

## Tinjauan Pustaka

# ASPIRIN DOSIS RENDAH SEBAGAI USAHA PREVENTIF UNTUK IBU YANG BERISIKO TINGGI TERKENA PREEKLAMPSIA

Fakhira Arminda<sup>1</sup>, Rodiani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas  
Kedokteran, Univesitas Lampung,  
Bandarlampung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi,  
Fakultas Kedokteran, Univesitas Lampung,

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu hamil, janin, dan neonatus, terutama di negara-negara dengan pendapatan rendah dan sedang. Seorang ibu hamil dikatakan berisiko tinggi terkena preeklampsia apabila memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya, hipertensi kronis, diabetes melitus, ataupun penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* dan sindrom antifosfolipid. Komplikasi pada preeklampsia tentunya dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas ibu. Aspirin dosis rendah merupakan salah satu solusi untuk mencegah preeklampsia.

**Pembahasan:** Aspirin bekerja dengan cara menghambat *cyclooxygenase*, yaitu suatu enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim yang berperan dalam jalur *cyclooxygenase* yaitu COX-1 dan COX-2 (juga disebut prostaglandin H sintase) yang memediasi produksi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Aspirin dapat menghambat COX-1 hanya dengan dosis rendah, sedangkan untuk COX-2 membutuhkan dosis yang lebih tinggi. COX-1 memediasi produksi TXA<sub>2</sub> (tromboksan) yang meregulasi agregasi platelet dan vasokonstriksi sehingga dapat mencegah preeklampsia. Selain itu, pada kondisi hipoksia, aspirin juga dapat menghambat ekspresi sFlt-1 pada trofoblas sehingga menunjukkan efek proangiogenik pada obat ini.

**Kesimpulan:** Pemberian aspirin dapat menjadi usaha preventif terhadap kejadian preeklampsia dengan dosis 75-150 mg perhari, diberikan malam hari pada ibu dengan usia gestasi 16-20 minggu diberikan sampai usia gestasi 36 minggu bagi pasien risiko tinggi preeklampsia.

**Kata Kunci:** aspirin, *cyclooxygenase*, preeklampsia, tromboksan

### ABSTRACT

**Introduction:** Preeclampsia is one of the leading causes of death in pregnant women, fetuses, and neonates, especially in countries with low and moderate incomes. Pregnant woman with history of chronic hypertension, diabetes mellitus, or autoimmune diseases such as *systemic lupus erythematosus* and *systemic antiphospholipids* is a woman with high risk of preeclampsia. The complications that caused by preeclampsia of course can increase mother's mortality and morbidity. Low-dose aspirin is one of the solutions for the prevention of preeclampsia.

**Discussion:** Aspirin works by inhibiting *cyclooxygenase*, an enzyme that is responsible for converting arachidonic acid to prostaglandins. The enzymes involved in the *cyclooxygenase* pathway are COX-1 and COX-2 (also called prostaglandin H synthase) which mediate the production of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane. Aspirin



can inhibit COX-1 only with a low dose, whereas for COX-2 requires a higher dose. COX-1 mediates the production of TXA2 (thromboxane) which regulates platelet and vasoconstrictive aggression to prevent preeclampsia. Furthermore, in hypoxic conditions, aspirin can also inhibit the expression of sFlt-1 on the trophoblast, thus showing a proangiogenic effect on this drug.

**Conclusion:** 75-150 mg per day of Aspirin can be a preventive effort for preeclampsia, given at night start from 16-20 weeks of gestation and stop until 36 weeks of gestation for patients with high risk of preeclampsia.

