



Akreditasi IDI – 4 SKP

Penggunaan Lumbrokinase sebagai Fibrinolitik dan Antitrombotik Oral

Anggi Gayatri, PurwastyastutiDepartemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Lumbrokinase merupakan enzim hasil ekstraksi dari saluran cerna cacing tanah yang terdiri dari beberapa isoenzim protease serin. Salah satu efek utama lumbrokinase yang telah diketahui adalah sebagai fibrinolitik dan antitrombotik dengan mekanisme kerja menghidrolisis fibrin dan fibrinogen, serta mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Berbeda dengan fibrinolitik yang selama ini telah digunakan, lumbrokinase merupakan fibrinolitik oral yang dapat langsung diabsorpsi melalui epitel usus. Berat molekul enzim ini kurang dari 100 kDa. Dari berbagai penelitian pada hewan coba dan manusia disimpulkan bahwa lumbrokinase bermanfaat mengurangi kejadian trombosis. Karena efek pemberiannya tampak setelah beberapa hari, lumbrokinase diharapkan dapat digunakan sebagai pencegahan sekunder berbagai penyakit akibat trombosis. Penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan lumbrokinase masih perlu dilakukan sebab hingga saat ini belum dapat ditentukan dosis penggunaan yang tepat, efek samping pada penggunaan jangka panjang dan kemungkinannya berinteraksi dengan obat-obat lain.

Kata kunci: lumbrokinase, fibrinolitik, antitrombotik, trombosis

ABSTRACT

Lumbrokinase is a group of serine protease enzymes that is extracted from alimentary tract of the earthworm. Lumbrokinase has been shown to have fibrinolytic and antithrombotic activities due to its ability to hydrolyze fibrin and fibrinogen, and to activate plasminogen to become plasmin. It is different from other fibrinolytic agents; lumbrokinase is an oral fibrinolytic easily absorbed from intestinal epithelium. Its molecular weight is less than 100 kDa. Many studies of lumbrokinase on animals and human have proven that it could reduce thrombosis events. Its effects can be seen after only several days of treatment, therefore lumbrokinase might be useful for secondary prevention of diseases caused by thrombosis. More studies of lumbrokinase should be done to find the dosage of lumbrokinase, side effects after longterm use and interactions with other drugs. **Anggi Gayatri, Purwastyastuti. Lumbrokinase as Oral Fibrinolytic and Antithrombotic.**

Key words: lumbrokinase, fibrinolytic, antithrombotic, thrombosis

PENDAHULUAN

Cacing tanah telah digunakan sebagai terapi untuk berbagai penyakit kronik di daerah Asia, misalnya Cina, Jepang dan Indonesia sejak ribuan tahun lalu. Penelitian mengenai penggunaan cacing tanah sebagai obat sudah dimulai sejak 500 tahun yang lalu. Pada awalnya bubuk cacing tanah kering digunakan sebagai antipiretik dan diuretik. Pada akhir abad ke-19, Fredericq menemukan enzim yang disekresikan dari saluran cerna cacing tanah, lalu pada tahun 1920, telah dilakukan pemisahan beberapa protease dari sekret tersebut.¹

Pada tahun 1991, Mihara dkk² berhasil

mengekstraksi enzim dari saluran cerna cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Enzim ini terdiri dari 6 isoenzim protease serin yang secara kolektif diberi nama Lumbrokinase.² Sebagian besar enzim ini mengandung asparagin atau asam aspartat, sebagian kecil mengandung prolin atau lisin, dengan fungsi utama sebagai fibrinolitik.^{1,2} Setelah penemuan ini, berbagai protease ditemukan dari berbagai spesies, seperti *earthworm-tissue plasminogen activator*, *earthworm plasminogen activator*, dan kompleks glikoprotein yang aktif secara biologis. Protease-protease tersebut sebagian besar berasal dari spesies cacing tanah *Lumbricus rubellus*, *Eisenia foetida*, dan *Pheretima sp.*^{1,3}

