

Tinjauan Literatur: Pertimbangan Klinis Antiinflamasi Nonsteroid selama Kehamilan Berdasarkan Profil Risiko dan Keuntungan Terapeutik

Kemuning Pancar Wangi¹, Cut Nadia Anne Sanha¹, Noor Cahaya^{2*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat

²Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat

Jl. A. Yani. KM 36 Banjarbaru Kalimantan Selatan, 70714, Indonesia

*Email: noorcahaya@ulm.ac.id

Abstrak

Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) pada wanita yang sedang berada di masa kehamilan merupakan topik penting dalam praktik klinis, mengingat potensi risiko yang ditimbulkan terhadap ibu dan janin. NSAIDs umum digunakan untuk mengatasi permasalahan nyeri, peradangan, dan demam, tetapi selama berada di masa kehamilan penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati karena terdapat bukti yang menunjukkan adanya keterkaitan dengan berbagai komplikasi. Studi ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi dampak pemberian NSAID berdasarkan jenis obat, trimester paparan, dan kondisi klinis ibu sehingga dapat menjadi pertimbangan terapi NSAID pada wanita hamil. Metode yang digunakan dalam studi ini adalah tinjauan pustaka dengan basis data PubMed dan Google Scholar yang menghasilkan 5 artikel hasil seleksi inklusi dan eksklusi. NSAID nonselektif seperti ibuprofen, naproksen, ketoprofen, dan indometasin dikaitkan dengan peningkatan risiko prematuritas, malformasi kongenital mayor, dan oligohidramnion, terutama jika digunakan pada trimester pertama atau dalam jangka panjang, dengan adanya risiko seperti ini penggunaan NSAID pada masa kehamilan perlu dipertimbangkan dengan cermat. Sebaliknya, aspirin dosis rendah menunjukkan manfaat protektif dalam mencegah komplikasi kehamilan seperti preeklamsia dan kelahiran prematur pada ibu hamil dengan risiko tinggi, khususnya bila dimulai sejak trimester pertama. Berdasarkan bukti dari studi kohort dan uji klinis acak terkontrol, penggunaan NSAID selama kehamilan harus dilakukan secara selektif, mempertimbangkan jenis, dosis, dan waktu pemberian obat, serta diawasi ketat oleh tenaga medis

Kata Kunci: NSAID, kehamilan, trimester, prematuritas, preeklamsia

Abstract

[Literature Review: Clinical Consideration for Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Pregnancy Based on Risk Profile and Therapeutic Benefits]

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in pregnant women is an important topic in clinical practice, given the potential risks to both the mother and the fetus. NSAIDs are commonly used to treat pain, inflammation, and fever, but their use during pregnancy should be approached with caution due to evidence linking them to various complications. This study aimed to evaluate the impact of NSAIDs administration based on the type of drug, trimester of exposure, and maternal clinical condition, thus influencing NSAIDs therapy in pregnant women. The method used in this study was a literature review using PubMed and Google Scholar databases, resulting in five articles selected through inclusion and exclusion. Nonselective NSAIDs such as ibuprofen, naproxen, ketoprofen, and indomethacin are associated with an increased risk of prematurity, major congenital malformations, and oligohydramnios, especially when used in the first trimester or long-term. Given these risks, the use of NSAIDs during pregnancy requires careful consideration. In contrast, low-dose aspirin has been shown to have protective benefits in preventing pregnancy complications such as preeclampsia and preterm birth in high-risk pregnancies, particularly when initiated in the first trimester. Based on evidence from cohort studies and randomized controlled clinical trials, NSAIDs use during pregnancy should be selective, considering the type, dose, and timing of administration, and should be closely monitored by a healthcare professional.

Keywords: NSAIDs, pregnancy, trimester, prematurity, preeclampsia

PENDAHULUAN

Kehamilan berlangsung selama 40 minggu dan terbagi ke dalam tiga tahap, yaitu trimester pertama, kedua, dan ketiga. Selama masa kehamilan, ibu hamil dapat mengalami berbagai keluhan, salah satunya adalah rasa nyeri. Namun, tidak semua wanita hamil merasakan keluhan ini, karena ada juga yang menjalani kehamilan tanpa mengalami gejala atau keluhan apa pun. Beragam jenis analgesik telah diresepkan untuk meredakan nyeri pada ibu hamil. Sebagian besar obat ini digunakan untuk mengatasi gejala seperti sakit kepala, nyeri tubuh, peradangan sendi, dan demam¹.

Berdasarkan penelitian Dewi & Aini (2024), di seluruh dunia, antara 23% hingga 85% wanita hamil mengonsumsi setidaknya satu jenis obat yang diresepkan. Selain itu, banyak ibu hamil juga memilih untuk mengonsumsi obat bebas tanpa resep dokter. Kecenderungan penggunaan obat selama masa kehamilan terus meningkat, khususnya di negara-negara Barat. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) sebaiknya tidak digunakan selama kehamilan kecuali direkomendasikan oleh dokter spesialis. Terutama setelah kehamilan memasuki minggu ke-30, penggunaannya perlu dihindari karena dapat meningkatkan risiko penutupan dini *duktus arteriosus* pada janin². Mekanisme kerja NSAID adalah menghambat prostanoid, sehingga penggunaan NSAID berpotensi menimbulkan efek negatif pada embrio dan janin, meskipun efek tersebut juga dipengaruhi oleh jenis obat, tahap kehamilan, dan durasi pemakaian. Bukti ilmiah keamanan penggunaan NSAID selama kehamilan masih belum cukup, tetapi penggunaan NSAID tergolong sering digunakan di awal kehamilan yang disebabkan keterbatasan pilihan pengobatan yang aman selama kehamilan³. NSAID merupakan golongan obat yang bekerja dengan menghambat pembentukan prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang memiliki dua tipe, yaitu COX-1 dan COX-2⁴. COX-1 secara alami terdapat di