**Keywords:** aspirin, cyclooxygenase, preeclampsia, thromboxane

## 1. PENDAHULUAN

Preeklampsia adalah suatu sindrom yang ditandai dengan adanya hipertensi yang muncul pada  $\geq 20$  minggu kehamilan yang disertai dengan proteinuria pada ibu yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal.<sup>[1]</sup> Preeklampsia juga merupakan suatu sindrom yang juga dapat memengaruhi berbagai fungsi organ lainnya.<sup>[2]</sup> Keterlibatan disfungsi organ seperti insufisiensi ginjal, gangguan hepar, komplikasi pada sistem nervus kranial ataupun hematologi, disfungsi uteroplasenta, serta restriksi pertumbuhan janin juga dapat muncul.<sup>[3]</sup> Dikatakan hipertensi ringan apabila tekanan darah sistolik  $\geq 140$ mmHg dan atau diastolik  $\geq 90$ mmHg, jika tekanan darah sistolik  $\geq 160$ mmHg dan diastolik  $\geq 110$ mmHg maka sudah dikategorikan sebagai hipertensi berat.<sup>[4]</sup> Proteinuria didiagnosis apabila ekskresi protein dalam urin 24 jam mencapai  $\geq 300$ mg/dL atau rasio protein/kreatinin  $\geq 30$ mg/dL dalam pengambilan sampel urin sewaktu. Apabila tidak terdapat alat pemeriksaan kualitatif, maka dapat pula dilakukan pengukuran kuantitatif yaitu secara carik celup dengan hasil 1+.<sup>[2]</sup>

Pada preeklampsia onset awal, biasanya terdapat peningkatan angka mortalitas dan morbiditas ibu hamil dan janin yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan pada onset awal preeklampsia terjadi transformasi yang tidak sempurna pada arteri spiralis yang menyebabkan hipoperfusi plasenta dan menurunkan suplai nutrisi untuk janin sehingga berisiko untuk terjadinya restriksi pertumbuhan janin.<sup>[5]</sup> Sebaliknya, pada onset lambat preeklampsia, tidak terjadi perubahan atau modifikasi dari arteri spiralis. Hal ini menyebabkan pertumbuhan janin tidak mengalami keterlambatan karena perfusi nutrisi untuk janin masih lebih baik

dibandingkan dengan preeklampsia onset awal.<sup>[6]</sup>

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu hamil, janin, dan neonatus, terutama di negara-negara dengan pendapatan rendah dan sedang.<sup>[7]</sup> Penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa kejadian preeklampsia terjadi pada 21% pasien dan menjadi penyebab kematian ibu hamil sebanyak 31%.<sup>[8]</sup> Selain itu, preeklampsia yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada ibu juga terus meningkat hingga 21% dari tahun 2005-2014.<sup>[9]</sup> Prevalensi kejadian preeklampsia berkaitan dengan berbagai faktor risiko. Faktor risiko tersebut diantaranya yaitu riwayat preeklampsia sebelumnya, diabetes pregestasional, hipertensi kronis, gangguan ginjal, memiliki keluarga dekat dengan riwayat preeklampsia berat, berat badan berlebih atau obesitas sebelum hamil, usia, nuliparitas, dan gameli.<sup>[10, 11, 12, 13, 14, 15]</sup>

Ketika tidak ditangani dengan baik, perempuan dengan preeklampsia dapat mengalami berbagai komplikasi seperti eklampsia, gangguan hepar, stroke, edem pulmo, ataupun gagal ginjal yang merupakan penyakit mematikan.<sup>[16]</sup> Selain itu, morbiditas dan mortalitas pada neonatus juga dapat terjadi yaitu berupa restriksi pertumbuhan janin dengan oligohidramnion, kelahiran preterm, berat badan lahir rendah, asfiksia, kematian ketika lahir ataupun kematian intrapartum.<sup>[11]</sup>

Banyak pedoman yang berbeda mengenai tatalaksana kuratif preeklampsia tetapi belum terbentuk kesepakatan yang jelas mengenai hal tersebut.<sup>[17]</sup> Terdapat banyak konsesus yang menyebutkan bahwa hipertensi berat pada ibu hamil dapat diterapi dengan obat antihipertensi. Meskipun begitu, belum ada bukti bahwa pengobatan tersebut telah sepenuhnya



bermanfaat (tidak terdapat perbedaan dalam hasil akhir berupa preeklampsia, mortalitas neonatus, kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah).<sup>[18]</sup> Satu-satunya terapi definitif preeklampsia adalah terminasi kehamilan/kelahiran janin dan plasenta, meskipun begitu, beberapa perempuan juga mendapatkan efek negatif dari preeklampsia pada periode postpartum.<sup>[19]</sup> Selain itu, kondisi preeklampsia juga dapat memberikan dampak pada peningkatan biaya perawatan kesehatan. Di Amerika Serikat diperkirakan biaya untuk kasus preeklampsia pada tahun 2012 yaitu sebanyak 2,18 miliar US dolar yang didominasi untuk menanggung kelahiran prematur akibat preeklampsia.<sup>[20]</sup>

