

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Peran Lumbrokinase pada Tata Laksana *Stroke* Iskemik

Marcellinus Michael

Gading Pluit Hospital, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Stroke merupakan penyebab utama disabilitas dan gangguan kognitif, menyumbang 5,2% kematian di seluruh dunia. *Antiplatelet* dan antikoagulan telah digunakan untuk pencegahan *stroke* berulang. Saat ini, lumbrokinase telah digunakan pada pasien *stroke* dan kardiovaskular lainnya, namun memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kata Kunci: Kardiovaskular, lumbrokinase, *stroke*.

ABSTRACT

Stroke is a major cause of disability and cognitive impairment, accounting for 5.2% deaths worldwide. Antiplatelets and anticoagulants have been widely used as prevention of recurrent stroke. Recently, lumbrokinase has been used in stroke and other cardiovascular patients, but further research is needed. **Marcellinus Michael. The Role of Lumbrokinase in Ischemic Stroke Management.**

Keywords: Cardiovascular, lumbrokinase, stroke.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama disabilitas dan gangguan kognitif, serta merupakan penyebab kematian urutan ke-5 di Amerika pada tahun 2017.¹ *Stroke* menyumbang 5,2% kematian di seluruh dunia pada tahun 2015.² Di Indonesia, angka kematian mencapai 192/100.000 penduduk sejak tahun 2014 hingga 2019.³ Penyintas *stroke* umumnya menderita disabilitas dan membutuhkan bantuan bahkan hingga seumur hidup. *Stroke* dapat menjadi beban bagi keluarga dan membutuhkan biaya tinggi.⁴

Stroke terkait dengan 2 jenis faktor risiko, yaitu yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko utama antara lain usia, riwayat penyakit serebrovaskular, fibrilasi atrium, diabetes, hiperhomosisteinemia, merokok, minum alkohol, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan faktor genetik.⁴ Kadar fibrinogen yang meningkat merupakan salah satu faktor risiko *stroke* iskemik. Tanda awal aterosklerosis juga dikaitkan dengan peningkatan kadar

fibrinogen pada pasien tanpa gejala.⁵

Stroke terbagi menjadi *stroke* iskemik dan *stroke* perdarahan. *Stroke* iskemik adalah sebuah kondisi terjadinya penurunan aliran darah ke otak disebabkan penyumbatan, sedangkan *stroke* perdarahan adalah kondisi terjadinya ruptur pembuluh darah otak yang mengakibatkan perdarahan otak atau ruang subaraknoid.⁶

Penyebab *stroke* iskemik adalah trombusis intravaskular, yang dapat menyebabkan nekrosis jaringan otak dan gangguan fokal; 50% disebabkan oleh plak arteriosklerotik, 20% disebabkan oleh kardioemboli, dan 25% disebabkan oleh infark lakunar.⁸ Sebanyak 5% sisanya disebabkan oleh penyebab lain seperti vaskulitis atau diseksi arterial.⁹ Klasifikasi TOAST (*trial of ORG 10172 in acute stroke treatment*) membagi *stroke* iskemik menjadi 5 tipe, yaitu aterosklerosis pembuluh darah besar, kardioembolik, lakunar, penyebab lain, dan penyebab tidak diketahui.¹⁰

PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

Gangguan aliran darah mengakibatkan iskemik otak hingga terjadi nekrosis/infark diikuti terbentuknya area peri-infark di sekitarnya. Area peri-infark ini merupakan area yang masih dapat diselamatkan.¹² Patofisiologi iskemik otak melibatkan aktivasi serangkaian kaskade; menurunnya suplai oksigen dan glukosa ke jaringan otak menyebabkan kegagalan pompa ion, sehingga terjadi pelepasan *neurotransmitter excitatory* yang berpotensi toksik. Pelepasan *neurotransmitter excitatory* (glutamat) dalam jumlah banyak menyebabkan kerusakan otak melalui aktivasi *N-methyl-D-aspartat* (NMDA), *voltage gated (L-type)*, dan reseptor kompleks post-sinaps *quisqualate* (Q).¹³

Influx kalsium intrasel melalui reseptor tersebut dapat mengaktifkan serangkaian kaskade yang meningkatkan kadar radikal bebas. Stres oksidatif menginduksi pelepasan molekul *damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang dapat memicu respons inflamasi yang melibatkan aktivasi mikroglia, peningkatan

