

KADAR 2,3-DINOR-6-KETO-PROSTAGLANDIN-F1 α DALAM URIN WANITA PASCAMENOPAUSE ALAMI DAN PRAMENOPAUSE YANG MINUM ASPIRIN 100 MG

Zita Arieselia*, Arini Setiawati**, Rianto Setiabudy**, Ali Baziad***

*Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jakarta, email: zitaarieselia@yahoo.com

**Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

***Departemen Ilmu Kebidanan dan Kandungan, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

ABSTRACT

Background: The prevalence of cardiovascular diseases in women increases sharply after menopause. In postmenopausal women, thromboxane production increases while prostacyclin production decreases. Low dose aspirin (75 - 150 mg) has long been known as an antiplatelet aggregator. Aspirin reduces the production of both thromboxane (potent thrombocyte aggregator and vasoconstrictor) and prostacyclin (anti thrombocyte aggregator and potent vasodilator).

Methods: The present study was an open-label clinical trial with 2 parallel groups. One group consisted of 15 premenopausal women (age > 40 years) while the other group 15 postmenopausal women (for 3 - 5 years). Twenty-four hours urine was collected from each subject before and after aspirin 100 mg daily for 7 days. The concentration of prostacyclin was measured as its metabolite (2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α) in urine using EIA (Enzyme Immunoassay). Thromboxane as its urinary metabolites (11-dehidro-tromboksans-B2) was also measured in these same urine samples in the previous study.

Results: Previous study showed that aspirin significantly reduced thromboxane in both groups, with significantly larger percentage reduction in postmenopausal women compared to premenopausal women. Results of the present study showed that aspirin reduced prostacyclin significantly in both premenopausal women (mean difference = 78.44 ng/g creatinine; $p = 0.001$) and postmenopausal women (mean difference = 35.71 ng/g creatinine; $p < 0.001$), but the percentage reduction between the groups was not significantly different (46,26% vs. 40,94%; $p = 0,574$). The decrease in thromboxane and prostacyclin should be compared (as the decrease in the ratio of 11-dehidro-tromboksans-B2 / 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α) to assess aspirin efficacy as an antithrombotic. Calculation of the ratio of 11-dehidro-tromboksans-B2 / 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α before aspirin consumption was much higher in postmenopausal women compared to that in premenopausal women (4.09 vs. 1.13; $p = 0.001$). The decrease in 11-dehidro-tromboksans-B2 / 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α ratio by aspirin was found much larger in postmenopausal women compared to that in premenopausal women (1.91 vs. 0.17; $p = 0.022$).

Conclusions: It was concluded that aspirin reduced prostacyclin significantly in each group with nonsignificant percentage reduction between groups, but reduced the 11-dehidro-tromboksans-B2/2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α ratio much larger in post-menopausal women compared to that in premenopausal women.

Key words: 2,3-dinor-6-keto-prostaglandin-F1 α , low dose aspirin, postmenopausal women, thromboxane/prostacyclin ratio.

PENDAHULUAN

Pada wanita pascamenopause angka kejadian penyakit kardiovaskular meningkat dengan curam. Satu dari 9 wanita usia 45 tahun - 64 tahun akan mengalami penyakit kardiovaskular, sedangkan 1 dari 3 wanita usia

65 tahun atau lebih akan mengalami penyakit kardiovaskular.¹

Perkembangan penyakit kardiovaskular pada wanita mengalami keterlambatan sekitar 10 tahun dibandingkan pada pria. Menurut *Framingham Point Score*, risiko

penyakit kardiovaskular pada wanita mulai meningkat saat usia 40 tahun.² Pada wanita pasca menopause terjadi ketidakseimbangan antara produksi tromboksan dan prostasiklin.³ Prostrasiklin yang disintesis oleh enzim siklooksigenase (COX) pada endotelium merupakan vasodilator poten dan inhibitor agregasi trombosit. Sedangkan tromboksan A₂ yang disintesis oleh COX-1 pada trombosit merupakan penyebab vasokonstriksi dan stimulus poten untuk agregasi trombosit.³

Aspirin dosis rendah (75 mg–150 mg) telah lama dikenal sebagai penghambat agregasi trombosit.⁴ Mekanisme penghambatan agregasi trombosit oleh aspirin adalah melalui asetilasi enzim COX trombosit secara ireversibel. Proses asetilasi mengakibatkan terjadinya gangguan interaksi enzim COX-1 dengan substrat asam arakidonat.

