian iskemik khususnya stroke iskemik telah jelas berdasarkan patofisiologi APS dalam terjadinya trombus terutama di serebral.

APASS Study (Antiphospholipid Antibody and Stroke Study) dan penelitian secara prospektif studi terhadap walfarin dibanding aspirin (*WARSS=Walfarin VS Aspirin Recurrent Stroke Study*) dengan jumlah sample 2206 pasien dari Juni 1999 sampai 2000 membandingkan dosis walfarin (INR=1,4 – 2,8) dan aspirin (325 mg) untuk hasil akhir stroke ulang atau kematian. Rata-rata 2 tahun dinilai hasil akhir berupa kematian, stroke iskemik, TIA, infark miokardial, DVT (*deep vein thrombosis*), emboli paru dan kejadian oklusi thrombus sistemik. Dari 1770 pasien untuk *APASS study* terdapat 720 pasien (41%) positif APS dan 1050 (59%) APS negatif. Tidak ada peningkatan risiko kejadian oklusi thrombus dihubungkan dengan *baseline* APS yang mendapat terapi walfarin (*risiko relative* (RR) 0,99, 95% *confident interval* (CI) 0,75 – 1,31, P=0,94 dan aspirin (RR), 0,94, 95% CI, 0,70 – 1,28; P=0,71. Semua kejadian rata-rata adalah 22,2% diantara APS yang positif dan 21,8% diantara APS yang negatif. Pasien dengan *baseline* positif baik lupus antikoagulan (LA) atau APS antibodi kecendrungan rata-rata kejadian lebih tinggi (31,7%) dibanding pasien yang dengan tes laboratorium negatif (24,0%)¹³.

Penelitian lain baik secara retrospektif dan prospektif telah memperlihatkan keuntungan walfarin untuk sekunder prevensi terhadap trombus disertai APS. Berdasarkan penelitian secara retrospektif 20 – 70% pasien dengan APS berkembang menjadi trombosis berulang ketika pasien berhenti minum obat antikoagulan. Schulman et al memperlihatkan risiko tingginya trombosis berulang dibandingkan APS yang negatif jika pasien berhenti minum obat antikoagulan setelah 6 bulan (29% dan 14% setelah *follow up* 4 tahun)¹⁴.

DOSIS WALFARIN DAN KEJADIAN TROMBUS

Penelitian secara retrospektif memperlihatkan manfaat antikoagulan dosis tinggi (dengan INR > 3,0) dapat mencegah trombus berulang dibandingkan antikoagulan dosis rendah (INR 2,0 – 3,0). Namun beberapa penelitian prospektif pasien dengan APS dan adanya trombus vena dengan pemberian antikoagulan dosis rendah dapat mencegah serangan ulang dalam terapi jangka panjang¹⁵.

KOMPLIKASI PERDARAHAN

Pemberian terapi antikoagulan pada APS dilakukan dalam waktu yang cukup lama baik sebagai terapi APS maupun sebagai prevensi kejadian stroke akibat APS. Efek samping yang sering didapat adalah risiko perdarahan baik serebral maupun non serebral.

Rata rata risiko perdarahan pada pasien yang mendapat walfarin adalah 3% per tahun, dan rata-rata (secara kasar) 20% nya, cukup berat perdarahannya. Kejadian risiko perdarahan dengan pemberian antikoagulan dengan INR 2,0 – 3,0 sering terjadi, rata-rata setahun pemberian terapi, minum obat terus menerus, diperkirakan rata-rata perdarahan adalah 2%, 1% dan 0,25% secara berurutan. Setiap peningkatan 1 point INR dapat meningkatkan risiko perdarahan adalah 42%.

Pasien yang disertai dengan hipertensi, riwayat stroke, perdarahan gastrointestinal, dan riwayat minum antikoagulan, pengguna obat lain seperti aspirin/nonsteroid antiinflamasi, usia tua, dapat menimbulkan risiko perdarahan lebih banyak¹⁶.

KESIMPULAN

Stroke Kriptogenik adalah stroke iskemik yang tidak jelas penyebabnya Ada sekitar kurang lebih 40%. Penyebabnya diduga ada, gangguan pada protein C, protein S bebas, antikoagulan lupus atau Antifosfolipid Antibodi Sindrom (APS), dan kelainan –kelainan aterosklerosis aorta dan paradoksal emboli melalui PFO (*Patent Foramen Ovale*). Diagnosis APS ditegakkan bila ada satu kriteria klinis dan satu kriteria laboratorium Hasil penelitian baik secara retrospektif dan prospektif telah memperlihatkan keuntungan walfarin untuk sekunder prevensi terhadap trombus disertai APS. PFO adalah adanya saluran (hubungan) antara atrium kanan dan kiri, yang secara normal tertutup setelah lahir. Kurang lebih 30% populasi PFO menetap selama hidup. Ukuran PFO berkisar antara 1 sampai 19 mm (rata-rata 4,9 mm). *TransEsophageal Echokardiografi* (TEE) dengan bahan kontras merupakan standar emas untuk diagnosis PFO. Tatalaksana PFO adalah dengan : terapi prevensi, terapi *Transcatheter Percutaneous* tertutup dan terapi operasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mokhtar Yasser. Cerebrovascular disease and risk of Stroke. Dept of Internal Medicine. School of Medicine University of South Dakota 1993.
2. Mas JL. Patent Foramen Ovale, atrial septal aneurism and ischemic stroke in Young adults. Eur Heart J 1994.
3. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ et al. Is patent foramen ovale a family trait?. A Transcranial Doppler Sonographic Study. Stroke 2001
4. Lamy C, Giannesini C, Zuber M et al. For the Patent Foramen Ovale and atrial septal Aneurysm. Study Group. Stroke 2002;33:706-11.
5. Ronoux D, Cohen A, Cabanes L et al. Patent Foramen Ovale : Is Stroke due to Paradoxical Embolism? Stroke 1993;24:31-34.
6. Mas JL, Arquizam C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular event associated With patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. N Engl J Med. 2001
7. Martin F, Sanohez PL, Doherty E et al. Percutaneous transcatheter closure of Patent foramen ovale in patient with paradoxical embolism. Circulation 2002
8. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Surgical Closure of

Patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997

9. Levine SR, Salowich-Palm L et al. IgG anti cardiolipin antibody titer > 40 GPL And the risk of subsequent thrombo-occlusive event and death. *Stroke* 1997
10. Christopher R, Nagarja D, Dixit NS et al. Anticardiolipin Antibody: a sign in Cerebral venous thrombosis. *Acta Neural Scand* 1999.
11. Sukmana N. Aspek Immunologi dan deteksi Dini APS. Kongres Nasional I Perhimpunan Trombosis Hemostasis Indonesia 2000
12. Setiabudi RD. Hemostasis dan Trombosis, Edisi ke tiga. Balai Penerbit FKUI, Jakarta 2007.
13. Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Anti phospholipid Antibodies and Subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004.
14. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three month of anticoagulation With extended anti coagulation for a firs episode of idiopathic venous thrombo-Embolism. *N Engl J Med* 1999
15. Lockshin MD, Erkand. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003
16. Ruiz, Irastarza G, Khamashta MA et al. Bleeding and recurrent thrombosis in Definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 pasien tested with Oral anticoagulation to a target INR ratio 3,5. *Arch Intern Med* 2002