Alamat Korespondensi email: marcellinusmichael0@gmail.com



sawar darah otak, dan infiltrasi sel imun.¹³

Aktivasi mikroglia berdampak baik karena dapat meningkatkan produksi *growth factor* serta membuang jaringan mati dan debris setelah iskemia; tetapi dapat memiliki dampak merugikan akibat pelepasan sitokin pro-inflamasi, seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF- α), *reactive oxygen species* (ROS), dan oksida nitrat.¹⁴

Cedera serta kematian sel dan jaringan otak dalam 24–72 jam setelah *onset* meningkatkan kadar *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1).¹⁵ STAT1 memainkan peran penting memicu sinyal aktivasi lebih banyak sel mikroglia dan infiltrasi leukosit, sehingga meningkatkan pelepasan sitokin. Dengan mengurangi kadar STAT1, inflamasi setelah *stroke* dapat berkurang, sehingga dapat meningkatkan pemulihan jangka panjang.¹⁵ Proses setelah iskemia meningkatkan kematian sel saraf, sehingga terjadi perluasan daerah infark dan perburukan neurologis.¹⁴ (Gambar).¹³

Saat ini banyak bukti yang menunjukkan bahwa inflamasi pasca-iskemik *stroke* memegang peranan terjadinya kerusakan sekunder otak, dan tingkat keparahan *stroke* bergantung pada respons inflamasi tersebut.¹³

Tujuan utama tata laksana *stroke* iskemik adalah untuk mengurangi kerusakan saraf dengan menghilangkan oklusi arteri (rekanalisasi) dan memperbaiki aliran darah.¹⁴ Hipotesis patofisiologi *stroke* iskemik yaitu ketika arteri serebral tersumbat, jaringan otak yang mengalami hipoperfusi berisiko infark permanen, namun daerah tersebut dapat diselamatkan dengan pemulihan aliran darah secepatnya. Jaringan hipoperfusi tersebut dinamai penumbra iskemik. Mencegah konversi dari penumbra iskemik menjadi infark merupakan tujuan utama tata laksana *stroke* iskemik.¹⁴

Risiko *stroke* berulang paling tinggi pada 6 bulan pertama setelah *stroke*; risiko tahun pertama lebih dari 2 kali lipat dibandingkan 4 tahun setelahnya. Meskipun ada kecenderungan risiko tahunan lebih rendah seiring bertambahnya waktu setelah *stroke*, pasien tetap memiliki risiko *stroke* lebih besar dibandingkan populasi umum hingga 5 tahun setelah *stroke*.¹⁶

TATA LAKSANA STROKE ISKEMIK

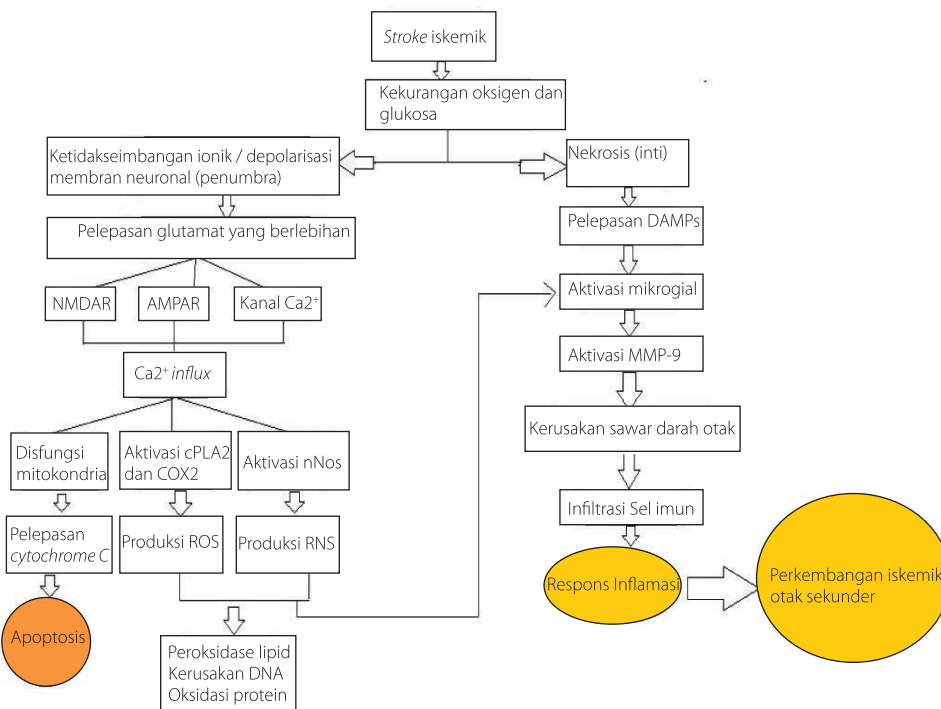
Recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) adalah satu satunya terapi yang disetujui oleh FDA untuk *stroke* iskemik. Namun, karena