semua sel tubuh dan berperan penting dalam berbagai fungsi fisiologis seperti pembekuan darah, perlindungan dinding lambung, dan fungsi ginjal. COX-2 hanya muncul sebagai respon terhadap proses peradangan dan berperan dalam mekanisme nyeri dan inflamasi. Obat-obat seperti asam asetilsalisilat (ASA), piroksikam, diklofenak, indometasin, ketorolak, naproksen, ibuprofen, dan metamizol termasuk penghambat kuat COX-1 dan COX-2⁴. Parasetamol dan salisilat tergolong sebagai penghambat lemah kedua enzim tersebut⁴. Meloksikam dikenal sebagai penghambat COX-2 yang sebagian selektif, namun pada dosis tinggi juga bisa memengaruhi COX-1. Obat seperti celekoksib, etorikoksib, dan parekoksib merupakan penghambat COX-2 yang selektif penuh, dan sering disebut sebagai coxib⁴.

Meskipun terdapat bukti yang konsisten tentang risiko NSAID nonselektif dan manfaat potensial aspirin dosis rendah, kajian literatur yang membandingkan profil risiko dan keuntungan terapeutik NSAID selama kehamilan masih terbatas. Studi ini dilakukan untuk mengisi celah tersebut dengan menganalisis hasil-hasil penelitian terkini terkait profil risiko penggunaan antiinflamasi nonsteroid pada ibu hamil dan janin yang dikandung, serta keuntungan terapeutik yang diperoleh, sehingga dapat memberikan pertimbangan dan wawasan klinis bagi tenaga kesehatan. Wawasan yang diberikan dari studi ini dapat membantu dalam pengambilan keputusan terapi yang aman dan efektif selama masa kehamilan.

METODE

Pengumpulan Data

Data dikumpulkan menggunakan metode *literature review*. Literatur dikumpulkan berdasarkan topik yang relevan dan kriteria inklusi terkait dengan penggunaan NSAID pada wanita hamil. Basis data yang digunakan adalah PubMed dan Google Scholar. Studi tinjauan literatur ini tidak naratif dengan jumlah artikel yang didaftarkan pada database PROSPERO karena penelitian dilakukan dalam

bentuk literature review terbatas dan tidak mengikuti seluruh tahapan *systematic review* secara formal.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yang digunakan adalah literatur dengan studi lengkap yang membahas atau meneliti tentang pengaruh pemberian terapi NSAID kepada wanita hamil. Tahun terbit literatur yang digunakan adalah 2015 sampai dengan 2025. Literatur tidak digunakan apabila membahas penggunaan NSAID sebagai analgesik.

Pencarian Literatur

Pencarian di PubMed menggunakan kata kunci "*pregnancy and NSAIDs*" dengan filter *free full text, clinical trial, dan randomized controlled trial*, menghasilkan 101 artikel. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi serta judul dan abstrak, diperoleh 5 artikel yang sesuai. Sementara itu, pencarian di Google Scholar dengan kata kunci "*pregnancy and NSAIDs and risk of congenital*" menghasilkan 100 artikel.

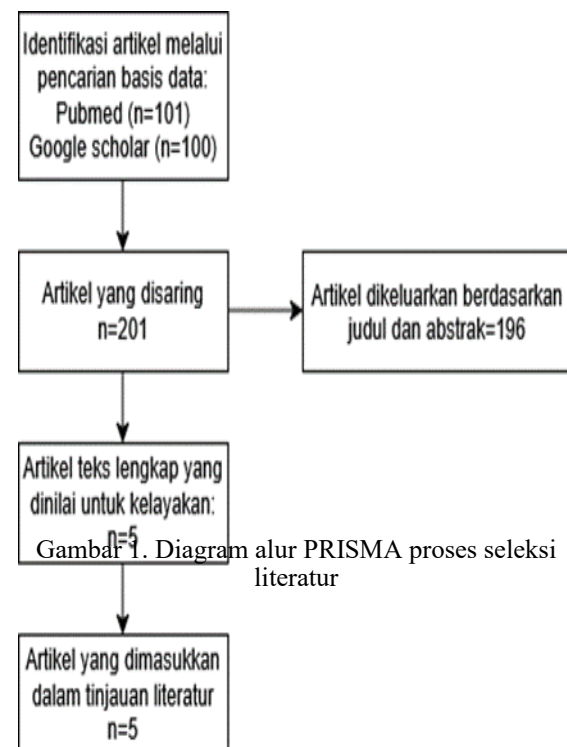
Studi ini mengikuti prinsip pelaporan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk meningkatkan transparansi proses seleksi literatur, meskipun tidak didaftarkan pada database PROSPERO

Artikel disaring kembali berdasarkan judul, abstrak, serta mengecualikan studi yang membahas penggunaan NSAID sebagai analgesik.