Lumbrokinase yang berasal dari *Lumbricus rubellus* terdiri atas enam protease (LrP-I-0, LrP-I-1, LrP-I-2, LrP-II, LrP-III-1, dan LrP-III-2). Massa molekular isozim tersebut berturut-turut adalah 23,013; 24,196; 24,220; 24,664; 29,667; dan 29,662 kDa. Lumbrokinase merupakan rantai peptida tunggal yang sebagian besar terdiri dari residu asam aspartat dan sedikit lisin. Isozim ini memiliki kisaran pH 1.0-11.0 dan strukturnya dapat bertahan sampai suhu 60° C.^{1,4} Sementara itu, lumbrokinase yang berasal dari *Eisenia foetida* terdiri atas delapan protease (E/P-0-1, E/P-0-2, E/P-1-1, E/P-1-2, E/P-II-1, E/P-II-2, E/P-III-1, dan E/P-III-2).¹ Dua di antaranya (E/P-0-2 dan E/P-II-2) merupakan isozim baru, dan enam lainnya

Alamat korespondensi email: anggi@bdg.centrin.net.id



memiliki struktur primer yang sama dengan lumbrokinase yang dipurifikasi oleh Mihara dkk.^{1,2}

Berdasarkan mekanisme kerja yang telah diketahui, lumbrokinase berpotensi untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik pada kejadian trombotis, seperti pada kejadian infark miokard dan *stroke* yang dapat menyebabkan kecacatan dan berakibat fatal pada manusia. Penemuan obat baru yang efektif, aman, dan lebih mudah digunakan sangat bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit akibat kejadian trombotis. Lumbrokinase telah terbukti pada beberapa studi pada hewan coba dapat bermanfaat sebagai fibrinolitik dan antitrombotik.^{5,6} Namun, hingga saat ini masih sangat sedikit data mengenai efikasi dan keamanan penggunaan obat tersebut pada manusia.

FARMAKOLOGI LUMBROKINASE

Farmakokinetik lumbrokinase

Protein adalah polipeptida yang memiliki keunikan tersendiri dalam proses absorpsinya. Ketika masuk ke dalam lambung, dengan bantuan enzim, protein akan didegradasi menjadi asam amino. Pada keadaan normal, absorpsi asam amino akan terjadi di dalam intestinal secara endositosis transeluler melalui *brush border*. Absorpsi protein juga berperan dalam berbagai patogenesis penyakit, seperti *inflammatory bowel disease*, alergi makanan, dan lain-lain.⁷

Lumbrokinase merupakan enzim dengan struktur berupa polipeptida. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa 15% LrP-III-1 diabsorpsi melalui epitel usus. Sekitar 10% enzim ditranspor melalui peritoneum setelah injeksi intraperitoneal pada tikus. Aktivitas maksimum pada darah terdeteksi dalam 60 menit setelah injeksi.⁸ Hal ini juga telah terbukti pada penelitian oleh Yan XM dkk⁹ pada lumbrokinase yang disekresi oleh spesies *Eisenia andrei*. Pada penelitian diperlihatkan bahwa sebagian besar lumbrokinase dengan berat molekul 33,6 dan 54,7 kDa dapat diabsorpsi oleh epitel intestinal tikus.⁹ Hingga saat ini belum diketahui secara pasti bagaimana mekanisme lumbrokinase diabsorpsi melalui usus.

Lumbrokinase terdiri dari beberapa isoenzim. Sayangnya, sampai saat ini belum dapat diidentifikasi isoenzim yang memiliki efek

farmakologis. Karena itu, belum dapat diketahui bagaimana sifat farmakokinetik lumbrokinase yang lain.

Farmakodinamik lumbrokinase

Pada awalnya, diketahui lumbrokinase terutama berperan dalam proses fibrinolisis. Fibrinolisis adalah proses pemecahan fibrin untuk membatasi proses pembekuan darah. Proses fibrinolisis diawali dengan perubahan plasminogen menjadi plasmin yang berfungsi melisis bekuan. Aktivator endogen yang berperan dalam perubahan tersebut yaitu *tissue-plasminogen activator* (t-PA) dan urokinase. *Tissue-plasminogen activator* dan urokinase dihasilkan oleh endotelium, granulosit dan monosit. Kedua aktivator endogen tersebut dapat dihambat oleh *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Plasmin akan mendegradasi fibrinogen dan fibrin sehingga menghasilkan *fibrinogen/fibrin degradation products* (FDP). Plasmin juga dapat mendegradasi *cross-linked fibrin* sehingga menghasilkan D-dimer.^{10,11} Kerja plasmin dapat dihambat oleh antiplasmin. Antiplasmin akan mengikat plasmin secara ireversibel sehingga membentuk kompleks plasmin-antiplasmin yang stabil dan tidak aktif.¹²