waktu jendela yang sempit, yaitu 4,5 jam dan adanya potensi transformasi hemoragik, kurang dari 10% pasien *stroke* yang memenuhi syarat untuk dilakukan rTPA.¹⁷ Tata laksana pencegahan *stroke* berulang yang banyak digunakan saat ini adalah *antiplatelet* dan antikoagulan. Lumbrokinase telah digunakan untuk meningkatkan perfusi miokard pada angina stabil dan untuk mencegah *stroke* iskemik. Lumbrokinase sangat spesifik terhadap fibrin, oleh sebab itu lumbrokinase memiliki risiko perdarahan yang rendah.

Antiplatelet dan trombolitik telah banyak digunakan sebagai tata laksana *stroke* iskemik, namun obat tersebut masih ada kekurangannya. Trombolitik tidak spesifik untuk fibrin, sehingga dapat menyebabkan perdarahan, jendela terapi sempit yaitu kurang dari 4,5 jam, dan efek samping serius.¹⁷ Selain itu, keterlambatan pemberian t-PA tidak hanya mengurangi keberhasilan, namun juga meningkatkan risiko perdarahan intrakranial, transformasi hemoragik, dan kematian.¹⁸ *Antiplatelet* mencegah agregasi dan pembentukan fibrin, oleh karena itu, obat ini hanya dapat digunakan untuk menghambat trombogenesis, tetapi tidak memengaruhi bekuan yang sudah ada.¹⁹ Peningkatan kadar fibrinogen merupakan salah satu faktor risiko *stroke* iskemik; kadar fibrinogen yang meningkat dalam 6 jam sejak *onset stroke* dapat mengakibatkan hasil fungsional buruk.²⁰ Lumbrokinase merupakan salah satu obat penurun kadar fibrinogen yang ditemukan oleh Mihara pada tahun 1983.²⁰

LUMBROKINASE

Selama ribuan tahun, cacing tanah telah banyak digunakan di berbagai negara, seperti Indonesia, Cina, Jepang, dan lainnya, untuk mengobati berbagai penyakit kronis. Sekelompok enzim protease yang disebut lumbrokinase diekstraksi dari cacing tanah *lumbricidae* dapat menghancurkan fibrin dan mengaktifasi plasminogen.²¹ Obat ini memiliki aktivitas fibrinolitik dan fibrinogenolitik, menurunkan kekentalan darah, dan mengurangi agregasi *platelet*.^{18,22} Aktivitas lumbrokinase hanya jika ada fibrin, menunjukkan bahwa penggunaan lumbrokinase sangat mengurangi perdarahan akibat hiperfibrinolisis, berbeda dengan streptokinase atau urokinase.¹⁸ Lumbrokinase telah banyak digunakan untuk mencegah *stroke* iskemik sekunder dan untuk memperbaiki perfusi miokard pada pasien angina stabil.¹⁸



Gambar 1. Skema kaskade yang diinduksi *stroke* iskemik.¹³

Keterangan: DAMP: *damage-associated molecular pattern*; NMDAR: *n-methyl-D-aspartate receptor*; AMPAR: *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor*; MMP-9: *matrix metalloproteinase 9*; cPLA2: *cytosolic phospholipase A2*; COX2: *cyclooxygenase 2*; nNos: *neuronal nitric oxide synthase*; ROS: *reactive oxygen species*; RNS: *reactive nitrogen species*.



