

**KADAR 11-DEHIDRO TROMBOKSAN B₂ DALAM URIN
WANITA PASCAMENOPAUSE ALAMI DAN
PRAMENOPAUSE SEHAT YANG MINUM ASPIRIN 100 MG**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Ilmu Biomedik (M.Biomed.)**

**MARCIA DEWI HARTANTO
0606150776**



**KEKHUSUSAN FARMAKOLOGI
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
DESEMBER 2008**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Marcia Dewi Hartanto

NPM : 0606150776

Tanda Tangan :




Tanggal : 16 Desember 2008

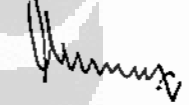
HA LAMAN PENGESAHAN

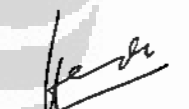
Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Marcia Dewi Hartanto
NPM : 0606150776
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik – Kekhususan Farmakologi
Judul Skripsi : Kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin wanita pascamenopause alami dan pramenopause sehat yang minum aspirin 100 mg

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik (M. Biomed) pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Kekhususan Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

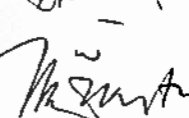
DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy ()

Pembimbing : Prof. Dr. Med Ali Baziad, SpOG (K) ()

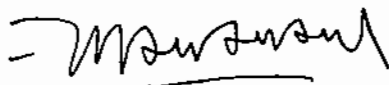
Penguji I : Prof. dr. Hedi Rosmiati Dewoto, Sp.FK ()

Penguji II : Dr. dr. Erni Hernawati Purwaningsih, MS. ()

Penguji III : dr Ninik Mudjihartini, MS ()

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 16 Desember 2008

Mengetahui,
Ketua Program Magister Ilmu Biomedik



(Dr. Rer. Physiol. Dr. Septelia Inawati W.)

KATA PENGANTAR

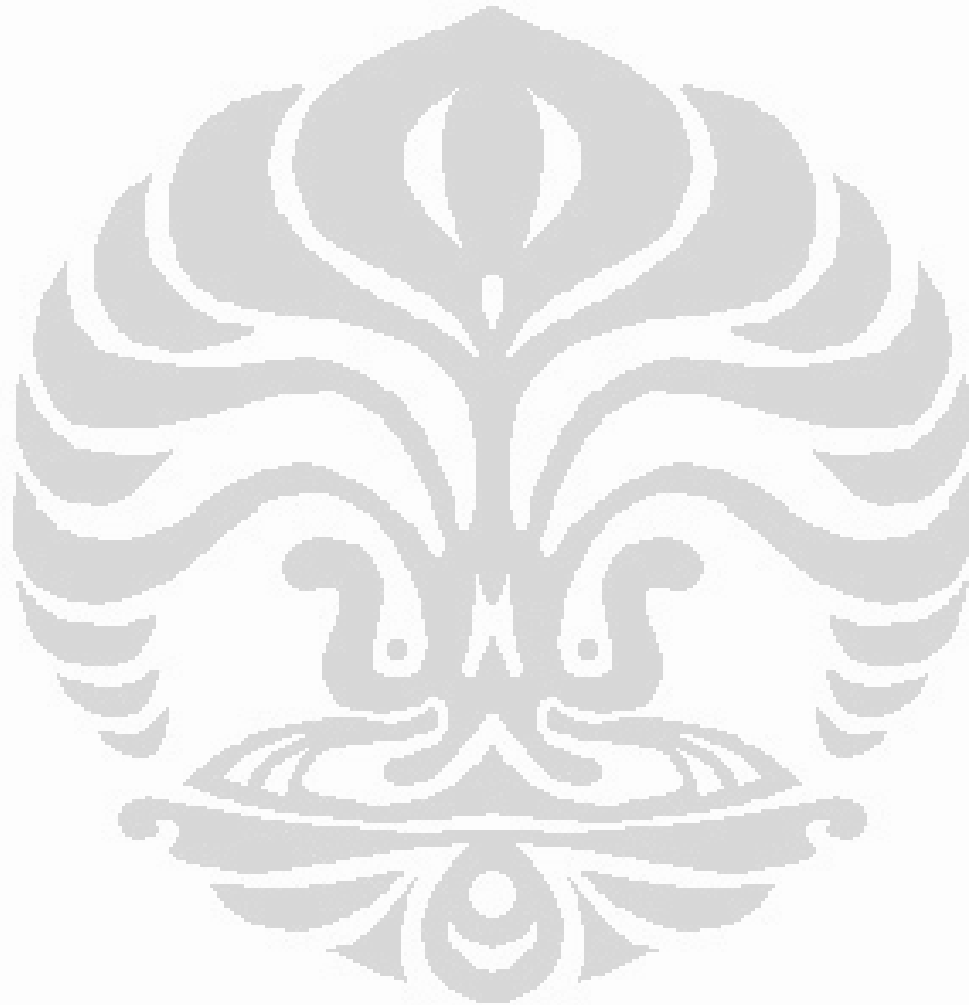
Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik pada Kekhususan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, selaku dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
- (2) Prof. Dr. Med Ali Baziad, SpOG (K), selaku dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga, dan bantuan dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan.
- (3) Prof. Dra. Arini Setiawati, PhD. yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, mengarahkan, mengevaluasi dan mendukung saya dalam penyusunan skripsi ini.
- (4) Dr. Zita Arieselia, sahabat dan rekan peneliti atas kerjasamanya yang menyenangkan.
- (5) Dra. Neneng Gusniarti, Abdiyanah Mahyuni, dan Faridatunisa dari Departemen Makmal Endokrinologi, RSCM FKUI yang telah memberikan dukungan selama penelitian.
- (6) Laboratorium Prodia yang telah mengizinkan peneliti menggunakan plate reader dengan filter 405 nm.
- (7) dr. Marina Astrid Rumawas, M.Biomed dan Robby Zulkarnain, M.Biomed yang telah memberikan dukungan dan bantuan informasi penelitian.
- (8) Orang tua dan adik-adik saya yaitu Johnny Hartanto, Sumiaty Baharrizki, Marisa Sharon Hartanto, S.Farm., Marlina Deasy Hartanto, atas perhatian dan kasih sayang serta dukungan moril dan material selama penelitian berlangsung.
- (9) Semua sukarelawan atas partisipasinya dalam penelitian ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Jakarta, 16 Desember 2008

Penulis



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Marcia Dewi Hartanto
NPM : 0606150776
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik
Departemen : Farmakologi dan Terapeutik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin wanita pascamenopause alami dan pramenopause sehat yang minum aspirin 100 mg”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 16 Desember 2008
Yang Menyatakan



(Marcia Dewi Hartanto)

ABSTRAK

Nama : Marcia Dewi Hartanto
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik – Kekhususan Farmakologi
Judul : Kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin wanita pascamenopause alami dan pramenopause sehat yang minum aspirin 100 mg

Pada wanita pascamenopause sering ditemukan penyakit jantung koroner. Meningkatnya kejadian penyakit jantung koroner erat kaitannya dengan menurunnya kadar estrogen di dalam darah wanita menopause. Penggunaan aspirin pada wanita pascamenopause dengan risiko rendah masih merupakan suatu kontroversi. Untuk membantu rasionalisasi penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer kejadian kardiovaskular pada wanita pascamenopause, dilakukan pengukuran efek antitrombotik aspirin pada fungsi platelet pada wanita pascamenopause dibandingkan pramenopause. Efek antitrombotik aspirin dinilai melalui penurunan kadar metabolit Tromboksen B₂ yaitu kadar 11-dehidro Tromboksen B₂ (11-dTxB₂) dalam urin wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause yang meminum aspirin 100 mg selama 7 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin pada 15 wanita pascamenopause dan 15 wanita pramenopause, menghambat secara bermakna produksi 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause dan juga pada wanita pramenopause. Persentase penurunan 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause lebih tinggi secara bermakna dibandingkan penurunan 11-dTxB₂ pada wanita pramenopause. Dengan demikian pada wanita pascamenopause dengan risiko rendah dapat dipertimbangkan pemberian aspirin 100 mg sebagai pencegahan primer penyakit kardiovaskular.

Kata kunci:

11-dehidro-tromboksen B₂, Wanita Pascamenopause, Wanita Pramenopause, aspirin

ABSTRACT

Name : Marcia Dewi Hartanto
Study Program : Master Programme of Biomedics Science
Title : Urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ in healthy postmenopausal and premenopausal women receiving aspirin 100 mg

The frequency of coronary heart disease is more prevalence in postmenopausal women than in premenopausal women. Estrogen may have cardioprotective effects in premenopausal women, but may diminish in postmenopausal women. The usefulness of aspirin to prevent cardiovascular events in postmenopausal women without a history of cardiovascular disease is still a controversy. This study was conducted to search more evidences of the role of aspirin in primary prevention in healthy postmenopausal women through the antithrombotic measurement. Aspirin 100 mg was given each day to 15 healthy postmenopausal women and premenopausal women for 7 consecutive days. The result of this study was that the ingestion of aspirin 100 mg for 7 consecutive days reduced urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ significantly different in both postmenopausal and premenopausal women. The percentage of the decrease was significantly higher in postmenopausal than in premenopausal. The result of this study supports the usefulness of aspirin 100 mg in a healthy postmenopausal women with low risk as a primary prevention of a cardiovascular diseases.

Key words:

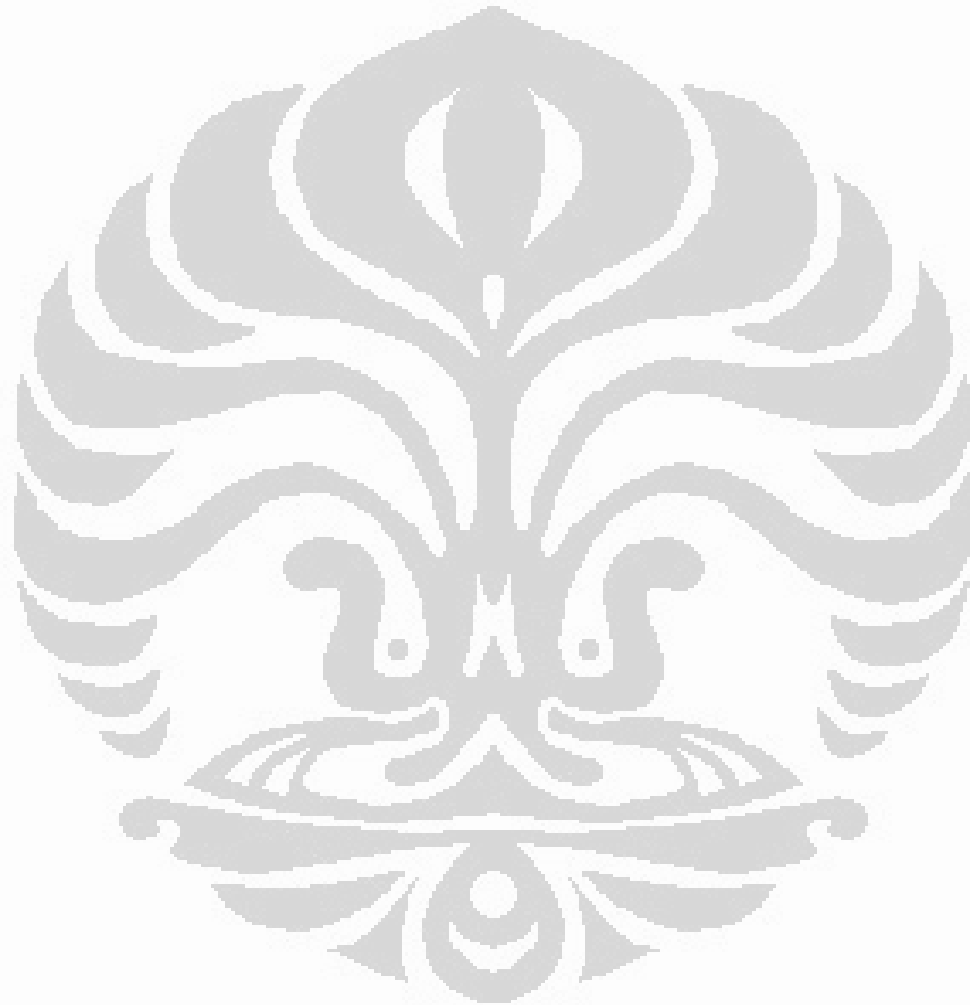
11-dehydro Thromboxane B₂, Postmenopausal women, Premenopausal women, aspirin 100 mg

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Hipotesa	3
1.5. Kerangka Teori	4
1.6. Kerangka Konsep	5
1.7. Manfaat Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Epidemiologi penyakit kardiovaskular pada wanita	7
2.2. Wanita Pascamenopause dan <i>Hormone Replacement Therapy</i>	8
2.3. Wanita pascamenopause dan penyakit kardiovaskular	10
2.4. Pencegahan primer kardiovaskular pada wanita	12
2.5. Aspirin	18
2.5.1. Farmakokinetik	18
2.5.1.1. Absorpsi	18
2.5.1.2. Distribusi	19
2.5.1.3. Metabolisme	19
2.5.1.4. Eliminasi	19
2.5.2. Farmakologi	19
2.5.3. Dosis Aspirin	20
2.5.4. Efek Aspirin Terhadap Kardiovaskular	21
2.5.5. Efek Samping Aspirin	22
2.5.6. Aspirin Sebagai Pencegahan Sekunder	22
2.5.7. Aspirin Sebagai Pencegahan Primer	23
2.6. 11-dehidro Tromboksan B ₂ dalam Urin	26
2.6.1. 11-dehidro Tromboksan B ₂	26
2.6.2. Stabilitas 11-dehidro Tromboksan B ₂	29
2.6.3. ACE TM <i>Competitive Enzyme Immunoassay</i>	29
2.6.4. Biokimia ACE TM EIA	30
3. METODE PENELITIAN	31
3.1. Rancangan penelitian	31

3.2.	Tempat dan waktu penelitian	31
3.3.	Subyek penelitian	31
3.3.1.	Kriteria seleksi	31
3.3.2.	Besar sampel	32
3.4.	Variabel yang diukur	33
3.4.1.	Kadar 11-dehidro Tromboksen B ₂ dalam urin	33
3.5.	Alat dan bahan penelitian	33
3.5.1.	Urin	33
3.5.2.	Alat	33
3.5.3.	Bahan	33
3.6.	Cara kerja	34
3.6.1.	Perlakuan terhadap subyek	34
3.6.2.	Perlakuan Sampel Urin	35
3.6.3.	Ekstraksi <i>Cold spike</i>	35
3.6.4.	Persiapan Pereaksi Spesifik	36
3.6.4.1.	Standar EIA 11-dehidro Tromboksen B ₂	36
3.6.4.2.	Perunut 11-dehidro Tromboksen B ₂ AchE	36
3.6.4.3.	Antiserum EIA 11-dehidro Tromboksen B ₂ ..	36
3.6.5.	Persiapan Pereaksi Tambahan	36
3.6.5.1.	Dapar EIA 11-dehidro Tromboksen B ₂	36
3.6.5.2.	Standar EIA 11-dehidro Tromboksen B ₂	37
3.6.5.3.	Sampel	37
3.6.5.4.	Perunut 11-dehidro Tromboksen B ₂ AchE ...	37
3.6.5.5.	Antiserum 11-dehidro Tromboksen B ₂ AchE	37
3.6.6.	Persiapan Plat	38
3.6.6.1.	Inkubasi Plat	38
3.6.6.2.	Pengembangan Plat	38
3.6.6.3.	Pembacaan Plat	38
3.7.	Analisis Data	38
3.7.1.	Persiapan Data	38
3.7.2.	Pembuatan Kurva Standar	39
3.7.3.	Penentuan konsentrasi sampel	39
3.7.4.	<i>Recovery</i>	39
3.7.5.	Analisis Statistik	40
4.	HASIL	41
4.1.	Demografi subyek	41
4.2.	Hasil pemeriksaan penyaring	41
4.3.	Metode penetapan kadar 11-dehidro Tromboksen B ₂	42
4.3.1.	Kurva kalibrasi	43
4.3.2.	Kadar 11-dehidro Tromboksen B ₂ dalam Urin Sebelum dan Setelah Pemberian Aspirin 100 mg	44
4.4.	Analisis Statistik	48
5.	PEMBAHASAN	49
5.1.	Kadar awal 11-dTxB ₂	49
5.2.	Penurunan kadar 11-dTXB ₂	49
5.2.1.	Hambatan yang Tidak Lengkap	50

5.2.2. Faktor yang mempengaruhi penurunan 11-dTxB_2 pada wanita pascamenopause dan pramenopause	51
6. KESIMPULAN DAN SARAN	55
DAFTAR PUSTAKA	56



DAFTAR GAMBAR

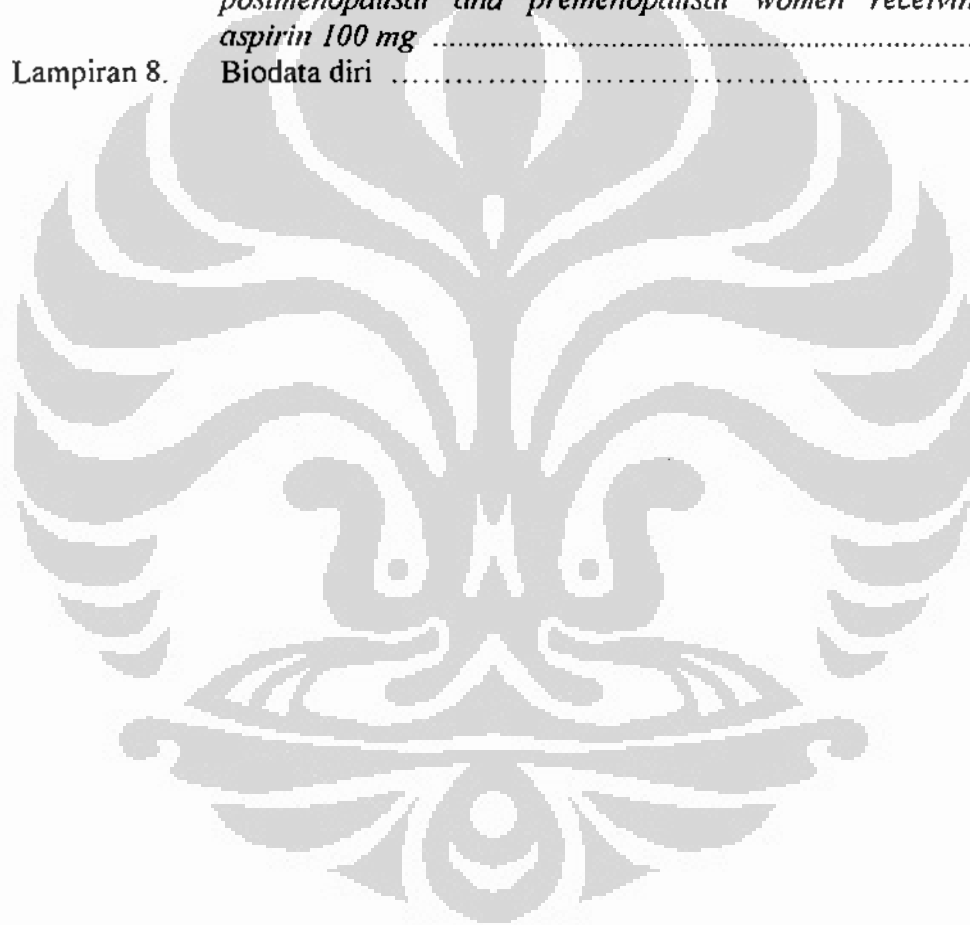
Gambar 1.	Tren kematian pada pria dan wanita akibat penyakit kardiovaskular di Amerika Serikat dari tahun 1979 – 2003	7
Gambar 2.	Prevalensi penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, gagal jantung, <i>stroke</i> , dan hipertensi) pada orang dewasa ≥ 20 tahun berdasarkan usia dan sex (NHANES 1999–2004)	7
Gambar 3.	Efek HRT pada <i>outcome</i> kardiovaskular dan non-kardiovaskular dibandingkan dengan plasebo berdasarkan <i>Women's Health Initiative Study</i>	9
Gambar 4.	Kecepatan ekskresi 11-dehidro tromboksen B ₂ urin dalam subkelompok pasien penyakit arteri perifer (PAD)	16
Gambar 5.	Rumus bangun aspirin	18
Gambar 6.	Mekanisme kerja aspirin	21
Gambar 7.	Efek absolut terapi antiplatelet dengan aspirin pada risiko terhadap kejadian vaskular (miokard infark nonfatal, <i>stroke</i> nonfatal, atau kematian akibat penyebab pembuluh darah) dalam 5 kelompok pasien berisiko tinggi	23
Gambar 8.	Laju insiden kumulatif <i>primary end point cardiovascular events</i> oleh aspirin	24
Gambar 9.	Laju kumulatif insiden <i>Stroke</i> , Miokard Infark, <i>Stroke</i> Iskemi, dan <i>Stroke</i> Hemoragik	25
Gambar 10.	Jalur utama metabolisme tromboksen B ₂	27
Gambar 11.	Kurva yang menggambarkan %B/B ₀ dibanding kadar standar 11-dehidro-tromboksen B ₂	43
Gambar 12.	Kurva kalibrasi standar 11-dehidro-tromboksen B ₂	44
Gambar 13.	Kadar 11-dTxB ₂ dalam urin wanita pascamenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg	45
Gambar 14.	Kadar 11-dTxB ₂ dalam urin wanita pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg	46
Gambar 15.	Grafik persentase penurunan kadar 11-dTxB ₂ setelah minum aspirin 100 mg terhadap kontrol	47
Gambar 16.	Dampak aspirin dosis rendah pada pembentukan antiinflamasi ATL	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi penyakit kardiovaskular pada wanita	12
Tabel 2.	Sistem <i>Scoring Framingham</i> untuk menghitung 10-year risk kejadian koroner mayor pada orang dewasa tanpa diabetes ...	14
Tabel 3.	Reduksi risiko penyakit jantung koroner pada wanita, berdasarkan tipe intervensi yang dilakukan	17
Tabel 4.	Perkiraan keuntungan dan kerugian terapi aspirin yang diberikan selama 5 tahun terhadap 1000 individu dengan beragam tingkat risiko pada baseline terhadap penyakit jantung koroner	26
Tabel 5.	Efek dosis aspirin pada konsentrasi 11-dehidro Tromboksen B ₂ dalam urin	28
Tabel 6.	Konsentrasi tromboksen dalam urin (ng/mmol kreatinin) dalam pasien yang mengalami <i>Stroke</i> , Miokard Infark atau kematian akibat kardiovaskular dibandingkan dengan subyek yang tidak mengalami hal tersebut	28
Tabel 7.	Stabilitas kadar 11-dehidro tromboksen b ₂ dalam sampel urin secara random	29
Tabel 8.	Ringkasan pemipetan	37
Tabel 9.	Demografi subyek penelitian	41
Tabel 10.	Hasil pemeriksaan penyaring hematologi rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, dan kolesterol lengkap	42
Tabel 11.	Data serapan standar 11-dehidro tromboksen b ₂ terhadap konsentrasi	43
Tabel 12.	Kadar 11-dTxB ₂ dalam urin wanita pascamenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg	45
Tabel 13.	Kadar 11-dTxB ₂ dalam urin wanita pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg	46
Tabel 14.	Ringkasan kadar 11-dehidro-tromboksen B ₂ dalam urin wanita pascamenopause dan pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat keterangan Lolos Kaji Etik Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian FKUI	63
Lampiran 2.	Skema dan biokimia ACE TM <i>Competitive Enzyme Immunoassay</i>	64
Lampiran 3.	<i>Case Report Form</i>	65
Lampiran 4.	Karakteristik awal wanita pascamenopause	80
Lampiran 5.	Karakteristik awal wanita pramenopause	81
Lampiran 6.	Analisis statistik	82
Lampiran 7.	<i>Urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ in healthy postmenopausal and premenopausal women receiving aspirin 100 mg</i>	88
Lampiran 8.	Biodata diri	93

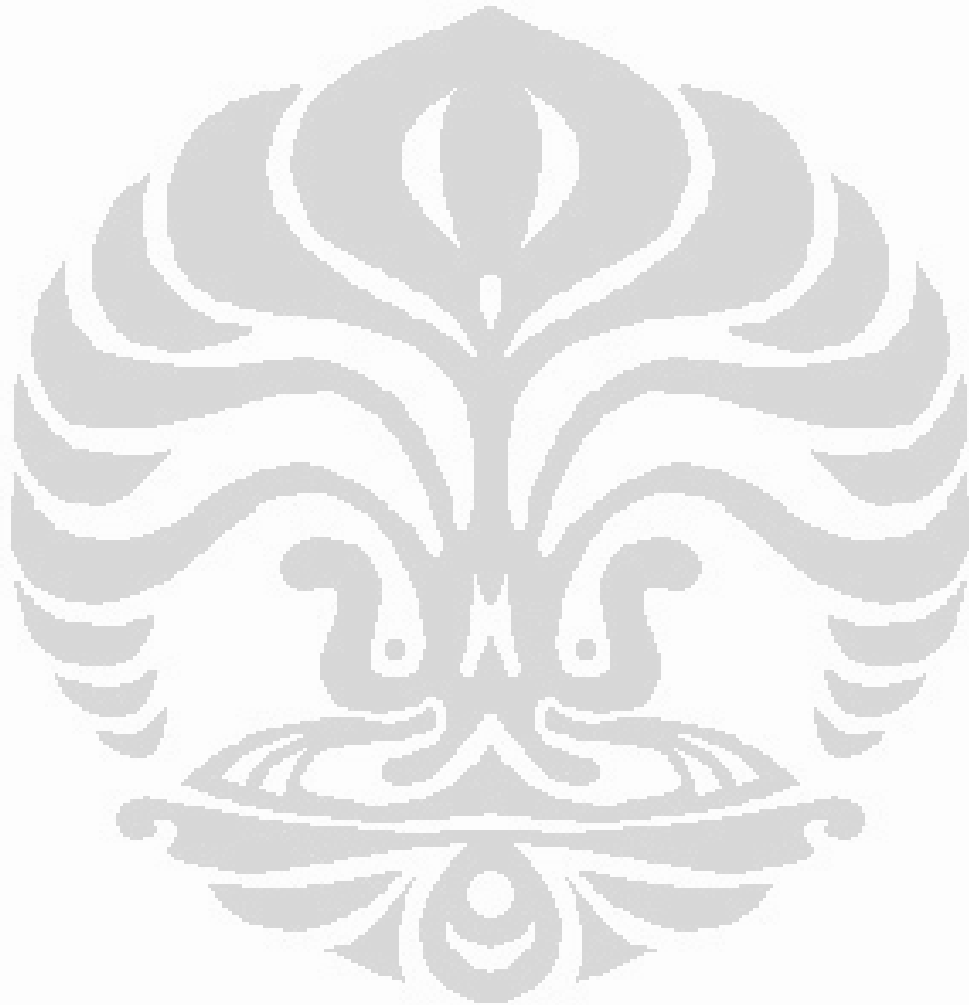


DAFTAR SINGKATAN

%B/B ₀	% Sampel atau Ikatan Standar/Ikatan maksimum
11-dTxB ₂	11-dehidro Tromboksan B ₂
6-keto-PGF1 α	6-keto-Prostaglandin F1 α
<i>ACE inhibitor</i>	<i>Angiotensin Converting Enzyme inhibitor</i>
AChE	<i>Acetylcholinesterase</i>
ATL	<i>Aspirin triggered 15-ϵ-lipoxin A4</i>
B ₀	<i>Maximum Binding</i>
Blk	<i>Blank</i>
CHARISMA	<i>Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
COX	Enzim Siklooksigenase (<i>Cyclooxygenase</i>)
CRP	<i>C-reactive protein</i>
E ₂	Estradiol
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HRT	<i>Hormone Replacement Therapy</i>
IAP	<i>Incremental Atrial Pacing</i>
ISH	<i>International Society of Hypertension</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NSB	<i>Non-Specific Binding</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Penyakit arteri perifer (<i>Peripheral Artery Disease</i>)
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF1 α	Prostaglandin F1 α
PGF ₂	Prostaglandin F ₂
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGHS	Prostaglandin H Synthase
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
SE	Standar Error
Ser516	Serin 516
Ser529	Serin 529
SHEP	<i>Systolic Hypertension in the Elderly Program</i>
Std	Standar
STRAW	<i>Stages of Reproductive Aging Workshop</i>
TA	<i>Total Activity</i>
TD	Tekanan Darah
TxA ₂	Tromboksan A ₂
TxB ₂	Tromboksan B ₂
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

