



Bisoprolol Memproteksi Efek Kardiotoksitas Trastuzumab pada Pasien Kanker Payudara Positif-HER2 Stadium Dini

Human epidermal receptor 2 (HER2), diekspresikan berlebihan pada 20% hingga 25% pasien kanker payudara dan berkaitan dengan progresi penyakit dini. Penambahan trastuzumab pada rejimen adjuvan terapi kanker payudara dini positif-HER2 secara signifikan memperbaiki luaran pasien. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan *beta-blockers* (BB) direkomendasikan sebagai terapi dasar gagal jantung, serta untuk pencegahan pembesaran dan disfungsi bilik kiri jantung pada gagal jantung iskemik maupun non-iskemik melalui penghambatan jalur neurohormonal.

Sebuah uji pada pasien-pasien kanker payudara stadium dini dengan positif-HER2 dilakukan oleh Pituskin E, *et al*, di Kanada. Para pasien secara acak mendapatkan terapi tambahan perindopril, bisoprolol, atau plasebo (1:1:1) selama durasi terapi adjuvan trastuzumab. Pasien menjalani pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) jantung pada *baseline* dan pasca-siklus ke-17 untuk menilai volume bilik kiri jantung dan *left ventricular ejection fraction* (LVEF). Kardiotoksitas dievaluasi sebagai perubahan indeks volume *end-diastolic* bilik kiri dan LVEF.

Dari studi ini disimpulkan bahwa perindopril dan bisoprolol ditoleransi dengan baik pada pasien kanker payudara stadium dini dengan positif-HER2 yang mendapat trastuzumab dan melindungi dari penurunan LVEF terkait-terapi-kanker. (JCH)

REFERENSI:

1. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, *et al*. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardioncology research (MANTICORE 101-Breast): A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al*. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
3. Wang SY, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP, *et al*. Cardiovascular events, early

discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:411-9.

Kombinasi *Citicoline* dan *Rivastigmine* Memperlambat Progresivitas Demensia

Rivastigmine adalah AChE satu-satunya yang menghambat asetilkolinesterase dan butirilkolinesterase, sedangkan *citicoline* dapat menghambat apoptosis sel saraf terkait iskemia serebral, bersifat neuroprotektif dan berpotensi neuroplastisitas serta sebagai sumber *choline* guna pembentukan asetilkolin.

Castagna A, *et al*, melakukan studi klinis retrospektif pada 174 pasien Alzheimer atau *mixed* demensia yang dibagi 2 kelompok. Kelompok I sebanyak 92 pasien diberi kombinasi *rivastigmine* + *citicoline* oral 1000 mg/hari dan kelompok II sebanyak 82 pasien diberi *rivastigmine* saja dengan dosis oral 9,5 mg/hari. Intervensi dilakukan selama minimal 9 bulan dengan evaluasi MMSE (*mini-mental state examination*), ADL (*activity daily living*), IADL (*instrumental activity of daily living*), NPI (*neuropsychiatric inventory*), CIRS (*cumulative illness rating scale*), dan GDS (*geriatric depression scale*) pada bulan ke-3 dan ke-9.

Dari hasil penelitian didapatkan perbaikan MMSE score ($p = 0,000$) dan menunjukkan perlambatan progresivitas penyakit Alzheimer dan *mixed* demensia yang lebih besar. (LWA)

REFERENSI:

1. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD study: CITicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clin Drug Investig*. 2016.

Carrageenan Nasal Spray Efektif Mengurangi Durasi Gejala *Common Cold*

Common cold merupakan penyakit yang sering terjadi pada anak dan dewasa yang disebabkan oleh berbagai virus pernapasan. *Iota-carrageenan*, suatu *sulfated polysaccharide* pada beberapa spesies rumput laut merah (*Chondrus crispus*), telah menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus pernapasan dalam biakan sel dan pada hewan coba. Karena lokasi primer infeksi dan replikasi virus penyebab *cold* tersering adalah mukosa hidung, maka diperkirakan terapi dini dan target mukosa nasal dengan *iota-carrageenan* dapat menghambat masuknya

virus pada tingkat mukosa pernapasan, dan mempengaruhi perkembangan replikasi virus secara lokal.

Uji ICICC (*Iota-Carrageenan In Common Cold*) telah didesain sebagai uji dengan kontrol yang menilai keamanan dan efikasi I-C pada terapi pasien dengan gejala *common cold* dini. Efek terapi pada gejala *cold* dan durasi *cold* serta jumlah virus juga dinilai. Pasien menggunakan sendiri *spray* I-C 0,12% atau plasebo (NaCl 0,5%), 4 kali sehari selama 4-10 hari dan mencatat informasi gejala selama 10 hari. Virus pernapasan yang umum diidentifikasi dengan RT-PCR praterapi dan pada hari ke-3 atau ke-4.

