

**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ASPIRIN DAN ASAM FOLAT
DALAM PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA: SEBUAH
TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

SKRIPSI

Oleh

ELENA

1961050134



**PROGRAM STUDI SARJANA PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2023**

**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ASPIRIN DAN ASAM FOLAT
DALAM PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA: SEBUAH
TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi persyaratan akademik guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Oleh

ELENA

1961050134



**PROGRAM STUDI SARJANA PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2023**



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TUGAS AKHIR

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elena
NIM : 1961050134
Program Studi : Sarjana Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran

Dengan ini menyatakan bahwa karya tulis tugas akhir yang berjudul “EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ASPIRIN DAN ASAM FOLAT DALAM PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS” adalah:

1. Dibuat dan diselesaikan sendiri dengan menggunakan hasil kuliah, tinjauan lapangan, buku-buku, dan jurnal acuan yang tertera di dalam referensi pada karya tugas akhir saya.
2. Bukan merupakan duplikasi karya tulis yang sudah dipublikasikan atau yang pernah dipakai untuk mendapatkan gelar sarjana di universitas lain, kecuali pada bagian sumber informasi yang dicantumkan dengan cara referensi yang semestinya.
3. Bukan merupakan karya terjemahan dari kumpulan buku atau jurnal acuan yang tertera di dalam referensi pada tugas.

Kalau terbukti saya tidak memenuhi apa yang dinyatakan di atas, maka karya tugas akhir ini dianggap batal.

Jakarta, 21 September 2023



Elena



UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

PERSETUJUAN DOSEN PEMBIMBING TUGAS AKHIR

EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ASPIRIN DAN ASAM FOLAT DALAM PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Oleh:

Nama : Elena
NIM : 1961050134
Program Studi : Sarjana Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran

telah diperiksa dan disetujui untuk diajukan dan dipertahankan dalam Sidang Tugas Akhir guna mencapai gelar Sarjana Strata Satu pada Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia.

Jakarta, 21 September 2023

Menyetujui,
Pembimbing

Dr. dr. Tigor Peniel Simanjuntak, Sp. OG., M. Kes.
NIDN: 0328066702

Ketua Program Studi
Sarjana Pendidikan Dokter

dr. Theza E.A. Pellondo' u. P., Sp.KF

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

Dr. dr. Robert Sinurat, Sp.BS (K)



UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

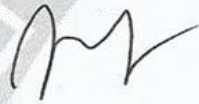
PERSETUJUAN TIM PENGUJI TUGAS AKHIR

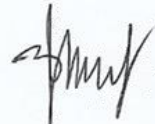
Pada 21 September 2023 telah diselenggarakan Sidang Tugas Akhir untuk memenuhi sebagai pesyaratan akademik guna memperoleh gelar Sarjana Strata Satu pada Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, atas nama:

Nama : Elena
NIM : 1961050134
Program Studi : Sarjana Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran

termasuk ujian Tugas Akhir yang berjudul “EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ASPIRIN DAN ASAM FOLAT DALAM PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS” oleh tim penguji yang terdiri dari:

Nama Penguji	Jabatan dalam Tim Penguji	Tanda Tangan
--------------	---------------------------	--------------

- | | | |
|--|--|---|
| 1. Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sebagai Dosen Penguji I
Sp. OG, SubSp FER (K) | |  |
|--|--|---|

- | | | |
|--|--|---|
| 2. Dr. dr. Tigor Peniel Simanjuntak, Sebagai Dosen Penguji II
Sp. OG., M.Kes. | |  |
|--|--|---|

Jakarta, 21 September 2023



UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA

Pernyataan dan Persetujuan Publikasi Tugas Akhir

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Elena
NIM : 1961050134
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Sarjana Pendidikan Dokter
Jenis Tugas Akhir : Skripsi
Judul : Efektivitas Penggunaan Aspirin dan Asam Folat dalam Pencegahan Preeklampsia: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Menyatakan bahwa:

