

## **PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN PADA IBU HAMIL DENGAN PREEKLAMPSIA DAN COVID-19**

Adyuta Firidy Noorsagata<sup>1</sup>, Mita Herdiyantini<sup>2</sup>, Lestari Dewi<sup>3</sup>, Varidianto Yudo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya Jawa Timur, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya Jawa Timur, Indonesia

<sup>4</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi : Mita Herdiyantini. Email  
[mita.herdiyantini@hangtuah.ac.id](mailto:mita.herdiyantini@hangtuah.ac.id). Telp/ HP 08123140150

Naskah Masuk 26 Januari 2023, Revisi 25 Agustus 2024, Layak Terbit 31 Januari 2025

### **Abstrak**

**Tujuan Penelitian:** Informasi yang jelas tentang hubungan penggunaan profilaksis aspirin dosis rendah pada ibu hamil dengan preeklamsia dan perkembangan COVID-19 sampai saat ini masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian profilaksis aspirin pada ibu hamil dengan Preeklamsia dan COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan 15 artikel diambil dari jurnal internasional, berbahasa Inggris, antara tahun 2018-2022, yang diperoleh dari database PubMed dan Google Scholar.

**Hasil:** Aspirin dapat bekerja sebagai antitrombotik, antiinflamasi, analgesik, antivirus, maupun imunomodulator. Efek baik dari aspirin ini dapat mencegah risiko terkait hiperkoagulabilitas, mengurangi risiko penggunaan ventilasi mekanik, serta mengurangi risiko mortalitas. Namun, selain dari efek baik yang ditimbulkan, beberapa penelitian juga melaporkan adanya efek buruk dari aspirin seperti peningkatan risiko perdarahan dan peningkatan tingkat masuk NICU.

**Kesimpulan:** Pengaruh pemberian profilaksis aspirin pada ibu hamil dengan preeklamsia dan COVID-19 yaitu mencegah risiko terkait hiperkoagulabilitas, mengurangi risiko penggunaan ventilasi mekanik, serta mengurangi risiko mortalitas.

**Kata kunci:** aspirin, preeklamsia, COVID-19

### **Abstract**

**Study aims:** Clear information regarding the relationship between the prophylactic use of low-dose aspirin in pregnant women with preeclampsia and the development of COVID-19 is still unclear. This study aims to determine the effect of giving aspirin prophylaxis to pregnant women with preeclampsia and COVID-19.

**Methods:** This study used 15 articles taken from international journals, in English, between 2018-2022, which were obtained from the PubMed and Google Scholar databases.

**Results:** Aspirin can work as an antithrombotic, anti-inflammatory, analgesic, antiviral, or immunomodulator. This good effect of aspirin can prevent risks associated with the risk of hypercoagulability, reduce the use of mechanical ventilation, and reduce mortality. However, apart from the good effects, several studies have also reported adverse effects of aspirin such as increased risk of bleeding and increased rates of NICU admission.

**Conclusion:** *The effect of prophylactic aspirin in pregnant women with preeclampsia and COVID-19 is to prevent hypercoagulability, reduce the risk of using mechanical ventilation, and reduce the risk of death..*

**Keywords:** aspirin, preeclampsia, COVID-19

## PENDAHULUAN

Penyakit COVID-19 adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh novel corona virus 2019 (SARS CoV-2). COVID-19 menginfeksi host dengan berikatan pada reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) [1]. Infeksi intrauterin yang diinduksi COVID-19 dapat mengubah ekspresi ACE 2, sehingga menyebabkan preeklamsia. Skrining trimester pertama mengidentifikasi bahwa 44 dari 231 kasus pada kelompok COVID-19 diidentifikasi berisiko tinggi mengalami preeklamsia, dengan insidensi sebesar 1.319 dari 130.033 kasus yang tercatat pada populasi umum [2].

Aspirin tergolong obat antiinflamasi nonsteroid dengan berbagai efek farmakologis, termasuk efek analgesik, antipiretik, dan antiplatelet [3]. Aspirin pada dosis di bawah 300 mg secara selektif dan ireversibel menonaktifkan enzim siklooksigenase-1, menekan produksi prostaglandin dan tromboksan, serta menghambat peradangan dan agregasi trombosit [4]. Efek aspirin tersebut digunakan untuk membantu mencegah preeklamsia. Komplikasi agregasi trombosit akibat COVID-19 berat juga dapat dicegah dengan aspirin, tetapi informasi yang jelas tentang hubungan penggunaan aspirin dosis rendah dan perkembangan COVID-19 sampai saat ini masih belum jelas.