Lumbrokinase terutama berfungsi sebagai aktivator plasminogen, yaitu mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin.¹³ Selain itu, lumbrokinase juga diduga dapat menghidrolisis fibrin dan fibrinogen menjadi *fibrin/fibrinogen degradation product*. Selain kedua efek yang berhubungan dengan fibrinolitik, lumbrokinase juga diketahui memiliki efek lain. Salah satunya adalah sebagai antiiskemia, yang bekerja dengan menurunkan aliran ion kalsium pada kanal tipe-L dan kadar kalsium intraseluler pada miosit ventrikular. Mekanisme kerja ini diperoleh dari hasil penelitian pada model hewan tikus dengan iskemia miokard.¹

Mekanisme lumbrokinase sebagai antiiskemia pada otak telah diteliti pada hewan coba. Penelitian memperlihatkan bahwa aktivitas antiiskemia lumbrokinase adalah akibat aktivitas *antiplatelet*, yaitu dengan meningkatkan kadar cAMP dan meningkatkan pelepasan kalsium dari simpanan kalsium dalam sel; aktivitas antitrombotis akibat hambatan terhadap ekspresi ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*); dan

antiapoptosis akibat aktivasi jalur JAK1/STAT1 (*Janus Kinase-1/Signal Transducers and Activators of Transcription-1*).¹⁴

Lumbrokinase diduga juga memiliki efek antiinflamasi dan *antiplatelet*. Mekanisme kerjanya mungkin mirip dengan aspirin, yaitu menghambat kerja enzim terutama *cyclooxygenase-1* (COX-1) sehingga tidak terbentuk tromboksan A₂.¹⁵ Tromboksan A₂ merupakan zat yang sangat kuat menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit, sehingga terbentuk sumbat trombosit untuk menghentikan perdarahan.

BEBERAPA PENELITIAN LUMBROKINASE SEBAGAI FIBRINOLITIK DAN ANTITROMBOTIK ORAL

Trombotis merupakan etiologi berbagai penyakit yang dapat berakibat fatal pada manusia, seperti infark miokard dan *stroke*. Keduanya merupakan penyebab kematian tersering di negara maju dan berkembang. Pada kejadian trombotis akut, salah satu terapi yang penting adalah memberikan fibrinolitik, seperti *tissue plasminogen activator* (t-PA) dan streptokinase. Keberhasilan pemberian terapi fibrinolitik tersebut ditentukan oleh saat intervensi, makin cepat pemberian akan makin baik hasilnya. Selain itu, untuk mengurangi risiko kejadian trombotis berikutnya dapat pula diberikan obat antitrombotik, yaitu *antiplatelet* dan antikoagulan, pada pasien yang telah mengalami kejadian trombotis sebelumnya.^{16,17} Lumbrokinase yang diduga memiliki efek fibrinolitik dan antitrombotik diharapkan dapat bermanfaat untuk terapi berbagai penyakit akibat trombotis.

Sebagai tahap awal pembuktian pengaruh lumbrokinase terhadap sistem fibrinolisis dan koagulasi, telah dilakukan berbagai penelitian pada hewan coba. Kim dkk⁵ melakukan penelitian awal menggunakan bubuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang diberikan per oral pada model tikus dengan *arterio-venous shunt*. Bubuk cacing tanah diberikan selama 8 hari dengan dosis 0,5 gram/kgBB/hari dan 1 gram/kgBB/hari. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa bubuk cacing tanah bermanfaat mencegah dan/atau mengatasi keadaan trombotis.⁵ Simpulan serupa juga diperoleh pada penelitian oleh Lee dkk⁶, yang membandingkan efek antitrombotik dan fibrinolitik lumbrokinase SPP-501 (diekstraksi



dari cacing tanah (*Eisenia andrei*) dengan urokinase dan t-PA pada model trombusis vena tikus. SPP-501 diberikan satu kali per hari selama 14 hari dengan dosis 5, 15, dan 45 mg/kg/hari secara per oral. Pada akhir penelitian diperoleh hasil berupa penurunan berat trombus, pemendekan *euglobulin lysis time* (ELT), dan penghambatan agregasi trombosit pada hewan coba yang diberi SPP-501.⁶

