



## Daun kelor berpotensi sebagai anti-diabetes

Daun kelor (*Moringa oleifera*) sering dijumpai di lingkungan sekitar, terutama di dataran rendah. Dikenal sebagai tanaman asli Indonesia, namun juga menjadi tanaman obat di India. Tanaman ini dikatakan memiliki banyak manfaat, misalnya untuk mengatasi infeksi kulit, anemia, rasa cemas, asma, komedo hitam (*blackhead*), *blood impurities*, bronkitis, katarak, kolera, beberapa penyakit lainnya dan juga dapat digunakan untuk obat diabetes melitus.

Dalam uji pre-klinik, ekstrak metanol dari bubuk buah keringnya telah menghasilkan *N-benzyl thiocarbamates*, *N-benzyl carbamates*, *benzyl nitriles* dan *benzyl*, yang terbukti dapat memicu pelepasan insulin dari sel beta pankreas binatang pengerat/rodent. Selain itu daun kelor memiliki enzim siklo-oksigenase dan aktivitas penghambatan peroksidase lemak (Francis et al., 2004). Aktivitas hipoglikemik dan antihiperlipidemi daun kelor diperkirakan akibat adanya *terpenoid*, yang tampaknya terlibat dalam stimulasi sel beta dan sekresi dari *preformed* insulin (Tende et al., 2011). Cara kerja yang agak mirip dengan obat antidiabetes golongan *sulphonylurea*.

Perlu dibuktikan lebih lanjut terkait efikasi dan keamanannya dibandingkan plasebo atau terapi standar pada manusia, interaksi dengan obat anti diabetes standar, serta dampak konsumsi herbal ini dalam jangka panjang. (PMD)

### REFERENSI:

1. Razis AFA, Ibrahim MD, Kntayya SB. Health benefits of *Moringa oleifera*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20): 8571-6.

## Kombinasi EGF dan FGF bermanfaat membantu penyembuhan ulkus diabetes

Ulkus diabetes adalah ulkus yang terjadi akibat faktor risiko diabetes yang tidak terkontrol. Lokasi paling berisiko untuk mengalami ulkus diabetes adalah tungkai bawah, meskipun juga dapat terjadi di bagian tubuh lain. Pasien diabetes yang tidak terkontrol lebih berisiko mengalami ulkus karena adanya makroangiopati, gangguan aliran darah pada

arteri, mikroangiopati, gangguan aliran darah pada kapiler, dan neuropati (gangguan sensasi akibat kerusakan serabut saraf sensorik).<sup>1</sup>

Proses penyembuhan luka terdiri atas 4 fase, yaitu: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Fase paling penting adalah fase proliferasi, pada fase ini terjadi pertumbuhan jaringan yang dikenal dengan granulasi. Jaringan granulasi mengalami pertumbuhan karena mendapat stimulasi dari beberapa faktor pertumbuhan, antara lain: *fibroblast growth factor*, *epidermal growth factor*, atau *vascular endotelial growth factor*.<sup>2</sup>

Penelitian Park dari Korea Selatan membuktikan bahwa penggunaan *topical spray epidermal growth factor* bermanfaat membantu penyembuhan ulkus diabetes. Xu dan tim dari RRC ingin mengevaluasi efektivitas kombinasi EGF (*epidermal growth factor*) & FGF (*fibroblast growth factor*) pada ulkus diabetes, dibandingkan masing-masing secara tunggal dan dengan plasebo.<sup>3</sup>

Sebanyak 199 pasien ulkus diabetes secara acak dibagi menjadi 4 kelompok, semua pasien mendapat pengobatan standar ulkus diabetes, Kelompok 1 mendapat tambahan EGF, kelompok 2 mendapat tambahan FGF, kelompok 3 mendapat tambahan kombinasi EGF dan FGF, serta kelompok 4 mendapat tambahan pengobatan normal saline. Hasilnya pada Tabel:<sup>3</sup>

Tampak pada tabel, kelompok kombinasi EGF dan FGF membutuhkan waktu paling singkat untuk mencapai penyembuhan sempurna (36,31 + 1,62 hari,  $p < 0,01$ ); kelompok EGF juga relatif singkat (38,51 + 1,46 hari,  $p < 0,05$ ) masing-masing dibandingkan dengan kontrol.<sup>3</sup>

Uji klinik Xu dari RRC ini menyimpulkan bahwa penggunaan kombinasi EGF dengan FGF dapat bermanfaat membantu proses penyembuhan ulkus diabetes. (NNO)

Tabel Kombinasi EGF dan FGF. Perbandingan proses penyembuhan pada 4 kelompok<sup>3</sup>

| Group          | Wound healing initiation time (days) | 50% wound surface healing time (days) | Complete wound healing time (days) |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| AFGF + EGF     | 3.3±0.60                             | 17.21±0.36 <sup>b</sup>               | 36.31±1.62 <sup>b</sup>            |
| AGF            | 3.4±0.82                             | 19.35±0.76 <sup>a</sup>               | 38.51±1.46 <sup>a</sup>            |
| aFGF           | 3.5±0.78                             | 22.42±0.86                            | 41.83±1.78                         |
| Normal control | 3.5±0.56                             | 25.36±0.48                            | 47.52±1.82                         |

<sup>a</sup>P<0.05 and <sup>b</sup>P<0.01 vs. control group aFGF, acidic fibroblast growth factor; EGF, epidermal growth factor.