Artikel ini membahas

pengaruh pemberian profilaksis aspirin pada ibu hamil dengan preeklamsia dan COVID-19.

## METODE

Penelitian literature review ini menggunakan 15 artikel diambil dari jurnal internasional, berbahasa Inggris, antara tahun 2018-2022, dan dapat diakses full text. Artikel didapatkan dari database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci “COVID-19”, “correlation between preeclampsia and COVID-19”, “aspirin”, “effect of aspirin on COVID-19”, “effect of aspirin on preeclampsia”. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat etik penelitian dari Komisi Etik Penelitian FK UHT nomor 1/040/UHT.KEPK.03/VIII/2022.

**HASIL**

<b>Nama Penulis, Judul, Jurnal</b>	<b>Metode Penelitian</b>	<b>Hasil</b>
Kim <i>et al.</i> (2021). <i>Aspirin Is Related to Worse Clinical Outcomes of COVID-19. Medicina</i>	<i>Cohort study analysis</i>	<p>Penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan antara yang menggunakan aspirin sebelum COVID-19 dan yang tidak pada hasil akhir kategori <i>endpoint</i> 1 (terapi oksigen konvensional, unit perawatan intensif, ventilasi mekanik, atau kematian) dan kategori <i>endpoint</i> 2 (terapi oksigen konvensional, ventilasi mekanik, atau kematian).</p> <p>Sedangkan untuk kelompok pasien yang diresepkan aspirin setelah COVID-19 dan non-aspirin ditemukan ada perbedaan signifikan untuk hasil kategori <i>endpoint</i> 1, sedangkan untuk kategori <i>endpoint</i> 2 memiliki hasil tidak signifikan.</p> <p>Dalam subanalisis berdasarkan setiap hasil pada <i>endpoint</i> 2, hanya terapi oksigen konvensional saja yang lebih tinggi pada kelompok pasien pengguna aspirin setelah COVID-19 dibandingkan dengan kelompok non-aspirin.</p>
Bank <i>et al.</i> , (2022). <i>Aspirin Exposure in Pregnancies Complicated by COVID-19. American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i>	<i>Cohort study analysis</i>	<p>Penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada tingkat masuk rumah sakit karena COVID-19, durasi masuk rumah sakit karena COVID-19, tingkat masuk ICU, kebutuhan oksigen maksimum, maupun usia kehamilan saat melahirkan antara kelompok non-aspirin dan kelompok aspirin.</p> <p>Sedangkan untuk tingkat masuk NICU, ada perbedaan signifikan antara kelompok non-aspirin dan kelompok aspirin.</p>
D'Souza <i>et al.</i> (2021). <i>Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology</i>	<i>Literature review</i>	<p>Penelitian menyebutkan bahwa data tidak cukup untuk menganjurkan pemberhentian pemberian profilaksis aspirin pada ibu hamil ter diagnosis COVID-19 dan manfaat pencegahan yang dihasilkan terbukti lebih besar daripada potensi kekhawatiran akan efek negatif terkait infeksi COVID-19.</p>
Papageorghiou <i>et al.</i> (2021). <i>Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. American Journal of Obstetrics &amp; Gynecology</i>	<i>Retrospective Cohort study</i>	<p>Hasil penelitian mengatakan bahwa aspirin digunakan oleh 9,6% wanita hamil yang ter diagnosis COVID-19, tetapi tidak ada bukti modifikasi efek penggunaan aspirin yang terlihat.</p>
Gavillet <i>et al.</i> (2020). <i>Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women</i>	<i>Literature review</i>	<p>Hasil penelitian menyatakan bahwa aspirin dapat meningkatkan risiko perdarahan pada pasien trombositopenia berat sehingga tidak diindikasikan untuk pengobatan DIC atau komplikasi tromboemboli vena</p>