Women's Health Study yang dilakukan pada tahun 2005 mencoba mencari rasionalisasi penggunaan aspirin untuk pencegahan primer terhadap penyakit kardiovaskular pada wanita >45 tahun dengan *endpoint* klinis. Penelitian ini melibatkan 39.876 wanita sehat dengan intervensi aspirin 100 mg setiap 2 hari selama 10 tahun dengan pembandingan plasebo. Hasilnya menunjukkan penurunan risiko stroke iskemik bermakna pada kelompok dengan intervensi aspirin 100 mg dibandingkan kelompok plasebo, sedangkan penurunan risiko infark miokard tidak bermakna dan peningkatan stroke hemoragik juga tidak bermakna.⁵

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari penelitian sebelumnya yang mengukur kadar 11-dehidro-tromboksan-B₂ (11-dTxB₂) dalam sampel urin pada subyek penelitian yang sama. Pengukuran prostasiklin dalam penelitian ini menggunakan metabolitnya, yaitu 2,3-dinor 6-keto PGF-1 α dari urin subyek. Penelitian ini ingin mengetahui kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α dengan metode EIA sebelum dan setelah penggunaan aspirin pada wanita pramenopause berusia >40 tahun dan wanita pascamenopause alami yang sehat (telah henti haid 3 - 5 tahun) sebagai rasionalisasi penggunaan aspirin untuk pencegahan primer bagi subyek tersebut. Karena penggunaan aspirin akan menurunkan kadar tromboksan dan prostasiklin, maka perlu dibandingkan penurunan keduanya sehingga diketahui apakah aspirin efektif untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular pada wanita pramenopause >40 tahun dan pascamenopause alami. Perbandingan ini dilaporkan dalam bentuk rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B₂/kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α .

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinik dengan desain paralel dan tidak tersamar. Subyek penelitian terdiri dari 2 kelompok yaitu wanita pramenopause dan wanita pascamenopause. Kedua kelompok diintervensi dengan minum aspirin salut enterik 100 mg selama 7 hari berturut-turut setelah makan pagi. Sampel urin 24 jam untuk pengukuran kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α diambil sebelum dan setelah subyek minum aspirin selama 7 hari. Pengukuran kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α dilakukan dengan metode Enzyme Immunoassay (EIA). Pengukuran terhadap kadar 11-dTxB₂ telah dilakukan dalam sampel urin yang sama dari subyek yang sama.

Semua subyek penelitian yang terlibat harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi wanita pramenopause atau pascamenopause (henti haid 3-5 tahun) sehat, usia >40 tahun, LDL <160 mg/dL, tekanan darah <140/90 mmHg, BMI (*Body Mass Index*) <27,5 kg/m², dan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi minum aspirin atau obat antiinflamasi nonsteroid dalam 14 hari sebelum penelitian, memiliki riwayat gangguan perdarahan, perdarahan gastrointestinal, stroke hemoragik, alergi aspirin, minum kontrasepsi hormonal dalam 2 minggu terakhir, menggunakan kontrasepsi hormonal dalam bentuk depo, minum HRT, terlibat uji klinik lain dalam 3 bulan terakhir, riwayat ketergantungan obat atau alkohol, merokok, DM tipe 1 atau 2, trombositopenia (<150.000/ μ L), anemia (Hb <10 g/dL), gagal ginjal atau hati.

Sampel urin yang digunakan dalam penelitian ini adalah urin 24 jam yang dikumpulkan oleh sukarelawan sebelum dan sesudah minum aspirin 100 mg selama 7 hari berturut-turut. Urin 24 jam dikumpulkan dalam wadah pendingin tanpa pengawet yang telah diberikan kepada subyek penelitian. Urin diukur volumenya, kemudian dikocok dan diambil 8 mL untuk di-simpan pada suhu -80°C hingga analisis pengukuran kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α dilakukan.

