



Aspirin Dosis Rendah untuk Pencegahan Preeklampsia dan Komplikasinya

Ferdy Iskandar,¹ Suryadi Limardi,¹ Astrid Fransisca Padang²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu hamil, persalinan prematur, kematian perinatal, dan pertumbuhan janin terhambat (PJT). Aspirin dosis rendah dapat mengurangi risiko tersebut, terutama pada kehamilan risiko tinggi. Terapi ini menghambat vasokonstriksi yang diperantarai tromboksan dan mencegah kegagalan transformasi fisiologis arteri spiralis. Penggunaannya tidak berhubungan dengan komplikasi yang signifikan.

Kata kunci: Aspirin dosis rendah, pencegahan, preeklampsia

ABSTRACT

Preeclampsia is the major cause of morbidity and mortality of pregnant women, premature delivery, perinatal mortality, and intrauterine growth retardation (IUGR). Low-dose aspirin can reduce the risk, especially in high-risk pregnancies. This therapy inhibits thromboxane-mediated vasoconstriction and prevents the failure of a physiological transformation of spiral arteries. Its use is not associated with significant complications.

Ferdy Iskandar, Suryadi Limardi, Astrid Fransisca Padang. Low-dose Aspirin for Prevention of Preeclampsia and Its Complications

Keywords: Low-dose aspirin, preeclampsia, prevention

PENDAHULUAN

Hipertensi dalam kehamilan (HDK) merupakan penyebab kedua tersering kematian ibu di Indonesia yang mengakibatkan lebih dari 25% kematian ibu pada tahun 2013.¹ Hipertensi dalam kehamilan terbagi menjadi empat kategori, yaitu hipertensi gestasional, sindrom preeklampsia-eklampsia dan *superimposed* preeklampsia pada hipertensi kronik, hipertensi kronik, dan hipertensi jas putih (*white-coat hypertension*).^{2,3} Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu hamil, persalinan prematur, kematian perinatal, dan pertumbuhan janin terhambat (PJT).⁴⁻⁷ Di Indonesia, insidensinya berkisar antara 3%-10% dan mengakibatkan 55,56% kematian ibu hamil pada tahun 2002.⁸ Aspirin dosis rendah terbukti sebagai pencegahan primer yang aman dan efektif untuk preeklampsia. Di Indonesia, penggunaannya juga telah direkomendasikan sebagai pencegah primer dan sekunder preeklampsia pada wanita berisiko tinggi.⁹

Diagnosis Preeklampsia

Preeklampsia didiagnosis apabila ditemukan hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg) disertai salah satu atau lebih kejadian proteinuria, disfungsi organ maternal, ataupun disfungsi uteroplasenta setelah usia kehamilan 20 minggu.^{2,3,10} Disfungsi organ maternal yang dimaksud antara lain insufisiensi renal, keterlibatan hepar, komplikasi neurologis, komplikasi hematologis, dan disfungsi uteroplasenta yang ditandai dengan adanya PJT.^{2,3,10} Saat ini masih terdapat beberapa

perbedaan kriteria diagnosis preeklampsia, namun pada pedoman terbaru proteinuria tidak lagi menjadi syarat mutlak penegakan diagnosis.^{2,3,10}

Kategori preeklampsia berdasarkan tingkat keparahannya tidak disarankan dalam klinis karena definisi yang tidak seragam.¹¹ Namun, terdapat beberapa faktor yang membuat suatu preeklampsia lebih berat dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu hamil dan janinnya (Tabel 1).

Tabel. Fitur berat preeklampsia^{2,3,10}

| |
|---|
| Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg, atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg pada dua kali pengukuran setidaknya terpisah 4 jam saat pasien tirah baring (kecuali sebelumnya diberikan terapi anti-hipertensi) |
| Tekanan darah yang tidak terkontrol dengan terapi |
| Trombositopenia (trombosit kurang dari 100.000/mL) |
| Gangguan fungsi hepar yang diindikasikan dengan peningkatan konsentrasi enzim hepar (hingga dua kali konsentrasi normal), nyeri perut kuadran kanan atas atau epigastrik yang tidak dipengaruhi medikasi dan tidak disebabkan diagnosis lain, atau keduanya |
| Insufisiensi renal progresif (konsentrasi serum kreatinin lebih dari 1,1 mg/dL atau peningkatan konsentrasi serum kreatinin dua kali tanpa penyakit renal lain) |
| Edema pulmoner |
| Gangguan serebral atau visual yang baru |
| Terdapat bukti terjadinya PJT |



