

Efek Neuroprotektif Asam Mefenamat dan Ketoprofen pada Penyakit Alzheimer

NSAID memiliki efek anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik dengan menekan sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase, yaitu enzim yang mengkatalisis pembentukan prekursor prostaglandin dari asam arakidonat.

NSAID juga menghambat aktivasi neutrofil, yang menginduksi inflamasi dengan melepaskan berbagai produk lain selain prostaglandin. Di lain pihak nitrit oksida (NO) mengaktifkan COX-1 dan COX-2, dan juga meningkatkan produksi prostaglandin, dimana COX-1, COX-2 dan prostaglandin dapat menimbulkan inflamasi. Walaupun aspirin telah diketahui dapat menghambat aktivasi trombosit melalui peningkatan produksi nitrit oksida pada neutrofil perifer, NSAID seperti aspirin, sodium salsilat, dan indometasin menurunkan produksi nitrit oksida yang diinduksi oleh liposakarida (LPS) dan atau sitokin dengan efek inhibitor pada sintesa nitrit oksida (iNOS) pada berbagai sel perifer dan CNS.

Proses inflamasi dan imuno-mediati telah diketahui berhubungan dengan patofisiologi penyakit Alzheimer. Beberapa NSAID menghambat protein amiloid- β (protein ini mengaktifkan mikroglia) dan menurunkan resiko timbulnya penyakit Alzheimer. Para peneliti dari fakultas kedokteran Universitas Okayama, Jepang, memperhatikan bahwa terapi menggunakan NSAID (ketoprofen, indometasin) mencegah reduksi onset lambat pada reseptor muskarinik dan menperlambat kematian sel-sel saraf di piramida hipokampus setelah terjadinya transient iskemia pada otak bagian depan. Aspirin dan Na-salsilat memberikan perlindungan terhadap neurotoksisitas yang diinduksi oleh glutamat pada kultur dan sedimen sel-sel saraf hipokampus melalui inhibisi aktivasi nuclear faktor- κ B (NF- κ B).

NSAID memiliki efek inhibitor terhadap respon inflamasi dan imuno-mediati di mikroglia dan memiliki efek protektif terhadap penyakit alzheimer pada uji klinis. Sejak NO diketahui terlibat dalam agravasi respon inflamasi, *direct NO scavenging effects* NSAID berhubungan dengan efek proteksinya terhadap proses inflamasi pada penyakit Alzheimer.

Para peneliti dari fakultas kedokteran Universitas Okayama, Jepang, telah memperhatikan efek langsung NSAID (aspirin, asam mefenamat, indomethacin, dan ketoprofen) sebagai *NO scavengers* dan efek proteksinya terhadap sel-sel saraf. Efek *scavenger* NSAID bersama dengan efek inhibisinya pada COX dan NOS, mengindikasikan bahwa NSAID mempunyai beberapa peranan pada jalur dimana NSAID mempunyai efek inhibitor terhadap perubahan yang terkait dengan NO yang disebabkan oleh berbagai macam stimulus. Lebih lanjut lagi, efek *scavenger* langsung NSAID terhadap NO memberikan beberapa mekanisme farmakologi NSAID yang tidak hanya berupa anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik tapi juga efek neuroprotektif terhadap neurodegenerasi seperti pada penyakit Alzheimer.

Asam mefenamat merupakan NSAID yang mempunyai efek antinflamasi, antipiretik dan analgesik yang di gunakan untuk menghilangkan pembengkakan dan inflamasi akibat trauma dan post-operatif, analgesik untuk RA dan antipiretik pada infeksi akut saluran napas. Di Universitas Nasional Seoul, mereka meneliti efek terapeutik dan mekanisme kerja asam mefenamat pada penyakit Alzheimer. Dengan menggunakan obyek *in vitro* yang mendeteksi Alzheimer, mereka memperhatikan bahwa asam mefenamat mempunyai efek neuroprotektif.

Tinjauan ulang penggunaan suplemen vitamin dan mineral pada penderita kanker

Sebanyak 10 juta penderita kanker di Amerika menggunakan suplemen nutrisi, tapi pengujian akurat mengenai frekuensinya tidak diperhatikan. Di dalam *Journal of Clinical Oncology* edisi 1 Februari 2008, Christine Velicer dan Cornelia Ulrich melaporkan sebuah tinjauan sistematis penggunaannya di antara pasien-pasien kanker. Pasien-pasien kanker prostat merupakan pengguna suplemen terendah.