Intervensi dini yang dilakukan untuk mencegah terjadinya preeklampsia merupakan salah satu upaya untuk memberikan dampak positif bagi angka mortalitas dan morbiditas ibu hamil. WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan suplementasi kalsium untuk ibu yang tinggal di wilayah dengan asupan kalsium rendah dan pemberian aspirin dosis rendah untuk ibu yang berisiko tinggi terkena preeklampsia.<sup>[19]</sup> Pada penelitian lain juga menyebutkan bahwa masih belum ada tindakan preventif yang efektif untuk preeklampsia selain pemberian aspirin dosis rendah.<sup>[17]</sup> Aspirin dapat menurunkan lama perawatan ibu hamil dengan risiko tinggi preeklampsia di NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) sekitar 70%. Hal ini dapat berdampak cukup besar dalam penghematan biaya perawatan kesehatan.<sup>[21]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

*Acetylsalicylic acid* atau yang dikenal sebagai aspirin merupakan obat yang terbuat dari ekstrak kulit kayu dadalu putih (*Salix alba*) yang sudah digunakan sebagai obat tradisional untuk mengurangi demam dan rasa sakit sejak 3500 tahun yang lalu.<sup>[22]</sup> Pada tahun 1899 aspirin ditetapkan memiliki efek terapeutik sebagai antipiretik dan antiinflamasi.<sup>[23]</sup> Kemudian, aspirin diketahui dapat menghambat formasi trombin dan reaksi koagulan oleh trombin sehingga menjelaskan efek antirombotiknya.<sup>[24]</sup>

Aspirin bekerja dengan cara menghambat *cyclooxygenase*, yaitu

suatu enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin.<sup>[25]</sup> Asam arakidonat merupakan suatu molekul yang terasetilasi pada membran fosfolipid. Fosfolipase C membelah inositol trifosfat untuk melepaskan diasilgliserol yang terhidrolisis menjadi monoasilgliserol sehingga asam arakidonat dan gliserol akhirnya dapat dilepaskan.<sup>[26]</sup> Asam arakidonat yang bebas inilah yang dapat mengalami metabolisme dengan berbagai jalur reaksi enzimatik, salah satunya yaitu *cyclooxygenase* (COX). COX merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> dengan reaksi oksigenisasi selanjutnya mengalami reaksi peroksidasi menjadi prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>).<sup>[27]</sup> Prostaglandin H<sub>2</sub> inilah yang berperan dalam sintesis berbagai jenis prostaglandin.<sup>[26]</sup>

Enzim yang berperan dalam jalur *cyclooxygenase* yaitu COX-1 dan COX-2 (juga disebut prostaglandin H sintase) yang memediasi produksi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan.<sup>[27]</sup> COX-1 memediasi produksi TXA<sub>2</sub> (tromboksan) yang mengatur agregasi platelet dan vasokonstriksi, sedangkan COX-2 memediasi pelepasan PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) untuk menghambat agregasi platelet dan merangsang terjadinya vasodilatasi. Ketidakseimbangan antara kadar PGI<sub>2</sub> dan TXA<sub>2</sub> dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.<sup>[28]</sup>

Aspirin dapat menghambat COX-1 hanya dengan dosis rendah sedangkan untuk COX-2 membutuhkan dosis yang lebih tinggi. COX-2 berhubungan dengan formasi prostaglandin. Hal ini mengkonfirmasi bukti klinik bahwa efek dari analgesik dan anti-inflamasi pada aspirin membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada dosis yang dibutuhkan untuk inhibisi fungsi platelet.<sup>[23]</sup> Aspirin memiliki waktu paruh yang sangat sempit sehingga menyebabkan produksi prostaglandin dapat terjadi kembali hanya setelah beberapa jam dari pemberian aspirin. Dengan demikian, sintesis COX-2 pada endotel pembuluh darah dapat kembali terjadi sehingga prostasiklin kembali diproduksi.<sup>[29]</sup> Platelet merupakan tempat disintesisnya tromboksan, tidak berinti dan tidak dapat mengonpensasi adanya efek asetilasi oleh aspirin. Inhibisi pada COX-1 tetap



terjadi, dan berakhir dalam waktu lebih panjang yaitu 7-10 hari. Aspirin dosis rendah tidak memengaruhi produksi prostasiklin tetapi berpengaruh besar terhadap inhibisi produksi tromboksan.<sup>[30]</sup>