HASIL

Proses seleksi literatur dilakukan mengikuti alur Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Pencarian awal dari basis data PubMed dan Google Scholar menghasilkan total 201 artikel. Setelah dilakukan penghapusan duplikasi serta penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, sejumlah artikel dieliminasi karena tidak memenuhi kriteria inklusi.

Selanjutnya dilakukan tinjauan atas 5 artikel yang memenuhi kriteria dan hasil tinjauan dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Diagram alur PRISMA proses seleksi literatur

Tinjauan Literatur: Pertimbangan Klinis Antiinflamasi Nonsteroid selama Kehamilan Berdasarkan Profil Risiko dan Keuntungan Terapeutik

No	Penulis (Tahun)	Negara	De- sain Studi	Jenis NSAID	Tri- mester Paparan	Jumlah Subjek	Temuan Klinis	Konklusi
1	Choi <i>et al.</i> (2023)	Korea Selatan	Ko- hort	COX-2 inhibitor	1 dan 2	1.898.397 (malform asi kon- genital) dan 1.895.848 (nonmalf ormasi)	Neonatal (malform asi kon- genital mayor dan berat lahir ren- dah), maternal (pendara- han ante- partum dan oligo- hidramn- ion	Pening- katan risi- ko malfor- masi kon- genital mayor, berat lahir rendah, pendara- han ante- partum, dan oli- gohidramn ion
2	Zafeiri <i>et al.</i> (2022)	Britania Raya	Ko- hort	Ibu- profen, aspirin, diklofena k, naproxen	1	151.141	Prema- turitas, ke- matian, berat badan lahir, skor AP- GAR, gastro- skisis, kriptorki- dis, hipo- spadias	Prematur, <i>stillbirth</i> , kematian neonatal, skor AP- GAR <7, hipospadi- as
3	Quantin <i>et al.</i> (2021)	Prancis	Ko- hort	Keto- profen, flurbi- profen, nabumet- on, etodolak, in- dometasi- n	2	1.598.330	Prema- turitas	Prematur ekstrim, prematur sedang, prematur lanjut

Tinjauan Literatur: Pertimbangan Klinis Antiinflamasi Nonsteroid selama Kehamilan Berdasarkan Profil Risiko dan Keuntungan Terapeutik

4	Kavi <i>et al.</i> (2023)	Kenya, Zambia, Republik Demo-kratik Kongo, Pakistan, India (Belagavi, Nag-pur), Guatemala	RCT	Aspirin dosis rendah (LDA)	3	11.976	Insiden hipertensi pada kehamilan (HDP) RR 1.08, 95% klirens 0,94 -1,25, onset HDP dan usia kehamilan saat persalinan sebelum <28 tidak berbeda signifikan, <34 minggu RR 0,37, 95% klirens 0,17 -0,81, dan <37 minggu RR 0,66, 95% klirens 0,49 -0,90, luaran fetal dan neonatal menurun	Aspirin dosis rendah memperbaiki luaran kehamilan dengan menunda onset HDP ke usia kehamilan lebih lanjut
5	Huai <i>et al.</i> (2021)	Tiongkok	RCT	Aspirin dosis rendah (LDA)	2	898	Preeklamsia dan prematuritas	Penurunan risiko preeklamsia, perpanjangan usia gestasi, dan peningkatan berat bayi tanpa efek samping serius

Karakteristik Studi

Hasil tinjauan literatur dari basis data PubMed dan Google Scholar menggunakan kata kunci didapatkan total 101 artikel. Setelah diklasifikasi menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 5 artikel dari berbagai negara yang relevan untuk ditinjau terkait dengan efek penggunaan antiinflamasi nonsteroid pada wanita hamil. Penelitian Choi *et al.* (2023) bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara paparan NSAID pada awal kehamilan dengan risiko malformasi kongenital mayor, berat lahir rendah, pendarahan antepartum, dan oligohidramnion. Desain studi kohort berbasis data nasional membuat penelitian dapat memberikan bukti berdasarkan populasi luas untuk menilai keamanan penggunaan NSAID pada awal kehamilan. Penelitian melibatkan 1,8 juta kehamilan dengan kelahiran hidup antara tahun 2010–2018. Studi ini mengevaluasi hubungan antara paparan NSAID selama awal kehamilan (90 hari pertama). Paparan didefinisikan sebagai ≥ 2 resep NSAID, dan dianalisis menggunakan metode *propensity core weighting*.

Penelitian Zafeiri *et al.* (2022) bertujuan untuk menilai hubungan antara penggunaan NSAID nonresep (parasetamol, ibuprofen, aspirin, diklofenak, dan naproxen) selama kehamilan dengan risiko keguguran spontan. Desain studi kohort membuat penelitian dapat menghasilkan data populasi yang besar sehingga hasil dapat digeneralisir. Data populasi dari Aberdeen Maternity and Neonatal Databank (AMND) di Skotlandia, mencakup 151.141 kehamilan tunggal antara tahun 1985 hingga 2015. Analisis dilakukan untuk paparan tunggal dan kombinasi obat, serta penyesuaian terhadap berbagai faktor perancu.

