

**Aspirin Dan Kalsium Pada Pencegahan Preeklampsia : Literatur Review**

**Mario Abdiwijoyo<sup>1\*</sup>, Eric's Efrany<sup>2</sup>, Farhan Adhirajasa<sup>3</sup>, Tasya Wahyu Putri Arinda<sup>4</sup>, Hans Saputra<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; [marioabdi216@gmail.com](mailto:marioabdi216@gmail.com)

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; [ericsefrany@gmail.com](mailto:ericsefrany@gmail.com)

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Indonesia; [farhanadhirajasa99@gmail.com](mailto:farhanadhirajasa99@gmail.com)

<sup>4</sup>Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia; [tasyawparinda@gmail.com](mailto:tasyawparinda@gmail.com)

<sup>5</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia; [hanssaputra405180169@gmail.com](mailto:hanssaputra405180169@gmail.com)

\*(Korespondensi e-mail: [marioabdi216@gmail.com](mailto:marioabdi216@gmail.com))

**ABSTRAK**

Preeklampsia merupakan kondisi patologis kehamilan yang menyebabkan komplikasi serta kematian maternal maupun perinatal. Preeklampsia sendiri merupakan bagian dari hipertensi dalam kehamilan, yang telah menyebabkan kematian ibu sebesar 1.077 kasus pada tahun 2021 di Indonesia. Meskipun beberapa jurnal telah merekomendasikan penggunaan aspirin dan suplementasi kalsium untuk menurunkan insidensi preeklampsia, akan tetapi hal tersebut masih menjadi kontroversi di antara klinisi. *Literature review* ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi pemberian aspirin dengan suplementasi kalsium dalam penurunan insidensi preeklampsia. Database yang digunakan pada penelitian ini antara lain Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Science Direct, Cochrane dan Hindawi. Beberapa studi membuktikan bahwa pemberian aspirin dosis rendah dengan tidak melebihi 150mg/hari pada awal usia gestasi dapat menurunkan faktor resiko preeklampsia dan mengurangi insidensi kematian maternal dan perinatal. Pemberian suplementasi kalsium menurunkan insidensi preeklampsia pada ibu dengan defisiensi kalsium. Pemberian aspirin dosis rendah dan suplementasi kalsium sejak usia gestasi dini terbukti menurunkan insidensi preeklampsia.

Kata kunci: Preeklampsia, Aspirin, Suplementasi Kalsium, Kematian Maternal, Perinatal

**Abstract**

*Preeclampsia is a pathological condition of pregnancy that causes complications and cause maternal and perinatal death. Preeclampsia itself is part of hypertension in pregnancy, which has caused 1,077 maternal deaths in 2021 in Indonesia. Although several journals have recommended the use of aspirin and calcium supplementation to reduce the incidence of preeclampsia, it is still controversial among clinicians. This literature review aims to evaluate the potential of aspirin with calcium supplementation in reducing the incidence of preeclampsia. Databases used in this study include Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Science Direct, Cochrane and Hindawi. Several studies have shown that administration of low-dose aspirin not exceeding 150mg/day in early gestation can reduce risk factors for preeclampsia and reduce the incidence of maternal and perinatal mortality. Calcium supplementation reduces the incidence of preeclampsia in mothers with calcium deficiency. Administration of low-dose aspirin and calcium supplementation from early gestational age was shown to reduce the incidence of preeclampsia.*

Keywords: *Preeclampsia, Aspirin, Calcium Supplementation, Maternal And Perinatal Mortality*

**PENDAHULUAN**

Preeklampsia adalah kondisi patologis pada kehamilan yang disebabkan oleh hipertensi akut, biasanya preeklampsia terjadi pada usia kehamilan  $\geq 20$  minggu. Preeklampsia sering dihubungkan dengan proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam (dipstick  $\geq +2$ ). Namun, beberapa kasus preeklampsia dapat tidak disertai proteinuria. Gejala klasik lain dapat menyertai preeklampsia meskipun tidak didapatkan proteinuria. Gejala klasik yang timbul disebabkan oleh disfungsi multiorgan akibat komplikasi dari preeklampsia. (ACOG, 2020;Tochio et al., 2019)

Insidensi preeklampsia secara global meningkat sebesar 10.92%. Peningkatan dari 16,30 juta kasus menjadi 18,08 juta kasus di seluruh dunia antara tahun 1990-2019 (Wang et al., 2021). Preeklampsia terjadi pada 2-5% kehamilan yang menyebabkan peningkatan morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal.(Poon et al., 2019) Hipertensi dalam kehamilan (HDK) merupakan masalah utama di Indonesia, yang menjadi salah satu dari tiga penyebab utama kematian ibu. (Kemkes, 2017)Angka kematian ibu akibat HDK mencapai 1.077 kasus pada tahun 2021(Kemkes 2021).