Analisis sampel urin setelah urin dicairkan dari *freezer*, kemudian dipurifikasi dan dilakukan *assay* menggunakan *kit* EIA 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan).

Analisis statistik

Kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α sebelum dan sesudah pemberian aspirin pada masing-masing kelompok wanita pascamenopause dan wanita pramenopause dibandingkan dengan uji t berpasangan atau uji Wilcoxon (tergantung distribusi datanya).

Kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α awal (sebelum minum aspirin) pada wanita pramenopause dan pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney (tergantung distribusi datanya).

Selisih kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α sebelum dan sesudah pemberian aspirin dibandingkan antara wanita pascamenopause dan wanita pramenopause dengan uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney (tergantung distribusi datanya).

Demikian juga dengan data rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2 / kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α.

Analisis statistik terhadap rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2/kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α awal pada wanita pramenopause dibandingkan dengan rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2/kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α pada wanita pascamenopause dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney (tergantung distribusi datanya).

Analisis statistik terhadap persentase penurunan kadar 11-dehidrotromboks-B2 dan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α akhir pada masing-masing kelompok wanita

pramenopause dan wanita pascamenopause dilakukan menggunakan uji t berpasangan atau uji Wilcoxon (tergantung distribusi datanya).

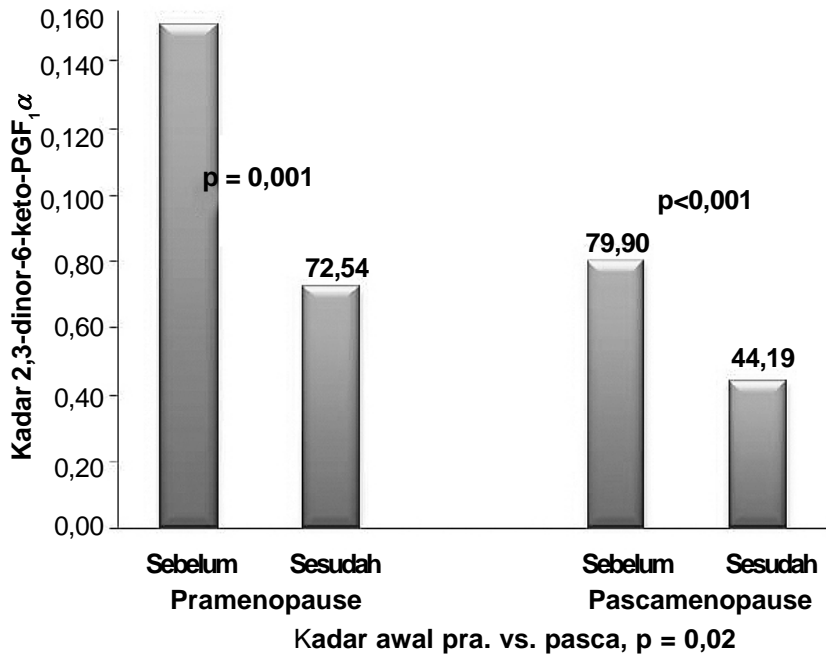
HASIL

Karakteristik awal pada kedua kelompok yang dibandingkan dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis statistik penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil analisis statistik penurunan rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2 / 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil analisis statistik yang membandingkan persentase penurunan 11-dehidrotromboks-B2 dan 2,3-dinor-6-keto-PGF₁α pada wanita pramenopause dan pascamenopause dapat dilihat pada Gambar 3.