Dari hasil uji klinik disimpulkan bahwa terdapat kecenderungan manfaat *iota-carrageenan*. Analisis ekstrapolasi menunjukkan penurunan gejala *cold* yang bermakna pada kelompok *iota-carrageenan* relatif terhadap plasebo selama 4 hari pertama jika gejala sangat berat, dan juga membuktikan aktivitas *iota-carrageenan* terhadap *rhinovirus/enterovirus*. (EKM)

REFERENSI:

1. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of *iota-carrageenan* nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res*. 2015; 16: 121.
2. Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmüller R, Kalthoff D, Pflugfelder B *et al*. *Iota-carrageenan* is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One*. 2010; n5(12):e14320. doi: 10.1371/journal.pone.0014320.
3. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, Rauch M, Bodenteich A, Neumann K *et al*. Efficacy of a *carrageenan nasal spray* in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2013;14:124. doi: 10.1186/1465-9921-14-124.

Kegunaan Statin pada Cedera Otak Traumatik Pasien Lanjut Usia

Pedoman farmakoterapi untuk cedera otak traumatik fokus dalam menangani cedera akut dan mengurangi nyeri serta tekanan intrakranial. Konsorsium *Operation Brain Trauma Therapy* didirikan untuk menggarisbawahi farmakoterapi potensial untuk cedera otak traumatik akut dan jangka panjang. Konsorsium menganjurkan statin sebagai terapi potensial untuk cedera otak traumatik dan sekuelnya karena statin dapat membantu mengurangi peradangan saraf kronis dan meningkatkan peredaran darah



otak setelah cedera otak traumatik.

Sebuah studi kohort retrospektif dilakukan oleh Khokhar B, *et al*, untuk meneliti hubungan antara penggunaan statin pasca cedera otak pasca-trauma dan (1) mortalitas dan (2) insidens morbiditas terkait meliputi *stroke*, depresi, dan penyakit Alzheimer, serta demensia terkait-cedera. Hasil studi ini menunjukkan penggunaan statin jenis apapun berkaitan dengan penurunan mortalitas setelah dipulangkan dari perawatan inap RS setelah cedera otak traumatik. Penggunaan statin jenis apapun juga berhubungan dengan penurunan kejadian *stroke*, depresi, dan penyakit Alzheimer serta demensia terkait. Secara spesifik, atorvastatin dan simvastatin berkaitan dengan penurunan signifikan semua luaran sekuele cedera otak traumatik. (JCH)

REFERENSI:

1. Khokhar B, Simoni-Wastila L, Slejko JF, Perfetto E, Zhan M, Smith GS. Mortality and associated morbidities following traumatic brain injury in older medicare statin users. *J Head Trauma Rehabil.* 2018 Jan 30. doi: 10.1097/HTR.0000000000000369.
2. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav Immun.* 2012;26(8):1191–201.
3. Khokhar B, Simoni-Wastila L, Albrecht JS. Risk of stroke among older Medicare antidepressant users with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;32(1):42–9.

Cilostazol Berperan dalam Penyembuhan Luka Pasca-operasi

Cilostazol, penghambat fosfodiesterase-3 oral, merupakan agen *anti-platelet* unik yang menghambat agregasi trombosit secara reversibel dan juga memiliki sifat vasodilator serta anti-proliferatif. Cilostazol telah diketahui efektif dan aman untuk terapi klaudikasio intermiten akibat *peripheral artery disease* (PAD). Beberapa studi tahun-tahun terakhir pun menunjukkan manfaat lain cilostazol untuk terapi berbagai aspek PAD yang meliputi pencegahan restenosis setelah angioplasti atau pemasangan *stent* dan mengurangi angka amputasi mayor.