1. Tugas Akhir tersebut adalah benar karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan bukan merupakan duplikasi karya tulis yang sudah dipublikasikan atau yang pernah dipakai untuk mendapatkan gelar akademik di perguruan tinggi manapun;
2. Tugas Akhir tersebut bukan merupakan plagiat dari hasil karya pihak lain, dan apabila saya mengutip dari karya orang lain maka akan dicantumkan sebagai referensi sesuai dengan ketentuan yang berlaku;
3. Saya memberikan Hak Non Eksklusif Tanpa Royalti kepada Universitas Kristen Indonesia yang berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilih hak cipta.

Apabila di kemudian hari ditemukan pelanggaran Hak Cipta dan Kekayaan Intelektual atau Peraturan Perundang-undangan Republik Indonesia lainnya dan integritas akademik dalam karya saya tersebut, maka saya bersedia menanggung secara pribadi segala bentuk tuntutan hukum dan sanksi akademis yang timbul serta membebaskan Universitas Kristen Indonesia dari segala tuntutan hukum yang berlaku.

Dibuat di Jakarta
Pada 21 September 2023
Yang Menyatakan,



Elena

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Efektivitas Penggunaan Aspirin dan Asam Folat dalam Pencegahan Preeklampsia: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis”.

Penelitian ini dibuat dan disusun sebagai tugas akhir penulis, serta untuk memenuhi syarat guna menempuh Sidang Ujian Sarjana untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menyadari tidak sedikit kendala dan halangan yang dihadapi agar skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Keluarga penulis yang terkasih, Herman Surya, S.T. dan Lia Sari Supratman sebagai orangtua penulis, Jacky Surya, S.T. dan Richard, S.Ked. sebagai saudara penulis yang selalu mendoakan dan mendukung penulis.
2. Dr. Dhaniswara K. Hardjono, S.H., M.H., M.B.A. selaku Rektor Universitas Kristen Indonesia.
3. Dr. dr. Robert Sinurat, Sp.BS(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, dr. Danny E. J. Luhulima, Sp.PK, dr. Desy Ria Simanjuntak, M.Kes dan dr. Erida Manalu, Sp.PK selaku Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia.
4. dr. Theza E.A. Pellondo'u P., Sp.KF selaku Ketua Program Studi Sarjana Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia beserta seluruh jajaran dosen pengajar yang telah memberikan banyak ilmu pengetahuan kepada penulis.
5. Dr. Muhammad Alfarabi, S.Si., M.Si. selaku Ketua Tim Skripsi beserta anggota tim skripsi lainnya yang telah mengkoordinasikan dan

memberikan arahan dalam pembuatan skripsi dari awal hingga akhir penyelesaian skripsi ini.

6. Dr. dr. Tigor Peniel Simanjuntak, Sp.OG., M.Kes. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan sabar, serta memberikan ilmu dalam penulisan skripsi ini.
7. Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp.OG, SubSp FER (K) selaku dosen penguji yang telah menyediakan waktunya untuk menguji dan memberikan masukan masukan terhadap penelitian penulis sehingga menjadi lebih baik.
8. Fri Rahmawati, S.Si, M.Si. selaku dosen Pembimbing Akademik yang membantu saya selama proses akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.
9. Mentari, Ruth, Mita, Gita, dan Beatrix yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis agar bisa menyelesaikan skripsi ini dan kepada Dewa dan Juan yang telah membantu mengajarkan meta-analisis
10. Keluarga Besar FK UKI Angkatan 2019 yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari adanya keterbatasan di dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun untuk perbaikan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak dan berguna untuk ilmu pengetahuan. Kiranya Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian skripsi ini.