Penelitian juga menemukan bahwa aspirin secara ireversibel dapat menonaktifkan COX-1 dan menekan generasi prostaglandin H2 (prekursor tromboksan A2). Aspirin mencapai efek ini melalui kelompok asetilnya yang terikat secara kovalen pada Ser529 dari situs aktif enzim COX-1.<sup>[31]</sup> Aspirin berinteraksi dengan asam amino Arg120 dan akibatnya menghalangi akses asam arakidonat ke saluran hidrofobik Tyr385 pada situs katalitik. Hal inilah yang menyebabkan aspirin dapat menghambat pembentukan prostaglandin H2.<sup>[32]</sup>

Preeklampsia merupakan penyakit yang berkaitan dengan trombosis, hipertensi dan gangguan perkembangan plasenta yang berhubungan dengan ketidakseimbangan antara TXA2 dengan prostasiklin pada ibu hamil. Kadar TXA2 sintase pada plasenta ibu hamil dengan preeklampsia terdeteksi lebih tinggi daripada ibu hamil tanpa preeklampsia.<sup>[33]</sup> Hal ini menyebabkan fungsi biologis tromboksan terhadap vasokonstriksi pembuluh darah meningkat sedangkan efek prostasiklin untuk vasodilatasi pembuluh darah menurun.<sup>[34]</sup> Peningkatan TXA2 juga diketahui dapat menstimulasi terjadinya trombosis karena TXA2 dapat menstimulasi aktivasi dan agregasi platelet.<sup>[35]</sup> Oleh karena itu, peningkatan kadar TXA2 dapat menjadi penyebab mayor munculnya gejala klinis dari preeklampsia, seperti hipertensi, agregasi platelet, dan menurunnya aliran darah uteroplasenta.<sup>[36]</sup> Hal inilah yang membuat adanya hipotesis bahwa aspirin dosis rendah dapat menginhibisi tromboxan sehingga vasokonstriksi dan koagulasi patologi darah pada plasenta dan gagalnya transformasi arteri spiralis dapat dicegah sehingga kemungkinan terjadinya preeklampsia pada wanita berisiko tinggi dapat berkurang.<sup>[37]</sup>

Pada preeklampsia onset awal, telah dibuktikan bahwa terdapat gangguan pada arteri spiralis dalam awal kehamilan. Hal ini berkaitan dengan malperfusi plasenta dan patologi

molekular pada jaringan plasenta. Stres oksidatif dari plasenta menyebabkan meningkatnya sekresi sFlt1 dan penurunan PIGF (*placenta growth factor*).<sup>[38]</sup> sFlt1 merupakan faktor antiangiogenik yang dihasilkan oleh plasenta. Peran faktor ini akan meningkat pada preeklampsia dan berperan dalam kerusakan endotel glomerular, hipertensi, dan proteinuria.<sup>[39]</sup>

Peningkatan level sFlt1 ini berhubungan dengan penurunan level *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placenta growth factor* (PIGF) ke dalam sirkulasi. VEGF berguna untuk pemeliharaan normal fungsi endotel dan perkembangan pembuluh darah plasenta. sFlt1 dapat mencegah interaksi VEGF dan PIGF dengan reseptornya sehingga menginduksi disfungsi endotel.<sup>[39]</sup> Pada kondisi hipoksia, aspirin juga dapat menginhibisi ekspresi sFlt-1 pada trofoblas sehingga menunjukkan efek proangiogenik pada obat ini. Efek aspirin terhadap sFlt1 berhubungan dengan inhibisi COX-1 tetapi tidak oleh inhibisi COX-2 sehingga aspirin dosis rendah dapat digunakan sebagai pencegahan untuk preeklampsia.<sup>[40]</sup>

Uji coba ASPRE (*Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention*) secara acak, multisenter dan tersamar ganda telah mengevaluasi efek profilaksis aspirin dosis rendah (150 mg/hari) terhadap wanita dengan risiko tinggi preeklampsia dan membandingkannya dengan plasebo. Pengobatan dimulai pada trimester pertama (antara 11 sampai 14 minggu kehamilan) dan terus berlanjut hingga 36 minggu kehamilan. Pasien yang dimasukkan ke dalam penelitian ini yaitu sebanyak 1776 orang yang secara acak diberikan aspirin atau plasebo. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin 150 mg per hari pada wanita risiko tinggi preeklampsia dapat menurunkan insidensi preeklampsia dibandingkan dengan plasebo.<sup>[41]</sup>