Patogenesis preeklampsia dapat dibagi menjadi 2 tahap, yakni tahap 1 terjadinya implantasi abnormal plasenta dan patogenesis gejala maternal (Rana et al., 2019). Pada implantasi abnormal plasenta, sel sinsitiotrofoblas gagal bertransformasi dari sub tipe epitel proliferative menjadi sub tipe invasif saat implantasi ke miometrium. Implantasi yang inadekuat menyebabkan remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna.

Remodeling arteri spiralis yang tidak sempurna menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah maternal dan hipoksia plasenta. Hipoksia menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada plasenta (Rana et al., 2019). Beberapa penelitian mengenai patogenesis maternal menunjukkan bahwa terjadi peningkatan protein anti-angiogenik *soluble Fms-like Tyrosine Kinase* (sFLT1) pada preeklampsia. sFLT1 berperan dalam menghambat aktivitas protein angionetik *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF).

VEGF berperan untuk mempertahankan fungsi endotel pembuluh darah, sedangkan PlGF berperan dalam angiogenesis. Terdapat juga perubahan sistem renin-angiotensin-aldosteron pada preeklampsia. Beberapa studi menyatakan terjadi peningkatan sensitivitas angiotensin II pada preeklampsia (Rana et al., 2019). Salah satu mekanisme penyebab adalah terjadinya peningkatan autoantibodi terhadap AT 1 pada serum.

Beberapa mekanisme tersebut menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dan berkontribusi dalam terjadinya hiperkoagulasi. Sejak diketahuinya efek aspirin terhadap preeklampsia pada tahun 1979. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi mekanisme aspirin terhadap preeklampsia. Meskipun hasil yang kontroversial, beberapa pedoman menyarankan aspirin dosis rendah dapat diberikan dalam pencegahan maupun penanganan preeklampsia. Beberapa pedoman menyarankan penggunaan aspirin 75-150 mg dapat diberikan pada usia kehamilan 12 minggu sampai lahir. (ACOG, 2020; NICE, 2019)

Mekanisme aspirin terhadap preeklampsia sendiri masih belum diketahui. Tetapi, terdapat beberapa hipotesis antara lain aspirin dapat menghambat penuaan plasenta. (Manna et al., 2019; Mayne et al., 2017) Aspirin dapat menghambat thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dengan menghambat COX-1. Hipoksia plasenta dan stres oksidatif pada preeklampsia menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid, yang mengaktivasi COX dan menghambat prostacyclin sintase. TXA<sub>2</sub> diproduksi oleh platelet dan juga plasenta. TXA<sub>2</sub> berperan dalam vasokonstriksi, induksi remodeling vascular. Prostacyclin berperan sebagai vasodilator dan menghambat remodeling vascular.

Pada preeklampsia, terjadi ketidakseimbangan antara rasio TXA<sub>2</sub>/ prostacyclin. Peningkatan TXA<sub>2</sub> menyebabkan vasokonstriksi sistemik yang menyebabkan terjadinya hipertensi. Selain itu, aspirin juga dapat menghambat ekspresi sFLT 1 pada sel trophoblast. (Li et al., 2015) Defisiensi kalsium diketahui menjadi salah satu penyebab hipertensi

gestasional termasuk preeklampsia. (Song et al., 2023) Hal tersebut disebabkan oleh beberapa faktor seperti peningkatan volume darah, peningkatan progesteron yang menghambat absorpsi kalsium dan peningkatan ekskresi kalsium.(Chen & Chen, 2022) Defisiensi kalsium pada kehamilan meningkatkan permeabilitas membran sel. Peningkatan ion kalsium intrasel pada otot polos vaskuler menyebabkan vasokonstriksi yang berperan dalam hipertensi.(Zhu et al., 2019) Oleh sebab itu, suplementasi kalsium diberikan pada ibu hamil untuk mencegah preeklampsia. Dosis yang direkomendasikan oleh WHO untuk ibu hamil 1,5-2,0 gr/hari yang dibagi menjadi 3 dosis.(WHO, 2018).

