

EFEKTIVITAS ASPIRIN SEBAGAI PREVENTIF PREEKLAMPSIA

The Effectiveness Of Aspirin As A Preventive Of Preeclampsia

Muhamad Fahrurrozi Assidik¹, Retno Sintowati²

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi : author 1. Alamat email : j500170016@student.ums.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang : Preeklampsia adalah hipertensi pada kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah umur kehamilan 20 minggu, disertai dengan proteinuria ≥ 300 mg/24 jam (Nugroho, 2012). Terdapat lebih dari 4 juta perempuan hamil mengalami preeklampsia setiap tahun. Preeklampsia merupakan penyebab 15– 20% kematian perempuan hamil di seluruh dunia serta penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada janin (Raghupathy, 2013). Aspirin dosis rendah secara luas digunakan dalam pencegahan gangguan kehamilan seperti preeklampsia. Tujuan : Untuk mengetahui efektivitas aspirin sebagai preventif preeklampsia. Metode : Penelitian ini adalah Literatur Review dari studi penelitian Randomized Controlled Trials dengan menggunakan metode PRISMA, didapatkan tujuh jurnal setelah menyeleksi 324 jurnal. Hasil : Ketujuh penelitian yang masuk kriteria inklusi yang berupa artikel RCT yang mengobservasi efek pemberian aspirin dosis rendah dalam pencegahan preeklampsia, pemberian aspirin dimulai ketika usia kehamilan 11 minggu, kehamilan tunggal, didapatkan empat penelitian yang menyatakan bahwa aspirin efektif mencegah preeklampsia dan tiga penelitian yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan insidensi preeklampsia antara kelompok aspirin dengan plasebo.. Simpulan : Aspirin efektif dalam mencegah preeklampsia dan didapatkan dosis efektif antara 60-150 mg per hari.

Kata Kunci: Aspirin, Asam Asetilsalisilat, Preventif, Preeklampsia

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is hypertension in pregnancy characterized by blood pressure $\geq 140/90$ mmHg after 20 weeks of gestation, accompanied by proteinuria ≥ 300 mg / 24 hours (Nugroho, 2012). There are more than 4 million pregnant women experiencing preeclampsia each year. Preeclampsia is the cause of 15-20% of the deaths of pregnant women worldwide and the main cause of mortality and morbidity in the fetus (Raghupathy, 2013). Low-dose aspirin is widely used in the prevention of pregnancy disorders such as preeclampsia. Objective: To determine the effectiveness of aspirin as a preventive preeclampsia. Methods: This study is a Literature Review of a Randomized Controlled Trials research study using the PRISMA method, obtained seven journals after selecting 324 journals. Results: The seven studies that were included in the inclusive criteria in the form of articles of RCT that observed the effect of low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia, giving aspirin was started at 11 weeks of gestation, single pregnancy, four studies stated that aspirin was effective in preventing preeclampsia and three studies stated that there was no difference in the incidence of preeclampsia between the aspirin and placebo groups. Conclusion: Aspirin is effective in preventing preeclampsia and an effective dose is obtained between 60-150 mg per day.

Keywords: Aspirin, Acetylsalicylic Acid, Prevention, Preeclampsia.

PENDAHULUAN

Preeklampsia adalah hipertensi pada kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah umur kehamilan 20 minggu, disertai dengan proteinuria ≥ 300 mg/24 jam (Nugroho, 2012). Terdapat lebih dari 4 juta perempuan hamil mengalami preeklampsia setiap tahun. Setiap tahun diperkirakan sebanyak 50.000 sampai 70.000 perempuan meninggal karena preeklampsia serta 500.000 bayi meninggal. Preeklampsia merupakan penyebab 15– 20% kematian perempuan hamil di seluruh dunia serta penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada janin (Raghupathy, 2013).

Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 2017 mencatat angka kematian ibu (AKI) atau Maternal Mortality Ratio (MMR) di Indonesia diperkirakan sebesar 305 kematian maternal per 100.000 kelahiran hidup untuk periode 1991-2015. Preeklampsia merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi ibu melahirkan di Indonesia selain perdarahan dan infeksi, persentase kematian ibu melahirkan akibat

preeklampsia mencapai 24% sementara, perdarahan 28%, infeksi 11%, komplikasi puerperium 8%, partus lama 5%, dan abortus 5% (Depkes RI, 2012). Prevalensi kasus preeklampsia di Jawa Tengah mengalami peningkatan setiap tahunnya, dari tahun 2008 sebesar 1,87%, tahun 2009 sebesar 2,02%, tahun 2010 sebesar 3,30%, dan pada tahun 2011 sebesar 3,41% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2012). Preeklampsia merupakan penyebab utama kematian ibu di Jawa Tengah dengan presentase sebesar 23,9% diikuti dengan perdarahan sebesar 17,22% dan infeksi sebesar 4,04% (Depkes RI, 2013).

Aspirin adalah nama dagang untuk asam asetilsalisilat. Aspirin dalam dosis rendah adalah satu-satunya obat yang paling hemat biaya untuk pencegahan kejadian sekunder trombosis. Aspirin dosis rendah secara luas digunakan dalam pencegahan gangguan kehamilan seperti preeklampsia. Meskipun penelitian mengenai efisiensi dan penggunaan empiris aspirin ini masih berlanjut, penggunaannya sudah cukup

umum pada kehamilan risiko tinggi (Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016).