Jakarta, 21 September 2023



Semuanya itu Kukatakan kepadamu, supaya kamu beroleh damai Sejahtera dalam Aku. Dalam dunia kamu menderita penganiayaan, tetapi kuatkanlah harimu, Aku telah mengalahkan dunia

Yohanes 13:33

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TUGAS AKHIR.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN DOSEN PEMBIMBING TUGAS AKHIR	iii
HALAMAN PERSETUJUAN TIM PENGUJI TUGAS AKHIR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN DAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR BAGAN.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1. Preeklampsia (PE)	5
2.1.1. Definisi Preeklampsia.....	5
2.1.2. Patofisiologi Preeklampsia	5
2.1.3. Etiologi Preeklampsia.....	9
2.1.4. Faktor Risiko Preeklampsia	11
2.1.5. Pencegahan Preeklampsia.....	16
2.2. Aspirin	17

2.2.1. Mekanisme Aspirin dalam Tubuh	17
2.2.2. Peran Aspirin dalam Kehamilan.....	19
2.2.2.1. Pencegahan PE	19
2.2.2.2. Pengobatan Preeklampsia	22
2.3. Asam Folat.....	24
2.3.1. Mekanisme Asam Folat dalam Tubuh	24
2.3.2. Peran Asam Folat pada Kehamilan.....	26
2.3.2.1. Asam Folat dalam Kehamilan	26
2.3.2.2. Asam Folat pada Ibu Risiko Tinggi PE	28
2.3.2.3. Patomekanisme Defisiensi Folat dalam PE	30
2.4. Kerangka Teori.....	32
2.5. Kerangka Konsep	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	35
3.1. Desain Penelitian	35
3.2. Lokasi Penelitian	35
3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.3.1. Kriteria Inklusi.....	35
3.3.2. Kriteria Eksklusi	35
3.4. Alur Penelitian.....	36
3.6. Proses Analisis Data (Meta-analisis).....	41
3.7. Definisi Operasional	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1. Hasil Penelitian.....	43
4.1.1. Studi Karakteristik Hasil Penelitian.....	43
4.1.2. <i>Forest Plot</i> Aspirin sebagai Pencegahan PE.....	45
4.1.3. <i>Forest Plot</i> Asam Folat sebagai Pencegahan PE	47
4.2. Pembahasan	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1. Kesimpulan.....	57
5.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor risiko PE.....	11
Tabel 3.1 Analisis PICO.....	39
Tabel 3.2 Definisi Operasional.....	42
Tabel 4.1 Studi Karakteristik.....	43