Total 32 studi dipublikasikan antara tahun 1999 dan 2006 memenuhi kriteria untuk kaji ulang prevalensi penggunaan suplemen vitamin dan mineral di antara pasien-pasien yang menjalani terapi kanker secara aktif. Kaji ulang ini menyingkapkan bahwa 64%-81% survivor melaporkan penggunaan suplemen vitamin dan mineral dan 28%-77% melaporkan penggunaan vitamin. Sembilan studi melaporkan penggunaan di antara para survivor kanker payudara, 67%-87% menggunakan vitamin dan mineral dan 57%-82% menggunakan multivitamin. Peningkatan penggunaan setelah diagnosis kanker payudara adalah sebesar 32%. Pengobatan alternatif dan komplementer (Complimentary and Alternative Medicine/ CAM) berkaitan dengan usia lebih muda, tingkat pendidikan lebih tinggi, aktivitas fisik lebih besar dan faktor-faktor psiko-sosial. Penggunaan vitamin sebesar 38%-43% pada pasien-pasien kanker kolorektal dan 60% pada pasien-pasien kanker paru. Sebagai perbandingan, penggunaan vitamin di antara pasien-pasien kanker prostat adalah 26%-35% dan multivitamin bervariasi antara 13%-23%. Penggunaan megavitamin sebesar 4%-24%. Penggunaan CAM pada pasien kanker prostat berkaitan dengan tingkat pendidikan lebih tinggi dan pendapatan yang lebih besar, tapi bukan tahapan kanker. Umur dan etnis tidak berkaitan jelas. Dalam satu studi, 15% pasien yang menjalani radoterapi menggunakan vitamin dosis tinggi, tapi para dokter yang menangani nyatanya memperkirakan kurang dari 5% yang menggunakan vitamin dosis tinggi. Setelah diagnosis kanker prostat, 15% pasien mulai menggunakan CAM (57% sudah menggunakan CAM), tapi hanya 51% yang memberikan informasi kepada dokternya. Dalam satu studi, 20% pasien melaporkan bahwa dokter ahli urologi dan radio-terapi tidak pernah mengangkat isu penggunaan CAM. Penulis laporan ini menjelaskan bahwa sementara beberapa terapi seperti St. John Wort dapat mengganggu metabolisme obat, diperlukan pemahaman mendalam tentang efek dan penggunaan CAM di antara pasien-pasien kanker. Pada akhirnya, para dokter harus mengumpulkan data penggunaan CAM di antara pasien-pasien mereka. (NFA)

Sumber - *UroToday* - www.urotoday.com

Penyakit Alzheimer mempunyai ciri-ciri adanya deposit protein amiloid $A_{\beta 1-42}$ berbentuk fibril pada otak dan adanya pematatan protein ini menjadi plak senile. Berdasarkan bukti epidemiologi, terapi NSAID jangka panjang mempunyai efek yang signifikan pada insidens penyakit Alzheimer. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Universitas Nasional Seoul memperlihatkan bahwa asam mefenamat mempunyai efek neuroprotektif terhadap $A_{\beta 1-42}$, mutasi ganda Swedish protein precursor amyloid (Swe-APP) dan fragmen terminal-C APP (APP-CTs) dengan menghambat pelepasan sitokrom C dan mitokondria dan aktivasi caspase-3. Efek neuroprotektif ini berasal dari efek inhibisi asam mefenamat terhadap akumulasi reactive oxygen species (ROS) dan NO. Sebagai tambahan, asam mefenamat dapat meningkatkan ketahanan sel dengan up-regulating ekspresi protein antiapoptotik Bcl-X_L. Asam mefenamat juga memperbaiki gangguan belajar dan memori pada $A_{\beta 1-42}$ infused animal model, seperti yang telah diperhatikan pada tes Morris water maze sehingga dari penelitian ini diperhatikan bahwa asam mefenamat memiliki efek terapeutik untuk terapi penyakit Alzheimer. (VKS)

Referensi:

1. Asanuma M, et al. Neuroprotective Effects of NSAID by Direct Scavenging of Nitric Oxide Radicals. *Journal of Neurochemistry* Vol. 78, 2001, p. 1895-1904. www.blackwell-synergy.com
2. Yuyoung J, et al. Mefenamic Acid Shows Neuroprotective Effects and Improves Cognitive Impairment in In Vitro and In Vivo Alzheimer's Disease Models. www.molpharm.espejournal.org