WHO
WHS

*World Health Organization
Women's Health Study*



BAB I PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kecenderungan terjadinya kematian akibat penyakit kardiovaskular semakin meningkat pada wanita seiring dengan meningkatnya usia. Lebih dari setengah dari wanita pada kelompok usia 50 hingga 64 tahun memiliki risiko penyakit jantung koroner yang lebih besar dibandingkan wanita pada kelompok usia 25 hingga 49. Meningkatnya kejadian penyakit jantung koroner erat kaitannya dengan menurunnya kadar estrogen di dalam darah wanita menopause.¹

Kadar estrogen pada wanita pramenopause dan pascamenopause berperan dalam perubahan keseimbangan pembuluh darah antara prostasiklin (PGI₂) dan tromboksan A₂ (TxA₂) dalam darah. Setelah pemberian infus E₂ (Estradiol) pada wanita pascamenopause, rata-rata kadar 6-keto-PGF_{1α} meningkat dan rata-rata kadar TxB₂ menurun.²

Pada wanita pascamenopause produksi TxA₂ lebih tinggi daripada wanita pramenopause.³ Tromboksan A₂ merupakan penyebab vasokonstriksi dan memicu agregasi platelet, sehingga pada wanita pascamenopause sering ditemukan kejadian penyakit jantung.⁴

Menurut *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*, penggunaan aspirin dosis rendah bersifat protektif pada pasien-pasien dengan peningkatan risiko kejadian pembuluh darah oklusif meliputi infark miokard akut atau *stroke* iskemik, angina tidak stabil atau stabil, riwayat infark miokard, *stroke*, iskemik, penyakit arteri perifer atau fibrilasi arteri.⁵ Telah terbukti bahwa pemberian aspirin dosis rendah dapat mencegah penyakit jantung koroner sekunder. Terdapat peningkatan insiden penyakit jantung pada wanita pascamenopause, namun manfaat penggunaan aspirin dosis rendah sebagai pencegahan primer masih belum jelas diketahui. *American Heart Association* merekomendasikan pemberian aspirin dosis rendah pada subyek yang memiliki peningkatan risiko (≥ 1 faktor risiko) terhadap kejadian penyakit jantung koroner.⁶

Pada *Women's Health Study* (WHS), pemberian aspirin 100 mg 2 hari sekali pada wanita sehat berusia 45 tahun ke atas selama 10 tahun menunjukkan penurunan risiko *stroke* yang bermakna pada kelompok aspirin, namun tidak dijumpai penurunan risiko infark miokard.⁷

Aspirin memberikan efek antitrombosis melalui inaktivasi ireversibel siklooxygenase I (COX-1), sebuah enzim yang berperan pada pembentukan TxA₂, suatu aktivator platelet yang poten. Aspirin bekerja pada platelet yang tidak berinti secara ireversibel selama masa hidup platelet tersebut (≈ 10 hari).⁸

Pengukuran TxA₂ merupakan pengukuran paling langsung terhadap aktivitas aspirin, namun TxA₂ sangat cepat terhidrolisis menjadi TXB₂.⁹ Tromboksan B₂ dimetabolisme oleh 11-hidroksi tromboksan dehidrogenase menjadi 11-dehidro-tromboksan B₂ (11-d-TxB₂) yang merupakan suatu metabolit yang memiliki waktu paruh lebih panjang ($t_{1/2} = 45$ min) dibandingkan TXB₂, dan merupakan produk hidrasi dari TXB₂ yang stabil.¹⁰

11-dehidro-tromboksan B₂ diukur dengan menggunakan *radioimmunoassay* (RIA) dan *enzyme immunoassay* (EIA). Urin mengekskresikan 11-d-TXB₂, dengan demikian memberikan keuntungan berupa metode pengukuran yang non-invasif.¹⁰

Seperti telah disebutkan di atas, aktivitas produksi TxA₂ lebih tinggi pada wanita pascamenopause dibandingkan pada wanita pramenopause, sehingga diperkirakan penurunan kadar TxA₂ oleh aspirin pada wanita pascamenopause akan lebih bermakna dibandingkan pada wanita pramenopause. Penelitian ini akan mengukur penurunan kadar 11-d-TxB₂ dalam urin oleh aspirin pada wanita pascamenopause dan pramenopause alami yang meminum 100 mg aspirin selama 7 hari. Melalui penelitian ini ingin diketahui efek antitrombotik aspirin pada kedua kelompok wanita tersebut. Jika ditemukan bahwa aspirin menurunkan kadar tromboksan secara bermakna pada wanita pascamenopause, tetapi tidak bermakna pada wanita pramenopause, hal ini akan membantu rasionalisasi penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer kejadian kardiovaskular pada wanita pascamenopause.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Wanita pascamenopause memiliki insiden kardiovaskular yang lebih tinggi dibandingkan wanita pramenopause. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan koagulasi darah pada wanita pascamenopause. Oleh karena itu untuk mencegah terjadinya tromboembolisme vena dan insiden kardiovaskular, pada wanita pascamenopause sehat diberikan aspirin 100 mg sebagai pencegahan primer. Namun belum ada dasar pemikiran yang jelas mengenai penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer, dan efek antitrombotik aspirin pada produksi 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin wanita pascamenopause belum diketahui, sebagai pembandingan, efek aspirin juga dapat dilihat pada wanita pramenopause.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai efek antitrombotik aspirin pada wanita pascamenopause dan pramenopause sehat.

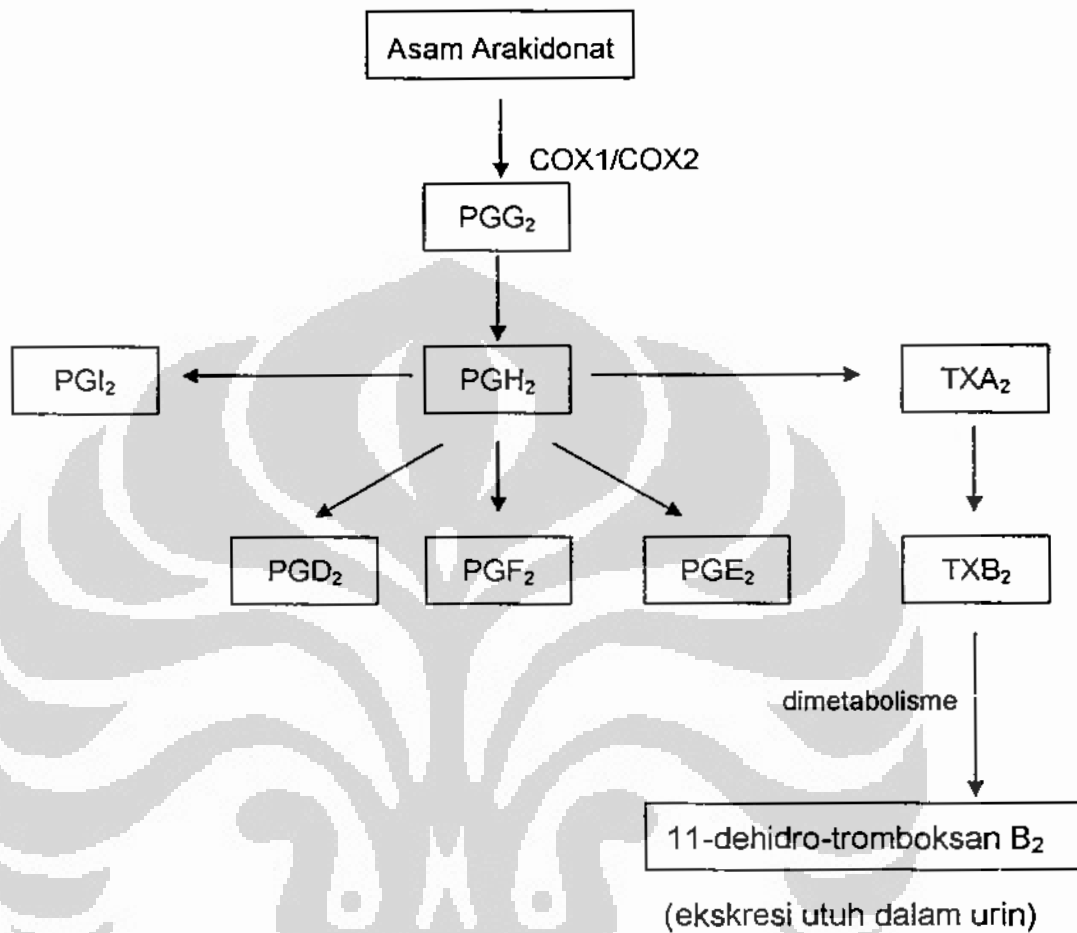
1.3.2. Tujuan Khusus

Membandingkan hambatan produksi tromboksan A₂ oleh aspirin melalui pengukuran kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin sebelum dan sesudah diberikan aspirin pada wanita pramenopause dan wanita pascamenopause yang sehat.

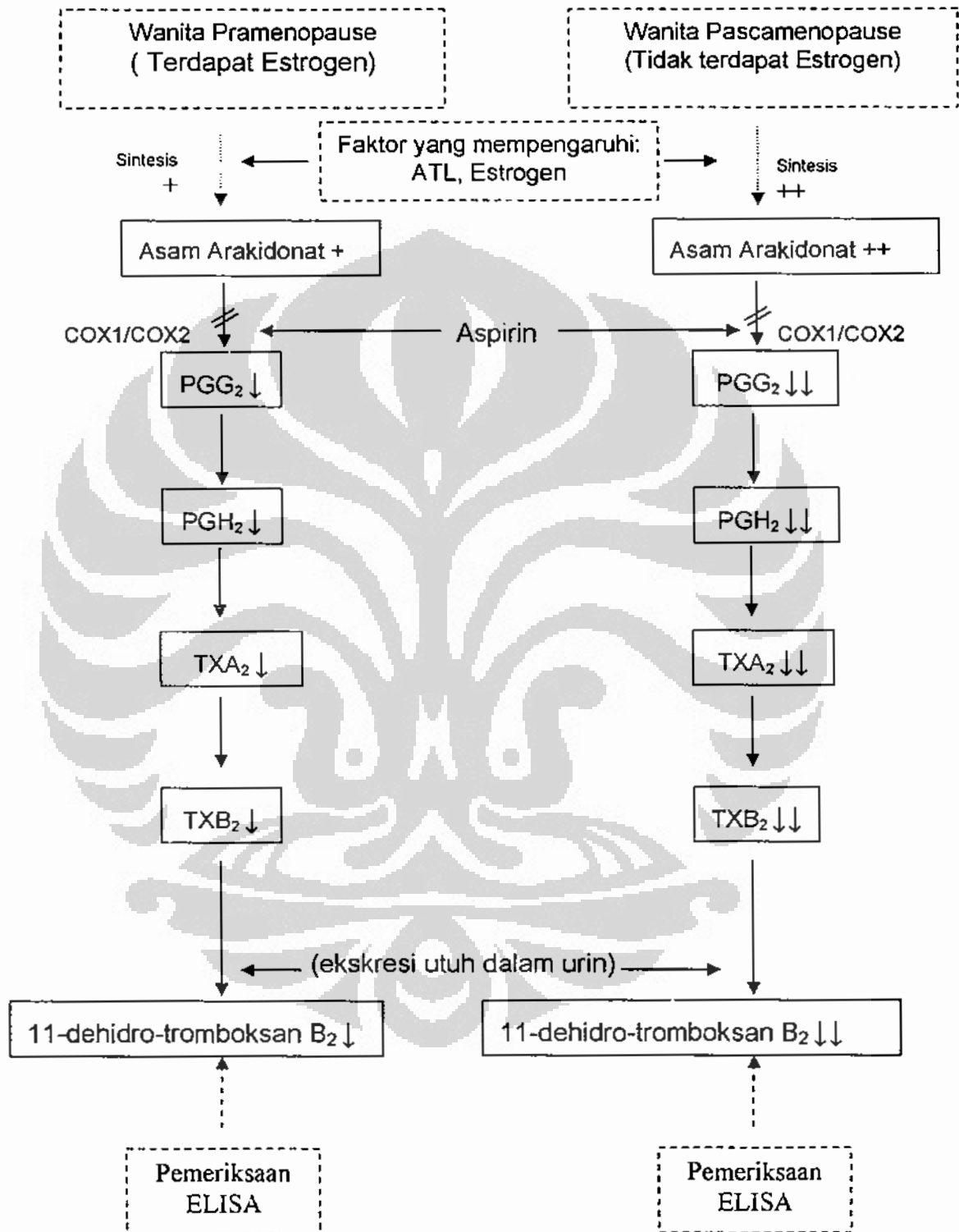
1.4. Hipotesa

Pemberian aspirin akan menghambat lebih besar produksi 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin pada wanita pascamenopause dibandingkan pada wanita pramenopause.

1.5. KERANGKA TEORI

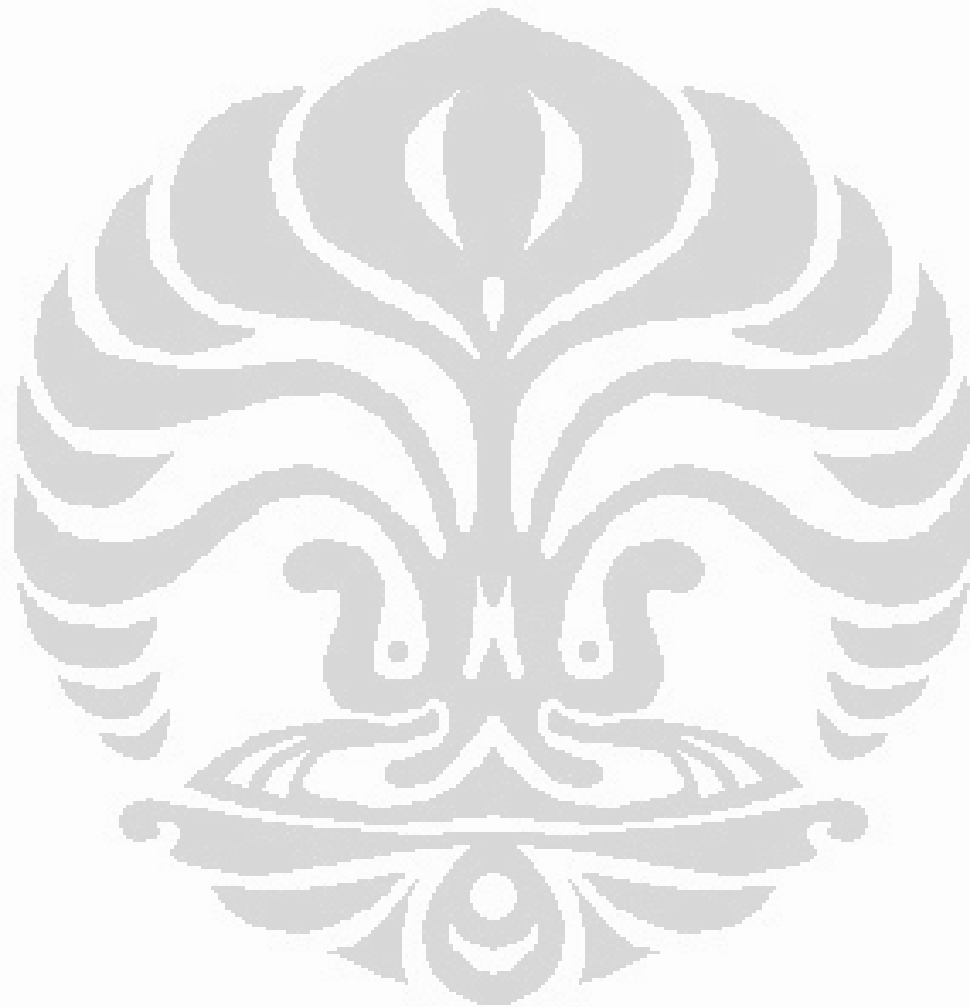


1.6. KERANGKA KONSEP



1.7. Manfaat Penelitian

Jika terbukti bahwa aspirin dapat menurunkan kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ secara bermakna pada wanita pascamenopause alami, maka hasil penelitian ini dapat menambah bukti dan rasionalisasi penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer pada wanita pascamenopause.

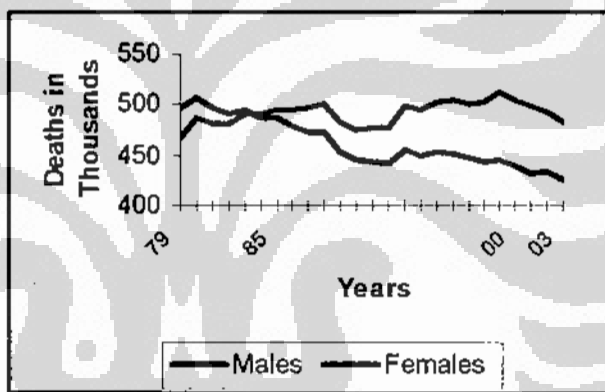


BAB II

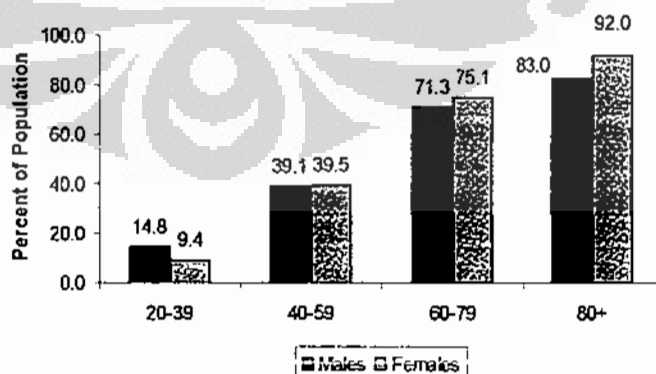
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. EPIDEMIOLOGI PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA WANITA

Kecenderungan terjadinya kematian akibat penyakit kardiovaskular pada wanita semakin meningkat dari tahun 1979 hingga 2003 (Gambar 1).¹¹ Pada tahun 2004, penyakit jantung, kanker, dan *stroke* semakin meningkat seiring dengan meningkatnya usia pada pada wanita (Gambar 2).¹² Data dari *Framingham Heart Study* mengindikasikan bahwa risiko penyakit kardiovaskular yang lebih besar pada wanita (1 dari 2) dibanding pada pria (2 dari 3) yang berusia lebih dari 40 tahun. Sebagian besar risiko penyakit kardiovaskular bermanifestasi dalam bentuk penyakit jantung koroner, gagal jantung, *stroke*, dan hipertensi.¹¹



Gambar 1. Tren kematian pada pria dan wanita akibat penyakit kardiovaskular di Amerika Serikat dari tahun 1979 – 2003.¹¹



Gambar 2. Prevalensi Penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, gagal jantung, *stroke*, dan hipertensi) pada orang dewasa ≥ 20 tahun berdasarkan usia dan sex (NHANES 1999–2004).¹¹

2.2. WANITA PASCAMENOPAUSE DAN *HORMONE REPLACEMENT THERAPY*

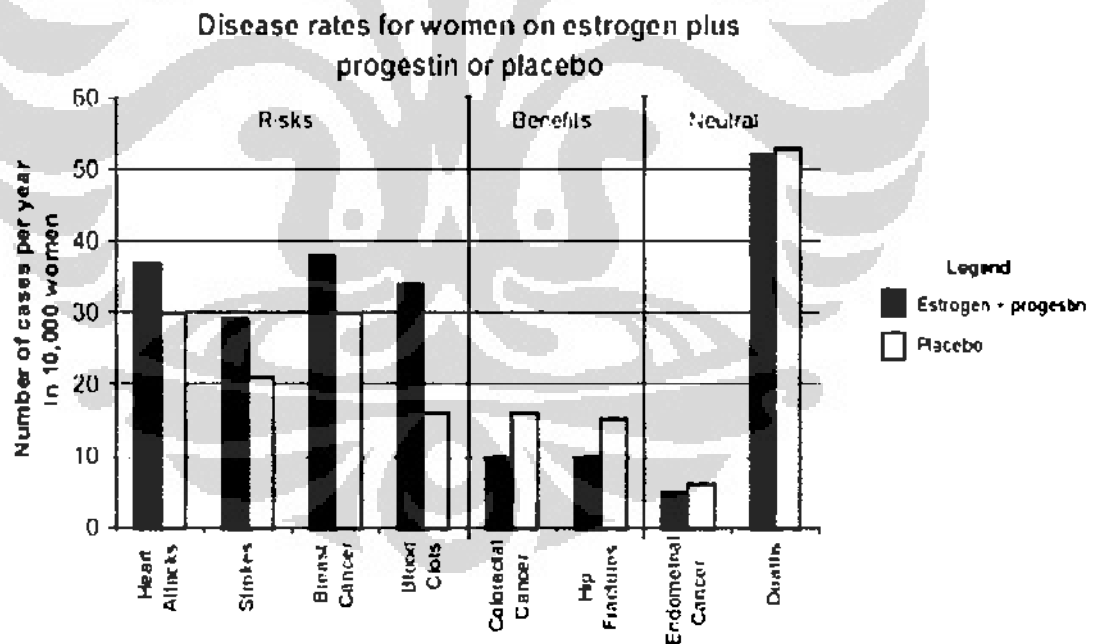
Definisi menopause berdasarkan *World Health Organization* (WHO) dan *the Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) *working group* adalah penghentian permanen periode menstruasi yang terjadi secara alami atau diinduksi dengan operasi, kemoterapi, atau radiasi. Menopause alami ditentukan setelah 12 bulan berturut-turut tanpa periode menstruasi yang tidak disebabkan oleh sebab fisiologis (mis. menyusui) atau patologis.¹³ Menopause alami terjadi pada usia rata-rata 51 tahun.¹⁴ Terdapat sekitar 1% wanita yang mengalami pascamenopause sebelum usia 40 tahun, dan 5% wanita yang mengalami pascamenopause diatas 55 tahun.¹⁵

Kurun waktu 4-5 tahun sebelum menopause disebut masa pramenopause, sedangkan 3-5 tahun setelah menopause disebut pascamenopause. Masa pramenopause, menopause dan pascamenopause dikenal sebagai masa klimakterium sedangkan keluhan-keluhan yang terjadi pada masa tersebut disebut sebagai sindrom klimakterik. Secara endokrinologis, masa klimakterium ditandai dengan turunnya kadar estrogen dan meningkatnya pengeluaran gonadotropin.¹⁶ Pada wanita pascamenopause sering terjadi gejala-gejala seperti *hot flashes*, berkeringat pada malam hari, kekeringan vagina dan nyeri pada saat berhubungan intim, permasalahan tidur, perubahan *mood* dan kognitif, disfungsi seksual, inkontinensia urin, dan masalah pendarahan.¹³

Untuk mengatasi gejala klimakterium dan mencegah kondisi kronik seperti osteoporosis dan penyakit kardiovaskular, maka pada wanita pascamenopause sering diberikan *hormone replacement therapy* (HRT). Namun penelitian *Women's Health Initiative* (WHI) yang melibatkan 161.809 wanita pasca menopause berusia 50-79 tahun yang diberikan *equine estrogen* 0,625 mg/hari dan medroxyprogesterone acetat 2,5 mg/hari selama 8,5 tahun, melaporkan terjadinya peningkatan kejadian penyakit jantung koroner, dan insiden *stroke* meningkat secara bermakna. Meta-analisis dari 12 penelitian mengindikasikan peningkatan risiko *stroke* tromboemboli yang bermakna dan tertinggi pada tahun pertama penggunaan HRT, namun tidak meningkatkan *stroke* hemoragik (subaraknoid atau intraserebral), terjadi peningkatan insiden kanker payudara,

serta kanker endometrium. Studi kohort menunjukkan peningkatan risiko terjadinya kolesistitis setelah 5 tahun penggunaan HRT. HRT memberikan proteksi terhadap fraktur osteoporosis yang didukung oleh meta analisis dari 22 penelitian penggantian estrogen, uji kohort, hasil dari WHI, dan penelitian dengan *outcome* densitas tulang. Meta-analisis terhadap 18 penelitian observasi, dan didukung WHI menunjukkan 20% penurunan insiden kanker kolon di antara wanita yang menggunakan HRT.¹⁷

Jadi keuntungan pemakaian HRT meliputi pencegahan fraktur osteoporosis dan kanker kolorektal, sedangkan pencegahan demensia masih belum pasti. Kerugian pemakaian HRT meliputi penyakit jantung koroner, *stroke*, kejadian tromboembolisme, kanker payudara pada penggunaan 5 tahun atau lebih, dan kolesistitis (Gambar 3). Dengan demikian HRT tidak dianjurkan sebagai pencegahan terhadap penyakit kardiovaskular pada wanita pascamenopause.¹⁷



Gambar 3. Efek HRT pada *outcome* kardiovaskular dan non-kardiovaskular dibandingkan dengan plasebo berdasarkan *Women's Health Initiative Study*.¹⁸

2.3. WANITA PASCAMENOPAUSE DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penyakit kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada wanita. Angina merupakan manifestasi pertama penyakit jantung koroner yang lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria. Penyakit jantung koroner semakin sering terjadi setelah wanita berumur 50-60 tahun. Oleh karena pada usia 50 – 60 tahun kebanyakan wanita telah mengalami menopause, maka diduga faktor proteksi wanita adalah hormon estrogen.¹⁹

Wanita pascamenopause memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap penyakit jantung koroner dibandingkan wanita pramenopause. Wanita pascamenopause yang alami dibandingkan dengan wanita pramenopause, mengalami perubahan profil lipid berupa penurunan kolesterol HDL (*high-density lipoprotein*) (-0,09 vs. 0,00 mmol per liter; $p = 0,01$), peningkatan kolesterol LDL (*low-density lipoprotein*) (+0.31 vs. +0.14 mmol per liter; $p = 0.04$), dan trigliserida; peningkatan tekanan darah sistolik dan peningkatan kadar gula puasa. Perubahan profil lipid pada wanita pascamenopause meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.²⁰⁻²¹