Penelitian Quantin *et al.* (2021) bertujuan untuk menilai apakah penggunaan NSAID selama awal kehamilan terkait dengan peningkatan risiko luaran kehamilan yang buruk, seperti keguguran, kelahiran prematur, dan kelainan kongenital. Desain studi kohort retrospektif membuat penelitian dapat menghasilkan penilaian berbasis data nasional terkait penggunaan NSAID pada

wanita hamil trimester pertama. Data populasi berasal dari French National Health Data System (SNDS). Data diperoleh secara longitudinal dan dikaitkan dengan riwayat resep dan luaran klinis ibu serta bayi, menjadikan studi ini berskala besar dan representatif populasi nasional.

Penelitian Kavi *et al.* (2023) bertujuan untuk menilai apakah aspirin mampu menunda atau mencegah timbulnya preeklamsia dan gangguan hipertensi lain. Studi ini menggunakan metode *double-blind* dan membandingkan kelompok aspirin dengan plasebo. Desain studi RCT membuat penelitian dapat menilai hasil maternal dan neonatal secara sistematis dan terkontrol. Studi ini melibatkan subjek yang direkrut dalam jaringan *aspirin trial* (*Antiplatelet for Prevention of Preeclampsia*), yang dilaksanakan di negara berkembang termasuk India dan Pakistan. Aspirin diberikan sejak trimester pertama hingga akhir kehamilan.

Penelitian Huai *et al.* (2021) bertujuan untuk mengevaluasi efek pencegahan aspirin dosis rendah terhadap kejadian preeklampsia pada wanita hamil berisiko tinggi dengan hipertensi gestasional kronis, serta untuk melihat efek aspirin terhadap usia gestasi, berat lahir bayi, dan komplikasi maternal ataupun neonatal. Desain studi RCT memungkinkan pencatatan data secara *realtime* dan data komprehensif memungkinkan penilaian tidak hanya pada temuan utama tetapi juga temuan sekunder, seperti usia gestasi, berat lahir, dan komplikasi. Penelitian dilakukan di 13 rumah sakit tersier di Tiongkok, bertujuan menilai efektivitas aspirin dosis rendah (100 mg/hari) dalam mencegah preeklampsia pada wanita hamil dengan hipertensi tahap 1 berdasarkan klasifikasi ACC/AHA. Subjek berisiko tinggi direkrut pada usia kehamilan 12–20 minggu dan dibagi menjadi kelompok aspirin dan kontrol.

Karakteristik Subjek

Penelitian Choi *et al.* (2023) menggunakan data dari Korean National

Health Insurance Services (NHIS) sebanyak 1.898.397 subjek kehamilan untuk analisis malformasi kongenital dan 1.895.848 kehamilan untuk analisis luaran non-malformasi. Kelompok terpapar NSAID pada trimester pertama sebesar 112.119 kehamilan dan pada awal kehamilan sebesar 124.957 kehamilan. Karakteristik demografis dan klinis meliputi usia 25-34 tahun, status ekonomi mencakup semua kuintil pendapatan asuransi kesehatan nasional, lokasi tempat tinggal di urban dan rural, riwayat medis hipertensi, diabetes, penyakit autoimun, dan gangguan muskuloskeletal, penggunaan obat lain termasuk asetaminofen, antibiotik, dan obat kronis lain, lama penggunaan NSAID kurang dari 10 hari untuk sebagian besar dan lebih dari 10 hari untuk sebagian kecil, serta jenis NSAID nonselektif dan COX-2 inhibitor.

Penelitian Zafeiri *et al.* (2022) menggunakan subjek yang terdiri dari 151.141 kehamilan tunggal yang tercatat di Aberdeen Maternity and Neonatal Databank, Inggris, selama periode 1985–2015. Wanita hamil diminta melaporkan penggunaan analgesik nonresep seperti parasetamol, ibuprofen, aspirin, diklofenak, dan naproksen saat kunjungan antenatal pertama. Subjek memiliki karakteristik demografis dan klinis yang beragam, seperti usia, paritas, status merokok, indeks massa tubuh (IMT), serta riwayat hipertensi dan perdarahan antepartum.

Penelitian Quantin *et al.* (2021) menggunakan subjek berjumlah 1.598.330 kehamilan tunggal di Prancis antara tahun 2012–2014, dengan ibu berusia 15–45 tahun. Semua peserta terdaftar dalam sistem asuransi kesehatan nasional Prancis dan memiliki kelahiran hidup setelah 22 minggu gestasi.

Penelitian Kavi *et al.* (2023) menggunakan subjek 11.976 wanita hamil nulipara dengan kehamilan tunggal dari 6 negara berpenghasilan rendah dan menengah (India, Pakistan, Guatemala, Kenya, Zambia, dan Republik Demokratik Kongo). Usia peserta berkisar antara 18 hingga 40 tahun (termasuk minor ≥ 14 tahun di beberapa negara) dengan usia kehamilan 6+0 hingga 13+6 minggu saat

rekrutmen. Wanita dengan tekanan darah $>140/90$ mmHg, hemoglobin <7 g/dL, atau kondisi medis yang kontraindikasi dikecualikan.

Penelitian Huai *et al.* (2021) menggunakan subjek 397 wanita hamil dengan risiko tinggi preeklamsia di Tiongkok, yang diklasifikasikan berdasarkan tekanan darah menjadi kelompok hipertensi tahap 1 dan normotensi, serta dikelompokkan lagi berdasarkan pemberian aspirin dosis rendah. Subjek merupakan wanita usia ≥ 18 tahun dengan usia kehamilan 12–20 minggu dan memiliki satu atau lebih faktor risiko tinggi atau dua faktor risiko sedang untuk preeklamsia. Kriteria eksklusi mencakup penyakit berat dan penggunaan aspirin dalam studi lain. Sebagian besar peserta memiliki usia dan BMI serupa, dengan perbedaan signifikan hanya pada status nuliparitas.

