

***Serum Tromboksan dan Dosis Aspirin pada Trombositemia Esensial:
Tinjauan Naratif tentang Optimisasi Farmakodinamik***
**Muhammad Yusrin Mu'adz¹, *Dr. apt. Marisca Evalina Gondokesumo, S.H.,
M.H., S.Farm., M.Farm-Klin².**

- 1) Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia
- 2) Departemen Biologi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Email koresponden: marisca@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Essential thrombocythemia (ET) merupakan neoplasma mieloproliferatif klonal yang ditandai oleh trombositosis persisten serta peningkatan risiko trombosis arteri dan mikrovaskular. Pemberian aspirin dosis rendah satu kali sehari selama ini menjadi pilar utama dalam pencegahan komplikasi trombotik pada populasi ini. Namun demikian, bukti farmakodinamik terkini menunjukkan bahwa peningkatan turnover trombosit yang menjadi karakteristik ET dapat membatasi durasi inhibisi siklooksigenase-1 (COX-1) yang dicapai dengan regimen konvensional satu kali sehari. Tinjauan naratif ini disusun untuk mengevaluasi dan mensintesis secara kritis bukti mutakhir yang membandingkan efektivitas aspirin dosis rendah satu kali sehari dan dua kali sehari pada pasien ET. Pencarian literatur terstruktur melalui basis data PubMed mengidentifikasi penelitian orisinal dalam sepuluh tahun terakhir yang secara langsung membandingkan frekuensi pemberian aspirin pada ET, dengan fokus pada parameter biokimia inhibisi trombosit. Empat studi memenuhi kriteria inklusi, meliputi desain crossover farmakodinamik dan uji klinis teracak. Secara konsisten, pemberian dua kali sehari menunjukkan kadar tromboksan B₂ serum pada akhir interval dosis yang lebih rendah, variabilitas respons antarindividu yang lebih kecil, serta penurunan ketergantungan efektivitas terapi terhadap jumlah trombosit awal. Sebaliknya, pada regimen satu kali sehari sering ditemukan pemulihan parsial produksi tromboksan sebelum dosis berikutnya, terutama pada pasien dengan turnover trombosit yang tinggi. Meskipun uji yang tersedia belum dirancang untuk menilai luaran klinis mayor secara definitif, parameter surrogate inhibisi trombosit dan beberapa luaran berbasis gejala secara umum mendukung regimen dua kali sehari tanpa peningkatan bermakna kejadian perdarahan mayor. Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan bahwa pembagian dosis aspirin dosis rendah menjadi dua kali sehari menghasilkan profil farmakodinamik yang lebih stabil dan secara biologis lebih sesuai dengan karakteristik patofisiologi ET. Namun, mengingat sebagian besar data masih berbasis parameter surrogate, diperlukan uji klinis teracak dengan luaran klinis yang memadai untuk memastikan relevansi klinis dari strategi intensifikasi frekuensi dosis ini.

Kata kunci: essential thrombocythemia; aspirin dosis rendah; frekuensi dosis; dua kali sehari; tromboksan B₂; inhibisi COX-1; turnover trombosit; pencegahan trombosis.

ABSTRACT

Essential thrombocythemia (ET) is a clonal myeloproliferative neoplasm characterized by sustained thrombocytosis and a clinically relevant risk of arterial and microvascular thrombosis. Low-dose aspirin administered once daily remains a cornerstone of antithrombotic management in this setting. Nevertheless, emerging pharmacodynamic data indicate that the heightened platelet turnover inherent to ET may limit the duration of irreversible

cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibition achieved with conventional once-daily dosing. This narrative review was undertaken to critically appraise and synthesize contemporary evidence comparing once-daily and twice-daily low-dose aspirin regimens in patients with ET. A structured search of the PubMed database identified original investigations published within the past decade that directly evaluated dosing frequency in ET, with particular emphasis on biochemical indices of platelet inhibition. Four studies fulfilled predefined eligibility criteria, encompassing crossover pharmacodynamic analyses and randomized controlled trials. Across these investigations, twice-daily administration was consistently associated with lower end-of-interval serum thromboxane B₂ concentrations, reduced inter-individual variability in COX-1 suppression, and diminished dependence of treatment response on baseline platelet count. In contrast, once-daily therapy frequently permitted partial recovery of thromboxane generation before the subsequent dose, particularly among patients with elevated platelet turnover. Although available trials were not powered to detect differences in major thrombotic outcomes, surrogate markers of platelet activation and selected symptom-based endpoints uniformly favored divided dosing without a demonstrable excess of major bleeding. Collectively, the current evidence suggests that dose fractionation of low-dose aspirin provides a more sustained and biologically coherent antiplatelet effect in ET. However, given that existing data are largely surrogate-driven, definitive conclusions regarding clinical benefit require confirmation in adequately powered, event-driven randomized studies.

Keywords: essential thrombocythemia; aspirin; dosing frequency; twice-daily administration; thromboxane B₂; platelet turnover; cyclooxygenase-1 inhibition; thrombosis.