Walaupun efek proteksi kardiovaskular oleh terapi sulih hormon meragukan, tetapi estrogen berperan pada sirkulasi koroner. Pada arteri koroner wanita pascamenopause (55 ± 3 tahun) yang normal secara angiografi, dilakukan pengukuran aliran darah koroner sebelum dan 20 menit sesudah pemberian intrakoroner 75 ng/mL 17-beta estradiol (kelompok kasus, $n = 18$) atau 0.9% larutan garam (kelompok kontrol, $n = 6$). Sebelum estrogen diberikan tidak terdapat perbedaan pada respons vasomotor koroner pada kedua kelompok. Setelah estrogen diberikan, diameter arteri koroner mengecil 0,17 mm ($p < 0,005$), sedangkan aliran darah koroner meningkat 61 mL/menit ($p < 0,05$). Kadar endotelin-1 dalam sinus koroner menurun secara bermakna setelah infus estrogen, di mana hal ini berbanding terbalik dengan derajat konstiksi arteri koroner ($r = -0,40$, $p = 0,03$), dan berbanding positif dengan peningkatan aliran darah koroner ($r = 0,54$, $p = 0,01$).²²

Pada wanita pascamenopause juga terjadi peningkatan produksi tromboksan A_2 , di mana tromboksan A_2 merupakan suatu vasokonstriktor dan stimulus poten terhadap agregasi platelet. Berdasarkan penelitian terhadap 106 wanita pascamenopause dan 105 wanita pramenopause, terjadi peningkatan ekskresi 11-dehidro-tromboksan B_2 (11-dTx B_2) dalam urin 24 jam dan penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F1 alpha pada wanita pascamenopause. Ketidakseimbangan ini berperan pada gangguan aterosklerosis dan terjadinya trombotik, sehingga meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular pada wanita pascamenopause.²³

Kadar estrogen pada wanita pramenopause dan pascamenopause berperan dalam perubahan keseimbangan pembuluh darah antara prostasiklin (PGI $_2$) dan tromboksan A_2 (Tx A_2). Hubungan estrogen dan keseimbangan PGI $_2$ /Tx B_2 tromboksan diuji dengan menggunakan estradiol (E_2) baik secara akut, dan jangka panjang pada wanita pascamenopause. Nilai *baseline* 6-keto-prostaglandin F1 (6-keto-PGF1) dan tromboksan B_2 (Tx B_2), pada wanita pascamenopause adalah $35,6 \pm 6,5$ ng/g kreatinin dan $20,5 \pm 3,8$ ng/g kreatinin; serta pada wanita pramenopause adalah $32,2 \pm 5,3$ ng/g kreatinin dan $16,7 \pm 3,9$ ng/g kreatinin. Setelah pemberian infus E_2 , rata-rata kadar keto-PGF1 menurun 41%, dan rata-rata kadar Tx B_2 menurun sebesar 35%, dan rasio 6-keto-PGF1/Tx B_2 menurun 65% terhadap kontrol. Setelah pemberian E_2 jangka panjang, terdapat penurunan secara progresif rata-rata kadar Tx B_2 dan peningkatan sementara kadar 6-keto-PGF1. Hasil dari penelitian ini menunjukkan hilangnya efek proteksi E_2 pada metabolisme PGI $_2$ dan Tx A_2 pada wanita pasca menopause.²⁴

Penggantian estrogen (estradiol) pada wanita pascamenopause dapat mencegah prostaglandin H synthase (PGHS), yang berperan dalam vasokonstriksi. Paparan 0,1nM dan 1,0 nM estradiol selama 24 jam menurunkan produksi Tx B_2 menjadi $67 \pm 16\%$ dan $69 \pm 12\%$ terhadap kontrol. Estradiol bekerja melalui proses yang bergantung pada reseptor untuk menurunkan produk PGHS.²⁵

Jadi pada wanita pascamenopause kejadian trombotik dan risiko penyakit kardiovaskular menjadi semakin meningkat, dengan meningkatnya agregasi platelet.⁴ Dengan demikian kondisi pascamenopause merupakan suatu faktor risiko tersendiri yang memerlukan suatu tindakan pencegahan primer.⁶

2.4. PENCEGAHAN PRIMER KARDIOVASKULAR PADA WANITA

Framingham global risk score $\geq 20\%$ (Tabel 2) dapat digunakan untuk mengidentifikasi wanita dengan risiko tinggi, namun skor yang rendah tidak cukup menjamin bahwa seorang wanita berada pada risiko yang rendah. Keberadaan satu faktor risiko pada usia 50 tahun dihubungkan dengan peningkatan risiko absolut penyakit kardiovaskular seumur hidup, dan durasi yang lebih pendek dalam bertahan hidup. Wanita yang memiliki ≥ 1 faktor risiko (Tabel 1) untuk penyakit jantung, olahraga yang jarang, atau gaya hidup yang tidak sehat memberikan risiko yang semakin besar terhadap penyakit kardiovaskular.⁶

Tabel 1. Klasifikasi Penyakit Kardiovaskular pada Wanita⁶

Status Risiko	Kriteria
Risiko Tinggi	Penyakit jantung koroner yang telah <i>established</i> Penyakit serebrovaskular Penyakit arteri perifer Aneurisme aorta abdomen Tahap akhir / penyakit kronis ginjal Diabetes mellitus
Risiko Sedang	≥ 1 faktor risiko mayor untuk penyakit kardiovaskular, meliputi: Merokok Diet yang buruk Tidak aktif secara fisik Obesitas Riwayat keluarga Hipertensi Dislipidemia Terbukti memiliki penyakit pembuluh darah subklinis (mis. Kalsifikasi koroner) Sindrom metabolik Kapasitas latihan yang rendah pada uji treadmill dan/atau pemulihan kecepatan jantung yang abnormal setelah berhenti berlatih
Risiko Rendah	Risiko global Framingham $< 10\%$ dan gaya hidup sehat, tanpa faktor risiko.

Merokok merupakan penentu yang penting dalam kematian akibat kardiovaskular pada pria di seluruh dunia dan wanita di negara maju. Merokok

merupakan penyebab utama terjadinya penyakit jantung koroner pada wanita, di mana lebih dari 50% infark miokard pada wanita paruh baya disebabkan oleh rokok.²⁶ Peningkatan aktivitas merokok akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Merokok dapat meningkatkan agregasi platelet yaitu melalui peningkatan produksi prostasiklin (8-epi-prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$, yang berperan sebagai vasokonstriktor dalam ginjal dan paru-paru serta mitogen pada sel otot polos pembuluh darah; 6-oxo-prostaglandin (PG) $F_{1\alpha}$ dan 2,3-dinor-6-oxo-PGF $_{1\alpha}$, suatu vasodilator dan inhibitor agregasi platelet); tromboksan (11-dehidro-tromboksan B $_2$ - metabolit dari tromboksan A $_2$), suatu vasokonstriktor; penebalan dinding karotid (24%) dan stenosis karotid internal sehingga meningkatkan pembentukan aterosklerosis.²⁷⁻²⁹ Risiko penyakit jantung koroner mulai menurun dalam beberapa bulan semenjak dihentikannya aktivitas merokok dan mencapai puncak penurunan risiko pada orang yang telah berhenti merokok selama 3 – 5 tahun.³⁰

Uji epidemiologi mendokumentasikan hubungan yang erat antara tingginya tekanan darah sistolik dan diastolik serta risiko penyakit jantung koroner baik pada pria maupun wanita.³¹ Berdasarkan WHO / ISH (*International Society of Hypertension*), seseorang digolongkan hipertensi apabila tekanan darah (TD) sistolik ≥ 140 mm Hg atau TD diastolik ≥ 90 mm Hg.³² Pada penderita hipertensi esensial ringan hingga berat, terjadi aktivasi platelet, di mana kadar 11-dTxB $_2$ meningkat secara bermakna, sedangkan terjadi penurunan ekskresi 2,3-dinor-6-oxo-prostaglandin $F_{1\alpha}$ sebesar 100 ng/g kreatinin setiap peningkatan dalam tekanan darah arteri 15 mmHg (sistolik) dan 8 mmHg (diastolik) pada pasien tanpa pengobatan antihipertensi selama 2 minggu.³³⁻³⁴ Dalam *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), di mana wanita yang terlibat sebesar 57% dari populasi penelitian, terapi antihipertensif menurunkan kejadian penyakit jantung koroner sebesar 25% dan kejadian *stroke* sebesar 36%.³⁵

Tabel 2. Sistem Scoring Framingham untuk menghitung 10-year risk kejadian koroner mayor pada orang dewasa tanpa diabetes.³⁶

Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)					Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores)					
Age	Points				Age	Points				
20-34	-9				20-34	-7				
35-39	-4				35-39	-3				
40-44	0				40-44	0				
45-49	3				45-49	3				
50-54	6				50-54	6				
55-59	8				55-59	8				
60-64	10				60-64	10				
65-69	11				65-69	12				
70-74	12				70-74	14				
75-79	13				75-79	16				
Total cholesterol (mg/dl)	Points				Total cholesterol (mg/dl)	Points				
	Age: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Age: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	13	10	7	4	2
	Points					Points				
	Age: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Age: 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1	9	7	4	2	1
HDL (mg/dl)	Points				HDL (mg/dl)	Points				
≥60	-1				≥60	-1				
50-59	0				50-59	0				
40-49	1				40-49	1				
<40	2				<40	2				
Systolic BP (mm Hg)	Points				Systolic BP (mm Hg)	Points				
	If untreated		If treated			If untreated		If treated		
<120	0		0		<120	0		0		
120-129	0		1		120-129	1		3		
130-139	1		2		130-139	2		4		
140-159	1		2		140-159	3		5		
≥160	2		3		≥160	4		6		
	Point total		10-Year risk %			Point total		10-Year risk %		
	<0		<1			<9		<1		
	0		1			9		1		
	1		1			10		1		
	2		1			11		1		
	3		1			12		1		
	4		1			13		2		
	5		2			14		2		
	6		2			15		3		
	7		3			16		4		
	8		4			17		5		
	9		5			18		6		
	10		6			19		8		
	11		8			20		11		
	12		10			21		14		
	13		12			22		17		
	14		16			23		22		
	15		20			24		27		
	16		25			≥25		≥30		
10-Year risk %	≥17		≥30		10-Year risk %	≥25		≥30		

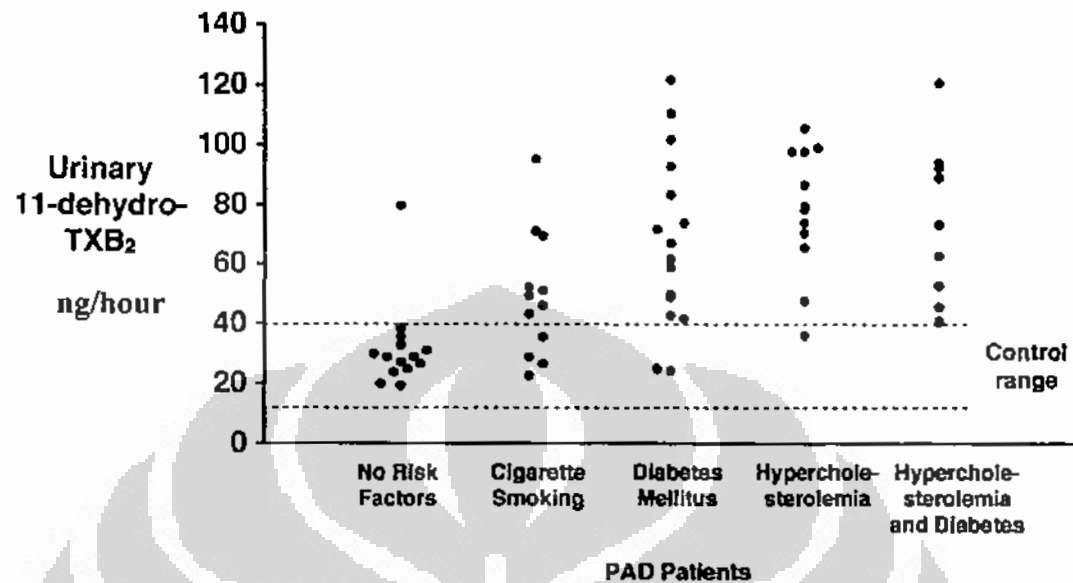
Pada subyek puasa dengan kadar trigliserida <4.52 mmol/L, kelebihan 1.03 mmol/L dari total baseline, berkorelasi positif dengan peningkatan 30-35% kejadian penyakit jantung koroner.³⁷ Pada pasien hiperkolesterolemia terjadi peningkatan ekskresi 11-dTxB₂ dalam urin (rata-rata \pm SD, 68,7 \pm 55,1 ng/jam) yang bermakna dibandingkan dengan kontrol (22.4 \pm 9.4 ng/jam). Kadar 11-dTxB₂ berkorelasi positif dengan total kolesterol plasma. Pemberian inhibitor enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase, simvastatin (20 mg/hari selama 6 bulan), dapat menurunkan kadar kolesterol sebesar 22-28% dan ekskresi 11-dTxB₂ sebesar 32-42% pada 10 pasien.³⁸

Penderita diabetes memiliki laju insiden infark miokard dua kali lebih tinggi dibandingkan populasi pada umumnya, dan kemampuan bertahan hidup di antara penderita diabetes lebih rendah sejak mengalami kejadian kardiovaskular.³⁹ Wanita dengan diabetes dan kejadian kardiovaskular, tanpa memperhitungkan status menopause, memiliki 4-5 kali peningkatan risiko kejadian kardiovaskular, sedangkan pria dengan diabetes hanya memiliki 2-3 kali peningkatan risiko kejadian kardiovaskular, dibandingkan dengan pria dan wanita tanpa diabetes.⁴⁰ Pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan aktivitas platelet, di mana ekskresi 11-dTxB₂ dalam urin meningkat secara bermakna dibanding kontrol (5.94 \pm 3.68 vs. 1.50 \pm 0.79 nmol per hari; $p < 0,001$). Kontrol metabolisme yang ketat dengan terapi insulin dapat menurunkan kadar 11-dTxB₂ dalam urin hingga 50%. Pemberian aspirin dosis rendah pada 4 pasien (50 mg per hari selama 7 hari) menurunkan ekskresi 11-dTxB₂ secara bermakna.⁴¹

Hubungan yang positif antara obesitas dan penyakit jantung koroner telah dilaporkan dalam *Nurses' Health Study* yang melibatkan lebih dari 120.000 wanita paruh baya, di mana risiko penyakit jantung koroner meningkat hingga lebih dari tiga kali pada wanita yang obes.⁴² Perubahan gaya hidup dengan meningkatkan olahraga berjalan kaki selama 3 jam atau lebih setiap minggu menurunkan risiko penyakit jantung koroner.⁴³

Adanya 1 atau lebih faktor risiko pada seseorang meningkatkan aktivitas agregasi platelet, melalui peningkatan produksi 11-dTxB₂ (Gambar 4).⁴³

Peningkatan produksi 11-dTXB₂ meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.⁴⁴



Gambar 4. Kecepatan ekskresi 11-dehidro-tromboksen B₂ urin pada subkelompok pasien penyakit arteri perifer (PAD). Pasien yang dipilih memiliki paling sedikit satu faktor risiko yang berkaitan dengan peningkatan biosintesis TxA₂ seperti merokok, diabetes melitus, dan hiperkolesterolemia tipe IIa, atau di luar yang disebutkan di atas.⁴⁴

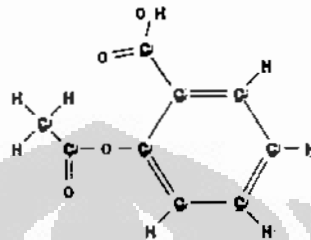
Uji epidemiologi dan uji klinik acak memberikan bukti bahwa penyakit jantung koroner dapat dicegah. Intervensi farmakologi berperan penting dalam pencegahan primer pada wanita dan pria dengan faktor risiko, namun demikian harus terdapat bukti dan rasionalisasi penggunaan obat dalam suatu pencegahan primer terhadap faktor risiko tertentu.^{7,45} Penekanan perlu diberikan pada perubahan gaya hidup seperti penghentian aktivitas merokok, aktivitas fisik yang teratur, menjaga berat badan, dan mengonsumsi banyak buah dan sayur.⁴⁵

Tabel 3. Reduksi risiko penyakit jantung koroner pada wanita, berdasarkan tipe intervensi yang dilakukan.^{7,45}

INTERVENSI	PENELITIAN PADA WANITA	PERKIRAAN PENURUNAN RATA-RATA RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER
Berhenti merokok	Uji observasi prospektif pada wanita <ul style="list-style-type: none"> • Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. <i>N Engl J Med</i> 1987;317:1303-9. • LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, et al. <i>N Engl J Med</i> 1991;324:1619-1625. • Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. <i>N Engl J Med</i> 1990;322:213-7. 	50 – 80% dalam 3 – 5 tahun
Penurunan kadar kolesterol serum	Dua uji acak intervensi obat dan makanan <ul style="list-style-type: none"> • Dorr AB, Gunderson K, Schneider JC Jr, et al. <i>J Chronic Dis</i> 1978;31:5-14. • Frantz ID Jr, Dawson EA, Ashman PL, et al. <i>Arteriosclerosis</i> 1989;9:129-35 Uji pada pria <ul style="list-style-type: none"> • Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. <i>N Engl J Med</i> 1992;326:1406-16. 	Data tidak cukup untuk membuat perkiraan pada wanita 2 – 3% untuk setiap 1% penurunan kolesterol serum.
Pengobatan hipertensi	Meta-analisis uji obat acak (50% wanita) <ul style="list-style-type: none"> • Hebert PR, Moser M, Mayer J, et al. <i>Arch Intern Med</i> 1993;153:578-81. 	16% setelah 3 – 6 tahun pengobatan
Pengobatan terhadap hipertensi sistolik terisolasi	Satu uji acak (57% wanita) <ul style="list-style-type: none"> • SHEP Cooperative Research Group. <i>JAMA</i> 1991;265:3255-64. 	25%
Menghindari obesitas	Uji observasi pada wanita <ul style="list-style-type: none"> • Lew EA, Garfinkel L. <i>J Chronic Dis</i> 1979;32:563-76. • Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. <i>Circulation</i> 1983;67:968-77. • Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. <i>N Engl J Med</i> 1990;322:882-889. 	35 – 60% untuk wanita berat normal, dibandingkan wanita obese
Aktivitas Fisik	Uji prospektif dan retrospektif kecil pada wanita <ul style="list-style-type: none"> • Brunner D, Mancis O, Modan M, Levin S. <i>J Chronic Dis</i> 1974;27:217-33. • Salonen JT, Puska P, Tuomilehto J. <i>Am J Epidemiol</i> 1982;115:526-37. • Lapidus L, Bengtsson C. <i>Br Heart J</i> 1986;55:295-301. • Magnus K, Mntroos A, Stronkee J. <i>Am J Epidemiol</i> 1979;110:724-33. • Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. <i>Am J Epidemiol</i> 1987;126:77-85. 	50 – 60% untuk wanita aktif, dibanding non-aktif (<i>sedentary women</i>)
Konsumsi alkohol per hari sedikit hingga sedang	Uji prospektif dan retrospektif pada wanita <ul style="list-style-type: none"> • Rosenberg J, Stone D, Shapiro S, Knufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. <i>Am J Public Health</i> 1981;71:82-5. • Klatsky AL, Friedman OD, Siegelaub AB. <i>Ann Intern Med</i> 1974;81:294-301. • Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. <i>JAMA</i> 1979;242:1150-4. • Gordon T, Karnel WB. <i>Am Heart J</i> 1983;105:667-73. • Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. <i>N Engl J Med</i> 1988;319:267-73 	50% untuk wanita dan pria, dibandingkan non-peminum.
Profilaxis aspirin dosis rendah	Uji klinik pada wanita <ul style="list-style-type: none"> • Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. <i>NEJM</i> 2005; 352(13):1293-304 	17% pada wanita yang minum aspirin dibanding wanita yang tidak minum aspirin dosis rendah.

2.5. ASPIRIN

Aspirin (asam asetil salisilat) dosis rendah merupakan suatu obat antitrombosis. Efek analgesik dan antipiretik dari aspirin telah dikenal sejak tahun 1899, namun efek aspirin dalam menghambat fungsi platelet baru diketahui pada tahun 1960.⁴⁶



Gambar 5. Rumus bangun aspirin⁴⁷

2.5.1. Farmakokinetik

2.5.1.1. Absorpsi

Asam salisilat yang diberikan per oral diabsorpsi dengan cepat (waktu paruh absorpsi = 5–16 menit). Absorpsi aspirin mengikuti kinetik orde pertama.⁴⁸ Absorpsi aspirin terutama terjadi di usus halus dan bioavailabilitas aspirin tidak dipengaruhi oleh adanya makanan.⁴⁹ Semakin lamanya waktu transit dalam lambung (mis. karena adanya makanan) dapat meningkatkan lamanya paparan aspirin terhadap hidrolase yang tidak spesifik, yang dapat mengubah aspirin menjadi asam salisilat. Deasetilasi “presistemik” oleh esterase dalam mukosa lambung dan usus, sirkulasi portal dan hati menurunkan bioavailabilitas aspirin hingga 5–70% dosis oral 20–1300 mg sediaan lepas cepat.⁴⁸⁻⁵¹ Pemberian sediaan lepas lambat, menurunkan bioavailabilitas sistemik aspirin sebesar 20% dari dosis oral.⁵²⁻⁵³ Absorpsi aspirin yang disalut enterik lebih lambat 2 jam dibanding aspirin tablet biasa dan kadar maksimum dicapai setelah 3,5 dan 4 jam. Kadar plasma aspirin menurun cepat oleh karena aktivitas enzimatis esterase, namun metabolit utama asam salisilat meningkat dan mencapai kadar maksimum 4 – 5,5 jam setelah pemberian oral.⁵⁴⁻⁵⁵

2.5.1.2. Distribusi

Volume distribusi salisilat bergantung pada dosis. Aspirin dosis rendah memiliki volume distribusi 0,2 L/kg, distribusi terutama di ekstraselular karena tingginya ikatan protein plasma (80-90%).⁵⁰

Asam asetil salisilat dan asam salisilat berikatan dengan protein, termasuk enzim siklooksigenase platelet dan endotelium, pada gugus hidroksil fenol. Asam salisilat dapat berkompetisi menggantikan aspirin yang pada akhirnya dapat menurunkan efek hambatan irreversibel enzim siklooksigenase.⁵⁶⁻⁵⁷

2.5.1.3. Metabolisme

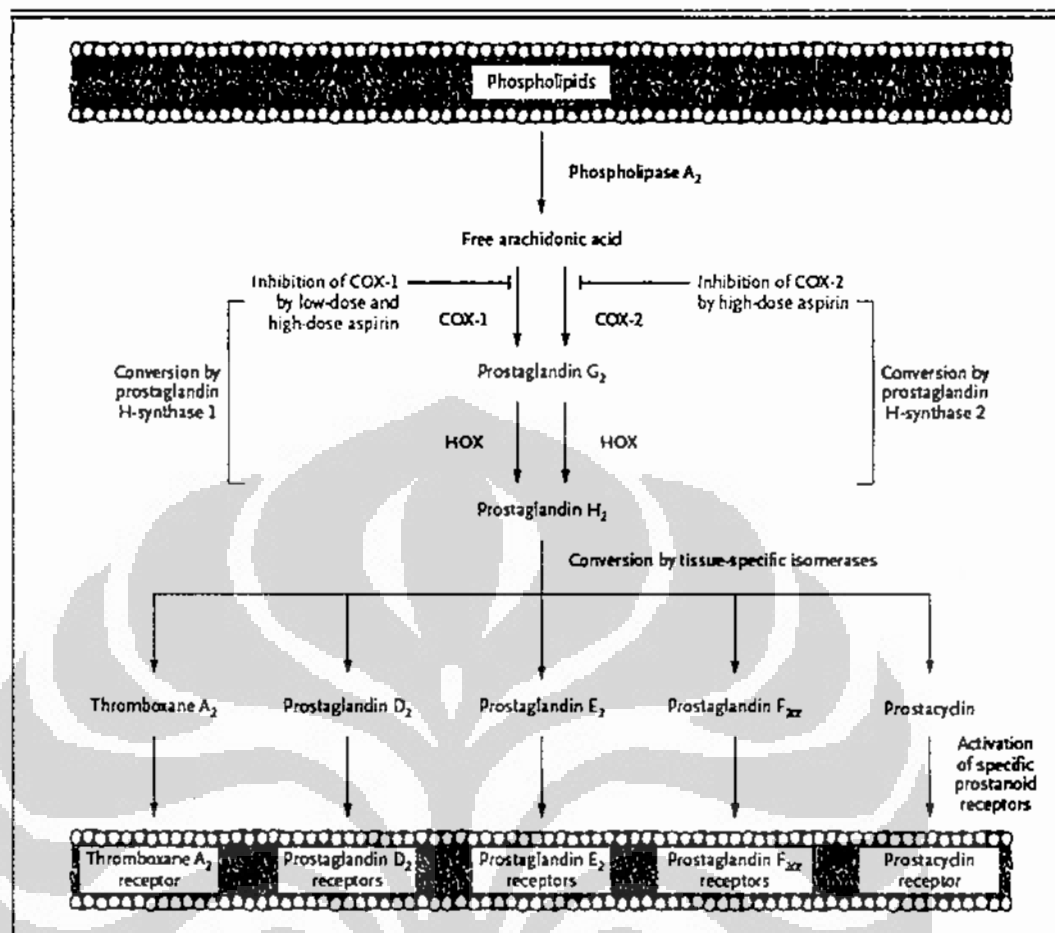
Asam asetil salisilat dimetabolisme dengan cepat. Biotransformasi terjadi dalam mukosa gastrointestinal dengan hidrolisis gugus ester oleh esterase non spesifik sehingga menghasilkan metabolit primer berupa asam salisilat.⁵⁸ Asam asetil salisilat oral dideasetilasi hingga 50 – 80% sebelum dan selama metabolisme lintas pertama melalui hati.⁴⁹ Waktu paruh aspirin dalam darah 15 – 20 menit.⁵⁹

2.5.1.4. Eliminasi

Aspirin dieliminasi melalui ginjal sebagai asam salisilat, metabolit primer, yang ditemukan dalam bentuk konjugasi glisin (75% asam salisilat), dan dalam bentuk glukuronida ester dan eter (5 – 10%) dan dalam bentuk asam salisilat bebas (10%).⁶⁰

2.5.2. Farmakologi

Aspirin menginaktivasi secara ireversibel aktivitas siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 / COX-2), yakni enzim yang berperan pada pembentukan tromboksan A₂ (TXA₂) (Gambar 2). Secara molekular, aktivitas aspirin berhubungan dengan blokade kanal COX sebagai akibat asetilasi residu serin (Ser529 pada COX-1 manusia dan Ser516 pada COX-2 manusia) sehingga akses asam arakidonat menuju site katalitik enzim dicegah. Aspirin 50 – 100 kali lebih poten menghambat COX-1 platelet dibandingkan COX-2 monosit.⁶¹