Penelitian yang dilakukan Attalah *et al.*, 2017 menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah efektif sebagai preventif preeklampsia pada pasien risiko tinggi, terutama dengan riwayat preeklampsia. Meta analisis oleh Bujold *et al.*, 2010 mengambil kesimpulan bahwa pemberian aspirin efektif mencegah preeklampsia hanya jika pemberian dimulai sebelum 16 minggu kehamilan. Sedangkan penelitian oleh Laskin CA *et al.*, 2009 dan M.E. van Hoorn *et al.*, 2016 justru menunjukkan tidak ada perbedaan efektivitas aspirin dalam mencegah preeklampsia ketika dibandingkan dengan plasebo (Kamil Balabuszek *et al.*, 2018).

METODE

1. Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *Literatur Review* dari studi penelitian *Randomized Controlled Trials* dengan menggunakan metode PRISMA

(*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*).

2. Setting Penelitian

Setting penelitian ini tidak terbatas ras, suku maupun lokasi tertentu. Waktu dari hasil studi yang dilakukan adalah kurun waktu tahun 2010-2020

3. Ethical Clearance

Penelitian ini menggunakan surat *Ethical Clearance* (EC) yang dikeluarkan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan No. 3143/C.1/KEPK-FKUMS/XI/2020.

4. Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan di e-databases penelitian : *PubMed*, *Science Direct*, *Cochrane*, Garuda dan *Google Scholar* menggunakan kata kunci seperti yang tercantum di Tabel 1 . Pemilihan literatur dilakukan dengan batasan waktu sepuluh tahun terakhir dan artikel berbahasa Inggris atau Indonesia.

Tabel 1. Kata Kunci Pencarian Penelitian

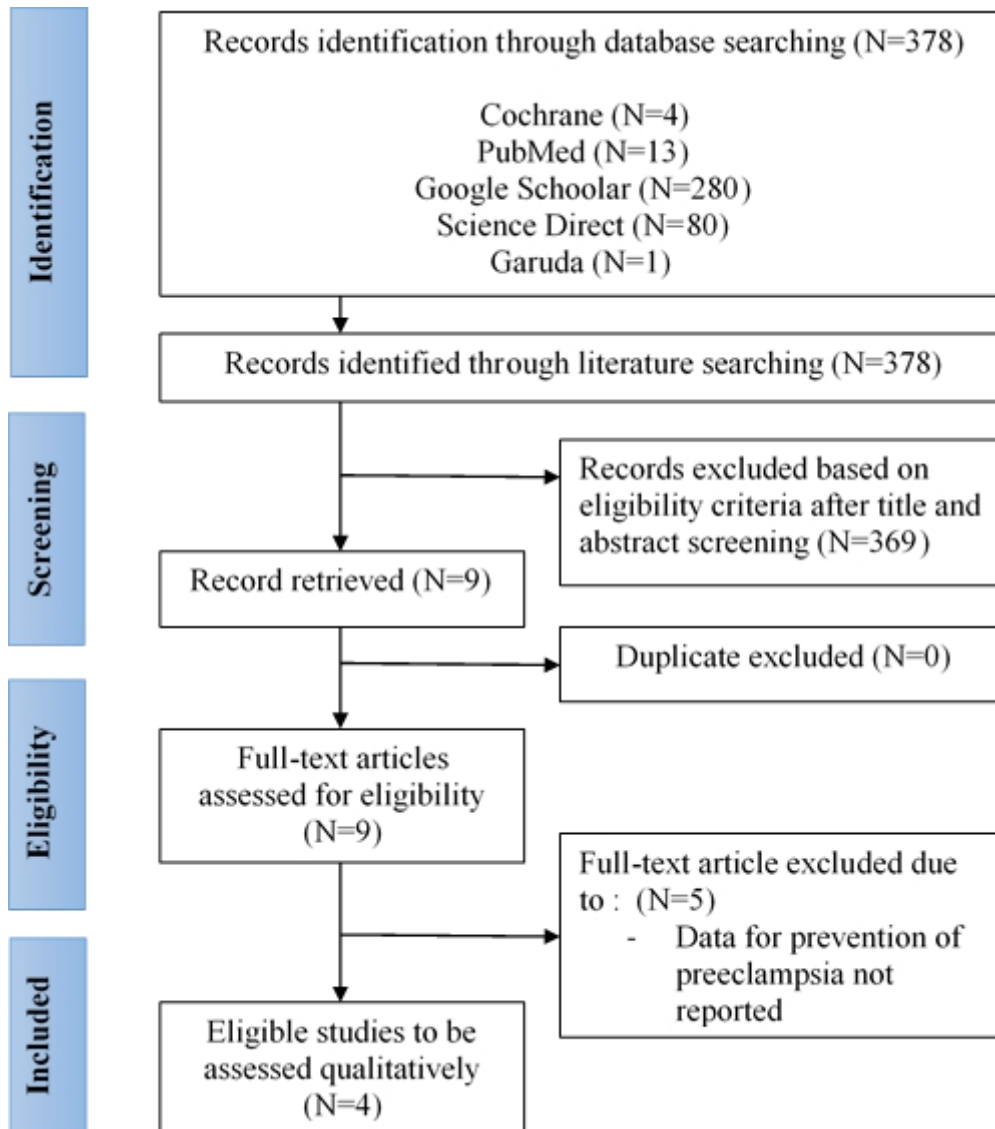
<i>Database</i>	Kata Kunci Penelusuran
PubMed	((("Aspirin"[Mesh]) AND "Pre-Eklampsia"[Mesh]) AND "Prevention" AND "Randomized Controlled Trial"
Science Direct	(Aspirin OR Acetylsalicylic Acid OR Acylpyrin OR Aloxiprimum) AND Prevention AND (Pre-Eklampsia OR Toxemia OR EPH Gestosis) AND Randomized Controlled Trials
Cochrane	(Aspirin OR Acetylsalicylic Acid OR Acylpyrin OR Aloxiprimum) AND Prevention AND (Pre-Eklampsia OR Toxemia OR EPH Gestosis) AND Randomized Controlled Trials
Garuda	Aspirin DAN Pre-eklampsia
Google Scholar	(Aspirin OR Acetylsalicylic Acid OR Acylpyrin OR Aloxiprimum) AND Prevention AND (Pre-Eklampsia OR Toxemia OR EPH Gestosis) AND Randomized Controlled Trials