PENDAHULUAN

Trombositemia esensial (ET) adalah neoplasma myeloproliferatif (MPN) yang didominasi oleh mutasi pada janus kinase 2 (JAK2), kalreticulin (CALR), atau onkogen virus leukemia myeloproliferatif (MPL) dan ditandai dengan trombositosis klonal (Arber et al., 2016; Ceylan et al., 2021; Kang et al., 2016; Tefferi et al., 2024). Merujuk pada kriteria yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, diagnosis essential thrombocythemia (ET) ditegakkan apabila terpenuhi empat kriteria mayor, atau tiga kriteria mayor pertama disertai satu kriteria minor. Kriteria mayor pertama adalah jumlah trombosit $\geq 450 \times 10^9/L$. Kriteria mayor kedua berupa hasil biopsi sumsum tulang yang menunjukkan proliferasi sel megakariosit dengan morfologi khas, yaitu berukuran besar, matur, dan memiliki inti yang hiperlobulasi. Pada pemeriksaan tersebut tidak ditemukan peningkatan bermakna pada lini sel darah putih (granulositik) maupun sel darah merah (eritrositik), serta tidak terdapat atau hanya terdapat peningkatan ringan jaringan retikulin (fibrosis). Kriteria mayor ketiga adalah telah dipastikan bahwa pasien tidak memenuhi kriteria WHO untuk penyakit mieloid lain, seperti leukemia mieloid kronik (CML), polisitemia vera (PV), mielofibrosis primer (PMF), sindrom mielodisplastik (MDS), atau neoplasma mieloid lainnya. Kriteria mayor keempat adalah ditemukannya mutasi genetik pada gen JAK2, CALR, atau MPL. Apabila mutasi tersebut tidak teridentifikasi, diagnosis tetap dapat ditegakkan apabila terdapat kriteria minor, yaitu adanya bukti klonalitas (sel berasal dari klon abnormal) atau tidak ditemukannya penyebab reaktif lain yang dapat menjelaskan peningkatan trombosit, seperti infeksi atau inflamasi kronik (Arber et al., 2016). Gejala yang paling umum dirasakan pada pasien dengan ET adalah kelelahan, selain gejala seperti

kesemutan, insomnia, kesulitan berkonsentrasi, masalah seksual, dll. juga sering dirasakan (Accurso et al., 2020; Mesa et al., 2007).

Pengobatan ET saat ini tidak bertujuan untuk menyembuhkan, karena tidak ada obat yang terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien atau mencegah perkembangan penyakit ke bentuk yang lebih serius, seperti leukemia myeloid akut (AML) atau myelofibrosis (fibrosis sumsum tulang). Sehingga pengobatan difokuskan untuk mencegah komplikasi trombotik, yaitu pembekuan darah yang dapat menyebabkan stroke, serangan jantung, dll (Tefferi et al., 2024).

Pada pasien dengan ET, aspirin dosis rendah yang diberikan sekali sehari direkomendasikan untuk mengurangi risiko trombotik. Namun, bukti farmakodinamik dari studi multisenter acak menunjukkan bahwa rejimen standar sekali sehari sering gagal mencapai penghambatan trombosit siklooksigenase-1 yang konsisten dan berkelanjutan pada populasi ini. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan produksi trombosit yang lebih agresif pada pasien dengan ET.

Tujuan utama dari tinjauan naratif ini adalah untuk secara kritis memeriksa dan mensintesis bukti-bukti mengenai efektivitas komparatif antara rejimen aspirin dosis rendah sekali sehari versus dua kali sehari pada pasien dengan trombositemia esensial. Mengingat studi farmakodinamik dan klinis yang muncul yang menunjukkan bahwa rejimen standar sekali sehari mungkin tidak memberikan penghambatan trombosit yang cukup berkelanjutan pada populasi ini, tinjauan ini secara khusus bertujuan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi data terbaru tentang penekanan tromboxan B₂, variabilitas respons antiplatelet, dan hasil klinis pada pasien ET yang terkait dengan frekuensi pemberian aspirin. Dengan mengintegrasikan temuan terkini dari studi farmakologis dan uji klinis, tinjauan naratif ini berusaha untuk menentukan apakah peningkatan pemberian aspirin dari sekali menjadi dua kali sehari menghasilkan penghambatan trombosit yang lebih konsisten dan dapat menurunkan risiko trombotik.

METODE

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi *original research* yang membandingkan efek farmakodinamik dan klinis aspirin dosis rendah yang diberikan satu kali sehari (*once daily*, OD) dengan dua kali sehari (*twice daily*, BID) pada pasien trombositemia esensial (ET). Sumber data yang digunakan adalah basis data PubMed dengan strategi pencarian sebagai berikut: (((aspirin) AND (twice daily)) OR (BID)) AND (once daily)) AND (essential thrombocythemia)) AND (thromboxane)).

Pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Inggris dan penelitian yang melibatkan subjek manusia. Proses seleksi awal melalui telaah judul dan abstrak menghasilkan sepuluh artikel yang dinilai relevan dengan topik kajian. Untuk memastikan bahwa sintesis didasarkan pada bukti mutakhir, dilakukan pembatasan tambahan terhadap publikasi dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir, sehingga tersisa delapan artikel yang memenuhi kriteria temporal.

Selanjutnya, dilakukan telaah teks lengkap terhadap delapan artikel tersebut guna menilai kesesuaian dengan fokus kajian, yakni perbandingan langsung antara rejimen aspirin OD dan BID pada pasien ET. Evaluasi dilakukan dengan mempertimbangkan desain penelitian, parameter luaran yang dinilai terutama supresi tromboxan B₂ sebagai indikator inhibisi trombosit serta relevansi terhadap frekuensi pemberian dosis.

Berdasarkan proses seleksi tersebut, empat artikel dinyatakan memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut. Keempat studi ini menyajikan data yang secara langsung membandingkan profil farmakodinamik aspirin, tingkat supresi tromboxan B₂, serta implikasi klinis terkait perbedaan frekuensi pemberian pada

ET. Empat artikel lainnya dieliminasi karena tidak secara spesifik membahas perbandingan rejimen OD dan BID sesuai dengan tujuan kajian ini.