Gambar 6. Mekanisme kerja aspirin⁶²

Platelet yang matang mengekspresikan COX-1, dan sel endotelium pembuluh darah mengekspresikan COX-1 dan COX-2. Platelet dan sel endotelium pembuluh darah memproses PGH₂ untuk memproduksi TXA₂ dan PGI₂. TXA₂ disintesis dan dilepaskan oleh platelet karena dipicu stimulus tertentu (mis. kolagen, trombin, dan adenosin difosfat) dan, selanjutnya menginduksi agregasi platelet secara ireversibel melalui interaksi dengan reseptor terikat G protein (Reseptor TXA₂). TXA₂ merupakan suatu vasokonstriktor yang poten, menginduksi proliferasi sel otot polos pembuluh darah, dan bersifat proaterogenik. Sebaliknya PGI₂ menghambat agregasi platelet sebagai respons terhadap seluruh agonis yang berikatan dengan reseptor PGI. PGI juga menginduksi vasodilatasi, menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah, melindungi otot jantung terhadap stres oksidatif dan merupakan antiaterogenik.⁶¹

Walaupun aspirin memiliki waktu paruh yang pendek (15 – 20 menit) dalam peredaran darah manusia namun karena ia bekerja secara ireversibel pada platelet yang tidak berinti, maka efeknya bekerja selama masa hidup platelet tersebut (≈ 10 hari), dengan demikian aspirin dapat menginduksi kerusakan permanen pada fungsi platelet yang tergantung TXA₂.⁶²

2.5.3. Dosis Aspirin

Terdapat 5 penelitian yang melibatkan aspirin untuk pencegahan primer yaitu *British Doctors' Trial*, *Physicians' Health Study* di Amerika Serikat, *Thrombosis Prevention Trial*, *Hypertension Optimal Treatment Study*, dan *Primary Prevention Project*. Berdasarkan laboratorium dan data klinik, guidelines yang ada menyarankan dosis aspirin untuk pencegahan primer adalah 75 – 162 mg. Hanya *British Doctor's Trial* menggunakan dosis (500 mg/d) yang melebihi rekomendasi. Aspirin dosis 500 mg sama efektifnya dalam menghambat tromboksan dan lebih poten dalam menghambat prostasiklin, sehingga berpotensi meningkatkan kejadian trombosis. *Women's Health Study* menggunakan dosis yang lebih rendah (100 mg dua hari sekali). Penggunaan aspirin 100 mg dua hari sekali sama efektifnya dengan dosis 81 mg/hari dalam menghambat kadar tromboksan dan prostasiklin.⁶³ Menurut *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, meta analisis uji klinik yang menggunakan aspirin, ternyata dosis aspirin sebagai antiplatelet yang paling efektif adalah 75-150 mg.⁵

2.5.4. Efek Aspirin Terhadap Sistem Kardiovaskular

Terdapat perbedaan keuntungan terapi aspirin terhadap penurunan kejadian kardiovaskular yang terkait dengan jenis kelamin. Untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular pada wanita, terapi aspirin menurunkan risiko kejadian kardiovaskular secara bermakna melalui efek penurunan risiko terjadinya *stroke* iskemik pada wanita dengan penurunan risiko absolut 0,3%, namun terapi aspirin tidak memberikan efek yang bermakna pada risiko infark miokard. Sedangkan untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular pada pria, terapi aspirin menurunkan risiko kejadian kardiovaskular secara bermakna melalui efek penurunan risiko terjadinya infark miokard dengan penurunan risiko absolut

0,37%, namun tidak memberikan efek yang bermakna pada risiko *stroke*. Dengan demikian, terapi aspirin selama 6,4 tahun mencegah 3 kejadian kardiovaskular per 1000 wanita, dan 4 kejadian kardiovaskular per 1000 pria.⁶³

2.5.5. Efek Samping Aspirin

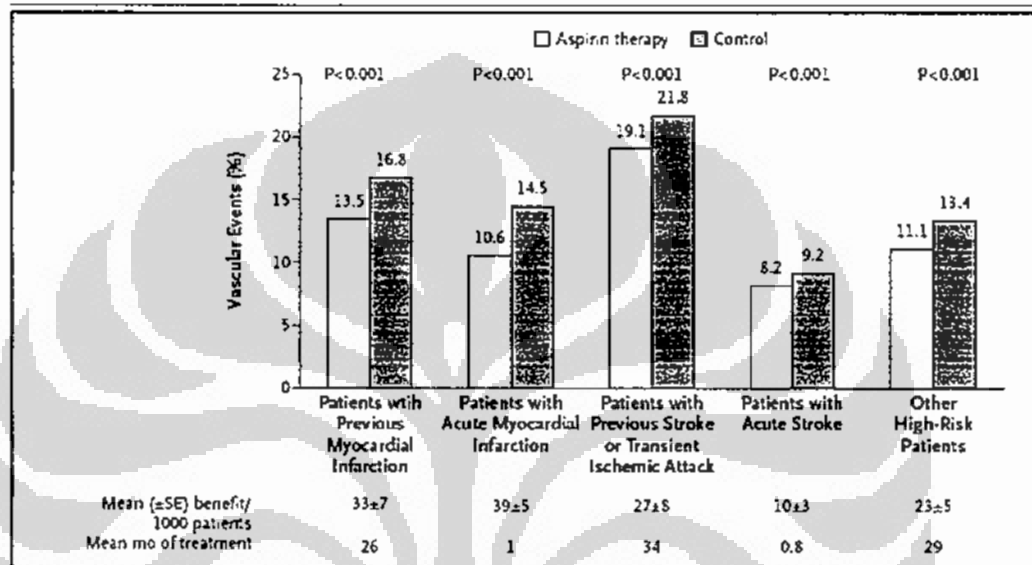
Pemberian aspirin menyebabkan \pm 70% peningkatan risiko pendarahan mayor pada wanita dan pria. Berdasarkan peningkatan risiko absolut sebesar 0,25% pada wanita dan 0,33% pada pria, berarti penggunaan terapi aspirin selama 6,4 tahun menyebabkan peningkatan 2,5 kejadian pendarahan mayor pada 1000 wanita, dan 3 kejadian pendarahan mayor pada 1000 pria. diperlukan 400 wanita dan 303 pria untuk menyebabkan 1 kejadian pendarahan mayor selama 6,4 tahun penggunaan aspirin.⁶³

2.5.6. Aspirin Sebagai Pencegahan Sekunder

Diantara pasien dengan penyakit pembuluh darah oklusif, baik penelitian individual dan meta-analisis dari terapi antiplatelet mengindikasikan bahwa aspirin menurunkan risiko kejadian pembuluh darah serius (infark miokard nonfatal, *stroke* nonfatal, atau kematian akibat penyakit pembuluh darah) kurang lebih 25%. Gambar 7 menggambarkan gabungan efek aspirin yang menyebabkan 34% penurunan kejadian infark miokard nonfatal, 25% penurunan kejadian *stroke* nonfatal, dan penurunan sebesar $\frac{1}{6}$ kematian penyakit pembuluh darah.⁵

Penurunan absolut terhadap risiko kejadian pembuluh darah serius adalah 36 (Standar Error = 5) per 1000 pasien yang pernah mengalami infark miokard yang kemudian diterapi aspirin selama 2 tahun; 38 (SE = 5) per 1000 pasien dengan infark miokard akut yang diterapi aspirin selama 1 bulan; 36 (SE = 6) per 1000 pasien yang pernah mengalami *stroke* atau serangan iskemik transient; 9 (SE = 3) per 1000 pasien *stroke* akut yang diterapi aspirin selama 3 minggu; 22 (SE = 3) per 1000 pasien dengan risiko tinggi (dengan perbedaan hasil yang bermakna, seperti untuk angina stabil ($p=0,0005$), penyakit arteri perifer ($p=0,004$), dan fibrilasi atrium ($p=0,01$)) yang diterapi aspirin selama 2 tahun. Dalam setiap kategori risiko yang tinggi, keuntungan absolut melampaui risiko absolut berupa pendarahan ekstrakranial mayor.⁵

Keuntungan terapi aspirin yang melampaui kerugiannya telah membuat aspirin menjadi rekomendasi tingkat 1 dan *Food and Drug Administration* Amerika Serikat telah menyetujui penggunaan aspirin pada pasien dengan risiko tinggi terhadap penyakit pembuluh darah oklusif.



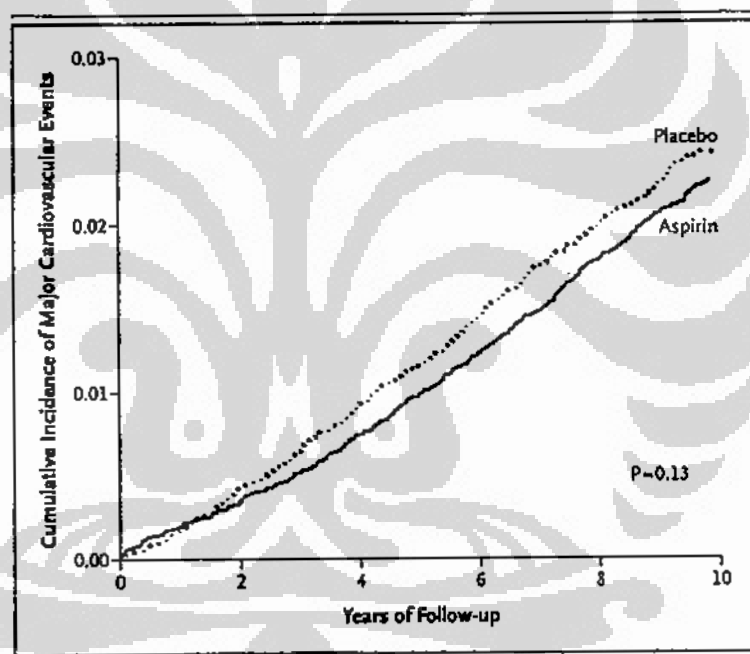
Gambar 7. Efek absolut terapi antiplatelet dengan aspirin pada risiko terhadap kejadian vaskular (infark miokard nonfatal, *stroke* nonfatal, atau kematian akibat penyebab pembuluh darah) dalam 5 kelompok pasien berisiko tinggi.⁶¹

2.5.7. Aspirin Sebagai Pencegahan Primer

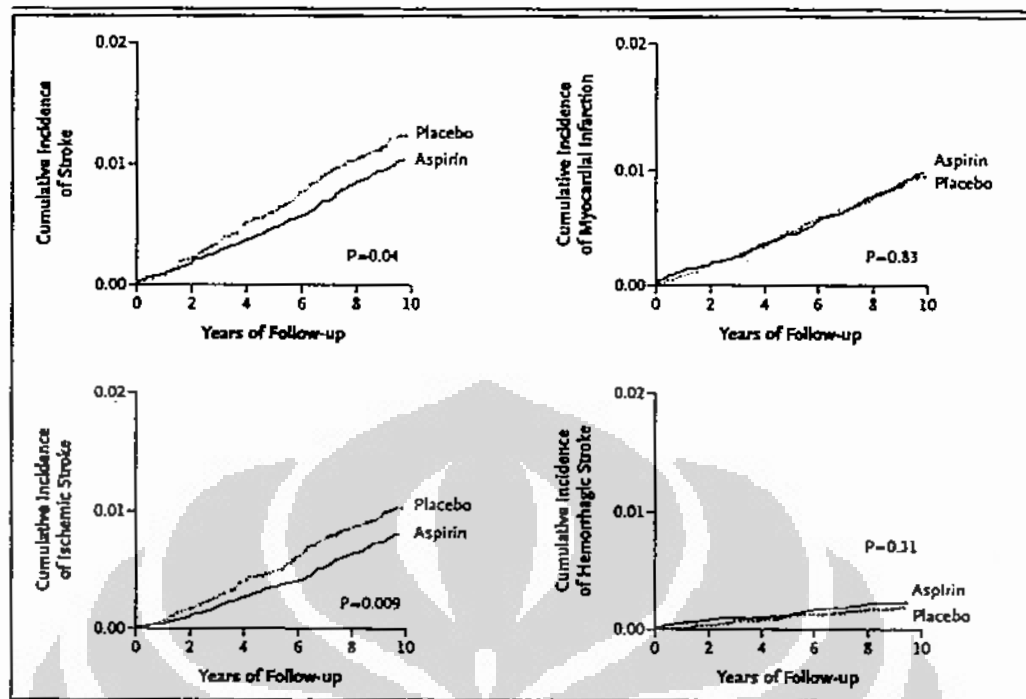
Berdasarkan meta-analisis, terapi aspirin mendemonstrasikan penurunan yang bermakna terhadap risiko kejadian kardiovaskular pada pria dan wanita. Namun terapi aspirin memberikan keuntungan yang berbeda antara pria dan wanita. Di antara 51.342 wanita, terdapat 1285 wanita dengan kejadian kardiovaskular mayor (mortalitas kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau *stroke* nonfatal) yang terdiri dari 625 *stroke*, 469 infark miokard, dan 364 kematian kardiovaskular. Berdasarkan meta-analisis, terapi aspirin pada wanita berkaitan dengan 12% penurunan kejadian kardiovaskular, dan 17% penurunan *stroke*, yakni *stroke* iskemik, namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada infark miokard atau mortalitas akibat kardiovaskular. Sedangkan pada pria,

aspirin menyebabkan penurunan risiko infark miokard, namun tidak pada risiko *stroke*.⁶³

Penelitian pencegahan primer *Women's Health Study* (WHS), dengan pembandingan plasebo, yang melibatkan 39.876 wanita sehat yang diberikan aspirin dosis 100 mg setiap dua hari sekali selama 10 tahun berhubungan erat dengan penurunan risiko *stroke* total dan *stroke* iskemik yang bermakna, namun penurunan risiko kejadian kardiovaskular mayor dan peningkatan risiko *stroke* hemoragik yang tidak bermakna, dan tidak adanya efek yang bermakna pada risiko infark miokard maupun kematian akibat kardiovaskular.⁷



Gambar 8. Laju insiden kumulatif *primary end point cardiovascular events* oleh aspirin.⁷



Gambar 9. Laju kumulatif insiden *stroke*, infark miokard, *stroke* iskemi, dan *stroke* hemoragik.⁷

Terapi aspirin memberikan keuntungan bagi pasien yang belum mengalami kejadian kardiovaskular namun memiliki faktor risiko terhadap kejadian penyakit jantung koroner untuk 5 tahun mendatang.⁶⁴ Risiko absolut kejadian penyakit jantung koroner 5 tahun sebesar 1%, 3%, 5% sama dengan risiko absolut kejadian penyakit jantung koroner 10 tahun sebesar 2%, 6%, 10% (*Framingham Point Score*). Ketika risiko absolut kejadian penyakit jantung koroner 5 tahun mencapai 5 persen, pemberian aspirin selama 5 tahun menurunkan risiko absolut kejadian penyakit jantung koroner sebesar 0,3% per tahun, mencegah 14 kejadian kardiovaskular, namun meningkatkan risiko *stroke* hemoragik sebesar 0,02% per tahun dan risiko pendarahan gastrointestinal sebesar 0,06% per tahun. Namun bila risiko absolut kejadian penyakit jantung koroner 5 tahun hanya sebesar 1%, maka pemberian aspirin selama 5 tahun hanya menurunkan 0,06% risiko absolut per tahun, dan mencegah 3 kejadian kardiovaskular.⁶⁴

Tabel 4. Perkiraan keuntungan dan kerugian terapi aspirin yang diberikan selama 5 tahun terhadap 1000 individu dengan beragam tingkat risiko pada baseline terhadap penyakit jantung koroner.⁶⁴

Benefits and harms	Baseline risk for coronary heart disease over 5 years†		
	1%	3%	5%
Total mortality	No effect	No effect	No effect
CHD events‡	1-4 avoided	4-12 avoided	6-20 avoided
Hemorrhagic strokes**	0-2 caused	0-2 caused	0-2 caused
Major gastrointestinal bleeding events++	2-4 caused	2-4 caused	2-4 caused

*These estimates are based on a relative risk reduction of 28% for coronary heart disease events in aspirin-treated patients. They assume risk reductions do not vary significantly by age.

†Nonfatal acute myocardial infarction and fatal coronary heart disease. Five-year risks of 1%, 3%, and 5% are equivalent to 10-year risks of 2%, 6%, and 10%, respectively.

** Data from secondary prevention trials suggest that increases in hemorrhagic stroke may be offset by reduction in other types of stroke in patients at very high risk for cardiovascular disease (CVD) (greater than or equal to 10% 5-year risk).

++ Rates may be 2 to 3 times higher in people older than 70 years.

Source: Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161-172.

2.6. 11-DEHIDRO-TROMBOKSAN B₂ DALAM URIN

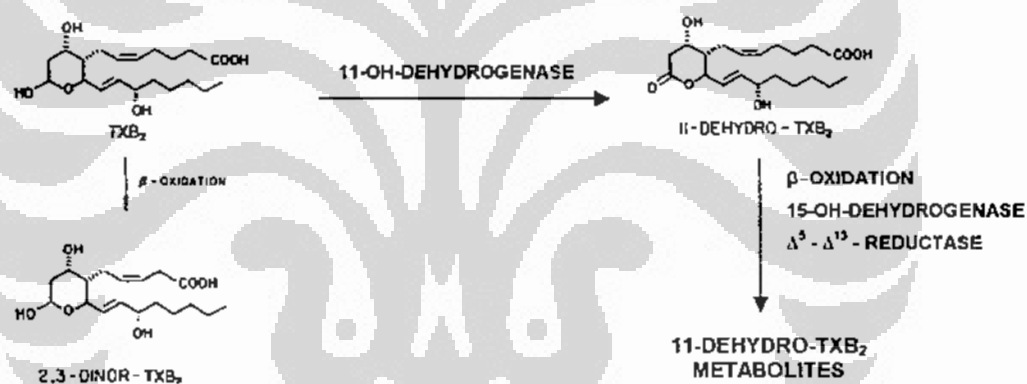
2.6.1. 11-Dehidro-tromboksan B₂

Efek antitrombosis dari aspirin adalah melalui asetilasi ireversibel terhadap siklooksigenase platelet, sehingga mereduksi biosintesis TxA₂. Tromboksan A₂ (TxA₂) diproduksi dari asam arakidonat dan menyebabkan agregasi platelet ireversibel dan kontraksi otot polos bronkus dan pembuluh darah.⁶¹ TxA₂ dalam serum merupakan penanda aktivasi platelet, yang dapat direduksi hingga lebih dari 95%, bahkan dengan aspirin dosis rendah.¹⁰ TxA₂ terhidrolisis secara non-enzimatis dengan cepat menjadi tromboksan B₂ (TxB₂) yang tidak aktif. Sebagian besar TxB₂ yang diukur dalam plasma atau urin adalah karena aktivasi platelet *ex vivo* atau produksi intra-renal. Dalam pengukuran TxB₂ dalam plasma dapat terjadi bias yang besar oleh karena kadar normal TxB₂ sangat rendah (1-2 pg/mL), dan sangat cepat hilang dari sirkulasi ($t_{1/2}$ = 5-7 menit).⁶⁵

TxA₂ tidak sesuai untuk pengukuran secara kuantitatif oleh karena waktu paruhnya yang sangat pendek, namun dapat diukur secara tidak langsung kadar 11-dehidrotromboksan B₂ (11-dTxB₂), metabolit TxB₂ yang stabil dalam urin.⁶⁵ TxB₂ dapat dimetabolisme melalui dua jalur yaitu oleh 11-hidroksi tromboksan dehidrogenase menjadi 11-dehidro-tromboksan B₂ (11-dTxB₂), dan oleh beta

oksidasi menjadi 2,3-dinor tromboksan B₂. (Gambar 5) 11-dTxB₂ merupakan suatu metabolit yang memiliki waktu paruh yang lebih panjang dalam plasma manusia ($t_{1/2} = 45$ min) dibandingkan TxA₂, dan merupakan produk hidrasi dari TxA₂ yang stabil.⁶⁵ Pada penelitian Ciabattoni, et al. diamati bahwa nilai 11-dTxB₂ memiliki hubungan yang linier dengan jumlah TxB₂ dalam tubuh manusia.⁶⁶

Aspirin telah menunjukkan adanya korelasi antara reduksi kadar 11-dTxB₂ dengan dosis aspirin. Kisaran normal kadar 11-dTxB₂ dan persentase penurunan yang diharapkan dari respon terhadap aspirin, sangat berbeda antara penelitian satu dengan yang lain dan perbedaannya semakin bervariasi bergantung metode pengukuran yang digunakan (EIA atau RIA). Uji ini mengekspresikan hasilnya dalam unit pg/(mg kreatinin).⁶⁷⁻⁶⁹



Gambar 10. Jalur utama metabolisme tromboksan B₂.⁶⁷

Tabel 5. Efek dosis aspirin pada kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin.⁶⁹

	ASA Dose			P
	<100 mg/d	100–149 mg/d	≥150 mg/d	
No. of subjects	2018	765	475	
11-Dehydro thromboxane B ₂ , ng/mmol creatinine				
Median (Q1, Q3)	58.7 (40, 92)	59.8 (42, 93)	50.3 (36, 80)	<0.001
Minimum, maximum	0.5, 3509	2.8, 3741	12.5, 694	
Log-transformed mean (SD)	4.2 (0.75)	4.2 (0.75)	4.0 (0.66)	
Geometric mean	64.8	66.5	56.2	

Q indicates quartile.

Pengukuran 11-dTxB₂ sangat menguntungkan oleh karena zat ini dapat diukur secara noninvasif dari urin dan dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas TxA₂ secara *in vivo*.⁷⁰ Dalam analisis *case-control* pasien dengan kejadian kardiovaskular pada penelitian HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) dan CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) adanya peningkatan kadar dari 11-dTxB₂ dalam urin dihubungkan dengan risiko kejadian vaskular yang lebih tinggi.^{69,70} Jadi 11-dTxB₂ merupakan *surrogate marker* untuk penyakit kardiovaskular pada pasien yang minum aspirin.⁶⁷

Tabel 6. Kadar tromboksen dalam urin (ng/mmol kreatinin) dalam pasien yang mengalami stroke, infark miokard atau kematian akibat kardiovaskular dibandingkan dengan subyek yang tidak mengalami hal tersebut.⁶⁹

11-Dehydro Thromboxane B ₂	Stroke, MI, or CV Death (n=144)	No Stroke, MI, or CV Death (n=3117)
Median (Q1, Q3)	72.7 (41, 135)	57.4 (40, 90)
Minimum, maximum	12, 1235	0.5, 3741
Log-transformed mean (SD)	4.4 (0.96)	4.1 (0.73)
Geometric mean	84.1	63.1

CV indicates cardiovascular; Q, quartile.

2.6.2. Stabilitas 11-dTxB₂

11-dTxB₂ memiliki stabilitas yang baik. Stabilitas 11-dTxB₂ diuji dengan membagi 2 sampel urin, di mana salah satu diberikan pengawet dan yang lain tidak. Kedua sampel urin ini disimpan dalam temperatur ruang dan 4°C selama 24, 48, dan 72 jam. Sampel awal dengan dan tanpa pengawet didinginkan pada -70 °C dalam kurun 1 jam setelah pengumpulan urin. Uji stabilitas tersebut menyatakan tidak adanya perbedaan bermakna yang terjadi dalam berbagai kondisi.⁷¹ 11-dehidro-tromboksan B₂ stabil selama disimpan dalam keadaan beku selama satu tahun.⁷²

Tabel 7. Stabilitas kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam sampel urin secara random⁷¹

Baseline	24 jam				48 jam				72 jam			
	RT P	RT NP	4 °C P	4 °C NP	RT P	RT NP	4 °C P	4 °C NP	RT P	RT NP	4 °C P	4 °C NP
Rerata	95.6	96.9	102.1	113.0	96.6	102.5	108.1	100.2	105.8	101.9	97.7	94.8
SD	57.7	70.2	61.7	95.3	83.6	54.8	62.6	54.8	57.0	53.3	60.5	51.6

P = preservative; NP = no preservative.

RT = room temperature

2.6.3. ACETM Competitive Enzyme Immunoassay

Uji ini didasari oleh kompetisi antara 11-dTxB₂ dan 11-dTxB₂-asetilkolinesterase yang terkonjugasi (perunut 11-dTxB₂) untuk jumlah tempat ikatan 11-dTxB₂-spesifik antiserum rabbit yang terbatas. Oleh karena kadar perunut 11-dTxB₂ konstan sedangkan kadar 11-dTxB₂ bervariasi, maka jumlah perunut 11-dTxB₂ yang mampu berikatan dengan antiserum rabbit akan berbanding terbalik dengan kadar 11-dTxB₂ dalam sumur plat. Sebelum digunakan plat harus dicuci untuk menghilangkan pereaksi yang tidak terikat, dan kemudian ditambahkan Pereaksi Ellman (mengandung substrat untuk AChE - *Acetylcholinesterase*) ke dalam sumur plat. Hasil dari reaksi enzimatik akan berwarna kuning dan memberikan absorpsi maksimum pada 412 nm. Intensitas

warna akan berbanding terbalik dengan jumlah 11-dTxB₂ bebas yang ada di dalam sumur plat selama inkubasi (Lampiran 2).⁶⁵

2.6.4. Biokimia ACETM EIA

Organ elektrik dari belut elektrik, *Electrophorus electricus*, mengandung AChE yang memiliki daur hidup katalitik yang sangat cepat sekali. Enzim stabil ini memiliki daur hidup yang sangat tinggi (64.000 s-1) dalam menghidrolisis asetiltiokolin.⁶⁵

Sebuah molekul analit berikatan secara kovalen dengan molekul AChE yang berperan sebagai perunut dalam ACETM EIA. Kuantifikasi perunut diperoleh dengan mengukur aktivitas AChE dengan pereaksi Ellman. Pereaksi ini mengandung asetiltiokolin dan 5,5'-ditio-bis-(2-asam nitrobenzoat). Hidrolisis asetiltiokolin oleh AChE menghasilkan tiokolin. Reaksi non-enzimatis antara tiokolin dengan 5,5'-ditio-bis-(2-asam nitrobenzoat) akan menghasilkan 5-tio-2-asam nitrobenzoat, yang memberikan absorpsi kuat pada 412 nm ($\epsilon = 13.600$) (Lampiran 2).⁶⁵

AChE memiliki beberapa keuntungan dibandingkan enzim lain. Enzim AChE sangat stabil dalam kondisi penelitian, memiliki jangkauan pH yang luas (pH 5-10), dan tidak dihambat oleh garam dapan yang umum atau pengawet. Oleh karena AChE stabil selama tahap pengembangan plat, maka tidak diperlukan "stop" pereaksi dan plat dapat dibaca kapanpun.⁶⁵

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu uji klinik yang menggunakan desain paralel, tidak tersamar, dengan waktu penelitian selama tujuh hari pada 2 kelompok subyek yaitu wanita pramenopause, dan wanita pascamenopause alami. Aspirin salut enterik 100 mg diminum selama 7 hari setiap pagi setelah makan. Pengambilan sampel urin 24 jam dilakukan sebelum dan sesudah sukarelawan minum aspirin 100 mg selama 7 hari. Kadar 11-dTx_B₂ diukur dengan menggunakan metode *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*.