WHO merekomendasikan pemberian aspirin untuk pencegahan preeklampsia dan komplikasi lainnya harus diberikan sebelum usia kehamilan mencapai 20 minggu.<sup>[19]</sup> Selain itu, dalam meta analisis oleh Bujold *et al.*, diambil kesimpulan bahwa pemberian aspirin yang dimulai sebelum 16 minggu



kehamilan dapat secara efektif mencegah preeklampsia, tetapi tidak ada bukti signifikan ketika aspirin diberikan ketika usia kehamilan sudah lebih dari 16 minggu. Mereka juga menyimpulkan bahwa dengan pemberian aspirin sebelum usia 16 minggu kehamilan dapat mengurangi komplikasi obstetrik terkait seperti kematian perinatal dan restriksi pertumbuhan fetus.<sup>[37]</sup> Selanjutnya telah ada pedoman klinis yang merekomendasikan pemberian aspirin yang dimulai  $\leq 16$  minggu kehamilan untuk mencapai hasil maksimum pencegahan.<sup>[42, 43]</sup> Pada meta analisis lainnya oleh Meher *et al.*, disebutkan bahwa aspirin dosis rendah telah terbukti secara konsisten untuk menjadi usaha preventif preeklampsia tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian aspirin sebelum ataupun sesudah 16 minggu kehamilan.<sup>[44]</sup>

Dosis aspirin yang disarankan oleh WHO yaitu 75 mg/hari.<sup>[19]</sup> Selain itu, pedoman *National Institute for Health and Care Exelent* menyarankan wanita hamil dengan 1 risiko tinggi atau  $\geq 1$  risiko sedang preeklampsia diberikan 75-150 mg aspirin, satu kali sehari mulai dari 12 minggu kehamilan sampai lahirnya bayi. Risiko tinggi preeklampsia yang dimaksud yaitu riwayat preeklampsia sebelumnya, diabetes pregestasional, hipertensi kronis, gangguan ginjal, ataupun gangguan autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* dan sindrom antifosfolipid. Sedangkan yang termasuk ke dalam risiko sedang preeklampsia yaitu kehamilan pertama, usia ibu  $\geq 40$  tahun, jarak antar kehamilan 10 tahun, kehamilan kembar, keluarga dengan riwayat preeklampsia, dan Indeks Masa Tubuh (IMT)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ .<sup>[45]</sup> Rekomendasi penggunaan aspirin dosis rendah pada usia gestasi 16-20 minggu adalah, 100 mg pada malam hari dan pemberian dihentikan ketika usia gestasi mencapai 36 minggu bagi wanita risiko tinggi preeklampsia.<sup>[46]</sup>

### 3. KESIMPULAN

Pemberian aspirin dosis rendah telah ditemukan oleh banyak peneliti dapat dijadikan sebagai usaha preventif terhadap wanita yang berisiko tinggi terkena preeklampsia. Dosis yang dianjurkan yaitu antara 75-150 mg.

Pemberian sebaiknya pada malam hari dan diberikan untuk ibu dengan usia gestasi 16 – 20 minggu. Pemberian aspirin diberhentikan ketika usia gestasi mencapai 36 minggu.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Dadelszen P, Campos DA, Barivalala W. *Pregnancy hypertension. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension*. Editor: Magee LA, Dadelszen PV, Stone W, Mathai M. London: The Global Library of Women's Medicine, 2016
2. Cunningham FG, Levano kenneth J, Bloom SL, et al., eds. *Williams Obstetrics*. 24th ed. Mc Graw Hill Education: 2014.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. *Preeclampsia*. *Lancet* 2016; 387(10022): 999-1011.
4. The American Collage of Obstetricians and Gynecologist. *Hypertension in Pregnancy*. America: Library of Congress Cataloging in Publication Data; 2013.
5. Mifsud W, Sebire NJ. *Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction*. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):117-128.
6. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. *Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study*. *Placenta*. 2014;35(3):202-206.
7. Saleem S, McClure EM, Goudar SS, et al. *A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries*. *Bull World Health Organ*. 2014;92(8):605-612.
8. Wardhana MP, Dachlan EG, Dekker G. *Pulmonary edema in preeclampsia: an Indonesian case-control study*. *J Matern*