Simpulan yang diperoleh dari beberapa uji klinik sejalan dengan penelitian pada hewan coba. Dari *randomized controlled-trial* yang dilakukan oleh Jin dkk¹⁸ pada 51 pasien infark serebri yang diberi lumbrokinase 3 x 400 mg selama 28 hari, diperoleh hasil berupa pemanjangan *kaolin partial thromboplastin time* (KPTT), peningkatan t-PA dan D-Dimer, serta penurunan kadar fibrinogen. Berdasarkan hasil tersebut, Jin dkk¹⁸ menyimpulkan bahwa mekanisme lumbrokinase sebagai antitrombotik dan fibrinolitik adalah melalui inhibisi jalur intrinsik koagulasi dan aktivasi fibrinolisis melalui peningkatan aktivitas t-PA.¹⁸ Efek fibrinolisis juga disimpulkan oleh Rey¹⁹ yang melakukan uji klinis pada 28 subjek dengan ulkus kaki diabetik. Pada kelompok yang diberi lumbrokinase 3 x 500 mg per hari (n = 14) selama 7 hari didapatkan peningkatan rerata D-dimer jika dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹⁹

Dari berbagai penelitian lumbrokinase tersebut, diketahui bahwa efek beberapa varian lumbrokinase tampak setelah penggunaan beberapa hari. Hal ini berbeda dengan efek enzim fibrinolitik intravena, seperti streptokinase dan t-PA, yang segera

tampak setelah penggunaan. Oleh karena itu, lumbrokinase yang diberikan per oral tidak dapat menggantikan fungsi enzim fibrinolitik intravena yang digunakan pada keadaan trombusis akut. Berdasarkan efeknya sebagai antitrombotik dan fibrinolitik, kemungkinan berbagai varian lumbrokinase dapat digunakan sebagai obat untuk pencegahan sekunder setelah kejadian trombusis.

Salah satu penelitian mengenai hal tersebut telah dilakukan oleh Kasim dkk.²⁰ Penelitian tersebut bertujuan mengevaluasi efikasi lumbrokinase pada pasien dengan angina stabil yang memperlihatkan gejala. Efikasi dinilai dengan pemeriksaan *myocardial perfusion imaging* (MPI) yang dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. *Pilot study* ini hanya melibatkan 10 orang pasien dengan penyakit arteri koroner kronik. Pada akhir penelitian disimpulkan bahwa lumbrokinase oral dapat memperbaiki perfusi miokard regional pada pasien dengan angina stabil.²⁰

Aturan Penggunaan dan Toksisitas Lumbrokinase

Hingga saat ini belum diketahui secara pasti dosis lumbrokinase yang tepat untuk digunakan sebagai fibrinolitik dan antitrombotik. Berbagai studi yang telah dilakukan juga sering menggunakan dosis yang berbeda-beda. Sebagian besar studi menggunakan lumbrokinase oral dengan kisaran dosis 400-500 mg dan diberikan 3 kali per hari.^{18,19,20} Dengan kisaran dosis tersebut hingga saat ini belum dilaporkan adanya efek samping yang cukup berarti, sehingga dapat disimpulkan bahwa lumbrokinase dapat ditoleransi dengan baik.

Lumbrokinase dikontraindikasikan penggunaannya pada pasien yang diketahui alergi terhadap cacing tanah. Berdasarkan mekanisme kerjanya sebagai fibrinolitik, maka sebaiknya obat ini digunakan dengan hati-hati pada pasien yang mengalami gangguan perdarahan, sesaat setelah operasi, mengalami ulkus dan trauma.

Pada salah satu penelitian, lumbrokinase digunakan bersama dengan asam asetilsalisilat sebagai terapi standar pada angina pectoris stabil. Pada penelitian tersebut tidak dilaporkan kejadian perdarahan karena penggunaan kedua obat tersebut secara bersamaan.²⁰ Namun, untuk memastikan keamanan penggunaan kombinasi asam asetilsalisilat atau *antiplatelet* dan lumbrokinase perlu dilakukan penelitian lanjutan pada jumlah subjek yang lebih besar dan disain penelitian yang lebih baik.