HASIL

Hasil penelusuran literatur mengidentifikasi empat *original research* dalam sepuluh tahun terakhir yang secara langsung membandingkan variasi rejimen aspirin dosis rendah pada pasien trombositemia esensial (ET). Secara keseluruhan, keempat studi tersebut melibatkan lebih dari 750 partisipan dan mencakup desain crossover farmakodinamik jangka pendek maupun uji klinis acak multisenter dengan durasi pengamatan yang lebih panjang. Walaupun terdapat perbedaan dalam rancangan metodologis dan durasi intervensi, seluruh penelitian secara konsisten menilai kadar tromboksan B₂ sebagai indikator biokimia untuk menilai derajat inhibisi trombosit oleh aspirin, atau menggunakan metabolit uriner, sebagai indikator utama respons farmakodinamik terhadap aspirin. Pendekatan ini digunakan untuk mengevaluasi konsistensi dan keberlanjutan efek antiplatelet pada berbagai frekuensi pemberian dosis. Ringkasan terstruktur mengenai karakteristik metodologis, profil populasi penelitian, skema terapi yang digunakan, luaran utama yang dievaluasi, serta implikasi klinis dari masing-masing studi disajikan pada Tabel 1 sebagai dasar sintesis komparatif dalam kajian ini.

DISKUSI

Secara konsisten di berbagai penelitian, pemberian aspirin satu kali sehari (*once daily*, OD) menunjukkan supresi tromboksan B₂ (TXB₂) yang tidak sepenuhnya bertahan hingga akhir interval dosis 24 jam. Pada studi intervensi prospektif dengan desain *within-subject* yang melibatkan 22 pasien trombositemia esensial (ET), rejimen dua kali sehari (*twice daily*, BID) secara bermakna menurunkan kadar TXB₂ pada akhir interval dibandingkan dengan OD. Peningkatan kembali kadar TXB₂ menjelang waktu dosis berikutnya yang terlihat pada rejimen OD secara nyata berkurang pada pemberian BID, mencerminkan inhibisi trombosit yang lebih berkelanjutan. Selain itu, proporsi pasien yang tidak mencapai ambang supresi trombosit yang adekuat lebih tinggi pada kelompok OD (Larsen et al., 2018). Temuan tersebut diperkuat oleh uji klinis acak berskala lebih besar. Dalam studi multisenter terbuka yang melibatkan 242 pasien, median kadar TXB₂ serum secara signifikan lebih rendah pada kelompok BID dibandingkan OD. Metabolit urin 11-dehidro-TXB₂, yang merefleksikan aktivasi trombosit *in vivo*, juga menunjukkan penurunan pada rejimen BID. Variabilitas supresi TXB₂ antarindividu lebih sempit pada kelompok BID, yang mengindikasikan respons farmakodinamik yang lebih konsisten pada populasi pasien (Rocca et al., 2024). Uji biokimia prospektif teracak yang membandingkan rejimen OD, BID, dan tiga kali sehari (*three times daily*, TID) menunjukkan pola penurunan TXB₂ yang bergantung pada frekuensi pemberian dosis. Rejimen BID dan TID menghasilkan kadar TXB₂ *steady-state* yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan OD, disertai penurunan variasi respons antar-individu. Korelasi antara jumlah trombosit dan kadar TXB₂ residu terutama ditemukan pada kelompok OD, yang mengindikasikan bahwa peningkatan turnover trombosit dapat mengurangi keberlanjutan inhibisi apabila aspirin diberikan satu kali sehari. Penyesuaian terhadap jumlah trombosit tidak menghilangkan keunggulan rejimen dengan frekuensi lebih tinggi.

Tabel 1: Ringkasan Data yang Dihasilkan dari Artikel yang Diekstraksi

Author(s), Year of Publication	Study Population / Sample Size	Study Design	Treatment Strategy Evaluated	Main Outcomes	Clinical Implication
(Larsen et al., 2018)	Penelitian ini melibatkan 22 pasien dewasa yang terdiagnosis Essential Thrombocythemia (ET) berdasarkan kriteria World Health Organization (WHO), serta memiliki mutasi JAK2 V617F atau CALR. Seluruh partisipan direkrut dari pusat hematologi tersier di Denmark. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang sedang menjalani terapi antiplatelet atau antikoagulan lain, memiliki riwayat kejadian trombotik dalam waktu dekat, dicurigai mengalami transformasi penyakit, sedang hamil, atau berada dalam kondisi	Penelitian ini merupakan studi intervensional prospektif dengan desain <i>within-subject</i> (self-controlled). Setiap partisipan menerima kedua rejimen aspirin secara berurutan tetap, sehingga masing-masing individu berperan sebagai pembanding bagi dirinya sendiri. Studi ini tidak menggunakan randomisasi dan tidak memasukkan kelompok kontrol paralel. Periode <i>washout</i> selama 14 hari diterapkan antara kedua rejimen untuk meminimalkan efek farmakologis residual.	Pada tahap awal, partisipan menerima aspirin dosis 75 mg sekali sehari selama tujuh hari. Setelah melalui periode penghentian obat (<i>washout</i>) selama 14 hari, peserta kemudian mendapatkan aspirin dosis 37,5 mg dua kali sehari selama tujuh hari. Pemeriksaan laboratorium dilakukan satu jam setelah konsumsi obat serta pada akhir interval pemberian dosis, yaitu 24 jam untuk regimen sekali sehari dan 12 jam untuk regimen dua kali sehari.	Kadar serum thromboxane B₂ (TXB₂), sebagai metabolit stabil yang mencerminkan aktivitas siklooksigenase-1 (COX-1) pada trombosit, mengalami penekanan yang bermakna selama terapi aspirin dibandingkan dengan fase tanpa pengobatan. Pada akhir interval pemberian dosis, konsentrasi TXB₂ secara signifikan lebih rendah pada regimen dua kali sehari, dengan selisih rerata sebesar 14 ng/mL ($p < 0,01$). Selain itu, peningkatan kembali kadar TXB₂ selama interval dosis lebih menonjol pada pemberian sekali sehari (22,7 ng/mL) dibandingkan dengan regimen dua kali sehari (6,5 ng/mL), yang	Temuan ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan ET, suatu kondisi yang ditandai dengan produksi dan pergantian trombosit yang cepat, pemberian aspirin dosis rendah sekali sehari mungkin tidak mampu mempertahankan supresi trombosit yang konsisten sepanjang interval pemberian dosis. Pembagian dosis harian menjadi dua kali pemberian tampak memberikan inhibisi biokimia fungsi trombosit yang lebih berkelanjutan. Namun, karena penelitian ini hanya mengandalkan penanda laboratorium sebagai surrogate end-point, tanpa mengukur hasil klinis langsung seperti kejadian trombotik atau perdarahan, sejauh mana perbedaan farmakodinamik ini berdampak pada