## **METODE**

Penelitian ini dilakukan dengan pencarian dan pemilihan literatur yang relevan. Kata kunci yang dipilih adalah preeklampsia, kalsium dan aspirin. Penulis mencari kumpulan tinjauan pustaka dari beberapa sumber terpercaya antara lain Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Medline, Science Direct, Cochrane dan Hindawi yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian, penulis menyeleksi kembali dan didapatkan 55 jurnal. Penulisan dimulai dengan tinjauan isi literatur yang dipilih, pertukaran ide antara penulis dan diakhiri dengan perbandingan dengan sumber primer lainnya. Hasil dan pembahasan disusun dalam format yang terorganisir yang terdiri dari definisi, epidemiologi, patofisiologi tentang bagaimana kalsium dan aspirin menurunkan insidensi preeklampsia dan perbandingan antara kalsium dengan aspirin dalam mencegah preeklampsia.

## **HASIL**

### **Kalsium Untuk Penurunan Insidensi Preeklampsia**

Kalsium adalah nutrisi yang harus dikonsumsi dalam jumlah yang cukup untuk memastikan kadar serum kalsium yang memadai. Selama kehamilan, kadar serum kalsium cenderung menurun akibat transpor aktif melintasi plasenta menuju fetus. Mekanisme aksi suplementasi kalsium diduga melibatkan vaskularisasi plasenta dan aktivitas vasomotor sistemik. (Khaing et al., 2017)

*Systematic review* yang dilakukan oleh Win Khaing et. al menunjukkan dari 12 *randomized trial* yang ditinjau, kalsium dapat mengurangi preeklampsia sebesar 46%. Selain itu, kalsium ditemukan paling protektif pada kehamilan berisiko tinggi dibandingkan dengan kehamilan berisiko rendah. Durasi pemberian kalsium selama 18 minggu atau kurang memberikan efek yang lebih bagus dibandingkan dengan durasi pemberian yang lebih lama.(Khaing et al., 2017) *Systematic review* dan *Meta-analysis* yang dilakukan oleh Xiaotong Sun et. al menunjukkan bahwa dari 27 *randomized trial*, kalsium menurunkan angka kejadian preeklampsia. Pada penelitian ini ditemukan juga bahwa dosis kalsium yang tinggi, sedang dan rendah sama efektifnya dalam mengurangi risiko terjadinya preeklampsia.(Sun et al., 2019)

Pada *Meta-analysis* yang dilakukan oleh Reuben Tang et al., dari 10 *randomized trial* yang ditinjau melibatkan 24.787 wanita hamil, kalsium menunjukkan penurunan insiden preeklampsia pada wanita dengan pemberian kalsium dibandingkan dengan placebo. Pada populasi dengan asupan kalsium yang rendah, kalsium dapat menurunkan angka kejadian preeklampsia secara signifikan. Sebaliknya, pada populasi dengan asupan kalsium yang adekuat, kalsium tidak mencapai perbedaan yang signifikan. Pada wanita berisiko tinggi, penggunaan kalsium dikaitkan dengan risiko preeklampsia yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan plasebo. Hal yang sama berlaku untuk wanita dengan risiko preeklampsia normal. (Tang et al., 2015)

Sebuah studi yang dilakukan oleh Min Su et al., dari 30 wanita dengan risiko tinggi terjadinya preeklampsia dengan pemberian kalsium karbonat 1000 mg dari usia kehamilan 12

minggu sampai usia kehamilan 35 minggu menunjukkan bahwa 13 wanita terjadi preeklampsia (43.4%).(Su et al., 2022) Hal ini kemungkinan dikarenakan dosis suplemen kalsium yang diberikan tidak memadai. Hofmeyr GJ dalam artikelnya, menunjukkan suplementasi kalsium dengan dosis  $\geq 1$  gram/hari, dapat menurunkan resiko dari hipertensi dan kejadian preeklampsia secara signifikan. Namun, dapat terjadi sedikit peningkatan pada insidensi HELLP syndrome.

Pada sebuah *Review* yang dilakukan oleh Fionnuala Monne et al., WHO merekomendasikan pemberian dosis kalsium 1.5-2 g/hari pada seluruh ibu hamil terutama pada wanita hamil dengan resiko tinggi terjadinya preeklampsia. WHO juga merekomendasikan pemberian kalsium dimulai dari usia kehamilan 20 minggu, karena ada banyak bukti yang mendukung efek kalsium pada usia kehamilan ini.