### REFERENSI:

1. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):75–9.
2. Skin wound healing: Overview, hemostasis, inflammatory phase [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2018 Mar 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/884594-overview>
3. Xu J, Min D, Guo G, Liao X, Fu Z. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Exp Ther Med*. 2018;15(6):5365–70.

## Leuprorelin Acetate untuk terapi kanker prostat

Androgen deprivation therapy (ADT) merupakan terapi standar untuk pasien pria dengan kanker prostat metastasis. Berdasarkan temuan ilmiah lebih dari 7 dekade, bahwa kanker prostat bersifat *hormone-dependent*, maka fungsi ADT adalah untuk menekan sekresi testosteron atau menghambat aktivitas testosteron yang bersirkulasi guna mencegah stimulasi sel-sel kanker prostat. Manfaat tambahan pemberian ADT didapat pada perbaikan ukuran prostat, gejala perburukan dan hasil akhir *survival*. Jenis-jenis ADT saat ini meliputi orkiektomi bilateral, antagonis estrogen, antagonis *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH), dan anti-androgen; di antara pilihan-pilihan tersebut agonis LHRH kerja-panjang merupakan ADT yang paling banyak digunakan untuk kanker prostat stadium lanjut. *Guideline* NCCN terkini untuk kanker prostat versi 2.2018 merekomendasikan pemberian agonis LHRH tunggal atau dalam kombinasi dengan anti-androgen generasi pertama.

Pada pasien kanker prostat stadium lanjut, agonis LHRH menghasilkan perbaikan *survival*, hasil-hasil akhir terkait-perburukan, dan kegagalan *time-to-treatment* yang sebanding dengan orkiektomi bilateral (yang secara psikologis sulit diterima pasien). Agonis LHRH tersedia dalam beberapa varian (Tabel) dan di antaranya yang paling sering diresepkan adalah *leuprorelin acetate*.



National Cancer Institute dan FDA telah menyetujui penggunaan *leuprorelin acetate* sebagai terapi paliatif kanker prostat stadium lanjut (*advanced*). Sebuah studi fase III, terbuka, multisenter internasional mempelajari efektivitas, farmakokinetik dan profil keamanan formulasi depot *leuprorelin acetate* 3,75 mg untuk penekanan konsentrasi testosteron pasien kanker prostat. Studi ini mengikutsertakan sebanyak 160 penderita kanker prostat yang diberi injeksi depot *leuprorelin acetate* 3,75 mg intramuskular pada *baseline* (hari ke-0) dan setiap 28 hari; lama studi 6 bulan. Keberhasilan terapi didefinisikan sebagai penekanan testosteron hingga di bawah kadar kastrasi klinis ( $\leq 0,5$  ng/mL) pada hari ke-28 dan dipertahankan hingga selesai studi (hari ke-168). Frekuensi pasien dengan konsentrasi testosteron  $\leq 0,2$  ng/mL juga dipelajari. (batasan untuk menentukan penekanan testosteron hingga kadar kastrasi didefinisikan sebesar  $< 0,5$  ng/mL; namun *update* terbaru *guideline* kanker prostat yang diterbitkan EAU/*European Association of Urology* menyatakan bahwa kadar testosteron  $< 0,2$  ng/mL lebih sesuai untuk kadar kastrasi).

Dari studi ini didapatkan: proporsi pasien yang berhasil mencapai kadar kastrasi pada hari 28 dibandingkan jumlah pasien yang dievaluasi sebesar 96,8% (95% CI: 92,7%-99,0%), dan 73,1% pasien mencapai konsentrasi testosteron  $\leq 0,2$  ng/mL. Temuan ini sesuai dengan hasil *review* Meani et al., bahwa kadar testosteron secara konsisten dipertahankan di bawah 0,2 ng/mL dari minggu ke-5 hingga 24 minggu dengan pemberian *leuprorelin acetate* dosis 1- dan 3-bulanan, 32 minggu dengan dosis 4-bulanan, dan 48 minggu dengan dosis 6-bulanan. (belum ada data jangka-panjang penekanan konsentrasi testosteron  $\leq 0,2$  ng/mL dengan formulasi *goserelin acetate*; sebuah studi kecil *Brazilian* melaporkan 55% pasien yang mendapat injeksi bulanan *goserelin acetate* mencapai kadar kastrasi dalam 3 bulan.)