terapi sitoreduktif yang belum stabil. Perhitungan awal ukuran sampel menunjukkan bahwa diperlukan 27 subjek untuk mencapai kekuatan uji (statistical power) sebesar 90%. Namun, keterbatasan dalam proses rekrutmen menyebabkan jumlah akhir partisipan yang dapat diikutsertakan hanya sebanyak 22 pasien, sehingga estimasi kekuatan uji penelitian ini berada pada kisaran 80%.

menunjukkan bahwa inhibisi trombosit berlangsung lebih tidak konsisten pada skema sekali sehari. Agregasi trombosit yang dipicu oleh asam arakidonat, sebagai jalur yang secara spesifik dihambat oleh aspirin, diukur menggunakan luas area di bawah kurva agregasi (*area under the aggregation curve*, AUC; AU·menit). Nilai agregasi menunjukkan peningkatan yang lebih nyata menjelang akhir interval 24 jam pada regimen sekali sehari. Perbedaan perubahan agregasi antarregimen mencapai signifikansi statistik dengan selisih rerata 228 AU·menit ($p < 0,01$). Dengan menggunakan ambang batas yang telah ditetapkan sebelumnya, yaitu ≥ 400 AU·menit untuk mendefinisikan inhibisi trombosit yang tidak adekuat, sebanyak peningkatan hasil klinis masih belum dapat dipastikan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut dengan uji klinis yang memiliki kekuatan sampel memadai diperlukan untuk

86% pasien melampaui nilai tersebut pada 24 jam dengan pemberian sekali sehari, dibandingkan dengan 64% pada 12 jam selama terapi dua kali sehari. Temuan ini mengindikasikan bahwa regimen dua kali sehari memberikan supresi fungsi trombosit yang lebih stabil sepanjang interval dosis.

(Rocca et al., 2024)	Sebanyak 242 pasien dewasa dengan diagnosis Essential Thrombocythemia (ET) direkrut dari 10 pusat hematologi di Italia. Usia median partisipan adalah 61 tahun, dengan proporsi laki-laki sebesar 46%. Median durasi penyakit tercatat selama 6 tahun, dan median jumlah trombosit sebesar $528 \times 10^9/L$. Sebanyak 26 pasien memiliki riwayat	Penelitian ini merupakan uji klinis acak (<i>randomized</i>), terbuka (<i>open-label</i>), dengan penilaian hasil yang dibutakan (<i>blinded-endpoint</i>) selama 20 bulan. Pasien diacak untuk menerima aspirin sekali sehari atau dua kali sehari. Sepuluh kunjungan tindak lanjut direncanakan selama periode penelitian. Analisis data dilakukan berdasarkan prinsip <i>intention-to-treat</i>.	Kelompok sekali sehari menerima aspirin 100 mg pada pagi hari, sedangkan kelompok dua kali sehari menerima total dosis 100 mg yang dibagi menjadi dua pemberian harian. Penilaian laboratorium meliputi pengukuran serum TXB₂ untuk menilai aktivitas siklooksigenase-1 trombosit, serta kadar urin 11-dehidro-TXB₂ sebagai indikator aktivasi trombosit in vivo. Gejala yang dilaporkan pasien dievaluasi menggunakan kuesioner MPN-SAF, NRS, dan	Serum TXB₂ merupakan biomarker yang mencerminkan aktivitas COX-1 pada trombosit, yang berperan dalam produksi thromboxane A₂ dan agregasi trombosit. Kadar TXB₂ yang lebih rendah menunjukkan inhibisi trombosit yang lebih kuat. Dalam penelitian ini, median TXB₂ pada kelompok dua kali sehari adalah 3,9 ng/mL (IQR 2,3-6,0) dibandingkan 19,2 ng/mL (IQR 10,2-37,7) pada	Pembagian dosis harian aspirin menjadi dua pemberian menunjukkan kemampuan yang lebih stabil dalam menghambat aktivitas trombosit dibandingkan dengan regimen sekali sehari pada pasien ET. Kadar serum TXB₂ yang lebih rendah mencerminkan supresi trombosit yang lebih efektif, yang berhubungan dengan penurunan gejala mikrovaskular. Penting untuk dicatat bahwa peningkatan efek
----------------------	--	--	--	--	---

kejadian trombotik sebelumnya, dan lebih dari separuh populasi penelitian menjalani terapi sitoreduktif. Karakteristik dasar antar kelompok penelitian dilaporkan seimbang. Tingkat kepatuhan terhadap terapi sangat tinggi, dengan angka mencapai 99% berdasarkan laporan mandiri pasien.