5. Analisis Data

Sebelum menganalisis data peneliti melakukan proses ekstraksi yaitu dengan membuat tabel sederhana berisikan data dari artikel yang terpilih yang isinya meliputi : penulis, tahun terbit, negara, objek penelitian, intervensi dan outcome yang didapat. Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini adalah secara naratif, yakni penulis menginterpretasikan hasil data yang telah didapatkan.

6. Eligibility Criteria

Kriteria inklusi adalah artikel RCT yang mengobservasi efek pemberian aspirin dosis rendah dalam pencegahan preeklampsia, pemberian aspirin dimulai ketika usia kehamilan 11 minggu, kehamilan tunggal. Kriteria eksklusi termasuk percobaan dengan data yang tidak lengkap, perempuan dengan penyakit kronis non risiko preeklampsia, intervensi kombinasi obat lain, artikel tidak menampilkan data preeklampsia.



Gambar 1. Flowchart PRISMA

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian pustaka yang dilakukan dengan menggunakan kata kunci seperti yang tercantum pada Tabel 1 menghasilkan beberapa penelitian, dari 324 artikel yang diidentifikasi, sembilan artikel diambil setelah penyaringan judul dan abstrak serta pengecualian duplikat, sembilan studi dinilai

dalam teks lengkap. Tujuh studi tersisa setelah penyaringan teks lengkap menggunakan kriteria inklusi adalah studi oleh Aseel Mosa Jabber, 2016, Daniel L. Rolnik, *et al.*, 2017, Mary Catherine Tolcher, *et al.*, 2020, Wei Gu, *et al.*, 2020, Dixon, *et al.*, 2017, Odibo, *et al.*, 2015, dan Scazzocchio, Elena, *et al.*, 2017.

Pengecualian dari dua studi lainnya Alur pemilihan studi ini disajikan menurut dikarenakan tidak terdapat kelompok kontrol. pernyataan PRISMA (Gambar 1).

Penelitian (tahun)	Lokasi Penelitian	N	Kriteria Inklusi	Intervensi	Hasil
Daniel L. Rolnik, <i>et al.</i> , 2017	Inggris	1.776	Usia 18 tahun atau lebih, kehamilan tunggal, janin hidup pada saat pemindaian dilakukan pada usia kehamilan 11 hingga 13 minggu, dan risiko tinggi untuk preeklampsia	Aspirin, dengan dosis 150 mg per hari, atau plasebo dari usia kehamilan 11 hingga 14 minggu hingga 36 minggu kehamilan	Preeklampsia prematur terjadi pada 13 peserta (1,6%) pada kelompok aspirin, dibandingkan dengan 35 (4,3%) pada kelompok plasebo (OR 0,38; CI 95%, 0,20-0,74; P = 0,004).
Mary Catherine Tolcher, <i>et al.</i> , 2020	Amerika Serikat	3.135	Perempuan nulipara kehamilan 13-25 minggu dengan tekanan darah di bawah 135/85 mmHg dan tidak memiliki proteinuria pada pengujian dipstick	Aspirin 60mg/hari atau plasebo	Risiko preeklamsia berkurang secara signifikan di antara wanita non-Hispanic white yang menerima aspirin dibandingkan yang menerima plasebo (1,1% vs 6,0%; RR, 0,19; 95% CI, 0,06-0,63; p =0.007)
Wei Gu, <i>et al.</i> , 2020	China	1.105	Perempuan hamil dengan resiko tinggi untuk preeklampsia, dengan satu atau lebih faktor risiko tinggi atau dengan 2 atau lebih faktor risiko menengah	Kelompok kontrol (kelompok plasebo) dan kelompok aspirin (termasuk tiga subkelompok: 25 mg, 50 mg dan 75 mg)	Kejadian preeklampsia kelompok plasebo 51 (18%) sedangkan kelompok aspirin dosis 75 mg sebesar 26 (9.6%). Nilai P yang didapatkan adalah 0.001
Aseel Mosa Jabber, 2016	Iraq	100	Kehamilan dengan resiko tinggi preeklampsia, usia ibu antara 18 dan 41 tahun, usia kehamilan <12 minggu, kehamilan	Asam asetilsalisilat 75 mg/hari atau plasebo	Insiden preeklampsia adalah 22% pada kelompok Aspirin dan 44% pada kelompok kontrol (P <0,001).