- Neonatal Med. 2017;31(6):689-695.
9. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. *Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014: Statistical Brief #222*. Healthc Cost Util Proj Stat Briefs (2017). 5 November 2019 <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb222-Preeclampsia-Eclampsia-Delivery-Trends.jsp>.
  10. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. *Clinical risk factors for Preeclampsia in the 21st century*. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763-770.
  11. Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. *Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and hellp syndrome*. *Int J Womens Health*. 2018;10:371-377.
  12. Warouw PC, Suparman E, Wagey FW. *Karakteristik Preeklampsia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado*. *e-CliniC*. 2016;4(1):375-379.
  13. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S. *Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study*. *BioMed Cent*. 2017;349(17):1-10.
  14. Wibowo N, Irwinda R, Frisdiantiny E, Karkata MK, Mose JC, Chalid MT. *Diagnosis dan tata laksana pre-eklamsia*. *Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal*, 2016.
  15. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. *Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*. *BJOG*. 2014;121 Suppl:14-24
  16. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al. *Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): A cross-sectional study*. *Lancet*. 2013;381(9879):1747-1755.
  17. Peres G, Mariana M, Cairrão E. *Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal*. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(1):1-13.
  18. Cifkova R. *Why is the treatment of hypertension in pregnancy still so difficult?* *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(6):647-649.
  19. World Health Organization. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*, 2011.
  20. Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. *Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system*. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):237-248.
  21. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. *Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit*. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):612.e1-612.e6.
  22. Desborough MJR, Keeling DM. *The aspirin story – from willow to wonder drug*. *Br J Haematol*. 2017;177(5):674-683.
  23. Schror K. *Acetylsalicylic Acid*. Germany: Wiley-VHC; 2009.
  24. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. *Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid*. *J Thromb Haemost*. 2014;2(11):1776-1787.



25. Handa M. *New Topics in Aspirin Therapy*. Jmaj. 2004;47(12):566-572.
26. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, et al. *Role of prostacyclin in pulmonary hypertension*. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;53:382-393.
27. Hanna VS, Hafez EAA. *Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review*. J Adv Res. 2018;11:23-32.
28. Dennis EA, Norris PC. *Eicosanoid storm in infection and inflammation*. Nat Rev Immunol. 2015;15(8):511-523.
29. Das UN. *COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids*. Med Sci Monit. 2005;11(7):233-237.
30. Gurbel PA, Tantry US. *Inhibited and uninhibited platelet deposition within a thrombus does it depend on the antiplatelet drug?*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(10):2081-2082.
31. Tóth L, Muszbek L, Komáromi I. *Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations*. J Mol Graph Model. 2013;40:99-109.
32. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Drugs*. Chest. 2004;126(3):234S-264S.
33. Pai CH, Yen CT, Chen CP, Yu IS, Lin SW, Lin SR. *Lack of thromboxane synthase prevents hypertension and fetal growth restriction after high salt treatment during pregnancy*. PLoS One. 2016;11(3):1-16.
34. Lewis DF, Canzoneri BJ, Gu Y, Zhao S, Wang Y. *Maternal Levels of Prostacyclin, Thromboxane, ICAM, and VCAM in Normal and Preeclamptic Pregnancies*. Am J Reprod Immunol. 2010;64(6):376-383.
35. Rucker D, Dharmoon A. *Physiology, Thromboxane A2* [Updated 2019 Mar 20]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 14 Agustus 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539817/>.
36. Sellers MM, Stallone JN. *Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure*. Am J Physiol Circ Physiol. 2008;294(5):H1978-H1986.
37. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. *Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy*. Obstet Gynecol. 2010;116(2):402-414.
38. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA, Burton G. *Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches*. Front Physiol. 2018;9(973):1-15.
39. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. *Pathogenesis of preeclampsia*. Walk Kluwer Heal. 2015;24(2):131-138.
40. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. *Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1*. HHS Public Access. 2015;36(4):446-453.
41. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. *Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia*. N Engl J Med. 2017;377(7):613-622.
42. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP." *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
43. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. *Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive*



*Disorders of Pregnancy: Executive Summary.* J Obstet Gynaecol Canada. 2014.36(5):416-438.

44. Meher S, Duley L, Hunter K, Hons BA, Askie L. *Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol. (2017)121-128e2.  
doi:10.1016/j.ajog.2016.10.016
45. National Institute for Health and Care Excellence. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE Guideline).* In: United Kingdom; 2019:6-7.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg107>.
46. New Zealand Committee of The Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians & Gynaecologists. *Guidance regarding the use of low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women.* New Zeal Coll Midwives. 2018