SODA. Selain itu, kejadian trombotik dan perdarahan dicatat selama periode penelitian.

kelompok sekali sehari ($p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin dua kali sehari mempertahankan inhibisi fungsi trombosit yang lebih kuat dan konsisten sepanjang hari.

Kadar urin 11-dehidro-TXB₂, yang mengukur aktivasi trombosit in vivo, juga lebih rendah pada kelompok dua kali sehari (171 vs. 301 pg/mg kreatinin; $p < 0,001$). Skor gejala pasien menunjukkan perbaikan pada regimen dua kali sehari, dengan proporsi pasien yang melaporkan nyeri mikrovaskular sedang hingga berat di tangan lebih sedikit (19% vs. 25%; $p < 0,001$) dan di kaki (20% vs. 27%; $p < 0,001$).

Kejadian trombotik jarang terjadi (1 vs. 3

farmakodinamik ini tidak disertai dengan peningkatan risiko perdarahan mayor maupun efek samping gastrointestinal. Meskipun jumlah kejadian trombotik terlalu sedikit untuk ditarik kesimpulan yang kuat, pemberian aspirin dua kali sehari dapat menjadi pilihan yang lebih baik bagi pasien dengan risiko tinggi hiperaktivitas trombosit atau dengan respons yang tidak memadai terhadap terapi sekali sehari.

pasien). Tidak terdapat perdarahan mayor, sedangkan perdarahan minor dan non-mayor tetap rendah pada kedua kelompok.

(Tosetto et al., 2018)	Penelitian ini melibatkan 243 pasien dengan diagnosis Essential Thrombocythemia (ET) yang menerima terapi aspirin dosis rendah (100 mg sekali sehari) untuk pencegahan kardiovaskular primer maupun sekunder. Dari jumlah tersebut, sebanyak 218 pasien menunjukkan kepatuhan penuh terhadap regimen terapi dan selanjutnya dianalisis dalam studi ini. Rentang usia pasien pada masing-masing	Penelitian ini merupakan studi biokimia prospektif, acak, dan terbuka (<i>open-label</i>). Seluruh pasien menjalani periode <i>run-in</i> selama 10 hari dengan aspirin 100 mg sekali sehari untuk menstabilkan kadar serum thromboxane B₂ (sTXB₂) dasar, sehingga pengukuran awal mencerminkan efek aspirin pada keadaan stabil (<i>steady-state</i>). Setelah periode <i>run-in</i>, partisipan diacak dengan rasio 1:1:1 untuk menerima aspirin sekali sehari (q.d.), dua kali sehari (b.i.d.), atau tiga kali sehari (t.i.d.) selama	Pasien menerima aspirin enterik-coated 100 mg sesuai dengan regimen yang ditetapkan: sekali sehari (q.d.), dua kali sehari (b.i.d.), atau tiga kali sehari (t.i.d.). Tablet plasebo digunakan sehingga seluruh partisipan menelan tiga tablet per hari untuk menjaga konsistensi dan memberikan <i>partial blinding</i>. Terapi sitoreduktif dilanjutkan tanpa perubahan. Penggunaan NSAID dilarang, sedangkan parasetamol diperbolehkan untuk mengatasi gejala. Sampel darah diambil satu jam setelah pemberian dosis untuk menilai efek puncak, serta pada akhir setiap interval dosis (trough: 24 jam	Pada kunjungan kedua (setelah periode <i>run-in</i> dengan q.d.), kadar sTXB₂ menunjukkan korelasi positif dengan jumlah trombosit dan leukosit, yang mengindikasikan bahwa pasien dengan massa trombosit lebih tinggi mengalami inhibisi trombosit yang kurang efektif. Sebaliknya, usia dan terapi sitoreduktif yang sedang berjalan berkorelasi negatif dengan sTXB₂, menunjukkan respons aspirin yang lebih baik pada pasien yang lebih tua dan yang menjalani terapi sitoreduktif.	Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin sekali sehari mungkin tidak memadai untuk mempertahankan inhibisi trombosit yang optimal pada pasien ET dengan turnover trombosit yang tinggi. Pemberian aspirin dalam dua atau tiga dosis terbagi secara konsisten meningkatkan supresi sTXB₂ pada seluruh pasien, terlepas dari jumlah trombosit atau terapi sitoreduktif yang sedang dijalani. Pasien yang lebih tua maupun mereka yang menjalani sitoreduksi umumnya mencapai inhibisi trombosit yang lebih stabil.
------------------------	--	--	--	--	--

kuartil sTXB₂ berada antara 56 hingga 63 tahun. Jumlah trombosit awal bervariasi antara 451 hingga 641 ×10⁹/L. Proporsi pasien dengan mutasi JAK2-V617F berkisar antara 47% hingga 73%, sementara 34% hingga 77% pasien diketahui menjalani terapi sitoreduktif.