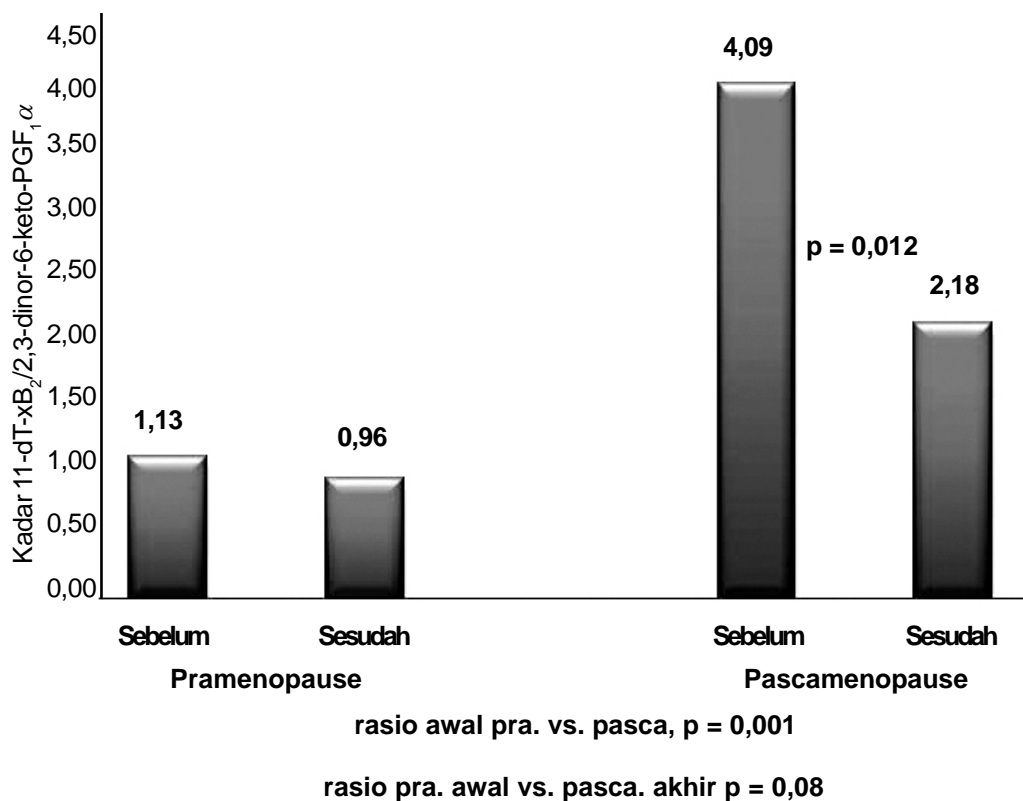
Analisis statistik yang membandingkan rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2/2,3-dinor-6-keto-PGF₁α awal wanita pramenopause dengan rasio kadar 11-dehidrotromboks-B2/2,3-dinor-6-keto-PGF₁α akhir wanita pascamenopause dengan uji t tidak berpasangan pada data hasil transformasi logaritmiknya menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut ($p = 0,08$; 1,13 vs. 2,18).

Tabel 1. Karakteristik awal wanita pascamenopause (A) dan pramenopause (B)