### **Hasil Aspirin dalam Menurunkan Preeklampsia**

Pada penelitian Rolnik et al. didapatkan bahwa Aspirin dengan dosis dibawah 300 mg dapat secara selektif dan irreversible menonaktifkan enzim siklooksigenase-1, mensupresi produksi dari prostaglandin dan tromboxan serta menghambat inflamasi dan agregasi platelet (Rolnik et al., 2017). Penelitian Atallah et al. menyatakan bahwa Aspirin dengan dosis rendah dapat digunakan sebagai pencegahan sekunder untuk preeklampsia pada pasien dengan riwayat preeklampsia. Efikasi dari aspirin sendiri tergantung daripada dosisnya dengan rentang 75 – 150 mg/hari. Hal ini disebabkan karena pada preeklampsia platelet TXA2 meningkat secara signifikan, dimana prostasiklin (PGI2) menurun secara tajam. (Atallah et al., 2017).

Ketidakseimbangan dari TXA2/PGI2 dapat diatasi dengan pemberian aspirin dengan dosis rendah selama 2 minggu karena aspirin dapat menghambat sekresi TXA2 yang dapat menyebabkan agregasi platelet, tanpa mengubah sekresi dari PGI2 sehingga pada akhirnya dapat menyebabkan vasodilatasi sistemik (Atallah et al., 2017). Dari meta-analisis Doorn et al. dimana dari data yang didapatkan melalui 23 jurnal *randomized trial* yang meliputi 32.370 wanita, didapatkan pada preeklampsia preterm pemberian Aspirin dengan dosis 150 mg dapat mengurangi risiko preeklampsia preterm secara signifikan dengan penurunan sampai 62%. Pemberian aspirin dengan dosis < 150 mg tidak memberikan hasil yang signifikan (van Doorn et al., 2021). Pada penelitian Rolnik et al. dimana 1776 wanita dengan risiko tinggi mengalami preeklampsia preterm, mereka diberikan antara aspirin dengan dosis 150 mg/hari atau placebo dari usia kehamilan 11 sampai 14 minggu sampai usia kehamilan 36 minggu. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian aspirin dengan dosis rendah dapat menurunkan insidensi preeklampsia dibandingkan dengan placebo. (Rolnik et al., 2017)

*Systematic review* yang dilakukan oleh Coomarasamy et al. dimana dari 14 jurnal yang ditelaah, ditemukan hasil yang signifikan pada penggunaan Aspirin untuk mengurangi kejadian preeklampsia. Selain itu, ditemukan juga bahwa aspirin dapat secara signifikan mengurangi kematian perinatal dan dapat mengurangi kelahiran preterm secara spontan.(Coomarasamy et al., 2003) Meta-analisis yang dilakukan oleh Roberge et al. menunjukkan bahwa dari 45 Randomized Trial, wanita hamil diberi dosis aspirin secara acak dari 50-150 mg/hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada penurunan yang signifikan untuk prevensi dari preeklampsia, preeklampsia berat, dan *fetal growth restriction* dimana pemberian dosis yang lebih tinggi diasosiasikan dengan penurunan risiko yang lebih tinggi juga.(Roberge et al., 2017)

### **Perbandingan Aspirin dan Kalsium**

Berdasarkan artikel Mone dan McAuliffe (2014), *Low Dose Aspirin (LDA)* yang dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu telah terbukti memiliki efek yang signifikan

secara statistik dalam pencegahan pre-eklampsia, seperti penggunaan suplemen kalsium pada wanita yang kekurangan kalsium. Penggunaan LDA pada wanita berisiko, dibandingkan dengan plasebo memberikan penurunan risiko relatif (RR) dari setiap kondisi pre-eklampsia dan pre-eklampsia berat pada kelompok aspirin (masing-masing RR 0,6 dan 0,3) yang berarti memberikan resiko terjadinya pre-eklampsia lebih kecil pada kelompok dengan pemberian aspirin.