Pasien dengan jumlah trombosit melebihi 1.000 ×10⁹/L atau yang menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) tidak diikutsertakan dalam penelitian ini, dengan pertimbangan untuk meminimalkan risiko perdarahan serta potensi interaksi obat.

dua minggu. Kepatuhan untuk q.d., 12 jam untuk pasien terhadap terapi b.i.d., 8 jam untuk t.i.d.) dipantau melalui untuk mengevaluasi inhibisi perhitungan pil dan trombosit yang berkelanjutan catatan harian pasien.

Analisis multivariat menegaskan bahwa jumlah trombosit secara independen meningkatkan sTXB₂ (P<0,001), sedangkan terapi sitoreduktif secara independen menurunkan sTXB₂ (P=0,017). Pasien pada kuartil sTXB₂ terendah (<9 ng/mL) umumnya lebih tua, memiliki jumlah trombosit lebih rendah, dan lebih sering menerima terapi sitoreduktif.

Pada kunjungan ketiga, pasien yang diacak ke regimen b.i.d. dan t.i.d. menunjukkan kadar sTXB₂ sekitar sepuluh kali lebih rendah dibandingkan kelompok q.d., disertai dengan variasi antar-individu yang lebih kecil, menunjukkan supresi trombosit yang lebih konsisten. Korelasi antara jumlah trombosit dan

Hasil ini mendukung penerapan regimen aspirin dengan penyesuaian dosis pada ET untuk memperoleh supresi trombosit yang lebih merata, yang berpotensi menurunkan risiko trombotik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai apakah perbedaan farmakodinamik ini dapat diterjemahkan menjadi penurunan kejadian klinis yang signifikan, seperti trombosis atau perdarahan.

terapi sitoreduktif tetap signifikan hanya pada kelompok q.d. ($p=0,17$, $P=0,005$), sedangkan pada regimen b.i.d. dan t.i.d. korelasi tersebut hampir tidak terlihat.

Penyesuaian sTXB₂ terhadap jumlah trombosit per 10⁸ sel menunjukkan pola serupa, menekankan bahwa jadwal pemberian dosis lebih berperan dibandingkan massa trombosit dalam menentukan efektivitas aspirin.

(Rocca et al., 2020)	Penelitian ini melibatkan 251 pasien dengan diagnosis Essential Thrombocythemia (ET) yang menjalani terapi aspirin kronis dosis rendah (100 mg sekali sehari) untuk	Penelitian ini merupakan uji klinis multisenter, acak, dengan kelompok paralel, dan terkontrol secara <i>double-blind</i> . Studi dilakukan secara prospektif untuk menentukan dosis yang optimal. Seluruh pasien	Pasien diacak dengan rasio 1:1:1 untuk menerima aspirin enterik-coated 100 mg sekali sehari (q.d.), dua kali sehari (b.i.d.), atau tiga kali sehari (t.i.d.) selama dua minggu. Tablet plasebo digunakan agar seluruh pasien menelan obat tiga kali sehari (sarapan,	Kadar serum sTXB ₂ pada kunjungan kedua memiliki median 19 ng/mL (IQR 3,4-140,4) dengan variabilitas antar-individu yang tinggi, menunjukkan bahwa pemberian aspirin sekali sehari (q.d.) belum	Pembagian dosis aspirin menjadi dua atau tiga kali sehari menghasilkan inhibisi trombosit yang lebih kuat dan konsisten pada pasien ET, terlepas dari jumlah trombosit atau terapi sitoreduktif yang sedang dijalani. Pemberian aspirin
----------------------	---	---	--	--	---

pencegahan kardiovaskular primer maupun sekunder. Setelah beberapa pasien mengundurkan diri, sebanyak 245 pasien diacak pada kunjungan kedua, dan 243 pasien dapat dievaluasi hingga akhir penelitian. Usia median partisipan berkisar antara 56 hingga 63 tahun, dengan jumlah trombosit awal antara 451 hingga 641 $\times 10^9/L$. Proporsi pasien yang positif terhadap mutasi JAK2-V617F adalah 47-73%, sedangkan 34-77% pasien menerima terapi sitoreduktif. Pasien dengan jumlah trombosit melebihi 1.000 $\times 10^9/L$ atau yang baru-baru ini menggunakan obat antiinflamasi	menjalani periode <i>run-in</i> selama 7-10 hari dengan aspirin 100 mg sekali sehari (q.d.) untuk menstabilkan kadar sTXB₂ dasar. Proses randomisasi dilakukan secara terstratifikasi berdasarkan jenis kelamin dan pusat penelitian. Pengambilan sampel darah dan urin dilakukan pada kunjungan kedua (baseline, sebelum randomisasi) dan kunjungan ketiga (akhir intervensi dua minggu).	makan siang, dan makan malam) untuk menjaga konsistensi dan <i>blinding</i> parsial. Terapi sitoreduktif dilanjutkan tanpa perubahan. Penggunaan NSAID dilarang, sedangkan parasetamol diperbolehkan untuk mengatasi gejala. Pengambilan sampel untuk pengukuran sTXB₂ dilakukan satu jam setelah pemberian dosis untuk menilai efek puncak, serta pada akhir interval pemberian dosis (<i>trough</i>: 24 jam untuk q.d., 12 jam untuk b.i.d., dan 6-8 jam untuk t.i.d.) untuk mengevaluasi inhibisi trombosit yang berkelanjutan.	memberikan inhibisi COX-1 trombosit yang lengkap. Setelah dua minggu intervensi, regimen b.i.d. dan t.i.d. menurunkan sTXB₂ sebesar $\pm 80-90\%$ dibandingkan baseline dan kelompok q.d., disertai penurunan variabilitas antar-individu secara signifikan. Rasio kunjungan 3 terhadap kunjungan 2 menunjukkan q.d. = 1,03 (tidak ada perubahan), b.i.d. = 0,14, dan t.i.d. = 0,13. Jumlah trombosit sedikit memengaruhi respons terhadap aspirin (b=0,02 per 100$\times 10^9/L$; P=0,049), sedangkan terapi sitoreduktif tidak memberikan efek signifikan (b=0,06; P=0,23). Kadar urin TXM, sebagai penanda aktivasi trombosit, menurun 30-40% pada regimen b.i.d. dan t.i.d., sedangkan	sekali sehari terbukti tidak memadai untuk mencapai supresi COX-1 yang optimal pada trombosit dengan laju pergantian tinggi. Regimen b.i.d. dan t.i.d. menurunkan variabilitas sTXB₂ serum serta TXM urin, yang berpotensi menurunkan risiko trombotik. Tolerabilitas gastrointestinal tetap dapat diterima, meskipun pemberian t.i.d. sedikit meningkatkan kejadian dispepsia ringan. Temuan ini mendukung strategi aspirin dengan penyesuaian dosis pada ET dan memiliki relevansi potensial dalam pencegahan kejadian trombotik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan efek jangka panjang pada hasil klinis.
--	---	---	---	---