Kemudian dibandingkan perbedaan persentase penurunan kadar 11-dTx_B₂ dalam kelompok wanita pascamenopause alami, dan dalam kelompok wanita pramenopause dengan menggunakan uji t tidak berpasangan.

3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia serta Laboratorium Makmal Terpadu. Penelitian berlangsung dari Agustus 2008 sampai November 2008.

3.3. SUBYEK PENELITIAN

3.3.1. Kriteria Seleksi

Semua subyek sehat yang terlibat harus memenuhi kriteria seleksi yang telah ditetapkan sebelumnya. Kriteria seleksi dalam penelitian ini terbagi menjadi dua yaitu kriteria inklusi dan eksklusi.

a. Kriteria inklusi:

- Wanita pramenopause atau pascamenopause yang sehat berdasarkan pemeriksaan fisik yaitu tidak terdapat kelainan pada kecepatan jantung, kecepatan pernafasan, suhu tubuh, kepala, leher, abdomen, torak, ekstrimitas.
- Usia \geq 40 tahun

- LDL < 160 mg/dL
- Tekanan darah < 140/90 mm Hg
- Setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dengan menandatangani formular *informed consent*.

b. Kriteria eksklusi:⁷³

- Meminum aspirin dalam 2 minggu terakhir sebelum penelitian.
- Meminum obat antiinflamasi nonsteroid dalam 2 minggu terakhir sebelum penelitian.
- Riwayat gangguan perdarahan, perdarahan gastrointestinal, *stroke* hemoragik.
- Riwayat alergi terhadap aspirin.
- Minum kontrasepsi hormonal atau hormon estrogen/ campuran estrogen - progesteron dalam 2 minggu terakhir pada wanita pramenopause.
- Menggunakan kontrasepsi hormonal bentuk depo pada wanita pramenopause.
- Menggunakan *Hormone replacement therapy* pada wanita pascamenopause
- Terlibat dalam uji klinik lain selama 3 bulan terakhir.
- Riwayat ketergantungan obat atau alkohol, merokok.
- Diabetes mellitus tipe I atau II
- Trombositopenia (hitung trombosit < 150000/ μ L)
- Anemia (wanita dewasa, Hb < 10.0 g/dL)
- Gagal ginjal atau hati (kadar kreatinin serum >1,4 mg/dL dan/atau transaminase serum > 1,5x ULN)

3.3.2. Besar Sampel

Subyek yang direkrut dalam penelitian ini adalah wanita pramenopause, dan wanita pascamenopause alami. Oleh karena belum diketahui besarnya penurunan 11-dTxB₂ yang mungkin timbul pada pemberian aspirin, maka sebagai studi eksploratif, besar sampel yang diambil untuk tiap kelompok adalah 15 orang.

3.4. VARIABEL YANG DIUKUR

3.4.1. Kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin

Kadar 11-dTxB₂ diukur dalam urin yang dikumpulkan selama 24 jam.⁷³ Pengambilan sampel urin dilakukan sebelum dan sesudah sukarelawan meminum aspirin 100 mg selama 7 hari.

3.5. ALAT DAN BAHAN PENELITIAN

3.5.1. Urin

Urin yang digunakan dalam penelitian ini adalah urin yang dikumpulkan selama 24 jam tanpa pengawet dan disimpan dalam wadah pendingin yang telah diberikan pada subyek penelitian.⁷¹ Setelah dicampur dan diukur volumenya, diambil 5 mL urin untuk disimpan pada suhu -80°C hingga analisis dilakukan.

3.5.2. Alat

- *Plate reader* dengan panjang gelombang 205 nm
- Mikropipet dan tips
- *SPE Cartridge* (Bond Elut C18)
- *11-dehydro Thromboxane B₂* EIA Kit Catalog No. 519501 (Strip Plate)
- *Orbital Shaker*
- Alat-alat gelas
- Alat Sentrifus
- Freezer -80°C, -20°C
- Wadah plastik

3.5.3. Bahan

- Aspirin salut enterik (100 mg)
- Air *ultrapure*
- Metanol
- Metanol mengandung 2% asam format
- 11-dehidro TXB₂ tidak dilabel
- Ammonium bikarbonat 63mM pH 8,6
- Ammonium bikarbonat 0.63mM pH 8,6

- Nitrogen cair

3.6. CARA KERJA

3.6.1. Perlakuan Terhadap Subyek

Penelitian ini merupakan suatu uji klinik paralel yang membandingkan hambatan pembentukan 11-dTxB₂ dalam urin pada wanita pramenopause dan wanita pascamenopause alami. Pada wanita pramenopause dan wanita pascamenopause yang alami diberikan aspirin 100 mg selama 7 hari, dan diukur kadar 11-dTxB₂. Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian FKUI (Lampiran 1). Sebelum uji klinik dilangsungkan, penjelasan menyeluruh mengenai prosedur penelitian diberikan pada semua calon subyek penelitian secara lisan maupun tertulis dalam informasi untuk subyek penelitian. Semua calon subyek memberikan *informed consent* sebelum skrining dimulai.

Pemeriksaan skrining yang dilakukan meliputi pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan fisik meliputi anamnesis oleh seorang dokter (Lampiran 2). Pemeriksaan laboratorium terhadap sampel darah dan urin sukarelawan dilakukan di laboratorium Prodia. Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan hematologi rutin (hemoglobin, dan trombosit), uji fungsi hati (SGOT dan SGPT) dan ginjal (serum kreatinin dan ureum), pemeriksaan kolesterol lengkap (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserida).

Subyek tidak diperbolehkan untuk minum obat-obat yang termasuk dalam kriteria eksklusi dan merokok sebelum dan selama penelitian berlangsung. Pengukuran kadar 11-dTxB₂ dilakukan sebelum dan sesudah subyek pada kedua kelompok minum tablet 100 mg aspirin selama 1 minggu.

Pada kedua kelompok wanita pramenopause dan pascamenopause yang telah lolos skrining, akan dihubungi melalui telepon dan diminta untuk mengumpulkan urin selama 24 jam (*Baseline*) dalam wadah dan pendingin yang telah diberikan kepada subyek. Urin diminta untuk diserahkan ke Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI pada keesokan harinya. Pada hari penyerahan urin, sebelum pulang setiap subyek diberikan aspirin 100 mg untuk diminum setiap hari satu tablet sesudah makan pagi (pk. 07.00) selama 7 hari. Pada hari ke-7 setelah meminum aspirin di pagi hari, subyek diminta untuk mengumpulkan

urin selama 24 jam dalam wadah dan pendingin yang telah diberikan dan diminta untuk menyerahkan urin tersebut ke tempat penelitian pada keesokan harinya.⁷³

Selama penelitian berlangsung, kejadian yang tidak diinginkan ditangani oleh dokter penanggungjawab. Gejala subyektif dilaporkan oleh subyek penelitian sedangkan gejala obyektif dinilai oleh dokter yang bertugas dan peneliti serta dicatat pada Formulir *Adverse Event* dalam *Case Report Form* (Lampiran 2).

3.6.2. Perlakuan Sampel Urin

Oleh karena terdapat metabolit eikosanoid pada urin yang dapat menyebabkan reaksi silang selama pengujian, maka dilakukan purifikasi pada sampel urin. Sampel urin sebanyak 5 mL diambil dari volume total urin dan diinkubasi dalam es, dan dilakukan sentrifugasi untuk menghilangkan partikulat pada sampel, dalam rangka pemurnian. Apabila pemeriksaan tidak langsung dilakukan, maka sampel harus disimpan dalam -80°C .

3.6.3. Purifikasi

Tiga mL sampel dimasukkan ke dalam dua tabung reaksi dan dilabel 'sampel #' pada tabung reaksi pertama, serta label 'sampel # + spike' pada tabung reaksi kedua. *Cold spike* 11-dTXB₂, berupa standar 11-dTXB₂ yang tidak dilabel, ditambahkan ke dalam tabung 'sampel + spike'.

Sampel diencerkan dengan sejumlah volume Dapar A sama banyak, dan diinkubasi pada temperatur ruang selama 3 jam. *SPE cartridge* dipersiapkan dengan 3 mL metanol yang diikuti dengan 3 mL air *ultrapure*. Sampel kemudian dimasukkan ke dalam *SPE cartridge*.

Kolom dibilas dengan 3 mL Dapar B, diikuti dengan 3 mL air *ultrapure* dan pada akhirnya 6 mL metanol. *Cartridge* dibiarkan mengering. Hasil bilasan dibuang.

11-dTXB₂ dielusi dari kolom dengan 2 mL metanol yang mengandung 2% asam format yang dibuat segar. Eluat kemudian dievaporasi hingga kering untuk menghilangkan metanol/asam format dengan menggunakan nitrogen. Eluat kering diresuspensi dengan 500 μL Dapar EIA 11-dTXB₂, kemudian divorteks. Adanya presipitat yang tidak terlarut dalam sampel setelah penambahan Dapar EIA 11-

dTXB₂ merupakan hal yang umum terjadi dan tidak akan mempengaruhi pengukuran. Sampel telah siap digunakan dalam EIA.

3.6.4. Persiapan Pereaksi Spesifik

3.6.4.1. Standar EIA 11-dehidro-tromboksan B₂

100 µL standar EIA 11-dTXB₂ dipindahkan ke dalam tabung reaksi bersih dengan menggunakan tip pipet yang telah diseimbangkan, dan diencerkan dengan 900 µL air *ultrapure*. Kadar larutan ini (larutan induk) menjadi 10 ng/mL.

Delapan tabung reaksi yang bersih diberikan label #1 hingga #8. Sembilan ratus µL dapar EIA 11-dTXB₂ dimasukkan ke dalam tabung reaksi #1 dan 500 µL dapar EIA 11-dTXB dimasukkan ke dalam tabung reaksi #2-8. Larutan induk (10 ng/mL) sebanyak 100 µL dimasukkan ke dalam tabung #1 dan dicampur hingga homogen. Dilusi serial dilakukan dengan memindahkan 500 µL dari tabung #1 ke dalam tabung #2, dan dicampur hingga homogen. Kemudian, 500 µL dipindahkan dari tabung #2 ke dalam tabung #3, dan dihomogenkan. Demikian seterusnya proses ini berlangsung dari tabung #4-8. Standar yang telah diencerkan disimpan dalam suhu 4°C tidak lebih dari 24 jam.

3.6.4.2. Perunut 11-dehidro-tromboksan B₂ AChE

Seratus dtn (*determined*) perunut 11-dTXB₂ AChE dilarutkan dengan 6 mL dapar EIA. Larutan ini disimpan pada suhu 4°C dan stabil selama 4 minggu.

3.6.4.3. Antiserum EIA 11- dehidro-tromboksan B₂

Seratus dtn antiserum EIA 11-dTXB₂ dilarutkan dengan 6 mL dapar EIA. Larutan ini disimpan pada suhu 4°C dan stabil selama 4 minggu.

3.6.5. Persiapan Pereaksi Tambahan

3.6.5.1. Dapar EIA 11-dehidro-tromboksan B₂

Larutan dapar EIA 11-dTXB₂ sebanyak 100 µL dimasukkan ke dalam sumur *Non-Specific Binding* (NSB). Ke dalam sumur *Maximum Binding* (B₀) dimasukkan larutan dapar EIA 11-dehidro-tromboksan B₂ sebanyak 50 µL.

3.6.5.2. Standar EIA 11-dehidro-tromboksan B₂

Setelah dilakukan dilusi standar, maka 50 µL dari tabung #8 dimasukkan ke dua sumur standar (Std) dengan kadar terendah (S8); 50 µL dari tabung #7 dimasukkan ke dua sumur standar berikutnya (S7). Hal ini terus dilakukan hingga seluruh kadar standar dimasukkan ke dalam sumur standar yang telah ditentukan. Tip pipet yang sama harus digunakan selama memindahkan standar ke dalam sumur. Sebelum pemipetan setiap standar dilakukan, tip pipet harus diseimbangkan dalam larutan standar.

3.6.5.3. Sampel

Ke dalam setiap sumur dimasukkan 50 µL sampel. Setiap sampel harus diukur pada minimum 2 kali pengenceran. Setiap pengenceran harus dibuat duplo.

3.6.5.4. Perunut 11-dehidro-tromboksan B₂ AChE

Ke dalam setiap sumur kecuali sumur *Total Activity* (TA) dan *Blank* (Blk) dimasukkan 50 µL perunut 11-dTxB₂ AChE.

3.6.5.5. Antiserum 11-dehidro-tromboksan B₂ AChE

Ke dalam setiap sumur kecuali sumur *Total Activity* (TA), *Non-Specific Binding* (NSB), dan *Blank* (Blk) dimasukkan 50 µL perunut 11-dTxB₂ AChE.

Tabel 8. Ringkasan pemipetan

Sumur	Dapar EIA	Standar/Sampel	Perunut	Antibodi
Blk	-	-	-	-
TA	-	-	5 µL	-
NSB	100 µL	-	50 µL	-
B ₀	50 µL	-	50 µL	50 µL
Std/Sampel	-	50 µL	50 µL	50 µL

3.6.6. Persiapan Plat

3.6.6.1. Inkubasi Plat

Plat diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar dalam pengocok orbital.

3.6.6.2. Pengembangan Plat

Apabila plat telah siap, maka vial Pereaksi Ellman 100 dtn dilarutkan dalam 20 mL air *ultrapure*. Pereaksi Ellman yang telah dilarutkan tidak stabil, sehingga harus dilindungi dari cahaya selama tidak digunakan. Vial tambahan telah disediakan jika plat perlu dimodifikasi atau uji lebih dari satu dilakukan pemeriksaan pada hari yang berbeda. Sumur dikosongkan dan dibilas lima kali dengan dapar pencuci. Pada setiap sumur ditambahkan 200 μ L Pereaksi Ellman dan 5 μ L perunut Total Aktivitas sumur. Plat ditutup dengan film plastik. Hasil yang optimum diperoleh dengan menggunakan pengocok orbital yang dilengkapi dengan penutup yang besar dan rata agar reaksi bisa dilakukan di tempat gelap. Uji ini (contohnya sumur $B_0 \geq 0.3$ A.U. (dikurangi dengan blanko)) berlangsung dalam 90 – 120 menit.

3.6.6.3. Pembacaan Plat

Bagian bawah plat dibersihkan dengan tissue bersih untuk membersihkan kotoran, sidik jari, dll. Penutup plat dibuka dengan hati-hati agar tidak terpercik Pereaksi Ellman. Plat diukur pada panjang gelombang antara 405 dan 420 nm (pada umumnya 412 nm). Plat perlu diperiksa secara periodik hingga sumur B_0 mencapai minimum 0,3 A.U. (dikurangi dengan blanko). Jika absorpsi sumur melebihi 1,5, maka plat dibilas dan ditambahkan Pereaksi Ellman, dan kemudian dibiarkan terjadi reaksi.

3.7. ANALISIS DATA

3.7.1. Persiapan Data

- Rata-rata absorpsi sumur NSB
- Rata-rata absorpsi sumur B_0
- Rata-rata B_0 dikurangi dengan NSB. Hasil ini disebut B_0 terkoreksi.

- Perhitungan %B/B₀ (% Sampel atau Ikatan Standar/Ikatan maksimum) untuk sumur yang ada, dilakukan dengan mengurangi rata-rata absorpsi S1 dengan absorpsi NSB dan dibagi dengan B₀ yang dikoreksi, kemudian dikali 100. Perhitungan ini diulang untuk sumur S2-S8 dan seluruh sumur sampel.

3.7.2. Pembuatan Kurva Standar

Data dapat dilinearisasikan dengan menggunakan transformasi logit. Persamaan dari konversi ini adalah

$$\text{Logit } (B/B_0) = \ln [B/B_0 / (1-B/B_0)]$$

Memplot data sebagai logit (B/B₀) terhadap kadar log dan memasukkan data untuk regresi linier.

3.7.3. Penentuan Kadar Sampel

Nilai %B/B₀ untuk setiap sampelnya dihitung. Kadar tiap sampel ditentukan melalui nilai %B/B₀ pada kurva standar dan membaca nilai pada sumbu X. Sampel dengan nilai %B/B₀ lebih besar dari 80% atau kurang dari 20% harus diukur ulang.

3.7.4. Recovery

Kadar yang sebenarnya dari sampel dan faktor *recovery* dapat ditentukan dengan metode:

V = kadar sampel yang tidak di-*spike* ditentukan dengan EIA (pg/mL)

S = kadar *spike* (pg/mL)

Y = kadar sampel yang di-*spike* ditentukan dengan EIA (pg/mL)

$$\text{Faktor Recovery Purifikasi} = \left(\frac{Y - V}{S} \right)$$

11-dehidro TxB₂ (pg) dalam sampel yang telah dipurifikasi

$$= \left(\frac{V}{\text{Faktor Recovery}} \right) \times \text{volume sampel yang dilarutkan}$$

11-dehidro TxB₂ (pg) dalam sampel yang telah dipurifikasi

$$= \frac{\text{11-dchidro TxB}_2 \text{ (pg) dalam sampel yang telah dipurifikasi}}{\text{Volume sampel yang digunakan untuk purifikasi (ml)}}$$

3.7.5. Analisis Statistik

Kadar rata-rata 11-dehidro TxB₂ dalam urin sebelum dan sesudah diberikan aspirin pada masing-masing kelompok wanita pascamenopause alami dan wanita pramenopause dibandingkan dengan uji t berpasangan kalau distribusi data masing-masing kelompok normal atau dengan uji Wilcoxon berpasangan kalau distribusi data masing-masing kelompok ada yang tidak normal. Kemudian selisih kadar 11-dehidro TxB₂ dalam urin sebelum dan sesudah aspirin antara kedua kelompok dibandingkan dengan uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney, tergantung distribusi datanya. Nilai yang bermakna statistik adalah $p < 0,05$.

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1. KARAKTER AWAL SUBYEK

Proses perekrutan calon subyek sehat penelitian berhasil mendapatkan 30 subyek wanita sehat, 15 wanita pascamenopause dan 15 wanita pramenopause. Karakter awal dari ke 30 subyek tersebut yang terlibat dalam penelitian dapat dilihat pada Tabel 9. Data lengkap karakter awal subyek penelitian dapat dilihat pada Lampiran 3.

Tabel 9. Karakter awal subyek penelitian

Karakteristik	Pascamenopause (n=15)	Pramenopause (n=15)	Total (n=30)
Usia			
Rerata ± SD (thn)	54 ± 6	44 ± 10	49 ± 12
Tekanan Darah Sistolik (n)			
<120 mmHg	4	8	12
120-129 mmHg	3	3	6
130-139 mmHg	8	4	12
Kolesterol LDL (n)			
<100 mg/dL	2	1	3
100-129 mg/dL	7	7	14
130-159 mg/dL	6	7	13

4.2. HASIL PEMERIKSAAN PENYARING

Semua subyek yang diikutsertakan dalam penelitian telah lulus dalam pemeriksaan penyaring. Hasil pemeriksaan penyaring terhadap semua subyek, ada dalam batas normal dan data tersebut dapat dilihat di Tabel 10. Data lengkap hasil pemeriksaan penyaring dapat dilihat pada Lampiran 3. Kelompok pascamenopause dan pramenopause memiliki karakter awal yang seimbang (Tabel 9, 10).

Tabel 10. Hasil pemeriksaan penyaring hematologi rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, dan kolesterol lengkap

Parameter	Rerata (SD)	
	Pascamenopause	Pramenopause
Hematologi Rutin		
Kadar Hb (g/dL)	12,69 (0,76)	12,75 (1,08)
Hitung Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	309,20 (59,04)	339,53 (53,24)
Fungsi Hati		
SGOT U/L	24,00 (5,50)	22,33 (4,10)
SGPT U/L	21,27 (6,37)	18,60 (8,95)
Fungsi Ginjal		
Kadar Ureum (mg/dL)	21,93 (6,41)	19,67 (5,54)
Kadar Kreatinin (mg/dL)	0,72 (0,13)	0,67 (0,08)

4.3. PENETAPAN KADAR 11-DEHIDRO-TROMBOKSAN B₂

4.3.1. Kurva Kalibrasi

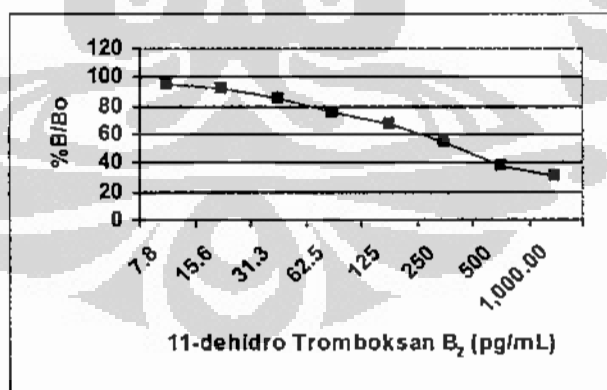
Kurva kalibrasi dibuat dengan mengurangi seluruh absorpsi standar, dan ikatan maksimum dengan NSB (*Non specific Binding*). NSB adalah absorpsi yang terjadi akibat ikatan non-immunologi antara perunut dengan sumur. B₀ adalah absorpsi yang terjadi yang menggambarkan jumlah maksimum perunut yang dapat diikat oleh antiserum tanpa keberadaan analit. Aktivitas total adalah absorpsi yang terjadi akibat aktivitas enzimatis total dari perunut yang berikatan dengan AChE.

Absorpsi kadar standar yang diketahui (B) dibandingkan dengan ikatan maksimum (B₀) menghasilkan %B/B₀. Oleh karena nilai data absorpsi larutan standar *skewed*, maka dilakukan transformasi data menjadi logit %(B/B₀) dan log kadar 11-dTxB₂. Data serapan standar 11-dehidro-tromboksen B₂, NSB, B₀, dan TA dapat dilihat di tabel di bawah ini.

Tabel 11. Data serapan standar 11-dehidro-tromboksen B₂ terhadap kadar

	Data awal	Rata-rata	Terkoreksi
Aktivitas Total (TA)	= 1,564		
NSB (<i>Non specific Binding</i>)	= 0,180	0,174	0,177
B ₀ (Ikatan Maksimum)	= 0,947	0,943	0,945

Kadar Standar (pg/mL)	Rerata Absorbans	Absorbans Terkoreksi (-NSB)	%B/B ₀
1000	0,410	0,233	30,3
500	0,470	0,293	38,2
250	0,591	0,414	53,8
125	0,690	0,513	66,8
62,5	0,761	0,584	76,0
31,3	0,835	0,658	85,6
15,6	0,880	0,703	91,5
7,8	0,909	0,732	95,3

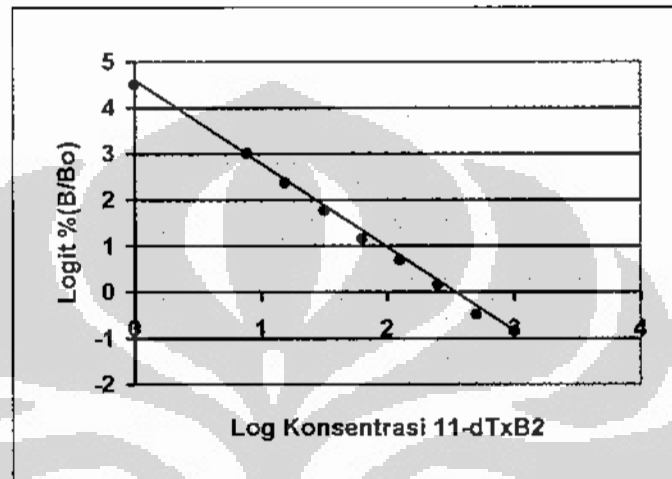


Gambar 11. Kurva yang menggambarkan %B/B₀ terhadap kadar standar 11-dTxB₂

Dari larutan standar diperoleh perbandingan nilai absorpsi standar dengan absorpsi maksimum. Dari nilai tersebut dibuat kurva kalibrasi dengan nilai log kadar standar pada sumbu X dan logit perbandingan nilai absorpsi standar dengan

absorpsi maksimum pada sumbu Y. Dari nilai tersebut diperoleh persamaan garis regresi linier dengan nilai $r = 0,998$, nilai $b = -1,84$, nilai $a = 4,5$

$$y = -1,84x + 4,5$$



Gambar 12. Kurva kalibrasi kadar standar 11-dehidro-tromboksan B₂

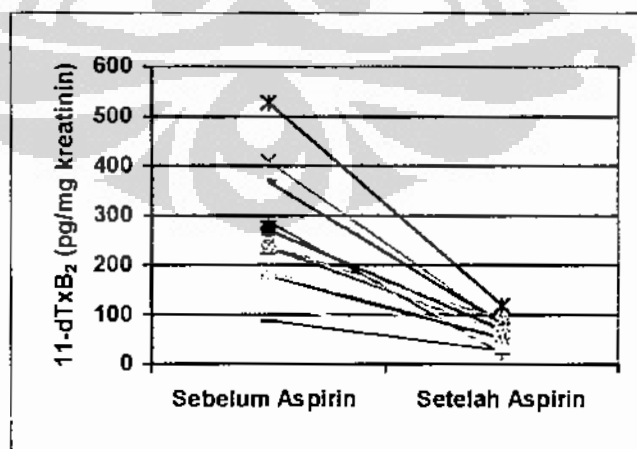
4.3.2. Kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg

Kadar 11-dTxB₂ dalam urin diukur sebelum dan sesudah subyek meminum aspirin 100 mg selama 7 hari. Kadar tiap sampel ditentukan dengan memplot melalui nilai %B/B₀ pada kurva standar dan membaca nilai pada sumbu X.

Nilai awal 11-dTxB₂ dalam urin wanita pascamenopause sebelum diberikan aspirin 100 mg adalah 249,66 pg/mg kreatinin. Setelah 7 hari pemberian aspirin 100 mg kadar 11-dTxB₂ dalam urin menurun sebesar 73,32% menjadi 62,62 pg/mg kreatinin (Tabel 12).