			tunggal		
Dixon, <i>et al.</i> , 2017	Amerika Serikat	2.479	Wanita memenuhi syarat untuk masuk jika mereka menjalani perawatan insulin pragestasional diabetes, hipertensi kronis, kehamilan multifetal, atau preeklamsia kehamilan	Aspirin (60 mg) atau plasebo	Pengobatan aspirin tidak mempengaruhi kejadian preeklamsia (p=0,3)
Odibo, <i>et al.</i> , 2015	Amerika Serikat	53	Kehamilan tunggal yang menjalani pemeriksaan USG pada 11 + 0 hingga 13 + 6 minggu dan dianggap berisiko tinggi mengalami preeklamsia	Aspirin (81 mg/hari) atau plasebo	Hasil utama penelitian, preeklamsia, terlihat pada enam dari 30 wanita (20%) dengan tindak lanjut lengkap, tiga pada kelompok aspirin dan tiga pada kelompok plasebo (RR 0,88, 95% CI 0,21–3,66)
Scazzocchio, Elena, <i>et al.</i> , 2017	Spanyol	155	Wanita dengan kehamilan tunggal menghadiri pemeriksaan USG rutin pada usia kehamilan 11-14 minggu	150 mg aspirin atau tablet plasebo	Tujuh wanita mengalami preeklamsia 3 (4%) pada kelompok plasebo dan 4 (5%) pada kelompok aspirin (p=0,76)

Keterangan : N : Jumlah sampel penelitian

Gambar 2. Karakteristik dan Hasil Penelitian

Empat RCT menunjukkan adanya signifikansi penggunaan aspirin dosis rendah dalam pencegahan preeklamsia, sedangkan tiga RCT menyatakan tidak ada signifikansi penggunaan aspirin dosis rendah dalam mencegah preeklamsia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Daniel L. Rolnik, *et al.*, 2017, didapatkan hasil berupa preeklamsia prematur terjadi pada 13 peserta (1,6%) pada kelompok aspirin, sedangkan pada

kelompok plasebo preeklampsia prematur terjadi pada 35 (4,3%) (OR 0,38; CI 95%, 0,20-0,74; P = 0,004). Hasil serupa juga ditunjukkan pada penelitian Aseel Mosa Jabber, 2016, insiden preeklampsia adalah 22% pada kelompok aspirin dan 44% pada kelompok kontrol (P <0,001). Wei Gu, *et al.*, 2020 juga menyatakan adanya hubungan linier antara dosis dengan kejadian preeklampsia dan preeklampsia dini (P <0,05). Mary Catherine Tolcher, *et al.*, 2020 menyatakan bahwa risiko preeklampsia berkurang secara signifikan di antara wanita non-Hispanic white yang menerima aspirin dibandingkan yang menerima plasebo (1,1% vs 6,0%; RR, 0,19; 95% CI, 0,06-0,63; p =0,007).

Sedangkan hasil yang berlawanan ditunjukkan pada tiga penelitian lainnya, yakni penelitian Dixon, *et al.*, 2017 yang menyatakan jika pengobatan aspirin tidak mempengaruhi kejadian preeklampsia (p=0,3). Odibo, *et al.*, 2015 yang menyatakan bahwa pada penelitiannya didapatkan preeklampsia pada enam dari 30 wanita (20%) dengan tindak lanjut lengkap, tiga pada kelompok aspirin dan tiga pada

kelompok plasebo (RR 0,88, 95% CI 0,21–3,66) dan pada penelitian Scuzzocchio, Elena, *et al.*, 2017 dihasilkan tujuh wanita mengalami preeklampsia: 3 (4%) pada kelompok plasebo dan 4 (5%) pada kelompok aspirin (p=0,76).

Preeklampsia tetap menjadi penyebab utama kematian ibu dan perinatal di daerah yang kekurangan sumber daya medis. Meskipun ada perbaikan dalam pemahaman tentang diagnosis dan pengobatan preeklampsia, satu-satunya pengobatan definitif untuk preeklampsia adalah terminasi kehamilan. Banyak penelitian menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah dianggap sebagai tindakan pencegahan preeklampsia. Pada tujuh penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi, didapatkan empat penelitian yang memiliki kebermaknaan hasil aspirin dalam mencegah kejadian preeklampsia, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Daniel L. Rolnik, *et al.*, 2017, Wei Gu, *et al.*, 2020, Mary Catherine Tolcher, *et al.*, 2020, dan Aseel Mosa Jabber, 2016, sedangkan Dixon, *et al.*, 2017, Odibo, *et al.*, 2015 dan Scuzzocchio, Elena, *et al.*, 2017 menyatakan tidak ada perbedaan

kejadian preeklampsia antara kelompok aspirin dan plasebo.