nonsteroid (OAINS)
dikeluarkan dari
penelitian untuk
mengurangi risiko
perdarahan dan
interaksi obat.

pada q.d. tidak berubah,
dan penurunan ini
berkorelasi dengan
penurunan sTXB₂
($r^2=0,12$; $P<0,0001$).
Kadar urin PGM, sebagai
indikator aktivitas COX-2
endotelial, tidak
terpengaruh, menegaskan
keamanan vaskular
regimen tersebut.
Gangguan gastrointestinal
lebih sering dilaporkan
pada pasien yang
menerima aspirin t.i.d.,
namun tidak terdapat
kejadian merugikan
mayor yang dilaporkan
selama penelitian.

Temuan serupa juga diperoleh dari uji klinis acak tersamar ganda dengan desain lengan paralel, yang menunjukkan bahwa pembagian dosis harian aspirin menjadi dua atau tiga kali pemberian meningkatkan konsistensi inhibisi trombosit. Dibandingkan dengan OD, rejimen BID dan TID menurunkan kadar TXB₂ serum sekitar 80-90% dari nilai dasar serta secara signifikan mengurangi ekskresi metabolit tromboksan urin. Kadar metabolit prostasiklin endotel tidak mengalami perubahan bermakna, yang mendukung profil keamanan vaskular dari strategi pembagian dosis tersebut (Rocca et al., 2020).

Agregasi Trombosit dan Implikasi Klinis Frekuensi Pemberian Aspirin

Selain parameter biokimia, respons agregasi trombosit terhadap stimulasi asam arakidonat juga menunjukkan perbedaan yang konsisten antarrejimen. Pada studi dengan desain crossover maupun uji klinis teracak, pemberian aspirin dua kali sehari (BID) memberikan supresi agregasi trombosit yang lebih stabil dibandingkan rejimen satu kali sehari (OD). Pada kelompok OD, peningkatan kembali respons agregasi teramati menjelang akhir interval dosis, yang mencerminkan berkurangnya inhibisi COX-1 trombosit. Perbedaan ini mencapai signifikansi statistik, terutama pada pengukuran kadar terendah (*trough*) (Larsen et al., 2018).

Meskipun kejadian trombotik relatif jarang dilaporkan dalam seluruh penelitian dan studi-studi tersebut tidak dirancang dengan kekuatan uji yang memadai untuk mengevaluasi luaran klinis mayor secara definitif, beberapa indikator berbasis gejala menunjukkan potensi keuntungan dari intensifikasi frekuensi dosis. Pada uji klinis acak berskala besar, pasien yang menerima aspirin BID melaporkan penurunan gejala mikrovaskular derajat sedang hingga berat, termasuk nyeri akral dan parestesia (Rocca et al., 2024).

Dari sisi keamanan, angka kejadian perdarahan mayor rendah dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna antarrejimen. Kejadian perdarahan minor juga tidak meningkat secara signifikan pada kelompok BID. Tolerabilitas gastrointestinal secara umum baik, meskipun pada beberapa kohort ditemukan peningkatan ringan keluhan dispepsia pada rejimen dengan frekuensi pemberian lebih tinggi. Secara keseluruhan, temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan frekuensi pemberian aspirin tidak disertai peningkatan risiko perdarahan mayor yang signifikan, serta berpotensi memberikan perbaikan pada gejala mikrovaskular (Rocca et al., 2020, 2024).

Pengaruh Turnover Trombosit dan Terapi Sitoreduktif terhadap Respons Aspirin

Beberapa penelitian menelaah faktor-faktor yang memengaruhi produksi residu tromboksan B₂ (TXB₂) selama terapi aspirin. Ditemukan bahwa jumlah trombosit yang lebih tinggi serta tidak adanya terapi sitoreduktif berhubungan dengan peningkatan aktivitas tromboksan yang tersisa pada rejimen satu kali sehari (OD). Temuan ini menunjukkan bahwa turnover trombosit yang meningkat dapat mengurangi keberlanjutan efek inhibisi apabila aspirin diberikan dalam interval 24 jam tunggal (Tosetto et al., 2018).