Tabel 12. Kadar 11-dTxB₂ dalam urin wanita pascamenopause sebelum dan sesudah pemberian aspirin 100 mg

Inisial Subyek	Kadar 11-dTxB ₂ dalam Urin Wanita Pascamenopause		
	Sebelum (pg/mg kreatinin)	Sesudah (pg/mg kreatinin)	Penurunan (%)
ANS	176,13	53,14	69,8
CVT	235,65	65,67	72,1
DSM	186,15	65,82	64,6
ELS	408,14	80,53	80,3
HVT	527,46	118,11	77,6
IGT	270,32	70,32	74,0
JNT	287,41	21,11	92,7
LNN	367,95	81,99	77,7
NNN	87,52	26,73	69,5
RDH	173,97	40,22	76,9
RDS	241,45	64,67	73,2
RNK	118,32	39,72	66,4
SHN	241,45	65,16	73,0
VJS	185,08	55,27	70,1
WNP	237,91	90,89	61,8
Rata-rata	249,66	62,62	73,32

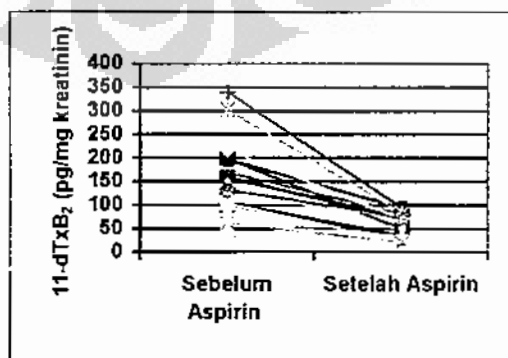


Gambar 13. Kadar 11-dTxB₂ dalam urin wanita pascamenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg

Nilai awal 11-dTxB₂ dalam urin wanita pramenopause sebelum diberikan aspirin 100 mg adalah 161,10 pg/mg kreatinin. Setelah 7 hari pemberian aspirin 100 mg kadar 11-dTxB₂ dalam urin menurun sebesar 61,90% menjadi 58,32 pg/mg kreatinin.

Tabel 13. Kadar 11-dTxB₂ dalam urin wanita pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg

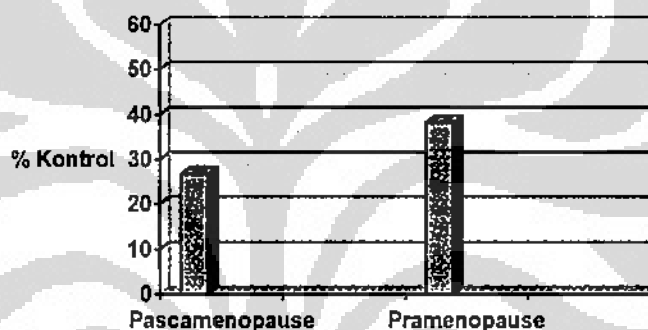
Inisial Subyek	Kadar 11-dTxB ₂ dalam Urin Wanita Premenopause		
	Sebelum (pg/mg kreatinin)	Sesudah (pg/mg kreatinin)	Penurunan (%)
ASS	158,13	72,24	54,3
BAT	198,89	49,02	75,3
DNS	143,29	47,13	67,1
DRS	99,28	31,83	67,9
ELI	105,91	34,17	67,7
EVL	196,45	93,34	52,5
FSJ	339,62	93,66	72,4
MRN	131,38	74,12	43,6
MYN	168,31	81,29	51,7
NMP	217,44	70,21	67,7
NNS	104,21	19,21	81,6
RTN	58,15	33,6	42,2
TRK	61,46	20,58	66,5
WWI	303,26	82,91	72,7
ZKH	130,66	71,57	45,2
Rata-rata	161,10	58,32	61,90



Gambar 14. Kadar 11-dTxB₂ dalam urin wanita pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg

Tabel 14. ringkasan kadar 11-dehidro-tromboksen b₂ dalam urin wanita pascamenopause dan pramenopause sebelum dan setelah pemberian aspirin 100 mg

	Kadar 11-dTxB ₂ dalam Urin Wanita Pascamenopause			Kadar 11-dTxB ₂ dalam Urin Wanita Premenopause		
	Sebelum Aspirin (pg/mg kreatinin)	Sesudah Aspirin (pg/mg kreatinin)	Penurunan (%)	Sebelum Aspirin (pg/mg kreatinin)	Sesudah Aspirin (pg/mg kreatinin)	Penurunan (%)
Rerata Kadar 11-dTxB ₂	249,66	62,62	73,32	161,10	58,32	61,90
SD	113,85	25,13	7,40	80,51	25,95	12,53



Gambar 15. Grafik persentase penurunan kadar 11-dtxb₂ setelah minum aspirin 100 mg terhadap kontrol

Nilai awal 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause adalah 249,66 pg/mg kreatinin. Nilai awal 11-dTxB₂ pada wanita pramenopause adalah 161,09 pg/mg kreatinin. Nilai awal 11-dTxB₂ wanita pascamenopause lebih tinggi 54,9% dibandingkan nilai awal 11-dTxB₂ wanita pramenopause.

Kelompok wanita pascamenopause mengalami penurunan 11-dTxB₂ setelah pemberian aspirin sebesar 73,32%, dibandingkan dengan kelompok wanita pramenopause yang setelah pemberian aspirin mengalami penurunan 11-dTxB₂ sebesar 61,90%. Setelah pemberian aspirin 100 mg selama 7 hari maka nilai akhir 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause adalah 62,62 pg/mg kreatinin dan pada wanita pramenopause adalah 58,32 pg/mg kreatinin.

4.4. ANALISIS STATISTIK

Oleh karena data yang dihasilkan dari penelitian ini tidak terdistribusi dengan normal, maka dilakukan transformasi data dengan logaritma. Hasil uji Kolmogorov-Smirnov terhadap data transformasi dari setiap kelompok (Kadar 11-dTxB₂ dalam urin wanita pascamenopause dan wanita pramenopause sebelum dan sesudah aspirin) menunjukkan data terdistribusi dengan normal.

Perbandingan intrakelompok baik pada kelompok wanita pramenopause sebelum dan sesudah, maupun kelompok wanita pascamenopause sebelum dan sesudah dilakukan dengan menggunakan uji t berpasangan. Terdapat perbedaan bermakna kadar 11-dTxB₂ sebelum dan sesudah pemberian aspirin baik pada kelompok wanita pascamenopause ($p < 0,001$; 95% *confidence interval* = 0,473 hingga 0,684) maupun pada kelompok wanita pramenopause ($p < 0,001$; 95% *confidence interval* = 0,308 hingga 0,509).

Perbandingan nilai kadar awal 11-dTxB₂ dan kadar akhir pascamenopause dibandingkan dengan pramenopause dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan. Kadar awal 11-dTxB₂ wanita pascamenopause lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kadar awal 11-dTxB₂ wanita pramenopause ($p = 0,015$, 95% *confidence interval* = 0,199 hingga 0,766). Kadar akhir 11-dTxB₂ wanita pascamenopause tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kadar akhir 11-dTxB₂ wanita pramenopause ($p = 0,724$, 95% *confidence interval* = -0,139 hingga 0,198).

Oleh karena data persentase penurunan kadar 11-dTxB₂ tidak terdistribusi dengan normal, maka perbedaan persentase penurunan kadar 11-dTxB₂ diukur dengan menggunakan uji Mann-Whitney. Persentase penurunan kadar 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause lebih besar secara bermakna dibandingkan wanita pramenopause ($p = 0,021$).

BAB V

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk memberikan dasar pemikiran dan bahan pertimbangan dalam pemberian aspirin dosis rendah pada subyek dengan risiko rendah. Uji klinik ini menggunakan desain paralel, terbuka dengan pembanding yang membandingkan kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin wanita pascamenopause dengan wanita pramenopause sebelum dan setelah minum aspirin 100 mg. Enam penelitian aspirin sebagai pencegahan primer (*Women's Health Study, Physicians' Health Study, Primary Prevention Project, Hypertension Optimal Treatment Study, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial, Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*) memberikan perbandingan keuntungan dan kerugian pemberian aspirin dosis rendah pada subyek dengan risiko rendah yang masih belum jelas.⁶¹

5.1. KADAR AWAL 11-dTXB₂

Dari penelitian ini diperoleh nilai awal (*baseline*) 11-dTXB₂ pada urin pascamenopause yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pramenopause. Hal ini sejalan dengan penelitian Jendryczko.²³ Jenis kelamin wanita dibandingkan dengan pria (OR= 1,48, dengan 95% *Confidence interval* yaitu 1,29 hingga 1,71), dan semakin meningkatnya usia (OR= 1,19, dengan 95% *Confidence interval* yaitu 1,11 hingga 1,27) merupakan faktor-faktor independen yang berperan pada peningkatan kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin selain faktor independen lainnya seperti riwayat penyakit arteri perifer, merokok.⁶⁹ Hal ini menjelaskan perbedaan reaktivitas *baseline* platelet yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria.⁷⁴

Penurunan kadar estrogen pada wanita pascamenopause menyebabkan peningkatan penanda inflamasi seperti Lipoprotein a, IL-1, TNF α , IL-6, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), aktivator plasminogen jaringan, serta *C-reactive protein*, dimana CRP berhubungan erat dengan tingkat keparahan aterosklerosis.⁷⁵⁻⁷⁷ Lipoprotein a, memiliki aktivitas protrombotik dan proaterogenik, dan peningkatan Lipoprotein a dihubungkan dengan peningkatan

risiko jantung koroner pada wanita.⁷⁶ Kadar 11-dTxB₂ meningkat pada subyek dengan kadar hemoglobin glikat (HbA1c), dan *C-Reactive Protein* sensitivitas tinggi (hs-CRP) yang meningkat.⁷⁸ Peningkatan penanda inflamasi pada wanita pascamenopause, menunjukkan bahwa Tromboksan B₂ dapat dibentuk melalui jalur COX-2.⁶⁷

Peningkatan 11-dTxB₂ yang bermakna pada wanita pascamenopause dibandingkan wanita pramenopause penting untuk diperhatikan, oleh karena 11-dTxB₂ merupakan *surrogate marker* terhadap risiko infark miokard atau kematian akibat kardiovaskular. Definisi dari kematian akibat kardiovaskular yang dimaksud di atas adalah kematian yang mendadak, diduga karena penyakit jantung iskemik dan terjadi dalam waktu 24 jam setelah terjadi gejala tanpa adanya bukti klinik atau pascakematian oleh penyebab lain; kematian akibat infark miokard atau stroke, gagal jantung, aritmia, emboli paru atau aneurisme aorta abdomen yang pecah.⁶⁷

5.2. PENURUNAN KADAR 11-dTXB₂ DALAM URIN

Pada penelitian ini, pemberian aspirin 100 mg selama 7 hari menyebabkan penurunan 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause sebesar 73,3% sedangkan pada wanita pramenopause sebesar 61,9%. Persentase penurunan 11-dTxB₂ sejalan dengan penelitian Capone et al. yang menyatakan penurunan 11- dTxB₂ sebesar ±70% pada pemberian aspirin 100 mg pada 9 subyek sehat (8 pria 1 wanita usia 23-58 tahun).⁷³ Penurunan 11-dTxB₂ dapat dikaitkan dengan penelitian Women's Health Study yang menyatakan penurunan insiden stroke sebesar 17% (95% CI, 1 hingga 31%; P=0,04), namun tidak memberikan penurunan yang bermakna pada risiko infark miokard (risiko relatif: 1.02; 95% CI, 0,84 hingga 1,25).⁷

5.2.1. Hambatan yang Tidak Lengkap

Terdapat hambatan yang tidak lengkap terhadap Tromboksan B₂ yang terefleksi pada metabolitnya yaitu 11-dTxB₂ setelah pemberian aspirin 100 mg sebesar 73,3% pada wanita pascamenopause dan 61,9% pada wanita pramenopause. Hal ini dapat disebabkan oleh *pertama*, terdapat hubungan yang

non-linier antara hambatan pada kapasitas produksi tromboksan *ex vivo*, dan biosintesis tromboksan endogen *in vivo*.⁷⁹ Pada beberapa penyakit yang mengaktivasi platelet (seperti infark miokard, angina pectoris tidak stabil, sindrom koroner akut), kapasitas platelet dalam menghasilkan tromboksan tidak berubah, namun biosintesis tromboksan *in vivo* meningkat pada sel-sel berinti seperti monosit dan sel endotel pembuluh darah.⁸⁰

Adanya produksi Tromboksan A₂ oleh sel-sel yang berinti seperti monosit dan sel endotel pembuluh darah melalui jalur COX-2. Aspirin dosis rendah memblokir COX-1 dalam platelet, namun sel-sel berinti tersebut dapat juga menghasilkan COX-1. Jadi sel-sel berinti tetap dapat menyediakan sumber prostaglandin H₂ meskipun dalam pengaruh pengobatan aspirin dosis rendah. Sel-sel berinti juga dapat membentuk prostaglandin H₂ melalui COX-2. Walaupun aspirin memblokir COX-1 sebesar 95% namun blokir terhadap COX-2 membutuhkan dosis aspirin yang jauh lebih besar atau pengobatan dengan AINS (antiinflamasi nonsteroid) yang memblokir COX-2. Namun bukan berarti pemberian aspirin dosis tinggi untuk menurunkan kadar tromboksan dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular. Hambatan COX-2 dapat juga menurunkan fungsi sintesis prostasiklin oleh sel endotel dan memberikan efek samping pada tekanan darah dan fungsi ginjal. Jadi walaupun kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ bisa dihambat lebih jauh oleh aspirin dengan dosis lebih besar namun keuntungan dalam menurunkan kejadian kardiovaskular iskemik, dihilangkan oleh adanya pendarahan, dan tidak terdapat bukti bahwa aspirin dosis besar lebih efektif dibandingkan aspirin dosis rendah.⁶⁷

Jadi aspirin dapat menghambat Tromboksan B₂ dalam serum sebesar $94 \pm 1\%$, namun hanya menghambat 2,3-dinor Tromboksan B₂ sebesar $28 \pm 8\%$ (suatu metabolit endogen tromboksan B₂ yang dihasilkan bersama-sama dan sama besarnya dengan 11-dehidro-tromboksan B₂).^{79,81}

Kedua, terdapat polimorfisme pada alel G -A842G enzim siklooksigenase 1 dan polimorfisme C13254T pada reseptor glikoprotein platelet VI (GPVI) yang menurunkan respons subyek terhadap aspirin. Glikoprotein (GP) VI merupakan protein membran platelet, yang berperan sebagai reseptor kolagen dan berperan penting dalam pembentukan agregasi platelet pada permukaan kolagen.⁸²

Ketiga, terdapat perbedaan sensitivitas jaringan yang menghasilkan tromboksan sintase terhadap inhibitor yang selektif, seperti dazoksiben, suatu inhibitor tromboksan sintase, yang menghambat dengan kadar lebih tinggi untuk 50% hambatan pada tromboksan sintase glomerular dibandingkan pada enzim dalam platelet. Dalam kondisi fisiologis, kadar 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin terutama merefleksikan produksi tromboksan sintase oleh ginjal, namun dengan aktivasi platelet *in vivo* dengan peningkatan pembentukan tromboksan oleh platelet, 11-dehidro-tromboksan B₂ dalam urin didominasi terutama berasal dari platelet.⁸³

5.2.2. Faktor yang Mempengaruhi Penurunan 11-dTxB₂ pada Wanita Pascamenopause dan Premenopause

Dari penelitian ini diketahui bahwa hasil akhir produksi 11-dTxB₂ pada wanita pascamenopause tidak berbeda bermakna dengan wanita premenopause. Faktor yang membedakan kedua kelompok ini adalah keberadaan estrogen. Keberadaan estrogen berperan penting dalam efektivitas kerja aspirin, bahkan pada penelitian yang menilai resistensi aspirin, jenis kelamin wanita telah menjadi salah satu faktor kuat yang menjadi penyebab resistensi aspirin ($p < 0,001$).⁸⁴ Terdapat perbedaan yang bermakna dalam interaksi platelet dengan subendotel pada pria dan wanita. Pada pria, pemberian aspirin menginduksi penurunan yang bermakna persentase thrombus platelet, sedangkan pada wanita, nilai persentase thrombus platelet setelah pemberian aspirin tidak menyebabkan penurunan persentase thrombus (tidak berbeda dengan kontrol). Jadi pada wanita aktivitas aspirin kurang efektif dalam mempengaruhi interaksi platelet dan subendotel.⁸⁵

Penelitian Chiang dkk yang merupakan uji klinik acak, tersamar dengan pembandingan plasebo yang meneliti peningkatan kadar *aspirin triggered 15-epi-lipoxin A₄* (ATL) pada 128 subyek sehat berusia ≥ 40 tahun, yang diberikan aspirin 81, 325, atau 650 mg sekali sehari selama 8 minggu. Di dalam pembuluh darah aspirin mengasetilasi COX-2, sedangkan di platelet aspirin mengasetilasi COX-1 maka tersedia asam arakidonat yang cukup banyak untuk diubah oleh 12-lipoksigenase menjadi ATL. ATL diproduksi dan dikeluarkan melalui komunikasi

transelular sel-sel penghasil COX-2 seperti leukosit, dan sel endotel (Gambar 16).⁸⁶

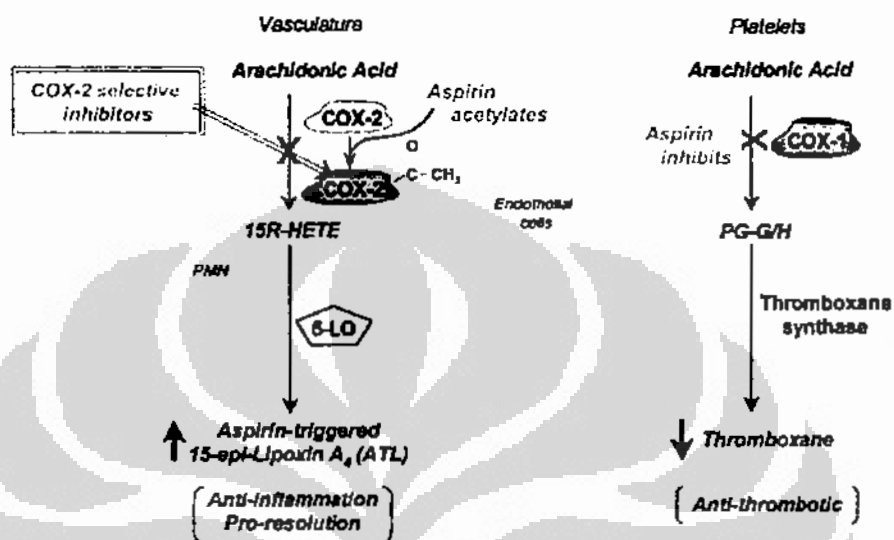
ATL merupakan suatu antiinflamasi lokal yang berperan melindungi jaringan target tertentu pada penyakit seperti peritonitis, inflamasi dermal, *reperfusion injury*, asma, angiogenesis, dan penyakit periodontal. Jadi pada subyek yang meminum aspirin terjadi dua efek, yaitu aspirin menghambat terbentuknya tromboksan, dan memicu produksi antiinflamasi endogen (ATL). Efek yang dihasilkan aspirin terhadap ATL tidak meningkat dengan pemberian aspirin dosis 325 dan 650 mg. Kemampuan aspirin untuk memicu terbentuknya ATL tergantung pada jenis kelamin dan usia. Pada wanita yang meminum aspirin dosis rendah semakin tua usianya, semakin tinggi kadar ATL plasma, namun pada pria semakin tua usianya, kadar ATL semakin menurun.⁸⁶

Efek ATL yang semakin meningkat seiring dengan usia pada wanita dapat menjelaskan perbedaan yang terjadi pada penurunan kadar 11-dehidrotromboksan B2 dalam urin wanita pascamenopause dibanding wanita pramenopause dalam penelitian ini. Oleh karena pada wanita pascamenopause ATL yang dihasilkan lebih banyak dibandingkan wanita pramenopause, maka jumlah pembentukan metabolit tromboksan dalam urin akan menurun.⁸⁶

Tidak hanya ATL, keberadaan asam lemak omega-3 (asam eikosapentanoat dan asam dokosaheksanoat) dapat diubah oleh aspirin yang mengasetilasi COX-2 menjadi *aspirin-triggered epimers* yaitu resolvin dan neuroprotektin yang membawa aktivitas antiinflamasi.⁸⁶

Keberadaan hasil penelitian ini yaitu kadar awal yang lebih tinggi pada kelompok pascamenopause namun dengan pemberian aspirin 100 mg memberikan hasil akhir 11-dTxB2 yang tidak berbeda bermakna; ATL yang meningkat kadarnya seiring dengan usia pada wanita; dan WHS dimana pemberian aspirin 100 mg pada wanita menurunkan kejadian strokememberikan penjelasan molekular dan klinis yang rasional mengenai penggunaan terapi aspirin dosis rendah pada wanita pascamenopause sebagai pencegahan primer. Penurunan oleh aspirin yang lebih besar pada wanita pascamenopause dibandingkan pramenopause, memberikan keuntungan besar bagi penggunaan aspirin pada wanita pascamenopause. Namun pertimbangan penggunaan terapi aspirin dosis

rendah pada wanita pascamenopause berisiko rendah harus memperhitungkan keamanan pemberian aspirin akibat hambatan aspirin terhadap produksi prostasiklin, yang berperan sebagai vasodilator poten, dan inhibitor agregasi platelet.



Gambar 16. Dampak aspirin dosis rendah pada pembentukan antiinflamasi

ATL.⁸⁶

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause yang minum 100 mg, dapat disimpulkan:

1. Pemberian aspirin menghambat secara bermakna produksi 11-dehidro-tromboksen B₂ baik pada wanita pascamenopause, maupun pada wanita pramenopause.
2. Persentase penurunan kadar 11-dTxB₂ lebih tinggi secara bermakna pada wanita pascamenopause dibandingkan wanita pramenopause.

6.2. SARAN

Diperlukan penelitian mengenai pengaruh pemberian aspirin 100 mg pada kadar prostasiklin wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause untuk memberikan pertimbangan mengenai keamanan penggunaan aspirin 100 mg pada subyek dengan risiko rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease a prospective follow up: study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999; 99: 1165-72.
2. Stanczyk FZ, Rosen GF, Ditkoff EC, Vijod AG, Bernstein L, Lobo RA. Influence of estrogen on prostacyclin and thromboxane balance in postmenopausal women. *Menopause*. 1995; 2(3):137-44.
3. Jendryczko A, Tomala J. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in women after menopause. *Zentralbl Gynakol*. 1993; 115 (4): 163-66.
4. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004; 110:e489-e493.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and *stroke* in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-86
6. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Rowena J, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *Circulation*. 2007; 115: 1481-501
7. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *NEJM*. 2005; 352 (13): 1293-304
8. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119: 39S-63S.
9. Freedman JE. The aspirin resistance controversy clinical entity or platelet heterogeneity? [Editorial]. *Circulation*. 2006; 113; 2865-67
10. Catella F, Healy D, Lawson JA, Fitz Gerald GA. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83(16): 5861-65
11. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K. Heart disease and *stroke* statistics_2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and *Stroke* Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117:e25-e146
12. Robinson K. Aging Trends, No. 7: Trends in health status and health care use among older women. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2007.
13. NIH State-of-the-science conference statement on management of menopause-related symptoms. NIH Consensus and State-of-the-Science

- Statements 2005; 22 (1). Dikutip dari :<http://consensus.nih.gov/2005/2005MenopausalSymptomsSOS025PDF.pdf>.
14. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol*. 1990;131:625-32.
 15. U.S. Department of Health Education and Welfare. Age at menopause. Public Health Service Publication. 1966; 1000 (11): 19
 16. Wiknjastro H, Saifuddin AB, Rachimhadi T. Ilmu kandungan. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1999: 96-101
 17. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy scientific review. *JAMA*. 2002;288(7):872-81
 18. Disease rates for women on estrogen plus progestin or plasebo. Dikutip dari : <http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/images/hrtchart.jpg>.
 19. Gorodeski GI. Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. *Exp Gerontol*. 1994; 29(3-4):357-75
 20. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989; 321(10):641-6
 21. Matthews KA, Kuller LH, Sutton TK, Chang YF, Tietjen GE, Brey RL. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. Commentary. *Stroke*. 2001; 32 (5): 1104-11
 22. Kallikazaros I, Tsioufis C, Zambaras P, Skiadas I, Toutouza M, Tousoulis D, Stefanadis C, Toutouzas P. Estrogen-induced improvement in coronary flow responses during atrial pacing in relation to endothelin-1 levels in postmenopausal women without coronary disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(3):705-14.
 23. Jendryczko A, Tomala J. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in women after the menopause. *Zentralbl Gynakol*. 1993; 115 (4): 163-6.
 24. Stanczyk FZ, Rosen GF, Dittkoff EC, Vijod AG, Bernstein L, Lobo RA. Influence of estrogen on prostacyclin and thromboxane balance in postmenopausal women. *Menopause*. 1995; 2(3):137-44.
 25. Stewart K. Estrogen decreases prostaglandin H synthase products from endothelial cells. *Soc. Gyn. Invest*. 1999; 6 (6): 322-7.
 26. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolut excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987; 317:1303-19.

27. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*. 1996; 94:19-25.
28. Barrow SE, Ward PS, Sleightholm MA, Ritter JM, Dollery CT. Cigarette smoking: profiles of thromboxane- and prostacyclin-derived products in human urine. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 993(1):121-7.
29. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1994;90:2905-8.
30. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007; 131:446-52.
31. Mason PJ, Manson JE, Sesso HD, Albert CM, Chown MJ, Cook NR, Greenland P, Ridker PM, Glynn RJ. Blood pressure and risk of secondary cardiovascular events in women : The Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS). *Circulation*. 2004;109:1623-29.
32. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension: Guidelines and recommendations. *Journal of hypertension*. 2003; 21(11):1983-1992.
33. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Seta F, Capone ML, et al. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension*. 2004; 43:64-70.
34. Minuz P, Barrow SE, Cockcroft JR, Ritter JM. Prostacyclin and thromboxane biosynthesis in mild essential hypertension. *Hypertension*. 1990;15:469-74
35. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 2000; 284(4):465-71.
36. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(19):1468-74.
37. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP, Isaacsohn JL, Smoller SW, Wilson AC, Stamler J. Serum lipids and incidence of coronary heart disease - findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*. 1996; 94:2381-8.
38. Davi G, Averna M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A, Notarbartolo A, Ciabattini G, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation*. 1992; 85:1792-8.
39. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115:114-26.

40. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M: Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med*. 2006; 3:131-58.
41. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1769-74.
42. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322:882-9.
43. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999; 341:650-8.
44. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*. 1997; 96:69-75
45. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1995; 332(26): 1758-66
46. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*. 1967; II:495-7
47. Gambar aspirin. Dikutip dari: <http://static.howstuffworks.com/gif/aspirin2.gif>. pada tanggal 25 september 2008
48. Rowland M, Riefelman S, Harris PA, Sholkoff SD. Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution. *J. Pharm. Sci*. 1972; 61:379-85
49. Ferner RE, Williams FM, Graham M, Rawlins MD. The metabolic effects of aspirin in fasting and fed subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1989; 27:104P
50. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1980; 10:285S-90S.
51. Siebert DJ, Bochner F, Imhoff DM, Watts S, Lloyd JV, Field J, Gabb BW. Aspirin kinetics and platelet aggregation in man. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1983; 33:367-74.
52. Bochner F, Williams DB, Morris PMA, Siebert DM, Lloyd JV. Pharmacokinetics of low dose oral modified release, soluble and intravenous aspirin in man, and effects on platelet function. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1988; 35:287-94.
53. Bollinger A, Brunner U. Antiplatelet drugs improve the patency rates after femoro-popliteal endarterectomy. *Vasa*. 1985; 14:272-9.