Penelitian Daniel L. Rolnik, *et al.*, 2017 melakukan penelitian dengan metode *multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*, sampel yang digunakan sebanyak 1.776 perempuan dengan kehamilan tunggal yang memiliki risiko tinggi prematur preeklampsia. Berdasarkan sampel itu ada 878 perempuan yang akan menerima aspirin 150 mg per hari dan 898 perempuan akan menerima plasebo dari kehamilan usia 11-14 minggu hingga 36 minggu. Hasil yang didapat adalah preeklampsia prematur terjadi pada 13 peserta (1,6%) pada kelompok aspirin, dibandingkan dengan 35 (4,3%) pada kelompok plasebo (OR 0,38; CI 95%, 0,20-0,74; P = 0,004).

Penelitian Wei Gu, *et al.*, 2020 melakukan penelitian dengan metode *prospective randomized clinical trial*. Jumlah sampel yang termasuk dalam kriteria inklusi sebesar 1.105 perempuan yang kemudian dibagi menjadi kelompok kontrol (plasebo) 284 perempuan, kelompok aspirin dosis 25 mg 272 perempuan, kelompok

aspirin dosis 50 mg 278 perempuan, dan kelompok aspirin dosis 75 mg 270 perempuan. Setelah diamati pada kehamilan usia 20-24, 30-32, dan 36 minggu didapatkan hasil pada kelompok plasebo kejadian preeklampsia sebesar 51 (18%) dan kelompok aspirin dosis 25 mg sebesar 37 (13.6%), kelompok aspirin dosis 50 mg sebesar 28 (10.1%), dan kelompok aspirin dosis 75 mg sebesar 26 (9.6%), sehingga nilai P yang didapatkan adalah 0.001.

Pada penelitian Aseel Mosa Jabber, 2016 yang menggunakan metode *prospective randomized controlled double blind trial* dengan sampel sebesar 100 perempuan dengan resiko tinggi terjadi preeklampsia yang dibagi menjadi 50 perempuan mendapatkan aspirin dosis 75 mg per hari dan 50 perempuan mendapatkan plasebo dan diamati dari Januari 2015 hingga Maret 2016 dan didapatkan hasil bahwa insiden preeklampsia adalah 22% pada kelompok aspirin dan 44% pada kelompok kontrol (P <0,001).

Penelitian Mary Catherine Tolcher, *et al.*, 2020 yang merupakan analisis sekunder dari dua *randomized controlled*

trial sebelumnya yang dilakukan oleh *Maternal-Fetal Medicine Units Network: the Low-Risk Aspirin trial and the High-Risk Aspirin trial*. Penelitian ini lebih berfokus pada efektivitas aspirin dalam menurunkan angka kejadian preeklampsia berdasarkan etnis dan ras (Hispanic, non-Hispanic white, non-Hispanic black dan lainnya). Jumlah sampel yang digunakan adalah 3.134 perempuan yang dibagi menjadi 1.570 perempuan menerima aspirin dan 1.564 perempuan menerima plasebo, dengan rincian 1.533 non-Hispanic black, 559 non-Hispanic white, 1.018 Hispanic dan 24 ras lainnya. Didapatkan hasil kejadian preeklampsia sebesar 69 pada kelompok aspirin dan 94 pada kelompok plasebo dengan rincian untuk kelompok aspirin yakni, Hispanic 23 kejadian, non-Hispanic white 3 kejadian, non-Hispanic black 42 kejadian, dan lainnya 1 kejadian. Sedangkan pada kelompok plasebo yakni, Hispanic 26 kejadian, non-Hispanic white 17 kejadian, non-Hispanic black 50 kejadian, dan lainnya 1 kejadian. Risiko preeklampsia berkurang secara signifikan di antara wanita non-Hispanic white yang menerima aspirin

dibandingkan yang menerima plasebo (1,1% vs 6,0%; RR, 0,19; 95% CI, 0,06-0,63; $p=0.007$) tetapi tidak di antara kelompok ras dan etnis keturunan Hispanic, non-Hispanic, atau lainnya. Mekanisme biologi yang mendasari mengapa pada perempuan non-Hispanic black mengalami resistensi atau tidak merespon terhadap aspirin dalam mencegah preeklampsia masih belum dapat diketahui, namun peneliti berspekulasi bahwa banyak faktor yang mungkin menjadi penyebabnya, seperti faktor komorbiditas kesehatan, faktor biokimia, faktor seluler (farmakodinamik), dan faktor genetik (polimorfisme atau farmakogenomik).