Sebaliknya, rejimen dua kali sehari (BID) maupun tiga kali sehari (TID) mampu mengurangi pengaruh turnover trombosit tersebut, sehingga menghasilkan supresi tromboksan yang lebih konsisten, terlepas dari jumlah trombosit awal maupun status penggunaan terapi sitoreduktif. Analisis multivariat pada beberapa studi menegaskan bahwa frekuensi pemberian dosis merupakan determinan utama efektivitas farmakodinamik aspirin, melampaui kontribusi massa trombosit semata. Temuan ini memperkuat rasional bahwa penyesuaian

interval dosis memiliki peran sentral dalam mempertahankan inhibisi trombosit yang stabil pada pasien trombositemia esensial (Tosetto et al., 2018).

KESIMPULAN

Secara komprehensif, bukti-bukti penelitian pada kajian naratif ini menunjukkan bahwa pemberian aspirin dosis rendah satu kali sehari belum selalu mampu memberikan efektivitas yang konsisten pada pasien trombositemia esensial, khususnya pada individu dengan laju turnover trombosit yang tinggi. Strategi pembagian dosis harian menjadi dua kali pemberian secara konsisten dikaitkan dengan kadar tromboksan B₂ (TXB₂) serum yang lebih rendah, variasi respons antarindividu yang lebih minimal, serta supresi aktivitas trombosit yang lebih stabil sepanjang interval dosis. Walaupun sebagian besar temuan masih bertumpu pada indikator farmakodinamik dan belum sepenuhnya dikonfirmasi melalui luaran klinis mayor, konsistensi hasil di berbagai populasi dan desain penelitian yang independen memperkuat landasan biologis bahwa rejimen dua kali sehari berpotensi memberikan inhibisi trombosit yang lebih optimal pada pasien trombositemia esensial.

DAFTAR PUSTAKA

- Accurso, V., Santoro, M., Mancuso, S., Napolitano, M., Carlisi, M., Mattana, M., Russo, C., Di Stefano, A., Sirocchi, D., & Siragusa, S. (2020). The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*, 13. <https://doi.org/10.1177/2634853520978210>
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Ceylan, C., Ozyilmaz, B., Kirbiyik, O., Ugur, M. C., & Ozer, O. (2021). JAK2V617F, CALR and MPL515L/K mutations and plateletcrit in essential thrombocythemia: A single centre's experience. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4). <https://doi.org/10.1111/ijcp.13834>
- Kang, M. G., Choi, H. W., Lee, J. H., Choi, Y. J., Choi, H. J., Shin, J. H., Suh, S. P., Szardenings, M., Kim, H. R., & Shin, M. G. (2016). Coexistence of JAK2 and CALR mutations and their clinical implications in patients with essential thrombocythemia. *Oncotarget*, 7(35), 57036–57049. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10958>
- Larsen, M. L., Pedersen, O. H., Hvas, A., Niekerk, B. V. K., Bønløkke, S., Kristensen, S. D., Lamm, M., Pedersen, O. H., Hvas, A., Buur, P., Larsen, M. L., Pedersen, O. H., Hvas, A., Buur, P., & Niekerk, V. K. (2018). Once- versus twice-daily aspirin treatment in patients with essential thrombocytosis Once-versus twice-daily aspirin treatment in patients with essential thrombocytosis. *Platelets*, 0(0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1430356>
- Mesa, R. A., Niblack, J., Wadleigh, M., Verstovsek, S., Camoriano, J., Barnes, S., Tan, A. D., Atherton, P. J., Sloan, J. A., & Tefferi, A. (2007). The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): An international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*, 109(1), 68–76. <https://doi.org/10.1002/cncr.22365>
- Rocca, B., Tosetto, A., Betti, S., Soldati, D., Petrucci, G., Rossi, E., Timillero, A., Cavalca, V., Porro, B., Iurlo, A., Cattaneo, D., Bucelli, C., Dragani, A., Ianni, M. Di, Ranalli, P., Palandri, F., Vianelli, N., Beggiato, E., Lanzarone, G., ...

- Carpenedo, M. (2020). *A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia*. 136(2), 7–9. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004596>
- Rocca, B., Tosetto, A., Petrucci, G., Rossi, E., Betti, S., Soldati, D., Iurlo, A., Cattaneo, D., Bucelli, C., Dragani, A., Di, M., Ranalli, P., Palandri, F., Vianelli, N., Beggiato, E., Carli, G., Lanzarone, G., Ruggeri, M., Elli, E. M., ... Investigators, A. (2024). *Long-term pharmacodynamic and clinical effects of twice- versus once-daily low-dose aspirin in essential thrombocythemia : The ARES trial Study design*. *April*, 1462–1474. <https://doi.org/10.1002/ajh.27418>
- Tefferi, A., Vannucchi, A. M., & Barbui, T. (2024). Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 99(4), 697–718. <https://doi.org/10.1002/ajh.27216>
- Tosetto, A., Rocca, B., Petrucci, G., Betti, S., Soldati, D., Rossi, E., Timillero, A., Cavalca, V., Porro, B., Iurlo, A., Cattaneo, D., Bucelli, C., Dragani, A., Ianni, M. Di, Ranalli, P., Palandri, F., Vianelli, N., Beggiato, E., Lanzarone, G., ... Stefano, V. De. (2018). *Association of Platelet Thromboxane Inhibition by Low- - Dose Aspirin With Platelet Count and Cytoreductive Therapy in Essential Thrombocythemia*. <https://doi.org/10.1002/cpt.2485>