*Monitoring* pasien selama terapi agonis LHRH merupakan bagian tidak terpisahkan manajemen di praktek klinis. Meskipun pemantauan harus disesuaikan untuk masing-masing individu, *guideline* EAU merekomendasikan pasien dinilai kembali pada 3 dan 6 bulan setelah terapi awal, kemudian setiap 3-6 bulan untuk pria dengan metastasis dan respons terapi yang baik, atau

setiap 6 bulan untuk pria dengan penyakit non-metastasis dan respons terapi yang baik. Kadar PSA serum, testosteron serum, pemeriksaan rektal digital (*rectal toucher*), dan evaluasi gejala merupakan syarat penilaian *follow-up* minimum selama ADT jangka-panjang untuk menentukan respons terapi, mengidentifikasi episode *testosterone escape* ( $> 0,5$  ng/mL), dan mendeteksi tanda-tanda perburukan penyakit atau komplikasi ADT (khususnya komplikasi pada tulang, metabolik, dan kardiovaskular).

#### Rute pemberian optimal: subkutan atau intramuskular?

Sebuah studi fase 1, terbuka, kelompok-paralel membandingkan farmakokinetik dan farmakodinamik formulasi *leuprorelin acetate* yang diberikan secara injeksi subkutan dan intramuskular. Studi ini mengikutsertakan 32 pria sehat dengan dosis *leuprorelin acetate* 7,5 mg tunggal. Farmakokinetik dianalisis melalui konsentrasi *leuprorelin acetate* sedangkan farmakodinamik melalui konsentrasi *luteinizing hormone* dan testosteron serum. Kedua formulasi menunjukkan hantaran yang konsisten lebih dari 1 bulan; namun, *leuprorelin acetate* subkutan memberikan durasi kerja lebih panjang daripada yang diharapkan berdasarkan rentang dosis. Hal ini menunjukkan bahwa *leuprorelin acetate* subkutan menyediakan penekanan testosteron yang efektif untuk durasi lebih lama sehingga memungkinkan fleksibilitas jadwal penyuntikan yang lebih besar.

#### Pengecualian penggunaan agonis LHRH

Keamanan dan tolerabilitas agonis LHRH secara umum cukup baik, dengan efek samping paling sering berkaitan dengan rendahnya kadar testosteron. Efek samping yang biasa muncul seperti *hot flashes*, kelemahan otot, *fatigue*, penurunan libido, disfungsi ereksi, dan anemia. Penurunan densitas mineral tulang biasa terjadi pada penggunaan agonis LHRH; penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan fraktur

pada 20% pria. Lonjakan testosteron yang berkaitan dengan terapi agonis LHRH (tidak dijumpai pada antagonis LHRH) dapat meningkatkan intensitas efek samping, khususnya pada pria dengan penyakit tulang *high-volume* dan simtomatis. *Guidelines* EAU tahun 2017 merekomendasikan antagonis LHRH untuk terapi kanker prostat metastasis dengan kompresi korda spinalis *impending* atau obstruksi saluran keluar kandung kemih. Pria dengan riwayat gagal jantung kongestif atau infark miokard juga mungkin mendapat manfaat dari terapi antagonis LHRH, namun bukti ilmiah belum konklusif. (JCH)

#### REFERENSI

1. Meani D, Solarić M, Visapä H, Rosén RM, Janknegt R, Soče M. Practical differences between luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer: perspectives across the spectrum of care. *Ther Adv Urol*. 2017;23:10(2):51-63.
2. Saltzstein D, Shore ND, Moul JW, Chu F, Concepcion R, de la Motte S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of subcutaneous versus intramuscular leuprolide acetate formulations in male subjects. *Ther Adv Urol*. 2017;10(2):43-50.
3. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(11):1851-63.
4. Marberger M, Kaisary AV, Shore ND, Karlin GS, Savulsky C, Mis R, et al. Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a new sustained-release leuprolide acetate 3.75-mg depot formulation for testosterone suppression in patients with prostate cancer: a Phase III, open-label, international multicenter study. *Clin Ther*. 2010;32(4):744-57.
5. Leuprolide acetate. ) [Internet]. 2018 [cited 2018 June 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/leuprolideacetate>

Tabel 1. Varian Agonis LHRH

| GnRH        | pGlu 1 | HIS 2 | Trp 3 | Ser 4 | Tyr 5 | Gly 6        | Leu 7 | Arg 8 | Pro 9 | Gly 10 | NH <sub>2</sub> |
|-------------|--------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|--------|-----------------|
| Leuprolide  | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | DLeu         | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | Net             |
| Goserelin   | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | Dser (tBu)   | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NH <sub>2</sub> |
| Nafarelin   | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | Dnal (2)     | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NH <sub>2</sub> |
| Triptorelin | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | DTrp         | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NH <sub>2</sub> |
| Histrelin   | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | DHis (ImBzl) | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NH <sub>2</sub> |
| Buserelin   | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | Dser (tBu)   | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NEt             |
| Deslorelin  | pGlu   | His   | Trp   | Ser   | Tyr   | Dser         | Leu   | Arg   | Pro   | Gly    | NEt             |