Sedangkan hasil yang berlawanan ditunjukkan pada tiga penelitian lainnya, yakni penelitian Dixon, *et al.*, 2017 yang merupakan analisis sekunder dari *multicenter randomized trial* menggunakan aspirin untuk mencegah preeklampsia di antara wanita berisiko tinggi. Total 2.479 wanita direkrut dari 13 pusat dan diacak antara minggu ke-13 dan ke-26 kehamilan mereka untuk mengkonsumsi aspirin (60 mg) atau plasebo. Empat ratus enam puluh satu (18,6%) dari 2.479 perempuan mengalami

preeklamsia. Seperti dilaporkan sebelumnya, pengobatan aspirin tidak mempengaruhi kejadian preeklamsia ($p=0,3$) dibandingkan dengan plasebo.

Odibo, *et al.*, 2015 dengan metode penelitian *randomized, double-blind, placebo-controlled trial* untuk wanita dengan faktor risiko pre-eklamsia. Peserta diacak untuk memulai aspirin (81 mg / hari) atau plasebo pada usia kehamilan 11 + 0 hingga 13 + 6 minggu. Dari 53 wanita yang diacak, 30 dimasukkan dalam analisis akhir dan menunjukkan tidak ada bukti bahwa hasil utama pre-eklamsia dicegah dengan aspirin dosis rendah ((RR) 0,88, 95% CI 0,21 3,66).

Scazzocchio, Elena, *et al.*, 2017 yang merupakan studi tahap II secara acak ini memiliki desain triple-blind, parallel-arm, dan terkontrol. Perempuan yang termasuk kriteria inklusi mendapat 150 mg aspirin pelepasan yang diperpanjang atau tablet plasebo identik hingga 28 minggu. Sebanyak 155 wanita menyelesaikan tindak lanjut dan dianalisis. Tujuh wanita mengalami preeklamsia, termasuk 3 (4%) pada

kelompok plasebo dan 4 (5%) pada kelompok aspirin.

Ketujuh penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi, terdapat empat penelitian yang menyatakan bahwa aspirin efektif mencegah preeklamsia dan tiga penelitian yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan insidensi preeklamsia antara kelompok aspirin dengan plasebo. Dosis aspirin yang efektif adalah antara 60-150 mg per hari, hal ini sesuai dengan pedoman ACOG dan USPSTF (2014) yang merekomendasikan penggunaan aspirin dosis 81 mg per hari untuk perempuan berisiko tinggi preeklamsia pada usia kehamilan 12 minggu sebagai usaha pencegahan.

Aspirin mampu mencegah preeklamsia terkait mekanismenya di mana COX-1 dan COX-2 berkontribusi pada patogenesis preeklamsia. Pembangkitan tromboksan A2 dimediasi melalui COX-1. Aspirin mampu menghambat COX-1, sehingga meningkatkan keseimbangan tromboksan A2 / prostasiklin yang mendukung prostasiklin selama preeklamsia. COX-2 terlibat dalam

peningkatan sensitivitas terhadap angiotensin II, aktivasi sistem kekebalan dan peningkatan stres oksidatif selama preeklampsia. Akibatnya, penghambatan COX-2 dengan aspirin dapat mengurangi efek ini. Kedua isoform COX terlibat dalam disfungsi vaskular dan ketidakseimbangan angiogenik yang terjadi selama preeklampsia.

SIMPULAN DAN SARAN

Ketujuh penelitian yang termasuk dalam kriteria inklusi empat menyatakan bahwa aspirin mampu mencegah kejadian preeklampsia dan tiga penelitian menyatakan tidak ada perbedaan penurunan angka kejadian preeklampsia antara penggunaan aspirin dan plasebo. Dari hasil itu dapat disimpulkan bahwa aspirin efektif dalam mencegah kejadian preeklampsia dan didapatkan dosis efektif antara 60-150 mg per hari.

Pada literature review ini masih terbatas pada tingkat efektivitas dan dosis aspirin dalam mencegah preeklampsia pada perempuan berisiko tinggi, namun masih belum membahas apakah efek samping

penggunaan aspirin baik dalam penggunaan jangka pendek maupun jangka panjangnya, selain itu sampel yang digunakan masih terbatas pada kehamilan tunggal, untuk itu diharapkan akan ada peneliti lain yang mampu membahas hal ini.

PERSANTUNAN

Tidak ada pembiayaan dari pihak manapun.

DAFTAR PUSTAKA

- A. O. Odibo, K. R. Goetzinger, L. Odibo dan M. G. Tuuli. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* .2015; 46: 414–418
- ACOG practice bulletin no. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:211–214.
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(05):1122–1131.
- Aseel Mosa Jabber. Prevention of preeclampsia using low dose Aspirin: A randomised controlled trial. *University of Thi-Qar Journal Of Science (UTsci)*; 2016;6;39-44.
- Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, et al. Aspirin for Prevention of Preeclampsia[J]. *Drugs*, 2017(77):1819-1831.