<i>diagnosed with COVID-19?. Ultrasound in Obstetrics &amp; Gynecology</i>		lainnya yang mungkin terkait dengan COVID-19 parah.
Siegel (2021). <i>Aspirin Use for Primary Cardiovascular Prevention During the COVID-19 Pandemic. American Journal of Medicine</i>	<i>Literature review</i>	Hasil penelitian menyatakan bahwa aspirin memiliki efek antiinflamasi dan antitrombotik sehingga dapat mencegah peningkatan konsentrasi d-dimer yang menyebabkan hiperkoagulabilitas pada pasien COVID-19.
Martha et al. (2021). <i>Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates. International Journal of Infectious Diseases</i>	<i>Systematic review</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada penurunan angka mortalitas yang signifikan pada penggunaan aspirin dosis rendah secara independent.
Ahmed et al. (2021). <i>Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. British Medical Journal</i>	<i>Narrative review</i>	Hasil penelitian menyatakan bahwa aspirin memiliki efek pleiotropik pada fungsi endotel, antiinflamasi, antiplatelet, dan antikoagulan. Hubungan aspirin dengan kematian masih diperdebatkan, namun terapi aspirin dosis rendah pra-rumah sakit dapat menurunkan kemungkinan masuk unit perawatan intensif dan ventilasi mekanik pada pasien rawat inap dengan COVID-19.
Abdelwahab et al. (2021). <i>Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.</i>	<i>Retrospective Cohort Study</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa ada penurunan yang signifikan pada risiko terkena stroke atau MI lebih rendah antara pasien dengan terapi aspirin kronis dibandingkan dengan pasien yang tidak.
Tremblay et al. (2021). <i>Impact of</i>	<i>Retrospective Cohort study</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa penggunaan antiplatelet sebelumnya tidak terkait dengan morbiditas,

<i>anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. Blood</i>		ventilasi mekanik, waktu bertahan hidup, waktu untuk ventilasi mekanik maupun masuk rumah sakit.
Salah and Mehta (2021). <i>Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. The American Journal of Cardiology.</i>	<i>Systemic review</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa sebanyak 19,2% dari total pasien melaporkan penggunaan aspirin secara teratur dan ditemukan tidak ada perbedaan pada angka kematian antara pengguna aspirin dan non-pengguna.
Osborne et al. (2021). <i>Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. PLoS ONE</i>	<i>Cohort retrospective study</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan resep aspirin aktif memiliki penurunan risiko kematian yang signifikan.
Chow et al. (2021). <i>Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Anesthesia and Analgesia</i>	<i>Cohort retrospective study</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa ada hubungan antara penggunaan aspirin dan penurunan penggunaan ventilasi mekanik (35,7% untuk kelompok aspirin dan 48,4% untuk kelompok non aspirin) dan masuk ICU (38,8% untuk kelompok aspirin dan 51,0% untuk kelompok non aspirin). Sedangkan untuk angka morbiditas di rumah sakit, perdarahan, dan thrombosis tidak ada hubungan dengan penggunaan aspirin.
Wijaya et al. (2021). <i>The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Clinical Epidemiology and Global Health</i>	<i>Systemic review</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa penggunaan aspirin dikaitkan dengan penurunan risiko kematian dan hanya satu penelitian yang melaporkan kejadian perdarahan besar antara pengguna aspirin dan non-aspirin (6,1% vs 7,6%).
Abul et al. (2022). <i>Retrospective Association of mortality and aspirin</i>	<i>Retrospective cohort study</i>	Hasil penelitian menyebutkan bahwa penggunaan aspirin dikaitkan dengan penurunan risiko kematian pada pengguna aspirin sebelumnya.

## PEMBAHASAN

Penelitian Kim dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa penggunaan aspirin sebelum diagnosis dikaitkan dengan peningkatan risiko hasil yang memburuk, terutama kematian, dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan aspirin sebelum diagnosis dengan hasil yang signifikan [5]. Penulis belum mampu menyimpulkan secara pasti mengapa aspirin berdampak buruk pada pasien COVID-19 di penelitiannya, namun efek buruk ini diasumsikan disebabkan oleh peningkatan IL-2 dimana IL-2 sendiri merupakan salah satu dari 12 biomarker yang peningkatan levelnya dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 [6-8].

Hasil penelitian dari Kim dan kawan-kawan yang menunjukkan efek buruk dari aspirin ini bisa terjadi akibat adanya variasi sensitivitas aspirin, yang tergantung pada tingkat ekspresi COX-2 pada individu [5]. Manfaat klinis yang berbeda juga dapat diidentifikasi pada orang-orang yang mengkonsumsi aspirin dengan karakteristik demografi yang berbeda, yang kemungkinan disebabkan oleh variasi profil farmakokinetik dan farmakodinamik [9].

Penelitian oleh Bank dan kawan-kawan melaporkan bahwa ada perbedaan signifikan pada tingkat masuk NICU antara kelompok pasien

yang menggunakan aspirin sebelum diagnosis COVID-19 dan yang tidak [10]. Tingkat masuk NICU yang lebih tinggi ini mungkin disebabkan oleh adanya faktor yang memperberat kehamilan lainnya seperti kelahiran preterm akibat adanya infeksi, polihidramnion, maupun faktor lainnya [11].