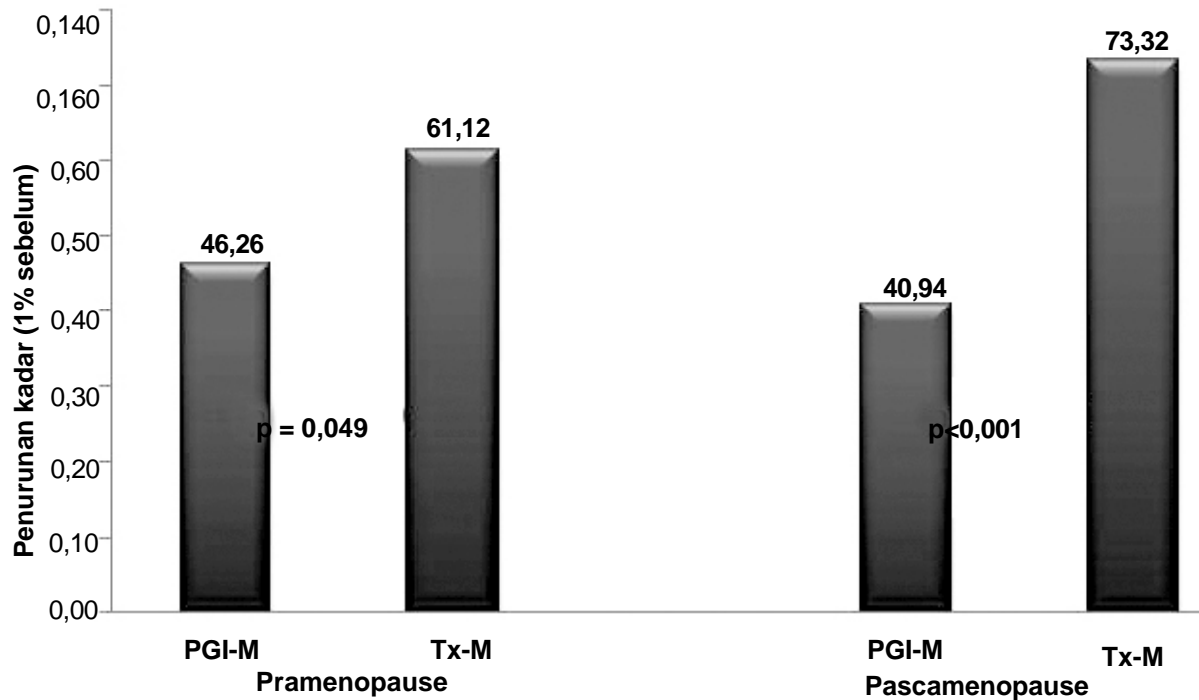
Karakteristik	A (n = 15)	B (n = 15)	Total (n = 30)
Usia (tahun)			
Rerata (SD)	54 (6)	44 (10)	49 (12)
Waktu setelah menopause (tahun)			
Rerata (SD)	3,95 (2,05)		
BMI	24,07 (2,05)		
Rerata (SD)	23,91 (3,09)		
Tekanan darah sistolik (n)			
< 120 mmHg			
120 - 129 mmHg	4	8	12
130 - 139 mmHg	3	3	6
Kolesterol LDL (n)			
< 100 mm/dL	4	8	12
100 - 129 mg/dL	3	3	6
130 - 159 mg/dL	8	4	12



Gambar 1. Diagram balok penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF 1α oleh aspirin pada wanita pramenopause dan wanita pascamenopause.



Gambar 2. Diagram balok penurunan rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B₂ / 2,3-dinor-6-keto-PGF 1α sebelum dan sesudah pemberian aspirin 100 mg pada wanita pramenopause dan pascamenopause.



Gambar 3. Diagram balok persentase penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α (PGI) dan 11-dehidrotromboksan-B2 (Tx) pada masing-masing kelompok wanita pramenopause dan wanita pascamenopause.

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan untuk memberikan dasar pemikiran dan bahan pertimbangan dalam pemberian aspirin dosis rendah pada wanita pascamenopause, dengan membandingkan penurunan tromboksan dan prostasiklin pada wanita pascamenopause dan pramenopause.

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa kadar awal 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α pada wanita pascamenopause (80 ng/g kreatinin) lebih rendah secara bermakna dibandingkan wanita pramenopause (151 ng/g kreatinin). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Fischer dkk mengukur kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α dalam urin beberapa kelompok subjek, yaitu kelompok wanita pramenopause (155 \pm 23 ng/g kreatinin), pascamenopause (97 \pm 24 ng/g kreatinin), wanita hamil trimester pertama (230 \pm 50 ng/g kreatinin) dan wanita hamil trimester ke-3 (522 \pm 53 ng/g kreatinin).⁵

Kadar prostasiklin yang berbeda pada wanita pramenopause, wanita hamil dan wanita pascamenopause ini dikaitkan dengan kadar hormon seks, yaitu estradiol.⁶ Kemudian diketahui bahwa penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF₁ α pada wanita pascamenopause terkait dengan reseptor estrogen α . Sellers dkk meneliti peran reseptor estrogen terhadap produksi prostasiklin pada tikus. Penelitian dilakukan terhadap tikus hipertensi