Jenis NSAID

Penelitian Choi *et al.* (2023) meneliti pemberian NSAID nonselektif (ibuprofen, naproxen, diklofenak) dan COX-2 inhibitor (celecoxib, etoricoxib). Penggunaan NSAID tersebut ditujukan untuk nyeri muskuloskeletal, peradangan, demam, dan cedera. Fokus analisis pada paparan trimester pertama.

Penelitian Zafeiri *et al.* (2022) meneliti pemberian aspirin, ibuprofen, naproxen, dan diklofenak. Penggunaan NSAID tersebut ditujukan untuk mengatasi nyeri dan pencegahan preeklamsia. Fokus penelitian pada paparan trimester pertama untuk kejadian malformasi kongenital dan trimester kedua hingga ketiga untuk risiko oligohidramnion, penutupan duktus arteriosus, dan komplikasi obstetri lain.

Penelitian Kavi *et al.* (2023) meneliti pemberian aspirin dosis rendah. Penggunaan NSAID tersebut ditujukan untuk mencegah hipertensi kehamilan, termasuk preeklamsia, eklamsia, dan hipertensi gestasional pada wanita nulipara dengan kehamilan tunggal. Fokus penelitian pada paparan trimester pertama sampai persalinan jika terjadi lebih awal.

Penelitian Huai *et al.* (2021) meneliti aspirin dosis rendah. Penggunaan NSAID tersebut ditujukan untuk pencegahan preeklampsia pada wanita hamil berisiko tinggi dengan hipertensi gestasional kronis, serta menilai efeknya terhadap usia gestasi, berat lahir bayi, dan komplikasi maternal atau neonatal. Fokus penelitian pada paparan trimester pertama hingga persalinan.

Temuan Klinis

Penelitian Choi *et al.* (2023) didapatkan hasil paparan NSAID pada awal kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko signifikan untuk malformasi kongenital mayor (RR 1,14), berat badan lahir rendah (RR 1,29), dan oligohidramnion (RR 1,09). Tidak ada peningkatan signifikan untuk perdarahan antepartum. Risiko lebih tinggi terlihat pada penggunaan COX-2 inhibitor dan pemakaian >10 hari. Temuan ini menyarankan agar penggunaan NSAID dini dalam kehamilan dibatasi dalam durasi pendek dan dikontrol ketat oleh tenaga kesehatan.

Penelitian Zafeiri *et al.* (2022) didapatkan hasil konsumsi analgesik tanpa resep (termasuk parasetamol, aspirin, ibuprofen, naproxen, dan diklofenak) selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko signifikan terhadap berbagai hasil perinatal yang buruk. Ini termasuk kelahiran prematur (<37 minggu), stillbirth, kematian neonatal, berat badan lahir rendah (<2500g), dan masuk NICU. Juga ditemukan peningkatan risiko cacat bawaan seperti neural tube defects dan hipospadia. Kombinasi parasetamol dengan NSAID meningkatkan risiko secara khusus. Dengan lebih dari 150.000 kehamilan tunggal yang dianalisis, studi ini memberikan bukti kuat akan perlunya panduan penggunaan analgesik bagi wanita hamil.

Penelitian Quantin *et al.* (2021) didapatkan hasil studi ini telah *ditarik* karena adanya manipulasi sistematis dalam proses publikasi, termasuk ketidaksesuaian dalam cakupan penelitian, kegagalan dalam data, dan ketidaklengkapan persetujuan etik. Oleh karena itu, hasil dan kesimpulan dari artikel ini dianggap tidak dapat dipercaya

atau digunakan sebagai dasar ilmiah.

Penelitian Kavi *et al.* (2023) didapatkan hasil LDA secara signifikan menurunkan kejadian HDP yang menyebabkan persalinan sebelum 34 minggu (RR 0,37) dan sebelum 37 minggu (RR 0,66), meskipun tidak berpengaruh signifikan pada HDP sebelum 28 minggu. Aspirin juga menurunkan kejadian bayi kecil untuk usia kehamilan (SGA) <10th percentile dan mortalitas perinatal. Usia gestasi saat persalinan juga lebih panjang secara signifikan pada kelompok aspirin. Kesimpulannya, aspirin tidak mengurangi keseluruhan kejadian HDP, namun menunda timbulnya HDP dan risiko persalinan prematur terkait HDP.

Penelitian Huai *et al.* (2021) didapatkan hasil hamil dengan hipertensi tahap 1 (SBP 130–139 mmHg atau DBP 80–89 mmHg) memiliki risiko preeklampsia lebih tinggi dibanding wanita normotensi, terutama dalam kelompok kontrol. Namun, pada kelompok yang menerima aspirin dosis rendah (100 mg/hari), insidensi preeklampsia dan kelahiran prematur secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (4,5% vs. 20,4% dan 4,5% vs. 18,4%). Usia gestasi saat persalinan juga lebih tinggi secara signifikan di kelompok aspirin. Hasil ini mendukung peran pencegahan aspirin pada wanita hamil berisiko tinggi dengan hipertensi tahap 1.