World Health Organization (WHO) menyarankan pemberian suplemen kalsium dengan dosis 1,5-2 g/hari sejak usia kehamilan 20 minggu pada populasi dengan asupan kalsium rendah untuk mencegah timbulnya pre-eklampsia, terutama di kalangan wanita yang berisiko tinggi pre-eklampsia. Suplementasi kalsium telah terbukti menurunkan risiko pre-eklampsia (RR 0,45), terutama pada wanita dengan tingkat dasar kalsium yang rendah dan berisiko tinggi terjadi pre-eklampsia. Studi lain oleh WHO menyimpulkan bahwa suplementasi kalsium yang diberikan untuk wanita dengan defisiensi kalsium dalam kehamilan (<600 mg asupan harian) memiliki efek terbesar dalam pengurangan keparahan pre-eklampsia, mortalitas, dan morbiditas neonatal dibandingkan dengan kejadian dari seluruh penyakit lainnya. Aspirin dosis rendah yang dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu dan suplementasi kalsium yang diberikan setelah usia kehamilan 20 minggu pada populasi asupan kalsium rendah dapat mencegah preeklampsia. Penanganan saat ini disediakan untuk kehamilan yang berisiko mengalami kondisi pre-eklampsia, berdasarkan faktor risiko klinis.

Pada *systematic review* yang dilakukan Moura et al (2020) terhadap 12 penelitian menggunakan prosedur yang berbeda untuk pencegahan preeklampsia dan diterbitkan dalam 5 tahun terakhir, sebagian besar penelitian menggunakan aspirin sebagai prosedur untuk mencegah preeklampsia. Dalam semua studi yang telah dilakukan, hasil yang diharapkan untuk pencegahan preeklampsia dapat tercapai. Fakta ini menegaskan keefektifan aspirin yang diberikan kepada wanita hamil dengan risiko tinggi preeklampsia ketika dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu, terutama antara minggu ke 11 dan 14. Mengenai dosis ideal, penelitian telah memberikan dosis antara 50 mg dan 150 mg, dan sebagian besar menyarankan bahwa dosis harus lebih tinggi dari 100 mg untuk mencapai efek yang diharapkan. Prosedur kedua yang paling sering dalam studi yang dipilih adalah peresepan kalsium. Seperti aspirin, kalsium direkomendasikan dosis berkisar dari 1,5 g hingga 2,0 g kalsium setiap hari untuk wanita hamil yang tinggal di daerah dengan asupan kalsium rendah. Menurut studi yang dievaluasi, pemberian aspirin masih merupakan prosedur terbaik yang digunakan dalam praktik klinis untuk mencegah preeklampsia. (Moura et al., 2020)

Belizán et al (2021) dalam tulisannya menyampaikan pedoman WHO merekomendasikan asam asetilsalisilat dosis rendah (aspirin, 75 mg/hari) sebelum usia kehamilan 20 minggu dan kurang dari 12 minggu untuk pencegahan pre-eklampsia pada wanita dengan tekanan darah tinggi. Strategi lain adalah pemberian suplementasi kalsium. Tinjauan Cochrane Systematic menunjukkan pengurangan yang nyata pada pre-eklampsia pada wanita yang menerima suplementasi kalsium vs plasebo pada trimester kedua kehamilan, terutama pada mereka yang berasal dari daerah dengan asupan kalsium rendah (kurang dari 800 mg/hari), RR 0,36, 95% CI: 0,20 hingga 0,65, tingkat kualitas bukti sedang. Berdasarkan bukti ini pedoman WHO juga merekomendasikan suplementasi kalsium selama kehamilan dengan dosis 1,5 sampai 2 g sehari pada semua wanita dari daerah asupan kalsium rendah terutama mereka yang berisiko tinggi terkena pre-eklampsia. (Belizán et al., 2021)

Dari *systematic review* oleh Ramoz et al (2014), dilakukan analisis pada 43 percobaan acak aspirin dosis rendah (36.405 subjek) dan 17 percobaan suplementasi kalsium (17.857 subjek). Tidak ada percobaan yang membandingkan LDA secara langsung dan spesifik dengan suplementasi kalsium. Bila dibandingkan secara langsung dengan plasebo atau tanpa pengobatan, LDA dan suplementasi kalsium keduanya dikaitkan dengan penurunan pre-

eklamsia (OR 0,69, 95% CI 0,59-0,82) dan (OR 0,43, 95% CI 0,30-0,60) secara berurutan. Bila dibandingkan secara tidak langsung, suplementasi kalsium dikaitkan dengan penurunan yang signifikan pada pre-eklamsia dibandingkan dengan aspirin dosis rendah (OR 0,61, 95% CI 0,42-0,90). Waktu dimulainya terapi dan risiko preeklampsia tidak mengubah temuan secara signifikan. Tidak ada perbedaan signifikan yang dicatat pada kedua terapi untuk pencegahan preeklampsia berat (OR 0,82, 95% CI 0,48-1,42). Bila dibandingkan secara tidak langsung dengan LDA, suplementasi kalsium tampaknya lebih efektif dalam mencegah pre-eklampsia. Kedua terapi tersebut sama efektifnya dalam mencegah pre-eklampsia berat. (Sanchez-Ramos et al., 2016)