yang dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kelompok dengan ovarium yang utuh dan yang telah dibuang. Pemberian estrogen selektif reseptor alpha pada tikus yang telah diovariectomi menghasilkan produksi prostasiklin yang lebih tinggi dibandingkan tikus dengan ovarium yang intak ataupun tikus yang telah diovariectomi yang diberikan estrogen selektif reseptor beta. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa ER α (reseptor estrogen alpha) meningkatkan produksi prostasiklin dibandingkan dengan ER β (reseptor estrogen beta).⁷ Terkait dengan penelitian ini, maka penurunan produksi estrogen akan dapat menurunkan ikatan estrogen dengan ER α , sehingga produksi prostasiklin juga akan menurun. Demikian pula menjelaskan bahwa pada kehamilan akan terdapat peningkatan produksi prostasiklin sejalan dengan bertambahnya usia kehamilan karena adanya peningkatan estrogen.

Terdapat hubungan yang kuat antara estrogen, prostasiklin dan aterosklerosis. Penelitian lain menjelaskan bahwa vasodilatasi akibat pemberian estradiol pada wanita pascamenopause dimediasi oleh enzim siklooksigenase 2 (COX-2).⁸⁻⁹ Jadi estrogen yang bekerja pada reseptor estrogen alpha akan meningkatkan produksi prostasiklin dengan cara mengaktivasi COX-2.⁹ Penurunan kadar prostasiklin pada wanita pascamenopause menyebabkan peningkatan aterosclerosis yang dapat meningkatkan risiko infark miokard, stroke

nonhemoragik dan kematian akibat gangguan kardiovaskular, seperti kematian akibat infark miokard, stroke, gagal jantung, aritmia, emboli paru atau pecahnya aneurisma aorta.¹⁰

Tromboksan merupakan proagregasi trombosit dan vasokonstriktor yang poten, sedangkan prostasiklin sebaliknya. Pemberian aspirin dosis 100 mg akan menghambat kerja enzim siklooksigenase 1 dan 2 secara nonspesifik, akibatnya terjadi penurunan produksi tromboksan dan prostasiklin. Untuk mengetahui dan menilai efek antitrombotik pemberian aspirin dosis rendah, maka perlu dilakukan evaluasi terhadap kedua prostanoide ini. Dalam sebuah penelitian, rasio kadar tromboksan dan prostasiklin dikatakan mewakili tonus vaskular.¹¹

Pada penelitian ini tromboksan dan prostasiklin diukur dari metabolitnya dalam urin yaitu 11-dehidro-tromboksan-B2 dan 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α}. Wanita pramenopause memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang rendah dibandingkan wanita pascamenopause.⁹ Sesuai dengan pernyataan tersebut, dalam penelitian ini didapatkan bahwa rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B2/2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} awal (sebelum minum aspirin 100 mg) pada wanita pascamenopause lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pramenopause. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jendryczko dan Tomala yang mengatakan bahwa terjadi ketidakseimbangan ekskresi metabolit tromboksan dan prostasiklin dalam urin wanita pascamenopause.⁴

Setelah diberikan aspirin 100 mg selama 7 hari, maka terjadi penurunan rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B2/2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} pada kedua kelompok. Penurunan rasio 11-dehidro-tromboksan-B2 / 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} berbeda bermakna antara kelompok wanita pramenopause dan pascamenopause (0,17 vs. 1,91; p=0,022).

Rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B2 / 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} awal pada wanita pramenopause (1,13) tidak berbeda bermakna (p = 0,08) dengan rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B2 / 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} akhir pada wanita pascamenopause (2,18). Hal ini dapat diasosiasikan bahwa wanita pascamenopause yang minum aspirin 100 mg memiliki faktor proteksi terhadap aterosclerosis dan gangguan vaskular yang sama dengan wanita pramenopause yang tidak mengkonsumsi aspirin 100 mg.