PEMBAHASAN

Pemberian obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) kepada wanita hamil menunjukkan efek yang bervariasi tergantung pada jenis obat dan waktu pemberiannya selama masa kehamilan. Efek paparan NSAID pada kehamilan tergantung pada trimester kehamilan. Paparan pada trimester pertama meningkatkan risiko keguguran, meskipun penelitian terkait hal tersebut masih terbatas. Paparan pada trimester ketiga atau lebih sangat tidak dianjurkan karena meningkatkan risiko penutupan duktus arteriosus prematur dan oligohidramnion⁹.

NSAID nonselektif yang bekerja dengan

menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara umum telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kelahiran prematur ketika digunakan pada awal kehamilan⁹. Risiko tinggi terhadap kehamilan usia 20 hingga 30 minggu membuat NSAID tidak disarankan dan sebaiknya dihindari untuk dikonsumsi secara swamedikasi oleh ibu hamil¹⁰. Studi D'Ambrosio *et al.* (2022) menemukan bahwa terdapat hubungan erat antara kejadian oligohidramnion dengan penggunaan NSAID saat kehamilan¹¹. Studi kohort berskala nasional di Prancis oleh Quantin *et al.* (2021) terhadap lebih dari 1,5 juta kehamilan menemukan bahwa penggunaan NSAID nonselektif sebelum usia kehamilan 22 minggu berhubungan dengan peningkatan signifikan risiko kelahiran prematur, baik prematur ekstrem (22–27 minggu) dengan *adjusted odds ratio* (aOR) sebesar 1,76, prematur sedang (28–31 minggu) dengan aOR 1,28, maupun prematur akhir (32–36 minggu) dengan aOR 1,08⁵. Menurut organisasi Food and Drug Administration (FDA), pemberian NSAID sebaiknya dilakukan di bawah usia kandungan 20 minggu karena NSAID dapat menyebabkan rendahnya cairan ketuban apabila diberikan di atas usia kandungan 20 minggu¹². Obat-obat tertentu seperti ketoprofen, flurbiprofen, nabumeton, etodolak, dan terutama indometasin menunjukkan hubungan paling kuat, di mana indometasin dikaitkan dengan risiko prematur ekstrem yang sangat tinggi (aOR 9,33). Hasil tersebut didukung dengan penelitian Rovers *et al.* (2019) yang menemukan bahwa risiko insiden kematian neonatal meningkat setelah pemberian indometasin¹³. Sementara itu, kelompok NSAID selektif khususnya aspirin dosis rendah (LDA) menunjukkan efek yang lebih menguntungkan jika digunakan secara tepat. Studi dari Kavi *et al.* (2023) melalui analisis sekunder uji aspirin menunjukkan bahwa pemberian LDA sejak usia kehamilan 6–13 minggu dapat menurunkan risiko terjadinya gangguan hipertensi kehamilan (HDP) sebelum usia kehamilan 34 dan 37 minggu. LDA tidak secara signifikan mengurangi total kejadian HDP, tetapi secara

bermakna menunda onsetnya, menurunkan kejadian bayi prematur untuk usia kehamilan (SGA), serta menurunkan angka kematian perinatal pada ibu dengan risiko rendah.

Hasil serupa juga ditemukan dalam studi oleh Huai *et al.* (2021), di mana pemberian aspirin 100 mg pada ibu hamil dengan hipertensi tahap 1 secara signifikan menurunkan risiko preeklamsia dan kelahiran prematur, sekaligus memperpanjang usia kehamilan pada saat persalinan⁸. Hasil tersebut didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Rolnik *et al.* (2017) yang menemukan bahwa pemberian aspirin dengan dosis rendah (150 mg/hari) yang dimulai sejak menginjak kehamilan usia 11-14 minggu hingga 36 minggu dapat menurunkan insiden preeklamsia secara signifikan pada wanita dengan kehamilan tunggal yang termasuk dalam kategori berisiko tinggi yang didasarkan pada skrining kombinasi¹⁴. Namun, di samping keuntungan pemberian aspirin dosis rendah pada saat kehamilan, sebaiknya dikonsumsi ketika usia kandungan kurang dari 16 minggu¹⁵. Pemberian NSAID pada saat kehamilan ditemukan bahwa dapat menghambat terjadinya depresi postpartum (PPD) sehingga memberikan keuntungan terapeutik bagi wanita hamil¹⁶. Namun, secara umum, paparan NSAID selama kehamilan tetap perlu diawasi dengan ketat. NSAID secara umum merupakan obat yang kontraindikasi selama masa kehamilan, apabila hendak diberikan sebaiknya hanya pada saat trimester pertama dan kedua, hal ini diakibatkan karena obat tersebut memiliki risiko untuk menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus pada janin jika diberikan ketika mendekati akhir kehamilan, selain itu pemberian obat ini juga dapat menimbulkan vaskonstriksi pada arteri uterus selama trimester ketiga¹⁷. Studi kohort nasional di Korea Selatan oleh Choi *et al.* (2023) menyimpulkan bahwa paparan NSAID pada 90 hari pertama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko malformasi kongenital mayor (RR 1,14), berat badan

lahir rendah (RR 1,29), dan oligohidramnion (RR 1,09), terutama jika NSAID dikonsumsi lebih dari 10 hari atau berasal dari golongan selektif COX-2. Meskipun risiko perdarahan antepartum tidak ditemukan meningkat secara signifikan, penggunaan NSAID tetap harus dipertimbangkan secara hati-hati dengan durasi dan jenis obat yang sesuai³.