Patogenesis Preeklampsia dan Mekanisme Aspirin Dosis Rendah dalam Mencegah Preeklampsia

Patogenesis preeklampsia berhubungan dengan gangguan plasentasi pada awal kehamilan yang diikuti inflamasi menyeluruh dan kerusakan endotel progresif.^{4,5,12} Pada kehamilan normal, vili sitotrofoblas menginvasi sepertiga bagian dalam miometrium dan arteri spiralis kehilangan endotel serta sebagian besar serat ototnya. Invasi trofoblas pada arteri spiralis terjadi pada minggu ke-8 hingga minggu ke-16-22 kehamilan.^{4,6,7} Defek plasentasi pada preeklampsia akan mengakibatkan perfusi darah uteroplasenta tidak adekuat dan memiliki resistensi tinggi, sehingga terjadi iskemia yang berujung pada disfungsi endotel serta aktivasi trombosit dan sistem koagulasi.

Aspirin dosis rendah dapat menghambat vasokonstriksi yang diperantarai tromboksan dan mencegah gangguan transformasi arteri spiralis, sehingga meminimalisasi perkembangan preeklampsia dan PJT.^{7,13} Aspirin dosis rendah (0,45 mg/kg atau 60-150 mg) sebagai agen anti-inflamasi, anti-angiogenesis, dan *antiplatelet* diperkirakan dapat mencegah proses inflamasi sistemik dan stres oksidatif pada preeklampsia dengan menjaga keseimbangan prostasiklin dan tromboksan.^{6,7,13,14} Target farmakologis utama aspirin adalah enzim siklooksigenase (COX) yang memicu aktivasi trombosit.^{15,16} Ketika terjadi inhibisi produksi prostaglandin H-*syntase*, aktivitas COX-1 dan sebagian kecil COX-2 akan terhambat secara ireversibel.¹⁵ Hal ini akan mencegah vasokonstriksi dan koagulasi abnormal pada plasenta.^{13,17} Aspirin

juga mengakibatkan peningkatan produksi faktor pertumbuhan plasenta, penurunan apoptosis, dan perbaikan profil sitokin yang dihasilkan pada lini sel trofoblas.¹³

Manfaat Aspirin Dosis Rendah untuk Mencegah Preeklampsia

U.S Preventive Services Task Force (USPSTF) menyatakan pentingnya aspirin dosis rendah karena secara efektif mencegah morbiditas dan mortalitas akibat preeklampsia pada wanita berisiko tinggi.¹³ Terapi ini mengurangi risiko kejadian preeklampsia hingga 24% serta mengurangi kejadian PJT dan kelahiran prematur terutama pada kelompok berisiko tinggi.^{6,13,14,16,18} Terapi aspirin dapat mengurangi risiko relatif preeklampsia berat hingga 90% dan terbukti bermanfaat pada wanita berisiko sedang. Penurunan risiko ini tidak didapatkan pada preeklampsia yang tidak berat (*non-severe*).^{17,18} Tidak terdapat perbedaan insidens preeklampsia pada wanita dengan indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m² yang diterapi.¹⁶

Jumlah wanita yang perlu ditatalaksana untuk mencegah satu kasus preeklampsia (*number needed to treat*/NNT) tergantung prevalensi kasus. Pada wanita berisiko tinggi dengan prevalensi 20%, hanya diperlukan penatalaksanaan 50 wanita untuk mencegah satu kasus preeklampsia.³ NNT juga akan berkurang hingga <25 bila risiko preeklampsia makin tinggi.¹⁴ Hal ini menunjukkan pentingnya penggunaan profilaksis aspirin pada wanita berisiko tinggi.