Di Jepang, Mii S, *et al*, melakukan studi yang menyelidiki efek cilostazol pada penyembuhan luka iskemik setelah tindakan revaskularisasi. Subjek studi (263 pasien) dibagi ke dalam 2 kelompok berdasarkan penggunaan cilostazol setelah operasi

atau tidak. *Endpoint* pada studi ini yaitu penyembuhan luka. Kelompok cilostazol dan non-cilostazol masing-masing terdiri dari 61 dan 202 tungkai, secara berurutan. Kelompok cilostazol menunjukkan penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kelompok non-cilostazol ($p=0,002$). Hasil pada kelompok cilostazol tetap lebih unggul setelah dilakukan *propensity score matching* (kelompok cilostazol banding non-cilostazol, rerata penyembuhan luka 1-tahun: 95% banding 83%; durasi median penyembuhan luka: 45 hari banding 78 hari, $p=0,048$). Disimpulkan dari studi ini, penggunaan cilostazol pasca-operasi membantu mempromosikan penyembuhan luka setelah operasi terbuka. (JCH)

REFERENSI:

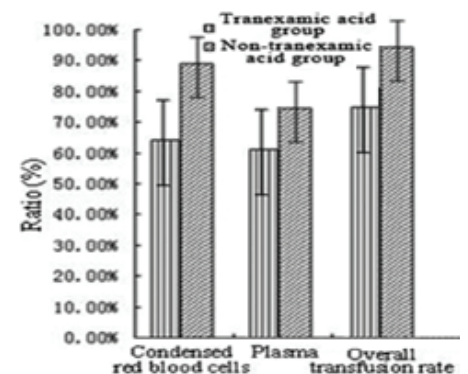
1. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, Tanaka K, Kyuragi R. Cilostazol improves wound healing in patients undergoing open bypass for ischemic tissue loss: A propensity score matching analysis. *Annals of Vascular Surgery* 2018. doi: 10.1016/j.avsg.2017.11.039.
2. Resnick KA, Gordon IL. Effects of cilostazol on arterial wound healing: A retrospective analysis. *Ann Vasc Surg.* 2014; 28:1513-21.
3. Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: A 289 critical review of the literature. *Drugs* 2015;75:377-95.

Asam Traneksamat Menurunkan Kehilangan Darah pada Bedah Jantung

Pembedahan jantung dan pembuluh darah besar dengan *cardiopulmonary bypass* (CPB) mempunyai risiko tinggi. Perdarahan pasca operasi merupakan salah satu komplikasi berat yang paling sering dijumpai pada pembedahan. Dalam beberapa tahun terakhir, asam traneksamat, sebuah obat anti-fibrinolitik sintetik, telah lebih sering digunakan pada CPB.

Jacob et al meneliti aplikasi asam traneksamat pada pembedahan penyakit jantung bawaan dengan CPB dan efeknya terhadap fungsi pembekuan darah. Studi ini menemukan bahwa asam traneksamat dapat secara efektif mengurangi kehilangan darah pasca operasi dan transfusi. Pada tahun 2014, Haanschoten et al menganalisis lebih lanjut keamanan klinis dan efek asam traneksamat dalam pembedahan jantung dengan mempelajari efek asam traneksamat terhadap volum drainase pasca operasi, volum transfusi darah, keamanan dan komplikasi pada pembedahan jantung. Studi Liu F et al mengeksplorasi

efek asam traneksamat terhadap indeks pembekuan darah pasien-pasien yang menjalani pembedahan penggantian katup jantung dibawah kondisi CPB. Sebanyak seratus pasien dibagi ke dalam kelompok asam traneksamat dan kelompok non-asam traneksamat. Pasien-pasien pada kelompok asam traneksamat mendapat suntikan asam traneksamat 1 gram (100 mL) pada setelah induksi pembiusan dan sebelum insisi kulit dan setelah netralisasi heparin. Sedangkan pasien-pasien pada kelompok non-asam traneksamat diberikan 100 mL *normal saline* pada waktu yang sama dengan pemberian asam traneksamat pada kelompok asam traneksamat. Kemudian dilakukan analisis terhadap indeks-indeks pembekuan darah pada kedua kelompok tersebut.



Gambar 1. Laju transfusi sel darah merah condensed dan fresh frozen plasma pada periode pasca operasi.

Activated blood clotting time (ACT) pada kedua kelompok berada dalam cakupan normal sebelum CPB, sedangkan keempat indeks pembekuan darah yang meliputi *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), *international normalized ratio* (INR), dan fibrinogen (FIB) secara signifikan meningkat setelah pembedahan; PT dan INR pada kelompok asam traneksamat menurun drastis setelah pembedahan. Temuan-temuan studi ini menunjukkan bahwa pemberian asam traneksamat pada pembedahan penggantian katup jantung dalam CPB dapat menurunkan kehilangan darah intraoperatif dan pasca operatif secara efektif. (JCH)

REFERENSI:

1. Liu F, Xu D, Zhang K, Zhang J. Effects of tranexamic acid on coagulation indexes of patients undergoing heart valve replacement surgery under cardiopulmonary bypass. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(4):753-8.
2. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: A meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):656.