Persentase penurunan kadar 11-dehidro-tromboksan-B2 akibat pemberian aspirin 100 mg lebih besar dibandingkan penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} pada

subyek yang sama. Adapun kedua prostanoide ini memiliki jalur yang sama, yaitu jalur siklooksigenase dan dihambat oleh aspirin dengan cara yang sama. Ada beberapa hal yang dapat digunakan untuk menjelaskan fenomena ini, yaitu:

Pertama, aspirin dosis rendah sebagian besar bekerja pada trombosit di vena porta dan hanya sebagian kecil yang dapat lolos ke sirkulasi sistemik untuk bekerja pada sel endotel. Hal ini menyebabkan penurunan kadar tromboksan (yang dihasilkan oleh trombosit) akan lebih besar dibandingkan penurunan kadar prostasiklin (yang dihasilkan oleh endotel).¹³

Kedua, karena banyaknya sel yang memproduksi prostasiklin lebih besar dibandingkan sel yang memproduksi tromboksan. Sel endotel terdapat dalam jumlah yang besar pada dinding pembuluh darah di seluruh tubuh, sehingga sedikit aspirin dosis rendah yang lolos ke sirkulasi sistemik tidak cukup untuk mempengaruhinya, tetapi dapat mempengaruhi sebagian besar trombosit di vena porta (yang jumlahnya jauh lebih sedikit dibandingkan endotel).¹⁴

Ketiga, *recovery* prostasiklin yang lebih cepat dibandingkan trombosit. Hal ini disebabkan karena aspirin memblok enzim siklooksigenase secara ireversibel. Karena trombosit tidak memiliki inti sel, maka ia tidak dapat mensintesis enzim siklooksigenase yang baru, sehingga trombosit tersebut tidak dapat membentuk tromboksan sepanjang usianya, sedangkan sel endotel mampu menghasilkan enzim siklooksigenase yang baru, sehingga prostasiklin dapat dihasilkan kembali.¹⁵

KESIMPULAN

Persentase penurunan kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} tidak berbeda antara wanita pramenopause dan wanita pascamenopause.

Penurunan rasio kadar 11-dehidro-tromboksan-B2/kadar 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} lebih besar secara bermakna pada wanita pascamenopause dibandingkan pada wanita pramenopause.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosenfield LE. Women and heart disease. In: Zaret BL, Moser M, Cohen LS, Morrow W, editors. Yale University School of Medicine Heart Book. Connecticut: Reed Business Information; 1992. p. 237- 43.
2. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97: 1837-47.

3. Jendryczko A, Tomala J. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in women after the menopause. *Zentralbl Gynakol.*1993; 115(4): 163-66.
4. Antithrombotic Trialists' Collabora-tion. 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.
5. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *New Engl J Med.*2005; 352 (13): 1293-304.
6. Fischer S, Bernutz C, Meier H, Weber PC. Formation of prostacyclin and thromboxane in man as measured by the main urinary metabolites. *PubMed.* 1986; 876(2): 194-9.
7. Farker K, Schweer H, Vollandt R, Massr N, Nagel U, Seyberth HW, et al. Measurements of urinary prostaglandins in young ovulatory women during the menstrual cycle and in postmenopausal women. *Science Direct.* 1997; 54(3): 655-64.
8. Sellers M, Xu F, Stallone. Selective estrogen receptor agonists enhance blood pressure, thromboxane and prostacyclin in aortic coarctation-induced hypertensive female rats. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal.* 2008; 22: 14.
9. Egan KM, Lawson JA, Fries S, Koller B, Rader DJ, Smyth EM, et al. COX-2 derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *The American Association for the Advancement of Science.* 2004; 306 (5703): 1954-7.
10. Calkin AC, Sudhir K, Honisett S, Williams MRI, Dawood T, Komesaroff PA. Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; 87(11): 5072-5.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Qilong Y, Yusuf S. Aspirin resistant thrombosane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002: 1650-5.
12. Kataoka M, Nagaya N, Satoh T, Itoh T, Murakami S, Iwase T, et al. A long-acting prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005; 172: 1575-80.
13. Pedersen AK. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *New Engl J Med.* 1984; 311(19): 1206-11.
14. Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1989;6(2): 124-32.
15. Al-Meshari A, Aleem MA. Story of low-dose aspirin: its potential use in obstetrics by way of influencing thromboxane and prostacyclin. *Annals of Saudi Medicine.* 1995; 15(2): 103-6.