Menurut Hultzsch *et al.* (2021), paparan naproxene di trimester pertama lebih baik dibandingkan dengan paparan NSAID selektif lain, ibuprofen termasuk ke dalam NSAID yang diutamakan untuk diberikan pada trimester pertama apabila diperlukan¹⁸. Dengan demikian, efek pemberian NSAID pada wanita hamil sangat tergantung pada golongan obat dan waktu penggunaannya. NSAID nonselektif yang digunakan pada trimester awal memiliki risiko terhadap prematuritas dan komplikasi neonatal, sedangkan aspirin dosis rendah dapat memberikan manfaat preventif terhadap preeklampsia dan kelahiran prematur jika diberikan secara selektif dan tepat waktu. Oleh karena itu, pengawasan medis yang ketat sangat diperlukan saat mempertimbangkan penggunaan NSAID selama kehamilan.

Hasil yang didapatkan ini sejalan dengan hasil yang didapatkan pada tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Hamulyak *et al.* (2020). Studi tersebut menyatakan bahwa penggunaan SSZ dan 5-ASA dalam masa kehamilan memiliki hubungan dengan luaran buruk, risiko malformasi kongenital naik secara signifikan jika dibandingkan dengan ibu hamil yang sehat dengan nilai OR sebesar 1,33 (95% CI 1,10–1,61). Risiko terjadinya *stillbirth* juga mengalami peningkatan yang cukup tajam dengan OR 5,12 (95% CI 3,42–7,67), selain itu terdapat risiko *preterm delivery* yang tinggi pula dengan nilai OR sebesar OR 1,94 (95% CI 1,25–3,00). Efek samping yang tidak terlalu berbeda signifikan jika dibandingkan kelompok kontrol adalah ikterus neonatorum, SGA, *pregnancy loss*, dan penurunan angka kelahiran hidup dengan nilai OR hampir mendekati 1. Ibu hamil penderita IBD yang tidak melakukan terapi ketika dibandingkan tidak mengalami perbedaan yang signifikan

pada risiko cacat lahir, lahir mati, ataupun kelahiran prematur sehingga faktor utama yang dapat mempengaruhi luaran buruk lebih mengarah kepada aktivitas penyakit IBD itu sendiri daripada penggunaan SSZ atau 5-ASA sebagai terapi¹⁰.

Hasil yang didapatkan ini juga sejalan dengan hasil yang didapatkan pada studi yang dilakukan oleh D'Ambrosio *et al.* (2023). Studi tersebut memaparkan bahwa pemberian NSAID pada saat masa kehamilan memiliki hubungan dengan berbagai efek samping serius, lebih spesifiknya pada fungsi ginjal dan sistem kardiovaskular. Pemberian NSAID pada trimester kedua dan ketiga terbukti dapat meningkatkan risiko oligohidramnion yang merupakan penurunan volume cairan ketuban yang diakibatkan oleh gangguan fungsi dari ginjal janin. Umumnya kasus ini bersifat *reversible* apabila obat telah berhenti diberikan, namun dalam beberapa kasus tertentu dapat berkembang menjadi anuria, kerusakan ginjal permanen, hingga dapat berujung kepada kematian neonatal. NSAID yang diberikan pada saat masa kehamilan juga memiliki hubungan dengan meningkatkan risiko konstiksi ductus arteriosus yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal persisten pada neonatus, terutama jika obat dikonsumsi pada saat sudah mendekati waktu persalinan. Efek samping lainnya yang dibahas adalah keguguran spontan, terutama jika konsumsi NSAID dilakukan di awal masa kehamilan. Terdapat beberapa studi yang melaporkan odds ratio untuk risiko keguguran memiliki nilai sebesar 1,8-2,4, yang mana hal ini menunjukkan adanya peningkatan risiko yang signifikan. Penggunaan NSAID dalam jangka panjang juga berhubungan dengan adanya risiko bayi lahir prematur dan bayi lahir dengan berat badan rendah dengan nilai OR berada pada kisaran 1,5-2. Risiko terjadinya oligohidramnion dilaporkan terjadi peningkatan hingga 3 sampai 4 kali lipat pada ibu hamil trimester kedua atau tiga, sedangkan risiko konstiksi ductus arteriosus dapat meningkat hingga lima belas sampai dua

puluh kali lipat pada penggunaan menjelang akhir kehamilan¹¹.

Pemberian aspirin pada wanita hamil untuk mencegah preeklamsia telah diteliti dan menunjukkan hasil yang baik. Penelitian dilakukan dengan mengamati perubahan klinis pada pertengahan trimester kehamilan ketiga. Hasil didukung dengan fakta bahwa terdapat peningkatan tromboksan A2 dan penurunan kadar prostasiklin menyertai perkembangan preeklamsia¹⁹. Penelitian tersebut menjadi bukti bahwa pemberian NSAID tidak selamanya buruk terhadap kehamilan, tetapi juga memberikan keuntungan di beberapa kondisi. Berdasarkan artikel-artikel penelitian yang telah didapatkan, LDA menjadi obat golongan NSAID yang bisa bermanfaat mengatasi kondisi kehamilan, seperti preeklamsia apabila dikonsumsi sebelum trimester ketiga.