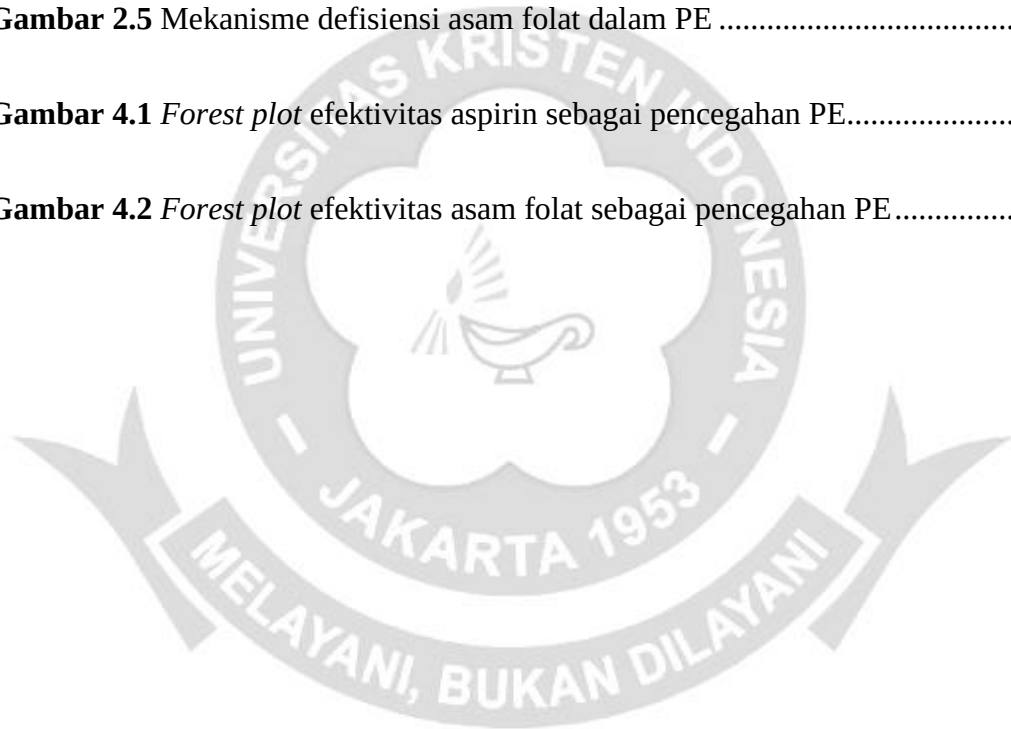
DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 Mekanisme aspirin pada pengobatan PE.....	23
Bagan 2.2 Mekanisme folat dalam kehamilan	27
Bagan 2.3 Mekanisme asam folat pada risiko tinggi PE	29
Bagan 2.4 Kerangka Teori.....	32
Bagan 2.5 Lanjutan Kerangka Teori	33
Bagan 2.6 Kerangka Konsep	34
Bagan 3.1 Alur Penelitian	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi PE	9
Gambar 2.2 Mekanisme aspirin.....	18
Gambar 2.3 Mekanisme aspirin sebagai pencegahan PE	20
Gambar 2.4 Mekanisme biomekanik folat	25
Gambar 2.5 Mekanisme defisiensi asam folat dalam PE	31
Gambar 4.1 <i>Forest plot</i> efektivitas aspirin sebagai pencegahan PE.....	45
Gambar 4.2 <i>Forest plot</i> efektivitas asam folat sebagai pencegahan PE.....	47



DAFTAR SINGKATAN

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AT1	<i>Angiotensin II tipe 1</i>
CI	<i>Confidence Intervals</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
DHF	<i>Dihidrofolat</i>
DHFR	<i>Dihydrofolate Reductase</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HDF	<i>Hypertensive during pregnancy</i>
HIFs	<i>Hypoxia inducible factors</i>
I²	<i>Inconsistency</i>
IL	<i>Interleukin</i>
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
LDA	<i>Low Dose Aspirin</i>
MTHFR	<i>Methylenetetrahydrofolate Reductase</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PE	<i>Preeklampsia</i>
PGH2	<i>Prostaglandin</i>
PGI2	<i>Protasiklin</i>
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses</i>
RAS	<i>Renin angiotensin system</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>

THF	Tetrahidrofolat
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TXA2	Tromboksan A2
sEng	<i>Soluble endoglin</i>
sFLT1	<i>Soluble fms-like tyrosine kinase 1</i>
SHMT	<i>Serine hydroxymethyltransferase</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
5-MTHF	5-methyltetrahydrofolate
5,10-MTHF	5,10-methylene-THF