Aspirin dosis rendah juga efektif menurunkan risiko kelahiran prematur pada wanita berisiko

tinggi.^{6,13,14} Karena bayi prematur lebih sering mengalami masalah respirasi dan neurologi seperti distress pernapasan, kejang, dan infeksi, penggunaan aspirin dosis rendah secara tak langsung akan mengurangi risiko kejadian tersebut.¹⁴ Terapi aspirin menurunkan secara signifikan risiko kelahiran prematur hingga 14% dengan penurunan insidens sebesar 19%.^{6,14} Hal ini mungkin karena berkurangnya insidens PJT dan preeklampsia berat.¹³ Risiko PJT juga turun signifikan pada wanita berisiko tinggi yang diterapi;¹⁴ terapi menurunkan 20% risiko dan insidens PJT.^{6,14}

Aspirin dosis rendah juga dapat menurunkan risiko mortalitas perinatal hingga 20%,¹⁴ tetapi belum dapat disimpulkan maknanya karena kekuatan studi belum cukup akibat kurangnya angka kejadian. Kemoprofilaksis aspirin secara signifikan tidak mengakibatkan efek merugikan pada perinatal dan aman untuk digunakan.¹⁴ Mengingat efek protektif yang sedang namun signifikan, profilaksis aspirin dosis rendah dapat dipertimbangkan untuk wanita berisiko tinggi sebagai pencegahan primer preeklampsia.³

Faktor Risiko Preeklampsia dan Indikasi Aspirin Dosis Rendah

Risiko preeklampsia meningkat 2-5 kali pada ibu hamil dengan riwayat preeklampsia. Kehamilan pertama dan pasangan baru juga berisiko 1,8 kali lebih besar daripada multipara.⁸ Tingkat risiko preeklampsia dapat dilihat pada tabel 2. Wanita dengan ≥1 faktor risiko tinggi memiliki insidens dan risiko absolut sebesar ≥8% untuk mengalami preeklampsia.¹³

Terapi aspirin dosis rendah ditujukan untuk ibu hamil asimtomatik dengan risiko preeklampsia lebih tinggi tanpa riwayat efek samping yang signifikan ataupun kontraindikasi terapi. Terapi ini harus diberikan pada wanita dengan satu atau lebih faktor risiko tinggi; disarankan untuk wanita dengan beberapa faktor risiko sedang.¹⁹

Saat Pemberian Profilaksis Aspirin Dosis Rendah

Saat ini belum ada tolak ukur ideal kapan terapi aspirin dosis rendah dapat dimulai. WHO menyarankan pemberian aspirin setidaknya dimulai dari usia kehamilan 12 hingga 20 minggu. Pemberian aspirin sebelum kehamilan 20 minggu berhubungan dengan penurunan signifikan risiko kematian neonatus

Tabel 2. Faktor risiko preeklampsia berdasarkan tingkat risikonya^{13,18}

| |
|---|
| Risiko Tinggi |
| Riwayat kehamilan dengan preeklampsia sebelumnya terutama yang disertai dengan komplikasi |
| Kehamilan multifetus |
| Hipertensi kronik Penyakit ginjal |
| Diabetes melitus tipe 1 atau 2 |
| Kelainan autoimun seperti lupus eritematosus sistemik, sindroma antifosfolipid |
| Risiko Sedang |
| Primiparitas |
| Obesitas (Indeks Massa Tubuh >30 kg/m ²) |
| Riwayat preeklampsia dalam keluarga (ibu atau saudara perempuan) |
| Karakteristik sosiodemografi (ras Afrika Amerika, status sosioekonomi rendah) Usia ≥35 tahun Faktor riwayat pribadi (melahirkan bayi dengan BBL rendah, atau kecil masa kehamilan, interval kehamilan >10 tahun, riwayat kelainan saat kehamilan) |
| Risiko Rendah |
| Riwayat melahirkan tanpa komplikasi |



dan bayi.¹⁸ USPSTF merekomendasikan penggunaan aspirin dosis rendah dimulai pada usia kehamilan 12 hingga 28 minggu.^{13,14} Banyak studi lain memilih untuk memulai terapi aspirin setelah trimester pertama (12 minggu) dan sebelum usia kehamilan 16 minggu.^{3,13} *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) juga menyarankan terapi aspirin dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu dan sebaiknya dikonsumsi pada malam hari.² Di Indonesia, rekomendasi saat ini menyarankan penggunaan aspirin dosis rendah untuk mencegah preeklampsia sebaiknya dimulai sebelum usia kehamilan 20 minggu.⁹