54. Ross-Lee LM, Elms MJ, Cham BE, Bochner F, Bunc IH, Eadie MJ. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets and their effect on platelet function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 23:545-51.
55. Roberts MS, McLeod LJ, Cossum PA, Vial JH. Inhibition of platelet function by a controlled release acetylsalicylic acid formulation - single and chronic dosing studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 27:67-74.
56. Dejana E, Cerletti C, De Casterllarnau C, et al. Salicylate-aspirin interaction in the rat: evidence that salicylate accumulation during aspirin administration may protect vascular prostacyclin from aspirin-induced inhibition. *J. Clin. Invest.* 1981; 68:1108-12.
57. Cerletti C, Bonati M, del Maschio A. Plasma levels of salicylate and aspirin in healthy volunteers: relevance to drug interaction on platelet function. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 103(6): 869-77.
58. Spenny JG. Acetylsalicylic acid hydrolase of gastric mucosa. *Am. J. Physiol.* 1978; 234: E606-E10.
59. Rowland M, Riegelman S, Harris PA, Sholkoff SD. Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution. *J. Pharm. Sci.* 1972; 61: 379-85.
60. Dietzel K, Brune K. Differential pharmacokinetics of different salicylates. In: Vane JR, Botting RM, (Hrsg): *Aspirin and other salicylates*. Chapman & Hall Medical, London. 1992; S: 107-37.
61. Patrono C, Rodriguez LAG, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005; 353:2373-83.
62. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, Hirsh J, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2001;119: 39S-63S.
63. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295(3):306-13.
64. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence. *Ann Intern Med.* 2002;136(2): 161-72.
65. 11-Dehydro-Thromboxane B₂. Dikutip dari: <http://www.caymanchem.com/pdfs/519501.pdf>.
66. Ciabattini G, Pugliese F, Davi G, Pierucci A, Simonetti BM, Patrono C. Fractional conversion of thromboxane B₂ to urinary 11-dehydrothromboxane B₂ in man. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 992(1): 66-70.
67. Eikelboom JW, Hirsh, J, Weitz, JJ, Johnston, M, Qilong, Y & Yusuf, S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002: 1650-5.

68. Zagaria MAE. Aspirin Resistance: Rationale for combination antiplatelet therapy [Editorial]. *US Pharmacist*. 2004; 29(2).
69. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: Determinants and Effect on Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2008; 118:1705-12.
70. Martin CP, Talbert RL. Aspirin Resistance: An evaluation of current evidence and measurement methods. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(7): 942-53.
71. Mcgrath J, Johnston M. J. The stability of 11-dehydro thromboxane B2 levels in random urine samples. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003. 1(1):P1813
72. Wentworth S, Lauzon M, Johnston M. Long term storage and stability of urinary 11-dehydro thromboxane B2. *Thrombosis and Haemostasis* 2005. 3(1): P0979
73. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti I, Minuz P, Gregorio PD, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation*. 2004; 109: 1468-71.
74. Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, Moy TF, Becker LC, Faraday N. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*. 2006; 295:1420-7.
75. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: Impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(6):2470-8.
76. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Hormone and metabolic research*. 2006; 38(9):581-6.
77. Sowers MFR, Matthews KA, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, Little R, Lasley B, Pasternak R. Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90(11):5942-8
78. Omori H, Murasaki K, Tanoue K, Hagiwara N, Kasanuki H. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis in patients with coronary artery disease; Role of Systemic Inflammation and Glycemic Control. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3(1): P2224.
79. Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood Journal*. 1987; 69: 180-6.
80. Reilly IA, Roy L, Fitzgerald GA. Biosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and raynaud's phenomenon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 292(6527): 1037-9.

81. Ciabattoni G, Pugliese F, Davi G, Pierucci A, Simonetti BM, Patrono C. Fractional conversion of thromboxane B2 to urinary 11-dehydrothromboxane B2 in man. *Biochim-Biophys-Acta*. 1989; 992(1): 66-70.
82. Lepäntalo A, Mikkelsen J, Reséndiz JC, Viiri L, Backman JT, Kankuri E, Karhunen PJ, Lassila R. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost*. 2006; 95(2):253-9.
83. Reilly IAG, Doran JB, Smith B, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis in a human preparation of platelet activation: Biochemical And Functional Consequences Of Selective Inhibition Of Thromboxane Synthase. *Circulation*. 1986; 73:1300-9.
84. Lee P, Chen W, Ng W, Cheng X, Kwok J, Tse H, Lau C. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am. J Med*. 2005. 118(7): 723-7.
85. Escolar G, Bastida E, Garrido M, Rodriguez-Gómez J, Castillo R, Ordinas A. Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thrombosis Research*. 1986; 44(6): 837-47
86. Chiang N, Hurwitz S, Ridker PM, Serhan CN. Aspirin has a gender-dependent impact on antiinflammatory 15-epi-lipoxin A 4 formation: a randomized human trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:e14-e17.

Lampiran 1: Surat keterangan lolos kaji etik panitia tetap penilai etik penelitian FKUI



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat
Pos Box 1338 Jakarta 10430
Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

NOMOR : *569* IPT02.FK/ETIK/2008

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL — CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:
The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:

"KADAR 11-DEHIDRO TROMBOKSAN B2 DAN 2.3-DINOR 6-KETO PROSTAGLANDIN F1 ALPHA DALAM URIN WANITA PRE-MENOPAUSE DAN PASCA-MENOPAUSE ALAMI YANG MEMINUM ASPIRIN 100 MG".

Peneliti Utama : MARCIA DEWI HARTANTO, Apt
Name of the principal investigator dr. ZITA ARIESELIA

Nama Institusi : FARMAKOLOGI FKUI

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

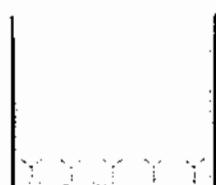
Jakarta, 3 Nopember 2008

Chairman
Ketua

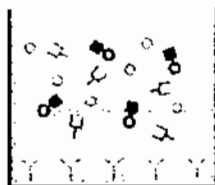
Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

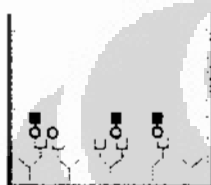
Lampiran 2: Skema dan biokimia ACE™ Competitive Enzyme Immunoassay



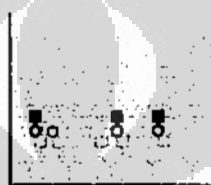
Plates are pre-coated with mouse monoclonal antibody and blocked with a proprietary formulation of proteins.



1. Incubate with tracer, antiserum, and either standard or unknown sample.

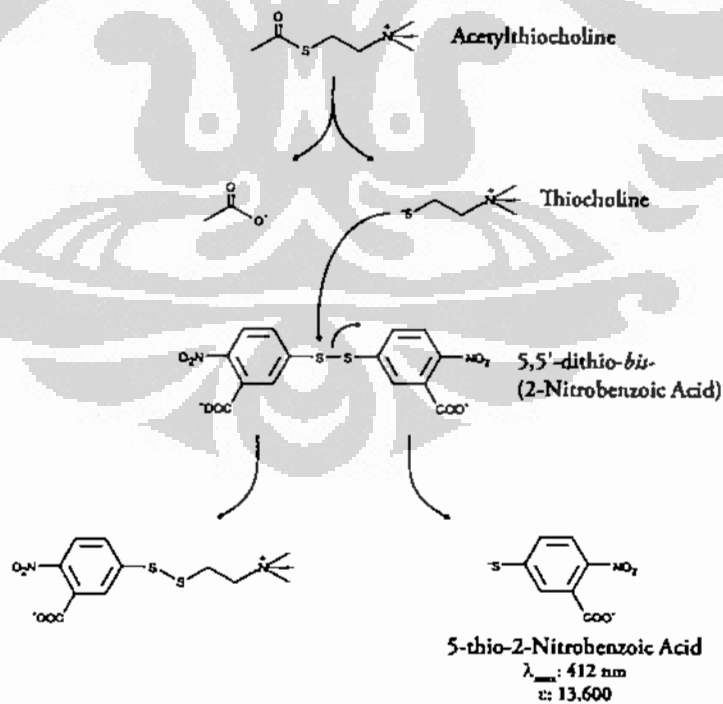


2. Wash to remove all unbound reagents.



3. Develop the well with Ellman's Reagent.

- = Mouse monoclonal antibody
- = Blocking proteins
- = Acetylcholinesterase linked to 11-dehydro TXB₂ (Tracer)
- = Specific antiserum to 11-dehydro TXB₂
- = Free 11-dehydro TXB₂



Reaksi katalisis oleh asetilkolinesterase

“ Kadar 11-Dehidro-tromboksan B₂ dan 2,3-Dinor-6-keto Prostaglandin F1
alpha dalam Urin Wanita Pascamenopause alami dan Wanita
Pramenopause yang Minum Aspirin 100 mg “

CASE REPORT FORM

Name of Investigator : Marcia Dewi Hartanto
Zita Arieselia
Name of Study Center : Departement of Pharmacology and Therapeutic,
Faculty of Medicine, University of Indonesia
Country : Indonesia (Jakarta)

Confidentiality Statement : The information contained in this CRF is the property of the investigator, and therefore provided to you in confidence as an investigator, potential investigator or consultant, for review by you in confidence. It is understood that the information in this CRF will not be disclosed to others without written authorization from investigators except to the extent necessary to obtain informed consent fro those persons to whom the investigational product may be administered.

INSTRUCTIONS FOR CRF COMPLETION

GENERAL INFORMATION

- The CRF pages are printed on A4 paper
- Please do not add anything to the copy pages
- All entries to paper CRF's must be made clearly in blue-point pen
- Ensure all entries are legible and in English
- Please note that the little numbers (codes) on the left side of the check boxes are only relevant for Data Management procedures
- Fill in all questions, do not leave any blank where data are expected.

PREMATURE DISCONTINUATION

- If an entire visit is not performed because the patient discontinues prematurely, the Study completion page must be completed.

HEADER BOX**Center ID/Patient No.**

- Each patient receives a unique ID number based on the center and patient numbers. The first part represents the center number; the last part indicates the order of patient entry into the study.
- Once assigned, the patient number cannot be reissued to another patient
- Correct identification of the patient is crucial and the header box must be completed on each CRF page.

Patient's Initials

- Enter the patient's initials on every page using the first letter of the first name and family name (e.g. Marcia Dewi Hartanto = MDH)

Date

- Using the following date format (e.g. 130908) :
Day (2 digits): 01-31; Month (2 digits): 01-12; Year (2 digits): 08-09

MISSING DATA

- Enter one of the following, if data are not available:
UNK = Unknown
NA = Not Applicable
ND = Not Done (if a required evaluation is ND, an explanation must be recorded in the comments section)

PROCEDURE FOR CORRECTING CRF DATA

- Corrections are made by placing a single horizontal line through the incorrect entry, so that is still legible (e.g. *mistake*), and placing the revised entry beside it.
- The revised entry must be initialed and dated by a member of the investigator's staff authorised to make CRF entries.
- Correction fluid must not be used.

INFORMASI YANG DIBERIKAN KEPADA CALON SUBYEK PENELITIAN

PENELITIAN KADAR 11-DEHIDRO-TROMBOKSAN B₂ DAN 2,3-DINOR-6-KETO PROSTAGLANDIN F1 α DALAM URIN WANITA PRAMENOPAUSE DAN PASCAMENOPAUSE YANG MEMINUM ASPIRIN 100 MG

Kami, tim peneliti dari Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI ingin menilai bagaimana kerja aspirin dalam menghambat secara efektif pengentalan darah pada wanita pramenopause dan wanita pascamenopause. Penelitian ini mengikutsertakan 30 wanita yang terdiri dari 15 wanita pramenopause dan 15 wanita pascamenopause dan obat uji yang akan digunakan adalah obat pengencer darah (antiplatelet) yang telah lama dipasarkan di Indonesia dan seluruh dunia, yaitu aspirin.

Aspirin adalah obat yang berfungsi mencegah penempelan (adhesi) dan pengentalan darah (agregasi trombosit). Pada pembuluh darah yang sehat trombosit yang bersirkulasi tidak akan menempel (adhesi) dengan pembuluh darah. Usia yang semakin meningkat pada wanita pascamenopause diduga dapat meningkatkan perlekatan darah satu sama lain.

Pada penelitian ini, setiap sukarelawan akan mendapat 1 tablet aspirin dosis rendah (100 mg) setiap hari selama 7 hari berturut-turut yang diminum dengan segelas air putih. Sukarelawan diminta mengumpulkan air kencingnya pada hari pertama sebelum aspirin diberikan dan pada hari terakhir selama 24 jam setelah pemberian aspirin terakhir.

Jika Anda berminat ikut serta dalam penelitian ini, persyaratan berikut harus dipenuhi:

1. Bersedia menandatangani Surat Persetujuan Partisipasi Dalam Penelitian secara sukarela setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini.
2. Wanita pramenopause dan pascamenopause sehat berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium (darah dan air kencing)
3. Bersedia menjalani kondisi berikut:
 - a. Puasa pada malam sebelum pengambilan air kencing hari pertama, minimal sepuluh jam.
 - b. Tidak makan aspirin 2 minggu sebelum penelitian
 - c. Tidak makan obat antiinflamasi nonsteroid 3 hari sebelum penelitian
 - d. Tidak menggunakan kontrasepsi oral / terapi hormonal / terapi hormon bentuk depo.
 - e. Tidak terlibat uji klinik dalam 3 bulan terakhir
 - f. Tidak ketergantungan obat atau alkohol
 - g. Tidak sedang hamil atau menyusui.

Jika Anda telah menandatangani Surat Persetujuan untuk ikut dalam penelitian ini, Anda akan diperiksa kesehatannya oleh seorang dokter, serta contoh darah dan air seni Anda akan diambil untuk diperiksa ke laboratorium klinik. Jika Anda memenuhi persyaratan sehat untuk penelitian ini dan bersedia untuk menjalani kondisi-kondisi tersebut diatas, maka Anda akan diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pada pertemuan pertama, Anda akan diminta datang ke tempat penelitian pada pukul 7.30 pagi setelah berpuasa dahulu sejak pk. 21.00, malam sebelumnya (tidak boleh makan apapun kecuali minum air putih). Di tempat penelitian Anda diminta duduk dengan nyaman. Setelah itu, Anda diminta untuk mengumpulkan air kencing Anda pada pot plastik

yang diberikan, sebelum obat diberikan. Anda juga akan diambil darah 1 kali untuk pemeriksaan laboratorium.

Apabila Anda memenuhi syarat untuk ikut serta dalam penelitian ini, maka Anda diminta untuk mengumpulkan urin selama 24 jam pada hari yang telah ditentukan oleh peneliti. Urin dikumpulkan pada wadah yang telah diberikan. Setiap kali urin dikumpulkan, urin harus langsung disimpan dalam box pendingin yang telah diberikan.

Pada pertemuan kedua, Anda diminta datang ke tempat penelitian dengan menyerahkan urin 24 jam (Hari pertama). Sebelum pulang, Anda akan mendapat tablet aspirin untuk diminum keesokan harinya 1 tablet sekali 1 hari setelah makan pagi selama 7 hari berturut-turut.

Pada hari ketujuh pk. 07.00, Anda diminta untuk mulai mengumpulkan urin dalam wadah yang telah diberikan, dan setiap kali urin dimasukkan ke dalam wadah harus langsung dimasukkan ke dalam box pendingin. Urin dikumpulkan selama 24 jam, hingga pk. 07.00 hari kelima belas.

Pada hari kedelapan Anda kembali diminta datang ke tempat penelitian pada pukul 07.30. Anda diminta untuk menyerahkan air kencing 24 jam Anda dan diperiksa tekanan darahnya.

Hal-hal yang tidak diinginkan yang dapat terjadi akibat minum obat penelitian adalah gangguan lambung berupa nyeri lambung, mual dan muntah namun biasanya ringan dan dapat diatasi dengan pemberian obat maag. Semua sukarelawan berada dalam pengawasan seorang dokter selama periode pengambilan air kencing. Bagi sukarelawan yang mengalami gejala gangguan lambung berat, dan pendarahan saluran cerna yang diakibatkan oleh aspirin dan dengan demikian tidak meminum aspirin selama 72 jam terakhir, dinyatakan sebagai putus studi dari air kencingnya tidak akan diperiksa. Kami akan membantu mengobati efek samping yang timbul akibat penelitian ini.

Tidak ada manfaat langsung yang akan Anda peroleh dalam penelitian ini selain pemeriksaan kesehatan gratis, tetapi informasi ilmiah yang didapat nantinya akan bermanfaat banyak pada wanita pramenopause dan pascamenopause yang memiliki risiko terhadap penyakit jantung. Anda bebas menolak untuk ikut dalam penelitian ini, dan jika Anda sudah menyatakan bersedia ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri dari penelitian ini setiap saat yang Anda inginkan. Sebaliknya jika Anda tidak mematuhi instruksi yang diberikan oleh peneliti, Anda dapat juga dikeluarkan dari penelitian ini setiap saat.

Peneliti akan merahasiakan semua data identitas Anda. Data identitas Anda hanya akan dibuka jika diminta oleh pihak berwenang seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan, Depkes RI, dan Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian FKUI. Anda akan menerima uang transport sebesar Rp. 300.000,- untuk partisipasi Anda dalam penelitian ini.

Jika ada hal-hal yang tidak diinginkan atau Anda memerlukan penjelasan lebih lanjut, Anda dapat menghubungi peneliti:

Marcia Dewi Hartanto, S.Farm., Apt. - HP 08179815056 / 5689148

Dr. Zita Anieselia – HP 08161146994 / 92902130

Departemen Farmakologi & Terapeutik FKUI, telp. 31930481 atau 3149632,.

Formulir Persetujuan Partisipasi Dalam Penelitian

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab peneliti. Saya juga telah diberi waktu yang cukup (lebih dari 24 jam) untuk membaca "Informasi yang diberikan kepada calon subyek penelitian" dan telah memahami semua informasi penelitian ini.

Dengan menandatangani formulir ini, saya menyatakan secara sukarela setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Saya bersedia untuk mematuhi segala aturan penelitian ini. Saya juga berhak untuk mengundurkan diri dari penelitian ini setiap saat tanpa dikenakan denda atau ganti rugi.

Tanda tangan sukarelawan:

Tanggal:



Nama lengkap :

Alamat :

Telp/HP :

Peta alamat :

Tanda tangan saksi :



Nama :

VISIT I - SCREENING

Date of visit : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Date of informed consent : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

SUBJECT DEMOGRAPHIC

Date of birth : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Age : ___ yrs. ___ mo.

Race : Javanese Sundanese Chinese
 Others (specify) _____

Height : ___ m

Weight : ___ kg

BMI (weight/height²) : ___ kg/m²

Significant medical history

Name of disease	Date of last onset	Treatment

Investigator's signature : _____ ; Date : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

History of hypersensitivity : Yes No

Specify the allergen : _____

Current concomitant medication

Name of drug	Daily dosage	Indication

Menopause : Yes No

Date of menopause : ____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)
 Natural Hysterectomy Others (specify) _____

Using HRT : Yes No

Using IUD : Yes No

Using oral contraception / estrogen / combined estrogen-progesteron therapy:

Yes No

Using injectible or implant contraception:

Yes No

Using transdermal contraception :

Yes No

Smoking : Yes No Stop, since : ____ yrs. ago

Alcoholism : Yes No Stop, since : ____ yrs. ago

Drug abuse : Yes No Stop, since : ____ yrs. ago

Investigator's signature : _____ ; Date : ____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)

CLINICAL DATA

Physical examination :

Date of physical examination : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Heart rate : ___ x/min.

Respiratory rate : ___ x/min.

Body temperature : ___ °C

Blood pressure : ___ / ___ mmHg

Head and neck : _____

Thorax : _____

Abdomen : _____

Extremities : _____

Investigator's signature : _____ ; Date : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Laboratory findings:

Date of sample taken : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Date of results obtained : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

- Laboratory tests : normal
 abnormal (specify below)
 not done

Examination	Result	Unit
Liver Function Tests :		
SGOT		U/L
SGPT		U/L
Lipid Profile :		
Cholesterol Total		mg/dL
Cholesterol LDL		mg/dL
Cholesterol HDL		mg/dL
Triglyceride		mg/dL
Kidney Function Tests :		
Urea N		mg/dL
Ureum		mg/dL
Creatinine		mg/dL
Hematology :		
Hemoglobin		g/dL
Thrombocyte		10 ³ /μL

Investigator's signature : _____ ; Date : ___ / ___ / ___ (dd/mm/yy)

Inclusion criteria:

- | | Yes | No | |
|----|--------------------------|--------------------------|--|
| 1. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Healthy postmenopausal women or premenopausal (age ≥ 40 year) |
| 2. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | LDL < 160 mg/dL |
| 3. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Blood Pressure < 140/90 mm Hg |
| 4. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Agrees to participate in this study |

Exclusion criteria:

- | | Yes | No | |
|-----|--------------------------|--------------------------|--|
| 1. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ingestion of aspirin within 2 weeks before study |
| 2. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ingestion of a nonsteroidal antiinflammatory drug within 2 weeks before the study |
| 3. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | History of bleeding disorders, gastrointestinal bleeding, hemorrhagic stroke, or allergy to aspirin. |
| 4. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ingestion of oral contraception / estrogen / combined estrogen-progesteron therapy. |
| 5. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Use of injectable or implant contraception |
| 6. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ingestion of hormone replacement therapy (HRT). |
| 7. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Use of transdermal HRT |
| 8. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Involve in other clinical study during the last three months. |
| 9. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Drug or alcohol dependent history |
| 10. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diabetes Mellitus type I or II |
| 11. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Thrombocytopenia (platelet count < 150000/ μ L) |
| 12. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Anemia (Woman, Hb < 10.0 g/dL) |
| 13. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Renal or liver impaired (Serum creatinine > 1,4 mg/dL and/or serum transaminase > 1,5x ULN) |

Eligibility

Is this subject eligible for the study?

Yes

No, continue to resume (CRF page 16)

Investigator's signature : _____ ; Date : ____ / ____ / ____ (dd/mm/yy)

VISIT III – FOLLOW UP 2

Date of Visit : - - (dd/mm/yy)

Baseline of 11-dehydro Thromboxane B₂ and 2,3-Dinor-6 Keto PGF_{1α} from 24 hours urine

Date of 1st intake : - - (dd/mm/yy)

Date of 7th intake : - - (dd/mm/yy)

Was urine sample taken?

Yes No, specify the reason _____

Was urine collected 24 hours ?

Yes No, specify the reason _____

Starting time of urine collection: : until :
24-hr clock 24-hr clock

Date of sample taken: - - (dd/mm/yy)

Date of sample taken: - - (dd/mm/yy)

Concentrations of :

11-Dehydro Thromboxane B₂ = _____

2,3-Dinor-6 Keto PGF_{1α} = _____

Study Drug

No. of drug returned : _____ tabs

Investigator's signature: Kadar 11-Dehidro... Marcia Dewi Hartanto; FKUI, 2008 Date: 2008 / / (dd/mm/yy)

ADVERSE EVENT AND CONCOMITANT MEDICATION

Any adverse events

- Yes; Fill the adverse events form (CRF page 14)
- No

Any changes in current concomitant medication?

- No
- Yes; Please specify :

ADVERSE EVENTS

Record all adverse events since the last dose, and whether or not considered drug related. Specify diagnosis, not individual symptoms.