Penelitian oleh Papageorghiou dan kawan-kawan melaporkan bahwa dari seluruh sampel yang menggunakan aspirin tidak ada perbedaan signifikan pada modifikasi efek penggunaan aspirin [12]. Hasil penelitian ini mendukung penelitian oleh D'Souza dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa data yang ada pada saat ini tidak cukup untuk menganjurkan pemberhentian pemberian profilaksis aspirin [13]. Aspirin adalah agen yang mampu menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) secara irreversibel dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan COVID-19 sendiri seringkali disebabkan oleh *thromboinflammation*, sehingga secara teori, efek bermanfaat yang dihasilkan oleh aspirin jauh lebih menguntungkan daripada risiko akan efek negatifnya [14,15].

Hasil dari penelitian oleh Abdelwahab dan kawan-kawan, Siegel, serta Ahmed dan kawan-kawan membuktikan bahwa efek antiinflamasi dan antitrombotik

aspirin dapat mencegah peningkatan konsentrasi d-dimer yang menyebabkan komplikasi terkait hiperkoagulabilitas pada pasien COVID-19 [16–18].

Kesimpulan penelitian oleh Gavillet dan kawan-kawan bertentangan dengan penelitian Ahmed dan kawan-kawan, Siegel, serta Chow dan kawan-kawan yang mana penelitian ini menyatakan bahwa aspirin dapat meningkatkan risiko perdarahan pada pasien trombositopenia berat sehingga tidak diindikasikan untuk pengobatan DIC atau komplikasi tromboemboli vena lainnya yang terkait dengan COVID-19 [17,19–22]. Peningkatan risiko perdarahan terkait dengan aspirin ini hanya terjadi pada pasien yang mengalami defisiensi/kekurangan tromboksan A2 [23].

Pasien ter diagnosis COVID-19 berada dalam keadaan hiperkoagulasi dan hiperagregasi, dengan insiden tromboemboli vena dan *disseminated intravascular coagulation* yang tinggi [22]. Aspirin dapat menyebabkan penghambatan sintesis asam arakidonat dalam tubuh sehingga mengurangi terjadinya efek yang tidak diinginkan, seperti kematian, pada COVID-19, sesuai pada hasil penelitian oleh Abul dan kawan-kawan, Tremblay dan kawan-kawan, Osborne dan kawan-kawan, dan Chow dan kawan-kawan, Martha dan kawan-kawan, Salah dan Mehta, serta Wijaya dan kawan-kawan [20,24–29].

Faktor lain yang dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas dari infeksi COVID-19 adalah badai sitokin [30]. Aspirin telah terbukti menurunkan produksi

interleukin-6 (IL-6), protein C-reaktif (CRP), dan *macrophage colony-stimulating factor* pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, dan pada kasus COVID-19, tindakan ini dapat mengurangi kejadian badai sitokin [31,32].

Penelitian oleh Tremblay dan kawan-kawan, Chow dan kawan-kawan juga mendukung penelitian Ahmed dan kawan-kawan yang mengatakan bahwa penggunaan aspirin mampu mengurangi risiko penggunaan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19 [20,25]. Manfaat potensial aspirin pada lung injury sendiri terkait dengan penurunan agregat platelet-neutrofil di paru, pengurangan inflamasi, dan peningkatan pembentukan lipoksin, yang mengembalikan fungsi sel endotel paru [33–35].

## KESIMPULAN

Pengaruh pemberian profilaksis aspirin pada ibu hamil dengan preeklamsia dan COVID-19 yaitu mencegah risiko terkait hiperkoagulabilitas, mengurangi risiko penggunaan ventilasi mekanik, serta mengurangi risiko mortalitas. Efek bermanfaat ini disebabkan oleh mekanisme kerja aspirin sebagai antitrombotik, antiinflamasi, analgesik, antivirus, dan imunomodulator.