Terapi aspirin yang dimulai sebelum kehamilan 16 minggu berhubungan dengan penurunan kejadian preeklampsia,^{6,13,16} preeklampsia dengan fitur berat,^{17,20} PJT,^{6,13,17} kelahiran prematur,¹³ BBL rendah,¹³ dan kematian prenatal.¹³ Selain itu, terjadi penurunan signifikan risiko preeklampsia, preeklampsia dengan fitur berat, preeklampsia sebelum kehamilan 37 minggu, insidens PJT, dan kematian perinatal.^{5,7,17,20} Berat badan lahir bayi yang lebih tinggi juga didapatkan pada wanita yang mengonsumsi aspirin sebelum 16 minggu kehamilan.⁷ Saat 16 minggu dipilih karena sesuai dengan saat implantasi plasenta dan transformasi arteri spiralis uterina;^{6,20} efek menguntungkan aspirin diperkirakan terkait dengan perbaikan transformasi ini.^{5,16,20} Penggunaan aspirin setelah usia kehamilan 16 minggu tidak menurunkan risiko PJT ataupun insidens preeklampsia secara signifikan.^{16,20} Beberapa studi tidak mendapatkan perbedaan manfaat aspirin sebelum ataupun setelah usia kehamilan 16 minggu; tidak didapatkan perbedaan kejadian preeklampsia, kelahiran prematur, kematian perinatal, ataupun kelahiran secara seksio sesarea.^{6,13,14}

Saat penghentian terapi masih bervariasi, berkisar antara dua minggu sebelum perkiraan saat kelahiran hingga saat persalinan. Saat ini ISSHP menyatakan bahwa terapi dapat dilanjutkan hingga persalinan.² Penghentian terencana atau penggunaan hingga persalinan tidak berhubungan dengan hasil ataupun risiko komplikasi, sehingga

penggunaan aspirin disarankan dilanjutkan hingga kelahiran.¹⁴ Studi lain menyarankan penggunaannya hingga usia kehamilan 36 minggu saja untuk menghindari kemungkinan adanya efek merugikan pada neonatus, mengingat keuntungan terapi telah dicapai pada usia kehamilan ini.¹³

Manfaat terapi akan maksimal ketika aspirin dikonsumsi menjelang tidur karena berhubungan dengan penurunan signifikan tekanan darah sistolik dan diastolik selama kehamilan. Penggunaan ini aman untuk wanita berisiko tinggi.^{2,13}

Dosis Aspirin untuk Mencegah Preeklampsia dan Komplikasinya

Dosis aspirin dianggap rendah jika kurang dari 300 mg/hari.¹³ Rekomendasi dosis terapi profilaksis berkisar antara 60 mg hingga 150 mg/hari.^{2,3,13,14} WHO menyarankan dosis 75 mg/hari, jika tak tersedia digunakan dosis yang paling mendekati.¹⁸ Penggunaan aspirin dengan dosis serupa juga direkomendasikan di Indonesia.⁹ Dosis 60 mg hingga 150 mg/hari mengurangi risiko preeklampsia hingga 24%, risiko kelahiran prematur hingga 14%, dan risiko PJT hingga 20%.^{14,16} Efek penurunan risiko terutama kematian fetus dan neonatus cenderung meningkat seiring meningkatnya dosis, tanpa efek signifikan pada kejadian abrupsi plasenta.¹⁸

Dosis 162 mg/hari dapat diberikan pada wanita yang resisten dengan dosis 81 mg untuk mengurangi kejadian preeklampsia berat. Diabetes dan obesitas merupakan faktor risiko resistensi aspirin sehingga memerlukan dosis yang lebih tinggi.^{19,21}

Beberapa studi sebenarnya tidak mendapatkan hubungan signifikan antara dosis dan respons.^{14,20}