Pada penelitian *randomized trial* yang dilakukan Souza et al (2014), sebanyak 49 wanita dengan hipertensi kronis dan Doppler arteri uterina abnormal pada usia kehamilan 20-27 minggu secara acak menerima plasebo (N = 26) atau 100 mg aspirin ditambah 2 g kalsium (N = 23) setiap hari sampai melahirkan. Hasil dari studi ini menerangkan kombinasi suplementasi aspirin dan kalsium yang dimulai pada usia kehamilan 20-27 minggu menghasilkan penurunan insidensi pre-eklampsia dan hambatan pertumbuhan janin yang tidak signifikan pada wanita hipertensi dengan temuan Doppler arteri uterina abnormal. (Souza et al., 2014)

## **KESIMPULAN**

Preeklampsia kondisi patologis pada kehamilan akibat terjadinya onset hipertensi akut yang biasa dapat terjadi pada usia kehamilan  $\geq 20$  minggu. Patogenesis preeklampsia dapat dibagi menjadi 2 tahap, yakni tahap 1 terjadinya implantasi abnormal plasenta dan patogenesis gejala maternal

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa pemberian *Low Dose Aspirin (LDA)* dengan dosis tidak melebihi 150mg/hari dan kalsium terutama pada populasi wanita yang kekurangan kalsium dapat menurunkan resiko preeklampsia secara signifikan.

World Health Organization (WHO) menyarankan pemberian suplemen kalsium dengan dosis 1,5 - 2 g per hari sejak usia kehamilan 20 minggu pada populasi asupan kalsium rendah untuk mencegah timbulnya pre-eklampsia, sedangkan untuk pemberian aspirin WHO merekomendasikan asam asetilsalisilat dosis rendah (aspirin, 75 mg/hari) sebelum usia kehamilan 20 minggu, dan, jika mungkin, sedini 12 minggu kehamilan untuk pencegahan preeklampsia pada wanita dengan tekanan darah tinggi

## **Kekurangan Penelitian**

Pada penelitian *literature review* ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, terdapat perbedaan karakteristik dasar dari jurnal-jurnal yang telah dianalisis, seperti perbedaan dosis dan waktu pemberian yang berpengaruh pada perbedaan keefektifan hasil penggunaan aspirin dan kalsium. Kedua, minimnya jurnal yang membahas perbandingan antara aspirin dan kalsium, sehingga diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk memperkuat jurnal yang sudah ada. Namun, data dasar dari penelitian ini dapat digunakan sebagai data untuk penelitian selanjutnya.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- ACOG. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*, 135(6), e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
- Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F., Doret-Dion, M., Gaucherand, P., & Tsatsaris, V. (2017). Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*, 77(17), 1819–1831.

## SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

<https://doi.org/10.1007/S40265-017-0823-0>

- Belizán, J. M., Gibbons, L., & Cormick, G. (2021). Maternal mortality reduction: a need to focus actions on the prevention of hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal for Equity in Health*, 20(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12939-021-01535-X/FIGURES/1>
- Chen, Z., & Chen, J. (2022). *The Efficacy of Calcium Carbonate-Vitamin D3 in Pregnant Women for the Prevention of Hypertensive Disorders in Pregnancy*. <https://doi.org/10.1155/2022/7971976>
- Coomarasamy, A., Honest, H., Papaioannou, S., Gee, H., & Khan, K. S. (2003). Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 101(6), 1319–1332. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00169-8)
- Irani, R. A., & Xia, Y. (2008). The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta*, 29(9), 763. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2008.06.011>
- Kemkes. (2017). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2016*. Kementerian Kesehatan RI 2017.
- Kemkes. (2021). *Profil kesehatan indonesia 2021*. kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khaing, W., Vallibhakara, S. A. O., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2017). Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/NU9101141>
- Li, C., Raikwar, N. S., Santillan, M. K., Santillan, D. A., & Thomas, C. P. (2015). Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*, 36(4), 446–453. <https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2015.01.004>
- Manna, S., McCarthy, C., & McCarthy, F. P. (2019). Placental ageing in adverse pregnancy outcomes: Telomere shortening, cell senescence, and mitochondrial dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3095383>
- Mayne, B. T., Leemaqz, S. Y., Smith, A. K., Breen, J., Roberts, C. T., & Bianco-Miotto, T. (2017). Accelerated placental aging in early onset preeclampsia pregnancies identified by DNA methylation. *Epigenomics*, 9(3), 279–289. [https://doi.org/10.2217/EPI-2016-0103/SUPPL\\_FILE/SUPPLEMENTARY\\_FIGURE\\_1.PDF](https://doi.org/10.2217/EPI-2016-0103/SUPPL_FILE/SUPPLEMENTARY_FIGURE_1.PDF)
- Moura, N. S., Gomes, M. L. S., Rodrigues, I. R., Rolnik, D. L., Costa, F. S., & Oriá, M. O. B. (2020). Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 42(10), 659–668. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1714135>
- NICE. (2019). *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline*.
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-

- eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 145(S1), 1–33. <https://doi.org/10.1002/IJGO.12802>
- Rana, S., Lemoine, E., Granger, J., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, 124(7), 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276/FORMAT/EPUB>
- Roberge, S., Nicolaidis, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N., & Bujold, E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), 110–120.e6. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2016.09.076>
- Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., Cicero, S., Janga, D., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Papaioannou, G., Tenenbaum-Gavish, K., Meiri, H., Gizurason, S., Maclagan, K., & Nicolaidis, K. H. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 377(7), 613–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1704559>
- Sanchez-Ramos, L., Roekner, J., Jafree, L., & Catala-Lopez, F. (2016). 339: Effectiveness of low-dose aspirin versus calcium supplementation for the prevention of pre-eclampsia: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(1), S191–S192. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.379>
- Soleymanlou, N., Jurisica, I., Nevo, O., Ietta, F., Zhang, X., Zamudio, S., Post, M., & Caniggia, I. (2005). Molecular Evidence of Placental Hypoxia in Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4299–4308. <https://doi.org/10.1210/JC.2005-0078>
- Song, Y.-X., He, L.-P., & Li, C.-P. (2023). The Relationship between Serum Calcium Level and Risk Factor of Pregnancy-Induced Hypertension: A Meta-Analysis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2023; 50(3), 66. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5003066>
- Souza, E. V, Torloni, M. R., Atallah, A. N., Santos, G. M. S. Dos, Kulay, L., & Sass, N. (2014). *Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial.* <https://doi.org/10.1590/1414-431X20143629>
- Su, M., Zhou, B., Zhen, M., & Liu, J. (2022). Aspirin protects against preeclampsia via p38MAPK signaling pathway. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 21(12), 2555–2560. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v21i12.8>
- Sun, X., Li, H., He, X., Li, M., Yan, P., Xun, Y., Lu, C., Yang, K., & Zhang, X. (2019). The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertension in Pregnancy*, 38(2), 129–139. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1593445>
- Tang, R., Tang, I. C., Henry, A., & Welsh, A. (2015). Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 34(2), 181–203. <https://doi.org/10.3109/10641955.2014.988353>
- Tochio, A., Obata, S., Saigusa, Y., Shindo, R., Miyagi, E., & Aoki, S. (2019). Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(8), 1576–1583.



<https://doi.org/10.1111/JOG.14017>

- van Doorn, R., Mukhtarova, N., Flyke, I. P., Lasarev, M., Kim, K. M., Hennekens, C. H., & Hoppe, K. K. (2021). Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *16*(3), e0247782. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0247782>
- Wang, W., Xie, X., Yuan, T., Wang, Y., Zhao, F., Zhou, Z., & Zhang, H. (2021). Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *21*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12884-021-03809-2/FIGURES/3>
- WHO. (2018). *Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications*.
- Zhu, Y., Qu, J., He, L., Zhang, F., Zhou, Z., Yang, S., & Zhou, Y. (2019). Calcium in Vascular Smooth Muscle Cell Elasticity and Adhesion: Novel Insights Into the Mechanism of Action. *Frontiers in Physiology*, *10*, 852. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2019.00852>