Perlu diketahui bahwa desain studi yang berbeda dapat menghasilkan data yang berbeda, tetapi hal tersebut menjadi variasi dalam uji klinis dan metodologi. Studi kohort berskala nasional oleh Choi *et al.* (2023), Quantin *et al.* (2021), dan Zafeiri *et al.* (2022) menggunakan subjek yang luas sehingga meningkatkan generalisasi hasil, tetapi rentan terhadap bias. Sedangkan desain studi RCT oleh Kavi *et al.* (2023) dan Huai *et al.* (2021) memberikan hasil dengan validitas yang tinggi, tetapi subjek yang digunakan sedikit.

SIMPULAN

Pemberian NSAID selama masa kehamilan harus sangat berhati-hati karena dapat meningkatkan risiko kelahiran prematur, malformasi kogenital, berat lahir rendah, bahkan bisa mengalami oligohidramnion apabila obat dikonsumsi lebih dari 10 hari atau dengan inhibitor COX-2. Sebaliknya aspirin dosis rendah sudah terbukti dapat memberikan manfaat untuk mencegah preeklampsia dan komplikasi terkait hipertensi tanpa menambah risiko signifikan. NSAID secara umum perlu dihindari ketika berada di trimester kedua dan ketiga, sedangkan keputusan penggunaannya harus berdasarkan pertimbangan medis yang ketat

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada ketua jurusan beserta para dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat yang telah mendukung dengan penuh pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi Purnami I, Aini Ulfa Y. Hubungan Tingkat Pendidikan Serta Usia Terhadap Pengetahuan Penggunaan Obat Analgesik dan Antipiretik pada Ibu Hamil di Puskesmas Gayamsari. *J Med Pharm Sci.* 2024; 3: 46–53.
2. Zafeiri A, Raja EA, Mitchell RT, Hay DC, Bhattacharya S, Fowler PA. Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies. *BMJ Open.* 2022; 12: 1-12.
3. Choi EY, Jeong HE, Noh Y, Choi A, Yon DK, Han JY, et al. Neonatal and maternal adverse outcomes and exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during early pregnancy in South Korea: A nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2023; 20: 1-19.
4. Sans-Pola C, Guillén E, Aguilera C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use during pregnancy Uso de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo. Vol. 156, *Medicina Clínica.* 2021; 568-572.
5. Quantin C, Ngadeu C Yamdijieu, Cottenet J, Escolano S, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, et al. Early Exposure of Pregnant Women to Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Delivered Outside Hospitals and Preterm Birth Risk: Nationwide Cohort Study. 128, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 128: 1575–84.
6. Kavi A, Hoffman MK, Somannavar MS, Metgud MC, Goudar SS, Moore J, et al. Aspirin delays the onset of hypertensive disorders of

- pregnancy among nulliparous pregnant women: A secondary analysis of the ASPIRIN trial. *BJOG* 2023; 130: 16–25.
7. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens* 2021; 23: 1060–7.
8. Suparman E. Lupus Eritematosus Sistemik (LES) pada Kehamilan. *e-CliniC* 2021; 9: 497-503.
9. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
10. D'Ambrosio V, Vena F, Scopelliti A, D'Aniello D, Savastano G, Brunelli R, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy and oligohydramnios: a review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2023; 36: 1-8.
11. U.S. Food & Drug Administration [homepage on the internet]. FDA Recommends Avoiding Use of NSAID in Pregnancy at 20 Weeks or Later because They Can Result in Low Amniotic Fluid; 2022 [updated 2022 September 1; cited 2025 August 19]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>.
12. Maideen NM, Al Rashid S, Gobinath M, Hussain MH. Oligohydramnios and Intrauterine Premature Closure of Ductus Arteriosus Associated with the Use of NSAIDs During Pregnancy –An Overview of Clinical Evidence. *Current Drug Therapy* 2025; 20: 554-63.
13. Rovers JF, Thomissen IJ, Janssen LC, Lingius S, Wieland BV, Dieleman JP, Niemarkt HJ, van Runnard Heimeel PJ. The relationship between antenatal indomethacin as a tocolytic drug and neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2021; 34: 2945-51.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:613–22.
15. Horgan R, Diab YH, Waller J, Abuhamad A, Saade G. Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia: time to reconsider our recommendations?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2023; 229: 410-8.
16. Ono CT, Yu Z, Obara T, Ishikuro M, Murakami K, Kikuya M, Kikuchi S, Kobayashi N, Kudo H, Ogi-shima S, Minegishi N. Association between low levels of anti-inflammatory cytokines during pregnancy and postpartum depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2023; 77: 434-41.
17. Shah S, Banh ET, Koury K, Bhatia G, Nandi R, Gulur P. Pain Management in Pregnancy: Multimodal Approaches. Vol. 2015, *Pain Research and Treatment*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
18. Hultzsich S, Paulus W, Padberg S, Fietz AK, Schaefer C, Dathe K. First trimester naproxen exposure and outcome of pregnancy—A German case series. *Reproductive Toxicology* 2021; 103: 51-7.
19. Brownfoot, F., & Rolnik, D. L. (2024). Prevention of preeclampsia. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 93, 102481.