Cara kerja lumbrokinase melibatkan 3 mekanisme: (1) Meningkatkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* cAMP intraseluler secara signifikan, menghambat transpor Ca^{2+} dan meningkatkan aktivitas adenilat siklase untuk menghambat agregasi, (2) Melindungi dari cedera iskemik dengan meningkatkan kadar *Janus Kinase 1* (JAK1) dan mengurangi kadar STAT1, dan (3) Menghambat adhesi molekul intraseluler pada sel endotel vena umbilikalis. Mekanisme ini dapat mengganggu interaksi fibrinogen dengan reseptornya. Ketiga mekanisme ini dapat melindungi otak setelah kondisi iskemia.²³

Sebuah *randomized controlled trial* menilai efektivitas lumbrokinase pada 180 pasien *stroke* iskemik di RS Bethesda Yogyakarta.²⁴ Subjek dibagi secara acak menjadi kelompok kontrol dan kelompok eksperimen dengan rasio 1:1. Kelompok kontrol mendapat terapi standar *aspirin* 1x100 mg, *atorvastatin* 1x20 mg, vitamin B12 3x100 mg. Kelompok eksperimen mendapat terapi standar ditambah DLBS1033 3x490 mg. Kedua kelompok mendapat terapi selama 30 hari.

Penilaian fungsional status dinilai dengan menggunakan NIHSS, *Barthel index* (BI), dan *modified Ranking Scale* (mRS) pada hari pertama, saat keluar dari rumah sakit, dan 30 hari kemudian. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), BI, dan mRS lebih signifikan pada kelompok eksperimen dibandingkan kelompok kontrol saat keluar rumah sakit dan hari ke-30 pengobatan.²⁴ Sejumlah 14 (8%) pasien mengalami efek samping saat keluar dari rumah sakit, meliputi 6 pasien dari kelompok eksperimen dan 8 pasien dari kelompok kontrol. Setelah 30 hari pengobatan,

5 (3,4%) pasien mengalami efek samping, meliputi 3 pasien kelompok eksperimen dan 2 pasien kelompok kontrol. Efek samping berupa gangguan gastrointestinal, dada terasa panas, muntah, perdarahan lambung, nyeri kepala, trombositopenia, dan anemia.²⁴

Dalam meta-analisis yang mencakup 4.751 pasien dari 33 studi terkontrol acak, You, *et al*, menemukan bahwa lumbrokinase memfasilitasi pemulihan fungsi saraf dan meningkatkan *activity daily living* (ADL) dengan efek samping ringan, seperti mual muntah, feses hitam, dan pusing.²⁵

Sebuah penelitian lain yang dilakukan secara acak dan terkontrol membandingkan *aspirin*, *clopidogrel*, dan lumbrokinase (DLBS1033) pada 129 pasien *stroke* iskemik di RS Sardjito Yogyakarta.²⁶ Subjek dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1 mendapat *aspirin* 1x80 mg /hari, kelompok 2 mendapat *clopidogrel* 1x75 mg /hari, dan kelompok 3 mendapat DLBS1033 3x490 mg/hari. Obat diberikan dalam 96 jam pertama sejak *onset stroke*, selama 90 hari. Dinilai profil hemostasis, mencakup PT, aPTT, dan INR. Hasil fungsional dinilai menggunakan *Barthel index*, sedangkan pemeriksaan neurologi diukur menggunakan *Gadja Mada Stroke Scale* (SSGM). Penilaian sebanyak 2 kali, pada hari ke-0 dan hari ke-90 pengobatan. Setelah 90 hari pengobatan, tidak banyak perbedaan profil hemostasis di antara ketiga kelompok tersebut. *Barthel index* dan SSGM ketiga kelompok menunjukkan perbaikan signifikan pada hari ke-90, paling signifikan pada kelompok DLBS1033.²⁶