Profil Keamanan Aspirin dan Komplikasi

Aspirin dosis rendah tidak meningkatkan risiko abrupsi plasenta,^{3,7,13,14,18} perdarahan antepartum,⁶ perdarahan post-partum,^{3,6,13,14} dan kelahiran secara seksio sesarea.^{6,16} Tidak ditemukan pula kelainan seperti perdarahan intrakranial fetus,^{3,6,13,21} kelainan kongenital,^{13,14}

serta kematian perinatal.^{6,18} pada bayi. Tidak didapatkan peningkatan risiko kejadian eklampsia,¹⁸ abortus spontan,^{6,14,21} kematian maternal,¹⁸ skor APGAR rendah (skor 5 menit <7), transfer neonatus ke NICU,^{6,14,18} kriptorkidisme,¹⁴ dan kelainan jantung kongenital ataupun penutupan prematur duktus arteriosus.²¹ Kejadian lain seperti kelainan perdarahan, sefalhematoma, perawatan prenatal maternal, durasi perawatan di rumah sakit, induksi kelahiran, komplikasi perdarahan pada anestesi epidural, ataupun kejadian transfusi juga tak berbeda pada wanita hamil yang mengonsumsi aspirin dan yang tidak.¹⁴ Tidak ditemukan pula kelainan perkembangan hingga usia 18 bulan pada anak yang terpapar aspirin dosis rendah saat intrauterin.^{13,14,19}

Beberapa studi menyatakan adanya peningkatan risiko dan insidens kejadian abrupsi plasenta pada terapi.^{3,6,7,13,18} Fenomena ini mungkin berhubungan dengan manfaat terapi yang meningkatkan usia kehamilan, sehingga periode risiko abrupsi plasenta secara langsung juga turut meningkat.¹⁴ Namun, bila dibandingkan dengan manfaat signifikan mengurangi risiko preeklampsia hingga kelahiran prematur dan PJT, risiko ini tidaklah berarti. Pertimbangan ini didukung oleh nilai *number needed to harm* (NNH) yang cukup tinggi untuk kejadian abrupsi plasenta. Bila diasumsikan NNH sebesar 2%, 294 wanita ditatalaksana sebelum satu kasus abrupsi plasenta terjadi.¹⁴

SIMPULAN

Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil beserta bayinya. Aspirin dosis rendah merupakan pilihan terapi profilaksis yang terbukti aman dan efektif hanya pada wanita berisiko tinggi untuk mengurangi kejadian preeklampsia, risiko terjadinya PJT, dan kelahiran prematur yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas neonatus. Aspirin dosis rendah penting sebagai terapi primer untuk mencegah preeklampsia beserta komplikasinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Profil kesehatan Indonesia 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015.
2. Tranquilli A, Dekker G, Magee L, Robert J, Sibai B, Steyn W, et al. The classification, diagnosis, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from ISSHP. *Int J Womens Cardiovasc Health*. 2014;4(2):97–104.



3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014.
4. Moura S, Lopes L, Murthi P, Costa F. Prevention of preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 435090. doi: 10.1155/2012/435090
5. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M. Early administration of low dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and metaanalysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:141–6.
6. Xu T, Zhou F, Deng C, Huang G. Low dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: A meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17(7):567-73. doi: 10.1111/jch.12541.
7. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):402–14.
8. Opatasari C, Andayasari L. Parity, education level and risk for (pre-) eclampsia in selected hospitals in Jakarta. *Health Sci Indones*. 2014;5(1):35–9.
9. Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Diagnosis dan tatalaksana pre-eclampsia. Jakarta, Indonesia: Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia; 2016.
10. 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.
11. Tranquilli A, Brown M, Zeeman G, Dekker G, Sibai B. The definition of severe and early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2013;3:44–7.
12. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467–74.
13. World Health Organization. Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
14. LeFevre M. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:819–26.
15. Bujold E, Roberge S, Nicolaides K. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn*. 2014;34:642–8.
16. Henderson J, Whitlock E, O'Connor E, Senger C, Thompson J. Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S Preventive Service Task Force. Evidence synthesis no. 112. AHRQ Publication no. 14-05207-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
17. 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.
18. Villa P, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen A, Hämmäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: A randomised placebo controlled PREDO trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*. 2013;120:64–74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x.
19. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012;29:551–6. doi: 10.1055/s-0032-1310527.
20. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:491–9.
21. Bujold E, Tapp S, Audibert F. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low-dose ASA in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(5):480–3.