- Bahri Khomami, M.; Joham, A.E.; Boyle, J.A.; Piltonen, T.; Silagy, M.; Arora, C.; Misso, M.L.; Teede, H.J.; Moran, L.J. Increased Maternal Pregnancy Complications in Polycystic Ovary Syndrome Appear to Be Independent of Obesity-A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Obes. Rev.* 2019, 20, 659–674. [CrossRef] [PubMed]
- Bartsch, E.; Medcalf, K.E.; Park, A.L.; Ray, J.G.; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical Risk Factors for Pre-Eclampsia Determined in Early Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis of Large Cohort Studies. *BMJ* 2016, 353, i1753. [CrossRef] [PubMed]
- Bellos, I.; Daskalakis, G.; Pergialiotis, V. Helicobacter Pylori Infection Increases the Risk of Developing Preeclampsia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2018, 72, 349–353. [CrossRef]
- Black, K.D.; Horowitz, J.A. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs. Res.* 2018, 67, 242–251. [CrossRef] [PubMed]
- Blazquez, A.; Garcia, D.; Rodriguez, A.; Vassena, R.; Figueras, F.; Vernaev, V. Is Oocyte Donation a Risk Factor for Preeclampsia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016, 33, 855–863. [CrossRef]
- Bojic' M, Sedgeman CA, Nagy LD, Guengerich FP. Aromatic hydroxylation of salicylic acid and aspirin by human cytochromes P450. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2015;73:49–56. doi:10.1016/j.ejps.2015.03.015.
- Brown, M.A.; Magee, L.A.; Kenny, L.C.; Karumanchi, S.A.; McCarthy, F.P.; Saito, S.; Hall, D.R.; Warren, C.E.; Adayi, G.; Ishaku, S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018, 72, 24–43. [CrossRef]
- Bujold, E.; Roberge, S.; Lacasse, Y.; Bureau, M.; Audibert, F.; Marcoux, S.; Forest, J.C.; Giguère, Y. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. *Obstet. Gynecol.* 2010, 116, 402–414. [CrossRef] [PubMed]
- C. Luke Dixon, Caroline Marrs, Maged M. Costantine, Luis D. Pacheco, George R. Saade, Giuseppe Chiossi. Effect of Low-Dose Aspirin on the Time of Onset of Preeclampsia and Time of Delivery. *American Journal of Perinatology.* 2017, DOI :10.1055/s-0037-1602421. ISSN 0735-1631.
- Daniel L. Rolnik, M.D., et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377;7.
- Departemen Kesehatan RI. 2012. Profil Kesehatan Indonesia 2011. Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. 2013. Profil Kesehatan Indonesia 2012. Jakarta
- Derwig I, Lythgoe DJ, Barker GJ, Poon L, Gowland P, Yeung R, Zelaya F, Nicolaides K. Association of placental perfusion, as assessed by magnetic resonance imaging and uterine artery Doppler ultrasound, and its relationship to pregnancy outcome. *Placenta.* 2013;34:885–891. doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.006
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. 2012. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2011. Semarang.
- Erdemli HK, Yıldırım P, Alper TY, Kocabas, R, Salis O, Bedir A. Increased serum heme oxygenase-1 levels as a diagnostic marker of oxidative stress in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33:488–97. doi:10.3109/10641955.2014.946613.
- Gallos, I.D.; Sivakumar, K.; Kilby, M.D.; Coomarasamy, A.; Thangaratinam, S.; Vatish, M. Pre-Eclampsia Is Associated with, and Preceded by, Hypertriglyceridaemia: A Meta-Analysis. *BJOG* 2013, 120, 1321–1332. [CrossRef]
- Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, Ona K, Padilla-Iserte P, McMaster M, Genbacev O, Perales A, Fisher SJ, Simón C. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a

- possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:E8468–E8477. doi: 10.1073/pnas.1706546114
- Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:211–218. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.562
- Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013;127:377.
- Gu W, Lin J, Hou Y-Yan, Lin N, Song M-Fan, Zeng W-Jian, Shang J, Huang H-Feng, Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: a randomized controlled trial from Shanghai, China, *European Journal of Obstetrics and gynecology and Reproductive Biology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.038>
- Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016;42:37–43. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.006
- Hitzerd E, Broekhuizen M, Neuman RI, et al. Human placental vascular reactivity in health and disease: Implications for the treatment of pre-eclampsia. *Curr Pharm Des*. 2019;25:505-527.
- Jeve, Y.B.; Potdar, N.; Opoku, A.; Khare, M. Donor Oocyte Conception and Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG* 2016, 123, 1471–1480. [CrossRef]
- Kamil Bałabuszek, Anna Mroczek, Marta Pawlicka, Agnieszka Radzka, Jerzy Bednarski. Acetylsalicylic acid in prevention of preeclampsia. *World Scientific News*. 101 (2018) 229-236
- Kim J, Lee K-S, Kim J-H, Lee D-K, Park M, Choi S, et al. Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:185–98. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.010
- Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-eclampsie. *Presse Médicale*. 2016;. doi:10.1016/j.lpm.2016.04.017.
- Lowe S, Bowyer L, Lust K, McMahon L, Morton M, North R, et al. The SOMANZ guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):1-29. doi: 10.1111/ajo.12399.
- Martin, A.; Krishna, I.; Martina, B.; Samuel, A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: A Systematic Review. *Prenat. Diagn*. 2014, 34, 685–691. [CrossRef] [PubMed]
- Masoudian, P.; Nasr, A.; de Nanassy, J.; Fung-Kee-Fung, K.; Bainbridge, S.A.; El Demellawy, D. Oocyte Donation Pregnancies and the Risk of Preeclampsia or Gestational Hypertension: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016, 214, 328–339. [CrossRef]
- McGinnis, R.; Steinhorsdottir, V.; Williams, N.O.; Thorleifsson, G.; Shooter, S.; Hjartardottir, S.; Bumpstead, S.; Stefansdottir, L.; Hildyard, L.; Sigurdsson, J.K.; et al. Variants in the Fetal Genome near FLT1 Are Associated with Risk of Preeclampsia. *Nat. Genet*. 2017, 49, 1255–1260. [CrossRef] [PubMed]
- Mirabito Colafella KM. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127:132–141.
- Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Wright WR, Mackenzie LS, Reed DM, et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014:382. doi:10.5339/gcsp.2014.53.
- Mol, B.W.J.; Roberts, C.T.; Thangaratinam, S.; Magee, L.A.; de Groot, C.J.M.; Hofmeyr,