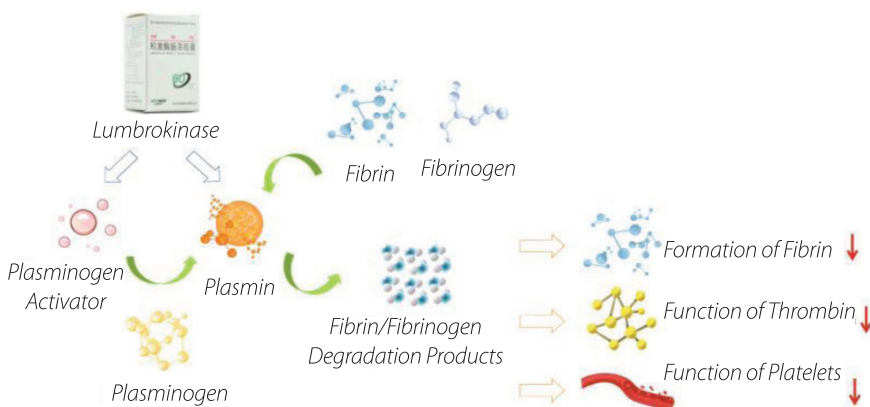
Zuo menemukan bahwa kombinasi lumbrokinase dengan *aspirin* menurunkan konsentrasi fibrinogen plasma, viskositas

darah, dan viskositas plasma. Pasien yang diberi kombinasi lumbrokinase dengan *aspirin* memiliki skor NIHSS lebih rendah 12 bulan kemudian; juga memiliki hasil skor *Barthel index* (BI) dan *Chinese Stroke Scale* (CSS) lebih baik.²⁷

Sebuah studi multisenter dari Cina menilai efektivitas lumbrokinase pada 310 pasien *stroke* iskemik dari 11 rumah sakit. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol 118 subjek dan kelompok eksperimen 192 subjek. Kelompok kontrol mendapat terapi standar sedangkan kelompok eksperimen mendapat terapi standar ditambah lumbrokinase, keduanya mendapat terapi selama 12 bulan. Komponen yang dinilai pada penelitian ini yaitu NIHSS, kadar fibrinogen plasma, *C-reactive protein* (CRP), viskositas darah, *D-dimer*, *international normalized ratio* (INR), dan ketebalan arteri intima-media pada karotis interna, serta plak menggunakan USG karotis. Setelah 12 bulan pengobatan, kadar fibrinogen plasma dan *D-dimer* turun signifikan pada kelompok eksperimen, sedangkan pada kelompok kontrol kadar fibrinogen tidak ada perubahan. Kadar CRP dan viskositas darah turun pada kedua kelompok, namun lebih signifikan pada kelompok eksperimen. Nilai PT dan aPTT tidak berubah pada kedua kelompok. Terdapat penurunan signifikan jumlah plak arteri karotis pada kelompok eksperimen, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan jumlah plak arteri karotis setelah 12 bulan pengobatan. Kedua kelompok mengalami penurunan skor NIHSS signifikan pada 6 bulan setelah pengobatan; setelah 12 bulan pengobatan, hasil kelompok eksperimen lebih baik daripada kelompok kontrol.²⁰

Lumbrokinase menginduksi aktivitas fibrinolitik dengan meningkatkan aktivitas tPA dan aktivator plasminogen, sedangkan viskositas darah berhubungan dengan kadar fibrinogen. Dengan demikian, DLBS1033 dapat menurunkan viskositas darah.²³ Meta-analisis mencakup 727 pasien *stroke* iskemik menunjukkan penurunan signifikan kadar fibrinogen dan viskositas darah pada kelompok lumbrokinase.²³

Efek kerja obat DLBS1033 tidak dapat langsung diamati seperti halnya trombolitik intravena. Oleh sebab itu, penggunaan DLBS1033 per oral tidak dapat menggantikan peran trombolitik intravena dalam pengobatan *stroke* iskemik



Gambar 2. Cara kerja lumbrokinase.



akut. Lumbrokinase dapat digunakan sebagai terapi tambahan bersamaan dengan terapi standar *stroke* iskemik.²⁴

SIMPULAN

Stroke merupakan penyebab utama disabilitas dan gangguan kognitif. Risiko *stroke* berulang pada 6 bulan pertama sangat tinggi.