ABSTRAK

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan aspirin dan asam folat pada kelompok ibu hamil dengan risiko tinggi preeklampsia sebagai pencegahan preeklampsia. Metode: Tinjauan sistematis dan meta-analisis kuantitatif untuk mengetahui efektivitas penggunaan aspirin dan asam folat pada kelompok ibu hamil dengan risiko tinggi PE sebagai pencegahan preeklampsia. Penelitian ini mengikuti protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA). Sumber Data: PubMed, Google Scholar, Plos One, Science Direct, dan Research Gate. Hasil: 17 Jurnal memenuhi kriteria. Terdapat 14 jurnal penelitian membahas mengenai aspirin sebagai pencegahan preeklampsia, dan 3 jurnal penelitian membahas asam folat sebagai pencegahan preeklampsia pada kelompok risiko tinggi PE. Hasil meta-analisis pada penelitian aspirin, menunjukan aspirin direkomendasikan untuk menurunkan kejadian preeklampsia pada kelompok risiko tinggi preeklampsia (RR 0.83 [95% CI: 0.78, 0.88], $P<0.00001$). Didapatkan homogen ($I^2=43\%$, $P=0.03$). Pemberian aspirin dengan dosis yang bermakna dalam menurunkan kejadian preeklampsia adalah dosis 50 mg/hari (RR 0.56 [95% CI: 0.36, 0.86] $P=0.008$), 60 mg/hari (RR 0.87 [95% CI: 0.81, 0.93] $P<0.0001$), 75 mg/hari (RR 0.54 [95% CI: 0.40, 0.73] $P<0.0001$), 80-81 mg/hari (RR 0.72 [95% CI: 0.56, 0.94] $P=0.02$), 150 mg/hari (RR 0.66 [95% CI: 0.50, 0.88] $P=0.004$). Hasil meta-analisis pada penelitian asam folat, didapatkan hasil asam folat tidak direkomendasikan untuk menurunkan kejadian preeklampsia pada kelompok risiko tinggi PE (RR 1.33 [95% CI: 0.76, 2.33], $P=0.31$). Didapatkan heterogenitas ($I^2=53\%$, $P=0.12$). Kesimpulan: Pemberian aspirin sangat direkomendasikan untuk menurunkan angka kejadian PE, dengan rekomendasi dosis terbaik adalah 75 mg/hari. Sedangkan, pemberian asam folat pada kelompok risiko tinggi preeklampsia tidak direkomendasikan sebagai pencegahan Preeklampsia.

Kata Kunci: Efektivitas, Aspirin, Asam Folat, Pencegahan Preeklampsia

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the effectiveness of using aspirin and folic acid in a group of pregnant women with a high risk of preeclampsia as preventive measures. **Method:** Systematic review and meta-analysis quantitative to determine the effectiveness of using aspirin and folic acid in a group of pregnant women at high risk of PE as prevention of preeclampsia. This study followed a protocol called Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA). **Data sources:** PubMed, Google Scholar, Plos One, Science Direct, and Research Gate. **Results:** 17 journals meet the criteria. There are 14 research journals discussing aspirin as a prevention of preeclampsia and 3 research journals discussing folic acid as a prevention of preeclampsia in high-risk groups for PE. The results of a meta-analysis on aspirin research showed that aspirin is recommended to reduce the incidence of preeclampsia in the high-risk group for preeclampsia (RR 0.83 [95% CI: 0.78, 0.88], $P < 0.00001$). Obtained homogeneity ($I^2 = 43\%$, $P = 0.03$). Giving aspirin at a significant dose reduced the incidence of preeclampsia by 50 mg/day (RR 0.56 [95% CI: 0.36, 0.86] $P = 0.008$), 60 mg/day (RR 0.87 [95% CI: 0.81, 0.93] $P < 0.0001$), 75 mg/day (RR 0.54 [95% CI: 0.40, 0.73] $P < 0.0001$), 80-81 mg/day (RR 0.72 [95% CI: 0.56, 0.94] $P = 0.02$), and 150 mg/day (RR 0.66 [95% CI: 0.50, 0.88] $P = 0.004$). The results of a meta-analysis on folic acid research showed that folic acid was not recommended for reducing the incidence of preeclampsia in the high-risk group for PE (RR 1.33 [95% CI: 0.76, 2.33], $P = 0.31$). Heterogeneity was found ($I^2 = 53\%$, $P = 0.12$). **Conclusion:** Giving aspirin is highly recommended to reduce the incidence of PE, with the best recommended dose being 75 mg/day. Meanwhile, giving folic acid to groups at high risk of preeclampsia is not recommended as prevention of preeclampsia.

Keywords: Effectiveness, Aspirin, Folic Acid, Prevent Preeclampsia