- G.J. Pre-Eclampsia. *Lancet* 2016, 387, 999–1011. [CrossRef]
- National Guideline Alliance (UK). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133). 2019. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> (diakses 25 Oktober 2020).
- Navaranam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: How important is aspirin resistance? *BJOG*. 2016;123(9):1481-7. doi: 10.1111/1471-0528.13914.
- Nourollahpour Shiadeh, M.; Riahi, S.M.; Adam, I.; Saber, V.; Behboodi Moghadam, Z.; Armon, B.; Spotin, A.; Nazari Kangavari, H.; Rostami, A. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2019, 32, 324–331. [CrossRef]
- Nugroho, Taufan. 2012. Patologi Kebidanan. Nuha Medika :Yogyakarta.
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208:224–233. doi: 10.1111/apha.12106
- Pamidi, S.; Pinto, L.M.; Marc, I.; Benedetti, A.; Schwartzman, K.; Kimoff, R.J. Maternal Sleep-Disordered Breathing and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, 210, 52. [CrossRef]
- Patrick J, Dillaha L, Armas D, Sessa WC. A randomized trial to assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of an extended-release aspirin formulation. *Postgrad Med.* 2015;127:573–80. doi:10.1080/00325481.2015.1050341.
- Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Diagnosis dan tatalaksana pre-eklamsia. Jakarta, Indonesia: Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia; 2016.
- Qin, J.Z.; Pang, L.H.; Li, M.J.; Fan, X.J.; Huang, R.D.; Chen, H.Y. Obstetric Complications in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013, 11, 56. [CrossRef] [PubMed]
- Rabaglino MB, Post Uiterweer ED, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. *Hypertension*. 2015;65:421–429.
- Raghupathy R. Cytokines as Key Players in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Journal Medical Principles and Practice*, 2013; 22 (23), 8–19.
- Rebelo, F.; Schlüssel, M.M.; Vaz, J.S.; Franco-Sena, A.B.; Pinto, T.J.P.; Bastos, F.I.; Adegboye, A.R.A.; Kac, G. C-Reactive Protein and Later Preeclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis Taking into Account the Weight Status. *J. Hypertens.* 2013, 31, 16–26. [CrossRef] [PubMed]
- Reidy, K.J.; Hjorten, R.C.; Simpson, C.L.; Rosenberg, A.Z.; Rosenblum, S.D.; Kovesdy, C.P.; Tylavsky, F.A.; Myrie, J.; Ruiz, B.L.; Haque, S.; et al. Fetal—Not Maternal—APOL1 Genotype Associated with Risk for Preeclampsia in Those with African Ancestry. *Am. J. Hum. Genet.* 2018, 103, 367–376. [CrossRef] [PubMed]
- Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest.* 2013;123:2775–2777. doi: 10.1172/JCI70431
- Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, González de Agüero R, Gratacos E, Figueras F. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11-14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):435-441. doi: 10.1002/uog.17351. PMID: 27807890.
- SDKI. 2018. Survei Demografi Kesehatan Indonesia 2017. Jakarta
- Spracklen, C.N.; Smith, C.J.; Saftlas, A.F.; Robinson, J.G.; Ryckman, K.K. Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *Am. J.*

- Epidemiol.* 2014, 180, 346–358. [CrossRef]
- Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia [published online October 9, 2018]. *Pediatr Dev Pathol.* doi: 10.1177/1093526618803759
- Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman ME. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34:805–809. doi: 10.1016/j.placenta.2013.05.008
- Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, et al. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100184.
- Velauthar, L.; Plana, M.N.; Kalidindi, M.; Zamora, J.; Thilaganathan, B.; Illanes, S.E.; Khan, K.S.; Aquilina, J.; Thangaratinam, S. First-Trimester Uterine Artery Doppler and Adverse Pregnancy Outcome: A Meta-Analysis Involving 55,974 Women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014, 43, 500–507. [CrossRef]
- Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a metaanalysis. *J Clin Hypertens* 2015;17:567–73.
- Yu, H.-F.; Chen, H.-S.; Rao, D.-P.; Gong, J. Association between Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Pregnancy Complications: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e4863. [CrossRef] [PubMed]
- Yuechong Cui, Bin Zhu, Fei Zheng. Aspirin Treatment For Prevention Of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *Experimental And Therapeutic Medicine* 15: 4361-4369, 2018.