Antiplatelet dan antikoagulan telah banyak digunakan secara luas untuk mencegah *stroke* berulang. Lumbrokinase dapat digunakan sebagai terapi adjuvan *stroke* iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–1544.
3. Wijaya HR, Supriyanto E, Salim MI, Eryando T. Stroke management cost: Review in Indonesia, Malaysia and Singapore. *AIP Conf Proc*. 2019;2092(1):030022
4. Prayitno L, Sugiharto M, Pratiwi NL. Ischemic Stroke Caused by Metabolic Factors in Indonesia (GBD Study 2017). *Indian J Forensic Med Toxicol* 2020;14: 3082-9
5. Prasad M, Marandi S, Mishra B, Guria RT, Kumar A, Birua H, Ray HN, Dungdung A, Kumar D, Maitra S. Association of fibrinogen with ischemic stroke : A systematic review and meta analysis. *Cureus* 2023 Jan; 15(1): e34335.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501
7. Uchino K, Pary J, Grotta J. *Acute Stroke Care*, 2nd ed, New York: Cambridge University Press. 2011.
8. Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans-a systematic review. *Brain Pathol*. 2012;22:583–91.
9. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke*. *Lancet*. 2003;362:1211–24
10. Hsieh FI, Chiou HY. Stroke: Morbidity, risk factors, and care in Taiwan. *J Stroke*. 2014;16(2):59-64.
11. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino SRB. Stroke severity in atrial fibrillation. *Stroke*. 1996;27:1760–4
12. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke* 2011;42:57–11
13. Paul S, Jalil EC. Emerging neuroprotective studies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies. *PubMed Central* 2020. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518
14. Maida CD, Norrito RL, Daidone M., Tottulomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454.
15. Han W, Pu H, Li S, Liu Y, Zhao Y, Xu M, et al. Targeted ablation of signal transducer and activator transducer 1 alleviates inflammation by microglia/macrophages and promote long-term recovery after ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2023;20:178
16. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long -term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. *Stroke* 1994;25:333-7
17. Tao T, Liu M, Chen M, Luo Y, Wang C, Xu T, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective. *Pharmacol Therapeut*. 2020;216:1-24
18. Wang HS, Liao JM, Chen KM, Su HH, Liu PH, Chen YH, Tsuei YS, Tsai CF, Huang SS. Lumbrokinase regulates endoplasmic reticulum stress to improve neurological deficits in ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2022;221
19. Becker DE. Antithrombotic drugs: Pharmacology and implications for dental practice. *Anesthesia Progr*. 2013; 60(2): 72–80.
20. Cao YJ, Zhang X, Wang WH, Zhai WQ, Qian JF, Wang JS, et al. Oral fibrinogen-depleting agent lumbrokinase for secondary ischemic stroke prevention: Results from a multicenter, randomized, parallel-group and controlled clinical trial. *Chinese Med J*. 2013;126(21):4060–5,
21. Simangongsong M, Bihantoro, Wijayanti Z, Aisyah E, Mustikawati N, Tjandrawinata R, et al. Role of DLBS1033 in the management of acute ischemic stroke patients: Study protocol for a randomized controlled study. *Chin Med J*. 2023;126(21):4060-5. DOI: 10.4103/2468-5577.181235.
22. Mihar H, Sumi H, Yoneta T, Mizumoto H, Ikeda R, Seiki M, et al. A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus*. *Jpn J Physiol*. 1991; 41(3):461–72.
23. Sukmawan YP. Lumbrokinase reduced the fibrinogen concentration in ischemic cerebrovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Indon J Clin Pharm*. 2020;9(1):43.
24. Pinzon RT, Tjandrawinata R, Wijaya VO, Veronica V. Effect of DLBS1033 on functional outcomes for patients with ischemic stroke: A randomized controlled trial. *Stroke Res Treatment* 2021;2021:1-9.
25. You S, Zhong C, Mao X, Ou Z, Wang L, Xu J, et al. Efficacy and safety of lumbrokinase capsule for acute ischemic stroke: A meta-analysis [in Chinese] *China J Evid-based Med*. 2020;20(07):829–36.
26. Setyopranoto I, Wibowo S, Tjandrawinata R. Hemostasis profile and clinical outcome of acute ischemic stroke patients treated with oral lumbrokinase DLBS1033: A comparative study versus aspirin and clopidogrel. *Asian J Pharmaceut Clin Res*. 2016;9: 171-7.
27. Zuo Y. Effect of lumbrokinase combined with aspirin in secondary prevention of cerebral infarction [in Chinese] *Chin J Pract Nerv Dis*. 2015;18(01):119–20.