SIMPULAN

Lumbrokinase, dengan efek utama fibrinolitik, merupakan salah satu obat yang diharapkan dapat bermanfaat dalam terapi berbagai penyakit akibat kejadian trombusis. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, efek pemberian lumbrokinase tampak setelah beberapa hari diberikan. Berdasarkan hal tersebut, diharapkan lumbrokinase dapat digunakan sebagai pencegahan sekunder pada penyakit akibat trombusis. Namun, untuk mengetahui efektivitas dan keamanan obat tersebut masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan cakupan subjek yang lebih luas dan disain yang lebih baik. Selain itu, juga perlu dilakukan penelitian mengenai kemungkinan interaksi lumbrokinase jika digunakan bersama dengan obat antitrombotik lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pan R, Zhang ZJ, He RQ. Earthworm protease. *Applied and Environmental Soil Science*. 2010; 1-13 doi:10.1155/2010/294258 (diakses 2 Maret 2011).
2. Mihara H, Sumi H, Yoneta T, Mizumoto H, Ikeda R, Seiki M, et al. A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus*. *Japanese J Physiol*. 1991;41:461-72.
3. Trisina J, Sunardi F, Suhartono MT, and Tjandrawinata RR. DLBS1033, a protein extract from *Lumbricus rubellus*, possesses antithrombotic and thrombolytic activities. *J Biomed Biotechnol*. 2011;1-19.
4. Nakajima N, Mihara H, Sumi H. Characterization of potent fibrinolytic enzymes in earthworm, *Lumbricus rubellus*. *Biosci Biotech Biochme*. 1993; 57: 1726-30.
5. Kim YS, Pyo MK, Park KM, Hahn BS, Yang KY, Yun-Choi HS. Dose dependency of earthworm powder on antithrombotic and fibrinolytic effects. *Arch Pharm Res*. 1998;21:374-7.
6. Lee CK, Shin JS, Kim BS, Cho IH, Kim YS, Lee EB. Antithrombotic effects by oral administration of novel proteinase fraction from earthworm *Eisenia andrei* on venous thrombosis model in rats. *Arch Pharm Res*. 2007; 30:475-80.
7. Gardner MLG. Gastrointestinal Absorption of Intact Proteins. *Ann Rev Nutr*. 1988; 8: 329-50.
8. Fan Q, Wu C, Li L, Fan R, Wu C, Hou Q, et al. Some features of intestinal absorption of intact fibrinolytic enzyme III-1 from *Lumbricus rubellus*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2001; 1526: 286-92.
9. Yan XM, Kim CH, Lee CK, Shin JS, Cho IH, Sohn UD. Intestinal absorption of fibrinolytic and proteolytic lumbrokinase extracted from earthworm, *Eisenia andrei*. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010;14:71-5.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



10. Schmaier AH, Thornburg CD, Pipe SW. Coagulation and fibrinolysis. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 729-37.
11. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 102-15.
12. Bauer KA, Weitz JL. Laboratory markers of coagulation and fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. p. 1113-7.
13. Il Hwan Cho, Eui Sung Choi, Hun Gil Lim, Hyung Hoan Lee. Purification and characterization of six fibrinolytic serine-proteases from earthworm *Lumbricus rubellus*. *J Biochem Mol Biol*. 2004; 37: 199-205.
14. Ji H, Wang L, Bi H, Sun L, Cai B, Wang Y et al. Mechanisms of lumbrokinase in protection of cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2008;590:281-9.
15. Kholos JA. The Anti-inflammatory and antiplatelet effects of boluoke (lumbrokinase) in cancer patients. *Townsend Lett*. 2009;62-6.
16. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451:914-27.
17. Setiabudy RD. Patofisiologi Trombosis. Dalam: Setiabudy RD, editor. Hemostasis dan trombosis. Edisi Ke-4. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 2009. h. 34-45.
18. Jin L, Jin H, Zhang G, Xu G. Changes in coagulation and tissue plasminogen activator after the treatment of cerebral infarction with lumbrokinase. *Clin Hemorheol & Microcirc*. 2000;23:213-8.
19. Rey I. Pengaruh pemberian lumbrokinase selama 7 hari terhadap status hiperkoagulasi pada penderita ulkus kaki diabetik. Tugas akhir dalam rangka menyelesaikan pendidikan dokter spesialis ilmu penyakit dalam. FK-USU, Medan. 2009.
20. Kasim M, Kiat AA, Rohman MS, Hanifah Y, Kiat H. Improved myocardial perfusion in stable angina pectoris by oral lumbrokinase: a pilot study. *J Alternative and Complementary Medicine*. 2009;15:539-44.

CME

Serap ilmunya, Raih SKP-nya
www.kalbemed.com/CME.aspx