No Adverse Event

Adverse Event			
Date of onset	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
Date resolved or ongoing	___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/> Ongoing	___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/> Ongoing	___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/> Ongoing
Pattern of Events (check all that apply)	<input type="checkbox"/> C - Constant <input type="checkbox"/> I - Intermittent <input type="checkbox"/> A- Immediately after dosing	<input type="checkbox"/> C - Constant <input type="checkbox"/> I - Intermittent <input type="checkbox"/> A- Immediately after dosing	<input type="checkbox"/> C - Constant <input type="checkbox"/> I - Intermittent <input type="checkbox"/> A- Immediately after dosing
Severity	<input type="checkbox"/> 1 - Mild <input type="checkbox"/> 2 - Moderate <input type="checkbox"/> 3 - Severe <input type="checkbox"/> 4 - Life-threatening*	<input type="checkbox"/> 1 - Mild <input type="checkbox"/> 2 - Moderate <input type="checkbox"/> 3 - Severe <input type="checkbox"/> 4 - Life-threatening*	<input type="checkbox"/> 1 - Mild <input type="checkbox"/> 2 - Moderate <input type="checkbox"/> 3 - Severe <input type="checkbox"/> 4 - Life-threatening*
Effect on Study Drug Dosing	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Reduced <input type="checkbox"/> 2 - Interrupted <input type="checkbox"/> 3 - Discontinued	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Reduced <input type="checkbox"/> 2 - Interrupted <input type="checkbox"/> 3 - Discontinued	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Reduced <input type="checkbox"/> 2 - Interrupted <input type="checkbox"/> 3 - Discontinued
Action / Outcome (check all that apply)	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Treatment given <input type="checkbox"/> 2 - Hospitalization* (New or Prolonged) <input type="checkbox"/> 3 - Disability (permanent)* <input type="checkbox"/> 4 - Death* <input type="checkbox"/> 5 - Additional Study Visit	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Treatment given <input type="checkbox"/> 2 - Hospitalization* (New or Prolonged) <input type="checkbox"/> 3 - Disability (permanent)* <input type="checkbox"/> 4 - Death* <input type="checkbox"/> 5 - Additional Study Visit	<input type="checkbox"/> 0 - None <input type="checkbox"/> 1 - Treatment given <input type="checkbox"/> 2 - Hospitalization* (New or Prolonged) <input type="checkbox"/> 3 - Disability (permanent)* <input type="checkbox"/> 4 - Death* <input type="checkbox"/> 5 - Additional Study Visit
Relationship to Study Drug	<input type="checkbox"/> 0 - Unlikely <input type="checkbox"/> 1 - Possible <input type="checkbox"/> 2 - Probable	<input type="checkbox"/> 0 - Unlikely <input type="checkbox"/> 1 - Possible <input type="checkbox"/> 2 - Probable	<input type="checkbox"/> 0 - Unlikely <input type="checkbox"/> 1 - Possible <input type="checkbox"/> 2 - Probable
Serious AE* Date Sponsor/CRC Notified	<input type="checkbox"/> Yes* <input type="checkbox"/> No ___ / ___ / ___ D M Y	<input type="checkbox"/> Yes* <input type="checkbox"/> No ___ / ___ / ___ D M Y	<input type="checkbox"/> Yes* <input type="checkbox"/> No ___ / ___ / ___ D M Y
Name of Person Notified	_____	_____	_____

* CSU & Sponsor must be notified within one working day

RESUME

- Patient completed the study
- Patient was withdrawn:
 - At screen
 - During treatment

Reason for withdrawal

- Laboratorium abnormality, recorded on CRF page 9
- Adverse event, recorded on CRF page 14
- Serious adverse event, recorded on CRF page 14
- Lost to follow up (Patient could not be contacted by phone or any other means)
- Protocol violation, specify : _____
- Withdrew consent
- Did not meet eligibility criteria, specify : _____
- Others, specify : _____

Date of discontinuation : [] [] - [] [] - [] [] (dd/mm/yy)
or unknown

Comments/ Details:

I have reviewed and confirmed that all data pertaining to this subject are complete and accurate:

Responsible investigator's signature: _____ ; ____ / ____ / ____
(dd/mm/yy)

Lampiran 4: Karakteristik awal wanita pascamenopause

No	Intisial	Umur	BB (kg)	TB (M)	BMI	Tekanan Darah (mmHg)	Hb	Trombosit	GOT	GPT	Ureum	Kreatinin	LDL
1	ELS	53	50	1.55	20.8	100/70	12.3	329	21	18	13	0.5	130
2	JNT	53	56	1.54	23.6	130/70	11.4	415	25	19	19	0.6	120
3	HVT	53	55	1.53	23.5	130/90	12.5	329	22	15	19	0.7	132
4	RNK	58	45	1.51	19.7	120/80	11.9	236	26	18	21	0.7	82
5	DSM	49	60	1.52	26.0	130/80	12.2	285	28	26	17	0.8	140
6	WNP	47	49	1.58	19.6	110/70	11.6	280	24	20	28	0.9	158
7	NNN	59	68	1.54	28.6	130/80	12.5	255	26	26	19	0.9	108
8	RDS	55	58.5	1.57	23.7	110/80	13	327	23	19	19	0.6	99
9	IGT	59	48	1.58	19.2	100/70	12.9	292	14	12	19	0.7	103
10	VJS	70	65	1.6	25.4	120/80	12.9	255	22	18	34	0.6	109
11	LNN	56	54	1.5	24.0	135/80	13.8	397	22	17	17	0.6	118
12	ANS	55	64	1.6	25.0	120/60	14.2	294	30	32	21	0.7	119
13	RDH	53	65	1.58	26.0	130/80	12.9	339	18	20	34	0.9	118
14	CVT	53	54	1.5	24.0	130/80	13	388	38	36	19	0.9	154
15	SHN	46	69	1.53	29.5	130/80	13.3	217	21	23	30	0.7	131

Lampiran 5: Karakteristik awal wanita pramenopause

No	Inisial	Umur	BB (kg)	TB (M)	BMI	Tekanan Darah (mmHg)	Hb	Trombosit	GOT	GPT	Ureum	Kreatinin	LDL
1	ASS	44	61	1.55	25.4	130/80	13.5	355	21	18	15	0.6	127
2	BAT	43	57.5	1.58	23.0	100/70	12.4	350	16	8	17	0.7	132
3	DRS	41	58	1.6	22.7	130/70	13.2	342	27	43	17	0.7	103
4	ELI	46	47	1.55	19.6	120/80	11.2	300	22	19	13	0.7	118
5	EVL	40	60	1.52	25.9	120/70	12	331	14	7	15	0.6	82
6	FSJ	40	58	1.5	25.8	130/90	12.1	236	24	23	26	0.6	143
7	LVR	52	54	1.55	22.5	130/90	13.6	433	26	27	21	0.7	127
8	MRN	45	61	1.56	25.1	106/80	12.8	360	25	17	24	0.6	139
9	MYN	50	55	1.5	24.4	110/70	15.1	357	24	23	17	0.7	147
10	NNS	46	62	1.52	26.8	120/70	11.8	439	29	24	28	0.6	122
11	NMP	45	54	1.52	24.0	100/70	11.8	298	20	13	17	0.7	124
12	RTN	46	60	1.57	24.3	110/70	12.8	324	24	19	32	0.9	158
13	TRK	45	54	1.53	23.1	100/70	13.6	278	21	13	21	0.7	153
14	VWI	40	50	1.53	21.4	110/80	11.4	315	24	13	15	0.7	120
15	ZKH	41	60	1.49	27.0	110/70	13.9	375	18	12	17	0.6	156

Lampiran 6. Analisis statistik

5.1. Uji Normalitas dan Homogenitas Kadar 11-dTxB₂ Wanita Pascamenopause

Case Processing Summary

Pascameno pause		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
11-dTxB2	sebelum	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%
	sesudah	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%

Deskriptif

Pascamemopause			Statistic	Std. Error	
11-dTxB2	sebelum	Mean	2.3561	.05136	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.2460	
			Upper Bound	2.4663	
		5% Trimmed Mean	2.3588		
		Median	2.3760		
		Variance	.040		
		Std. Deviation	.19891		
		Minimum	1.94		
		Maximum	2.72		
		Range	.78		
		Interquartile Range	.21		
		Skewness	-.226	.580	
		Kurtosis	.478	1.121	
		sesudah	sesudah	Mean	1.7778
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			1.6767	
	Upper Bound			1.8789	
5% Trimmed Mean	1.7867				
Median	1.8140				
Variance	.033				
Std. Deviation	.18261				
Minimum	1.32				
Maximum	2.07				
Range	.75				
Interquartile Range	.24				
Skewness	-.861			.580	
Kurtosis	1.690			1.121	

Uji Normalitas

Pascamenopause		Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Statistic	Df	Sig.
11-dTxB2	Sebelum	.146	15	.200 [*]
	Sesudah	.172	15	.200 [*]

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Variansi Homogen

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
11-dTxB2	Based on Mean	.080	1	28	.780
	Based on Median	.111	1	28	.742
	Based on Median and with adjusted df	.111	1	27.993	.742
	Based on trimmed mean	.094	1	28	.762

5.2. Uji t Berpasangan Kadar 11-dTxB₂ Wanita Pascamenopause

Statistik Wanita Pascamenopause Berpasangan

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pascamenopause sebelum	2.35	15	0.198	0.0513
Pascamenopause sesudah	1.77	15	0.182	0.0471

Korelasi Wanita Pascamenopause Berpasangan

Pascamenopause	N	Correlation	Sig.
Sebelum & sesudah	15	0.502	0.056

Uji t berpasangan Wanita Pascamenopause

Pascamenopause	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
sebelum sesudah	0.578	0.191	0.049	0.473	0.684	11.736	14	0.000

5.3. Uji Normalitas dan Homogenitas Kadar 11-dTxB₂ Wanita Premenopause

Case Processing Summary

Pramenopause	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
11-dTxB2 sebelum	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%
sesudah	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%

Descriptives

Pramenopause			Statistic	Std. Error	
11-dTxB2	sebelum	Mean	2.15680	.056806	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.03496	
			Upper Bound	2.27864	
		5% Trimmed Mean	2.15778		
		Median	2.15600		
		Variance	.048		
		Std. Deviation	.220007		
		Minimum	1.765		
		Maximum	2.531		
		Range	.766		
		Interquartile Range	.281		
		Skewness	-.160	.580	
		Kurtosis	-.213	1.121	
		sesudah	sesudah	Mean	1.74840
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			1.60315	
	Upper Bound			1.89365	
5% Trimmed Mean	1.74711				
Median	1.85500				
Variance	.069				
Std. Deviation	.262284				
Minimum	1.284				
Maximum	2.236				
Range	.952				
Interquartile Range	.385				
Skewness	-.264			.580	
Kurtosis	-.243			1.121	

Uji Normalitas

Premenopause		Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Statistic	df	Sig.
11-dTxB2	Sebelum	.100	15	.200
	Sesudah	.191	15	.145

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Homogenitas Varians

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
11-dTxB2	Based on Mean	.795	1	28	.380
	Based on Median	.399	1	28	.533
	Based on Median and with adjusted df	.399	1	25.254	.533
	Based on trimmed mean	.797	1	28	.380

5.4. Kadar 11-dTxB₂ Wanita Premenopause

Statistik Wanita Pascamenopause Berpasangan

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Premenopause sebelum	2.15680	15	0.220	0.0568
Premenopause sesudah	1.74840	15	0.262	0.0677

Korelasi Wanita Pascamenopause Berpasangan

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Premenopause sebelum & Premenopause sesudah	15	.731	.002

Uji t berpasangan Wanita Pascamenopause

Premenopause	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
sebelum - sesudah	0.408	0.181	0.047	0.308	0.509	8.734	14	0.000

5.5. Kadar Awal 11-dTxB₂ pada Wanita Pascamenopause dan Pramenopause

Statistik Kelompok

Wanita	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
11-dTxB2 Pascamenopause	15	2.35	0.198	0.051
11-dTxB2 Pramenopause	15	2.15	0.220	0.056

Uji Sampel t tidak Berpasangan

11-dTxB2	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Equal variances assumed	.226	.638	2.603	28	0.015	0.199	0.076	0.042	0.3562
Equal variances not assumed			2.603	27.720	0.015	0.199	0.076	0.042	0.3562

5.6. Kadar Akhir 11-dTxB₂ pada Wanita Pascamenopause dan Pramenopause

Statistik Kelompok

Wanita	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Akhir 11-dTxB2 Pascamenopause	15	1.7778	.18261	.04715
Kadar Akhir 11-dTxB2 Pramenopause	15	1.7484	.26228	.06772

Uji Sampel t tidak Berpasangan

Kadar Akhir 11-dTxB2		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Equal variances assumed		2.834	0.103	0.356	28	0.724	0.029	0.082	-0.139	0.198
Equal variances not assumed				0.356	24.99	0.725	0.029	0.082	-0.140	0.199

5.7. Perbedaan Persentase Penurunan Kadar 11-dTxB₂ pada Wanita Pascamenopause Dibandingkan dengan Wanita Pramenopause

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
11-dTxB ₂	30	64.6170	16.00816	20.80	92.66
Wanita	30	1.50	.509	1	2

Test Statistics^b

	11-dTxB ₂
Mann-Whitney U	57.000
Wilcoxon W	177.000
Z	-2.302
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.021 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Wanita

Lampiran 7. Artikel tesis

Urinary 11-dehydro Thromboxane B₂ in Healthy Post-menopausal and Pre-menopausal Women Receiving Aspirin 100 mg

Rianto Setiabudy¹, Arini Setiawati¹, Ali Baziad², Marcia Dewi Hartanto³

¹ Departement of Pharmacology & Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta.

² Makmal

³ Post Graduate Programme of Biomedic Science, Department of Pharmacology & Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Abstract

The frequency of coronary heart disease is more prevalence in postmenopausal women than in premenopausal women. Estrogen may have cardioprotective effects in premenopausal women, but may diminish in postmenopausal women. The usefulness of aspirin to prevent cardiovascular events in postmenopausal women without a history of cardiovascular disease is controversial. This study was conducted to search more evidences of the role of aspirin in primary prevention in healthy postmenopausal women through the anti-thrombotic measurement. Aspirin 100 mg was given each day to 15 healthy postmenopausal women and premenopausal women for 7 consecutive days. The result of this study was that the ingestion of aspirin 100 mg for 7 consecutive days reduced urinary 11-dehydro thromboxane B₂ significantly different in both postmenopausal and premenopausal women. The percentage of the decrease was significantly higher in postmenopausal than in premenopausal women. The result of this study supports the usefulness of aspirin 100 mg in a healthy postmenopausal women with low risk as a primary prevention of a cardiovascular diseases.

Key words: 11-dehydro Thromboxane B₂, Postmenopausal women, Premenopausal women, aspirin 100 mg

INTRODUCTION

Due to an aging population, the absolute number of deaths due to CVD in women is actually increasing.¹ The risk of CHD increases markedly with age especially in postmenopausal women. Among women, estrogen is the predominant sex hormone. The decrease in estrogen production after menopause increases risk in CHD since estrogen may have cardioprotective effects in premenopausal women.²

Estrogen plays role in the change of balance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in postmenopausal women and premenopausal women.³ In contrast to the premenopausal women, PGF_{1α} (a stable metabolite of prostacyclin) and 11-dTxB₂ (a stable metabolite of thromboxane A₂) were significantly higher in postmenopausal women. Because thromboxane A₂ is both vasoconstrictor

and a potent stimulus for platelet aggregation, it may be an important mediator of atherosclerosis. Its effects are antagonized by prostacyclin. The 24-hour excretion of 11-dehydro-thromboxane B₂ was increased in postmenopausal women whereas the 24-hour excretion of 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin F₁ alpha was decreased.⁴

According to Antithrombotic Trialists' Collaboration, low dose aspirin (100 mg) reduces the odds of a serious arterial thrombotic event in high-risk patients (acute myocard infarct or ischemic stroke, unstable or stable angina, having history of myocard infarct, stroke, ischemic, peripheral artery disease or artery fibrillation) by ≈25%.

In Women's Health Study (WHS), healthy women 45 years of age or older receiving aspirin 100 mg on alternate days for 10 years has showed a 17

percent reduction in the risk of stroke, owing to 24% reduction in the risk of ischemic stroke, and a nonsignificant increase in the risk of hemorrhagic stroke. But aspirin had no significant effect on the risk of fatal or nonfatal myocardial infarction or death from cardiovascular causes.⁸

Although the efficacy of aspirin has been well known in the secondary prevention, but the usefulness of aspirin as a primary prevention is still a controversy. This study is conducted to search more data and evidences about the role of aspirin in primary prevention for healthy postmenopausal women by measuring the inhibition formation of urinary 11-dehydro thromboxane B₂ before and after 7 consecutive days of aspirin 100 mg ingestion.

METHODS

This study was an open clinical trial of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in healthy postmenopausal women comparing the decrease inhibition of urinary 11-dehydro Thromboxane B₂ formation in healthy postmenopausal women and premenopausal women after receiving aspirin 100 mg once daily for 7 consecutive days. The Faculty of Medicine, University of Indonesia, ethic committee had approved the study, and all subjects gave informed consent.

Subjects

A total of 30 subjects (15 postmenopausal and premenopausal women) enrolled in this study. Subjects were eligible to enroll in this study if they were women 40 years of age or older, LDL < 160 mg/dL; Blood Pressure < 140/90 mm Hg; agreed to participate in this study. Subjects who ingested of aspirin within 2 weeks before study; ingested of a nonsteroidal antiinflammatory drug within 3 days before the study; ingested hormonal contraception or estrogen hormone or combined estrogen-progesteron therapy within the last 2 weeks; used injectible or implant or transdermal contraception; used hormone replacement therapy; had a history of bleeding disorders, gastrointestinal bleeding, hemorrhagic

stroke, or allergic to aspirin; involved in other clinical study during the last three months; had a drug or alcohol dependent history; pregnant or breast feeding; diabetes mellitus type 1 or 2; thrombocytopenia (platelet count < 150000/ μ L); anemia (For adult male, Hb < 10.0 g/dL); renal or liver impaired (Serum creatinine >1.4 mg/dl and/or serum transaminase 1,5x ULN) were excluded from this study.

Urine Sample Collection

All study participants were asked to provide a 24 hour urine specimen at day 0 without ingestion of the aspirin 100 mg as the baseline, and at day 7 after ingestion of aspirin 100 mg. Samples (n=30) were sent to the laboratory in Departement of Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Medicine, University of Indonesia, where they were stored at -80°C until analysis.

Urine Sample Transport and Storage

Urine samples were stored at 4°C, until transported, on ice to the laboratory in Departement of Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Medicine, University of Indonesia, where they were stored at -80°C until analysis.

Analysis of Urine Samples

The urine samples were thawed, purified and assayed for 11-dehydro thromboxane B₂ with a commercially available enzyme immunoassay (Cayman Chemical, Ann Arbor, Mich). This assay has interassay and intra-assay coefficients of variation of 12.1% and 10%, respectively. Control urine samples with assigned values for 11-dehydro thromboxane B₂ were run with each batch. The assays performed blind to whether the subjects were postmenopausal or premenopausal.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by Student's *t* test for means and a McNemar χ^2 for proportions to show the significance of any difference between before and after ingestion of aspirin within each group (postmenopausal and premenopausal women group). Because 11-dehydro thromboxane B₂ values were skewed, geometric means were calculated after

log transformation of the raw data. Median concentrations were also calculated. The significance of any differences in 11-dehydro thromboxane B₂ concentrations reduction between postmenopausal women and premenopausal women was tested with a Mann-Whitney test. All probability values are 2-sided; confidence intervals were calculated at the 95% level.

RESULT

A total of 30 healthy women were assigned to ingest an aspirin 100 mg each day for 7 days. The baseline characteristics of the patients are listed in Table 1.

The urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ baselines were 249.66 pg/mg creatinine (SD 113.85) in postmenopausal women, and 161.10 pg/mg creatinine (SD 80.51) in premenopausal women. The urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ postmenopausal baseline was significantly higher than premenopausal ($p=0.015$, 95% CI 0.199-0.766).

The persistent suppression of platelet 11-dTXB₂ production by low-dose aspirin up to 24 hours reflects by the percentage of urinary 11-dTXB₂ decreases in both postmenopausal and premenopausal women. The decreases were significantly different both in postmenopausal ($p<0.001$, 95% CI 0.473-0.684) and premenopausal women ($p<0.001$, 95% CI 0.308-0.509). In urine collections performed after the last dose of aspirin (0 to 24 hours after dosing), urinary 11-dehydro-TXB₂ was reduced by 72.32% in postmenopausal women, and 61.90% in premenopausal women. The percentage of the decrease was significantly lower in postmenopausal than in premenopausal ($p=0.021$).

After aspirin 100 mg ingestion for 7 days, the urinary 11-dehydro-thromboxane B₂ were 62.62 pg/mg creatinine (SD) in postmenopausal women, and 58.32 pg/mg creatinine (SD 25.95) in premenopausal women. The final 11-dTXB₂ post aspirin was not significantly different in postmenopausal than in premenopausal ($p=0.724$, 95% CI: -0.139 – 0.198).

Table 1. Baseline Characteristics of Postmenopausal and Pre-menopausal Women.

Characteristics	Post-menopausal	Pre-menopausal	Total
Age			
Means \pm SD (year)	54 \pm 6	44 \pm 10	49 \pm 12
Systolic Blood Pressure (n)			
<120 mmHg	4	8	12
120-129 mmHg	3	3	6
130-139 mmHg	8	4	12
LDL-Cholesterol			
<100 mg/dL	2	1	3
100-129 mg/dL	7	7	14
130-159 mg/dL	6	7	13

DISCUSSION

This study was conducted to search more evidences and consideration in giving aspirin 100 mg as a primary prevention of cardiovascular events in postmenopausal women.

The urinary 11-dTXB₂ baseline was significantly higher in postmenopausal women than in premenopausal women. Female and age have been independent factors in the increase of urinary 11-dTXB₂. This explains the higher platelet reactivity baseline in women significantly than in men.⁹

Along with the increment of inflammation marker on the postmenopause woman (C-reactive protein, Lipoprotein a, IL-1, TNF α , IL-6, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), tissue plasminogen activator), the thromboxan B₂ production is catalyzed by COX-2.¹⁰⁻¹³

Nucleated cells such as monocytes and vascular endothelial cells potentially can provide prostaglandin H₂ to platelets, thereby bypassing platelet COX-1, or use prostaglandin H₂ to synthesize their own thromboxane A₂, because they contain substantial amounts of thromboxane synthase. Arachidonic acid conversion to prostaglandin H₂ is catalyzed by COX-1 or -2. Low-dose ASA blocks COX-1 in platelets, but nucleated cells can regenerate COX-1. Consequently, nucleated cells can provide

a source of prostaglandin H₂ even during low-dose ASA treatment. Nucleated cells can also produce prostaglandin H₂ via COX-2.¹⁴

The significant increment of 11-dTxB₂ in the postmenopausal woman compared to the premenopausal woman is important to be noticed, since 11-dTxB₂ is a surrogate marker for the risk of miocard infark or death by cardiovascular. Death by cardiovascular is defined as unexpected deaths presumed to be due to ischemic cardiovascular disease and occurring within 24 hours after the onset of symptoms without clinical or postmortem evidence of another cause; deaths from myocardial infarction or stroke that occurred within seven days after the myocardial infarction or stroke; and deaths from congestive heart failure, dysrhythmia, pulmonary embolism, or ruptured abdominal aortic aneurysm.¹⁴

Aspirin 100 mg ingestion for 7 days caused the decrease of 11-dTxB₂ by 73.31% in the postmenopausal woman, and 61.91% in the premenopausal woman. In comparison, a recent Women's Health Study with 39 876 healthy women receiving 100 mg daily aspirin on alternate days or placebo demonstrated that in women \pm 65 years of age, low-dose aspirin gave a 17% reduction in the risk of stroke overall (24% reduction for ischemic stroke) but has no significant effect on the risk of myocardial infarction or death from cardiovascular causes.⁸

The incomplete inhibition of 11-dTxB₂ by aspirin may be caused by, *first* there is a discrepancy between the ex vivo thromboxane production capacity and in vivo thromboxane endogen biosynthesis. In vivo, thromboxane A₂ production catalyzed by COX-1 and COX-2. In platelet activating diseases, platelet capacity in producing thromboxane remained unchanged, but in vivo thromboxane biosynthesis increased. Although serum TxB₂ was maximally inhibited by 94 \pm 1 % after aspirin, maximal depression of 2,3-dinor thromboxan B₂ was only 28 \pm 8%.¹⁴⁻¹⁶

Second, alel G of -A842G COX-1 enzyme polymorphism and C13254T of glycoprotein platelet VI (GPVI) receptor polymorphism that decrease subjects respon to aspirin.¹⁷

Third, there is tissue sensitivity difference in responding to selective

inhibitor to produce thromboxane synthase.¹⁸

A double-blinded clinical trial with healthy subjects in whom low-dose aspirin (81 mg daily) ingested, significantly increased aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (ATL) and concomitantly inhibited thromboxane. Plasma aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 is increasing with age and female gender in subjects taking low-dose aspirin. In female subjects, there was a positive correlation between age and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (increase of 0.37 ng/mL per decade), and a negative correlation was observed in men (decrease of 0.29 ng/mL per decade). Aspirin to trigger endogenous anti-inflammatory (ATL) is able to inhibit thromboxane production and in accordance with the WHS and the finding of this study.

The percentage of the decrease was significantly higher in postmenopausal than in premenopausal women. The final 11-dTxB₂ post aspirin in postmenopausal was not significantly different than in premenopausal ($p=0.724$, 95% CI: -0.139 - 0.198). Thus, the use of aspirin 100 mg most beneficial in postmenopausal women compare to premenopausal women. The result of this study, WHS, ATL, suggest the use of aspirin 100 mg in a healthy postmenopausal women with low risk as a primary prevention of a cardiovascular disease.

ACKNOWLEDGMENTS

The source of funding for this work was National Institutes of Health - RISBIN IPTEKDOK grants 2008-2009

References

1. American Heart Association. 1997 *Heart and Stroke Facts: Statistical Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 1996.
2. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease A Prospective Follow-Up: Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165-1172
3. Stanczyk FZ, Rosen GF, Ditkoff EC, Vijd AG, Bernstein L, Lobo RA. Influence of Estrogen on Prostacyclin and Thromboxane Balance in Postmenopausal Women. *Menopause* 1995; 2(3):137-144.

4. Jendryczko A, Tomala J. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in women after the menopause. *Zentralbl Gynakol* 1993; 115 (4): 163-166
5. Michelson AD. Platelet Function Testing in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2004; 110:e489-e493
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
7. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-1501
8. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *NEJM* 2005; 352 (13): 1293-1304
9. Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, Moy TF, Becker LC, Faraday N. Sex Differences in Platelet Reactivity and Response to Low-Dose Aspirin Therapy. *JAMA* 2006; 295:1420-1427.
10. Davison S, Davis SR. New Markers for Cardiovascular Disease Risk in Women: Impact of Endogenous Estrogen Status and Exogenous Postmenopausal Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(6):2470-2478
11. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Hormone and metabolic research* 2006; 38(9):581-586
12. Sowers MFR, Matthews KA, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, Little R, Lasley B, Pasternak R. Hemostatic Factors and Estrogen during the Menopausal Transition. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(11):5942-5948
13. Omori H, Murasaki K, Tanoue K, Hagiwara N, Kasanuki H. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis in Patients with Coronary Artery Disease; Role of Systemic Inflammation and Glycemic Control. *J Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3(1): P2224
14. Eikelboom JW, Hirsh, J, Weitz, JI, Johnston, M, Qilong, Y & Yusuf, S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002: 1650-1655
15. Reilly IA, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood Journal* 1987; 69: 180-186
16. Reilly IA, Roy L, FitzGerald GA. Biosynthesis of thromboxane in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6527): 1037-1039.
17. Lepäntalo A, Mikkelsen J, Reséndiz JC, Viiri L, Backman JT, Kankuri E, Karhunen PJ, Lassila R. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost.* 2006; 95(2):253-9.
18. Reilly IAG, Doran JB, Smith B, Fitzgerald GA. Increased Thromboxane Biosynthesis In A Human Preparation Of Platelet Activation: Biochemical And Functional Consequences Of Selective Inhibition Of Thromboxane Synthase. *Circulation* 1986; 73:1300-1309
19. Chiang N, Hurwitz S, Ridker PM, Serhan CN. Aspirin Has A Gender-Dependent Impact on Antiinflammatory 15-Epi-Lipoxin A 4 Formation: A Randomized Human Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26:e14-e17

Lampiran 8. Biodata diri

Jl. Taman Ratu Indah Blok BB 2 No.1
 Jakarta Barat 11520
 Indonesia

Phone (+62 21) 3149632; 5651610
 E-mail hi_marcy@yahoo.com



Marcia Dewi Hartanto

Tempat / Tanggal	Jakarta, 14 Mei 1984
NPM	0606150776
Agama	Kristen
Pekerjaan dan Jabatan	Mahasiswa
Riwayat Pendidikan	<input type="checkbox"/> 2007 – 2008 Program Magister Ilmu Biomedik, Departemen Farmakologi & Terapeutik, FKUI <input type="checkbox"/> 2006 – 2007 Program Profesi Apoteker, Departemen Farmasi, FMIPA UI <input type="checkbox"/> 2005 – 2002 Program Sarjana, Departemen Farmasi, FMIPA UI <input type="checkbox"/> 1999 – 2002 SMAK I, BPK Penabur, Jakarta <input type="checkbox"/> 1996 – 1999 SMPK II, BPK Penabur, Jakarta <input type="checkbox"/> 1993 – 1999 SDK XI, BPK Penabur, Jakarta
Penghargaan dan Beasiswa yang Diterima	<input type="checkbox"/> 2008 – 2009 Memperoleh grant penelitian Risbin Iptekdok <input type="checkbox"/> 2007 Kalbe Award " Mahasiswa Berprestasi ", Program Profesi Apoteker, Departemen Farmasi, FMIPA-UI <input type="checkbox"/> 2005 – 2006 Memperoleh grant penelitian PKMP, DIKTI – DEPDIKNAS

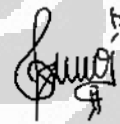
Pengalaman Penelitian

- Formulasi gel ekstrak daun *Nerium Oleander* untuk pengobatan jerawat secara topikal
- Pengaruh fraksi heksan, kloroform, etil asetat, dan sisa air dari rebusan akar tanaman akar kucing (*Acalypha indica*) dosis 10,8g/200g bb terhadap kadar asam urat dalam darah pada tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat.
- Kadar 11-dehidro-tromboksen B₂ dalam urin wanita pramenopause dan pascamenopause sehat yang minum aspirin 100 mg

Sumber dana Penelitian Tesis

Dibiayai oleh Risbin Iptekdok, Litbangkes – Departemen Kesehatan, RI.

Jakarta, 15 Desember 2008



Marcia Dewi Hartanto