## SARAN

Saran dari penelitian ini adalah untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian aspirin terhadap pasien preeklamsia yang diperberat oleh COVID-19 di

Indonesia perlu dilakukan, serta analisis lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada pihak keluarga dan teman-teman penulis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*2020;1456–74.
- Serrano B, Mendoza M, Garcia-Aguilar P, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Garcia-Manau P, et al. Shared risk factors for COVID-19 and preeclampsia in the first trimester: An observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;
- Cadavid AP. Aspirin: The mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol*2017;8(MAR).
- Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*2022;226(2):S1108–19.
- Kim I, Yoon S, Kim M, Lee H, Park S, Kim W, et al. Aspirin is related to worse clinical outcomes of covid-19. *Medicina (Lithuania)* 2021;57(9).
- Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, et al. High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19. *Front Immunol* 2021;12.
- Fawzy S, Ahmed MM, Alsayed BA, Mir R, Amle D. IL-2 and IL-1 $\beta$  Patient Immune Responses Are Critical Factors in SARS-CoV-2 Infection Outcomes. *J Pers Med* 2022;12(10).
- Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, Almeida de Jesus AA, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients European Reference Network on Haematological Diseases, and European Reference Network on Hereditary Metabolic. 2021;19. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci>.
- Ma S, Su W, Sun C, Lowe S, Zhou Z, Liu H, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(9):1403–20.
- Bank TC, Vollum K, Nuss E, Bitar G, Hoffman M. Aspirin Exposure in Pregnancies Complicated by COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):S613.
- Ilyes SG, Chiriac VD, Gluhovschi A, Mihaela V, Dahma G, Mocanu AG, et al. The Influence of Maternal Factors on Neonatal Intensive Care Unit Admission and In-Hospital Mortality in Premature Newborns from Western Romania: A Population-Based Study. *Medicina (Lithuania)* 2022;58(6).
- Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3):289.e1-289.e17.
- D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*2021;57(2):195–203.
- Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AHJ, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*2020;127(2):132–41.
- Connors JM, Ridker PM. Thromboinflammation and Antithrombotics in COVID-19: Accumulating Evidence and Current Status. *JAMA [Internet]* 2022;327(13):1234–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2361>
- Abdelwahab HW, Shaltout SW, Sayed Ahmed HA, Fouad AM, Merrell E, Riley JB, et al. Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Drug Investig* 2021;41(8):723–32.
- Siegel AJ. Aspirin Use for Primary Cardiovascular Prevention During the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Medicine*2021;134(4):e299.
- Ahmed HAS, Merrell E, Ismail M, Joudeh AI, Riley JB, Shawkat A, et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: A narrative review. *Fam Med Community Health*2021;9(2).
- Gavillet M, Rolnik DL, Hoffman MK, Panchaud A, Baud D. Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women diagnosed with COVID-19? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*2020;55(6):843–4.
- Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use Is Associated with Decreased Mechanical

- Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg* 2021;930–41.
21. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs* 2020;80(14):1383–96.
  22. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101–15.
  23. Zareef R, Diab M, al Saleh T, Makarem A, Younis NK, Bitar F, et al. Aspirin in COVID-19: Pros and Cons. *Front Pharmacol* 2022;13.
  24. Abul Y, Devone F, Bayer TA, Halladay C, Mcconeghy K, Md<sup>2</sup> NM, et al. Association of mortality and aspirin use for COVID-19 residents at VA Community Living Center Nursing Homes. *medRxiv* [Internet] 2022; Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.08.03.22278392>
  25. Tremblay D, Gerwen M van, Alsen M, Thibaud S. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection a propensity score matched cohort study. *Blood* 2021;
  26. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Roosli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PLoS One* 2021;16(2 February).
  27. Martha JW, Pranata R, Lim MA, Wibowo A, Akbar MR. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;108:6–12.
  28. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *American Journal of Cardiology* 2021;142:157–8.
  29. Wijaya I, Andhika R, Huang I, Purwiga A, Budiman KY. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021;12.
  30. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen* 2020;40(1).
  31. Cebrián-Prats A, González-Lafont À, Lluch JM. Understanding the Molecular Details of the Mechanism That Governs the Oxidation of Arachidonic Acid Catalyzed by Aspirin-Acetylated Cyclooxygenase-2. *ACS Catal* [Internet] 2020;10(1):138–53. Available from: <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04223>
  32. Brox R, Hackstein H. Physiologically relevant aspirin concentrations trigger immunostimulatory cytokine production by human leukocytes. *PLoS One* 2021;16(8 August).
  33. Yu H, Ni YN, Liang ZA, Liang BM, Wang Y. The effect of aspirin in preventing the acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet] 2018;36(8):1486–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675718303942>
  34. Toner P, Boyle AJ, McNamee JJ, Callaghan K, Nutt C, Johnston P, et al. Aspirin as a Treatment for ARDS: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chest* 2022;161(5):1275–84.
  35. Yang JX, Li M, Chen XO, Lian QQ, Wang Q, Gao F, et al. Lipoxin A4 ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury through stimulating epithelial proliferation, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits epithelial-mesenchymal transition. *Respir Res* 2019;20(1).