TXL PHYTOCEUTICAL

BREAKTHROUGH IN CANCER MANAGEMENT

- Meningkatkan efektivitas terapi medis konvensional
- Selektif menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel normal
- *Immunotherapy* yang efektif untuk pasien kanker
- Terbukti meningkatkan *quality of life*
- Mencegah terjadinya *recurrence*

GMP

NATIONAL CANCER INSTITUTE

FDA

SGS

Integrative Cancer Medication

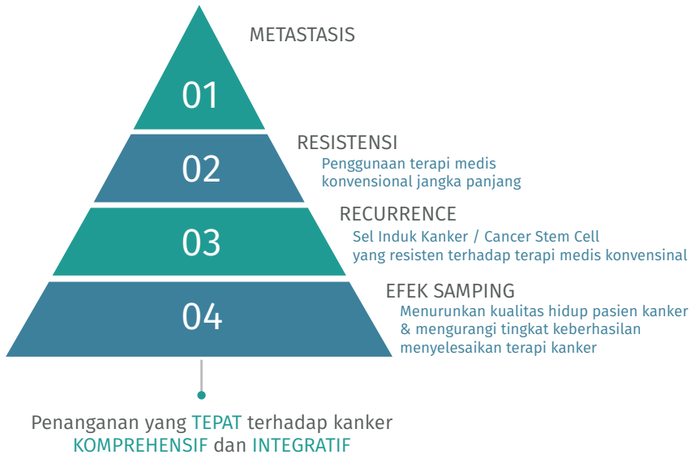
Terapi medis konvensional kanker (kemoterapi, radioterapi, pembedahan) saat ini masih memiliki beberapa keterbatasan diantaranya efek samping yang signifikan, kemungkinan timbulnya resistensi terhadap pengobatan dan angka keberhasilan yang masih terbatas yang mengarah pada menurunnya kualitas hidup pasien.

CAM Usage Trend in Worldwide Cancer Patient

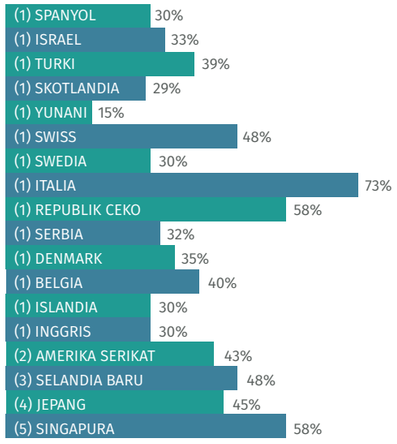
Untuk melengkapi keterbatasan terapi medis konvensional yang ada saat ini, berkembang penggunaan Complementary and Alternative Medicine (CAM) yang digunakan bersama terapi medis konvensional untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker. Beberapa manfaat CAM:

- Memperkuat sistem imun pasien.
- Meningkatkan kualitas hidup pasien.
- Mengurangi efek samping yang timbul dari terapi medis konvensional.
- Mencegah metastasis.
- Mencegah resistensi.
- Mencegah recurrence.

HAMBATAN UTAMA DALAM TERAPI KANKER



TREN PENGGUNAAN CAM PADA PASIEN KANKER DI DUNIA



TXL as a Part of Integrative Cancer Medication

TXL merupakan salah satu CAM yang dapat digunakan dalam terapi kanker.

Conventional Medical Therapy + TXL = Integrative Cancer Medication

Kombinasi TXL dengan terapi medis konvensional telah terbukti aman dan efektif dalam meningkatkan kualitas dan harapan hidup pasien kanker.

Keterangan:
[1], Molassiotis, A. et al. (2005) "Use of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients: a European Survey". Annals of Oncology 16: 655-663.
[2], Mao, J. J. et al. (2011) "Complementary and Alternative Medicine Use among Cancer Survivors: a Population-Based. Study". Journal of Cancer Survivorship 5(1): 8-17.
[3], Chrystal, K. et al. (2003) "The Use of Complementary/Alternative Medicine by Cancer Patients in a New Zealand Regional Cancer Treatment Centre". The New Zealand Medical Journal 116(1168): 1-8.
[4], Hyodo, I. et al. (2005) "Nationwide Survey on Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients in Japan". Journal of Clinical Oncology 23(12):2645-2654.
[5], Shih, V., Chiang, J. Y. L. dan Chan, A. (2009) "Complementary and Alternative Medicine (CAM) Usage in Singaporean Adult Cancer Patients". Annals of Oncology 20: 752-757

National Cancer Institute adalah lembaga yang terdepan dalam melakukan penelitian kanker. Aktivitas dari lembaga ini dinaungi langsung oleh departemen kesehatan pemerintah Amerika Serikat.

Hasil penelitian NCI menyatakan bahwa TXL mempunyai potensi sebagai antioksidan, immunomodulator dan antineoplastik

(www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?CdrID=655959)

NATIONAL® CANCER INSTITUTE

Certificate

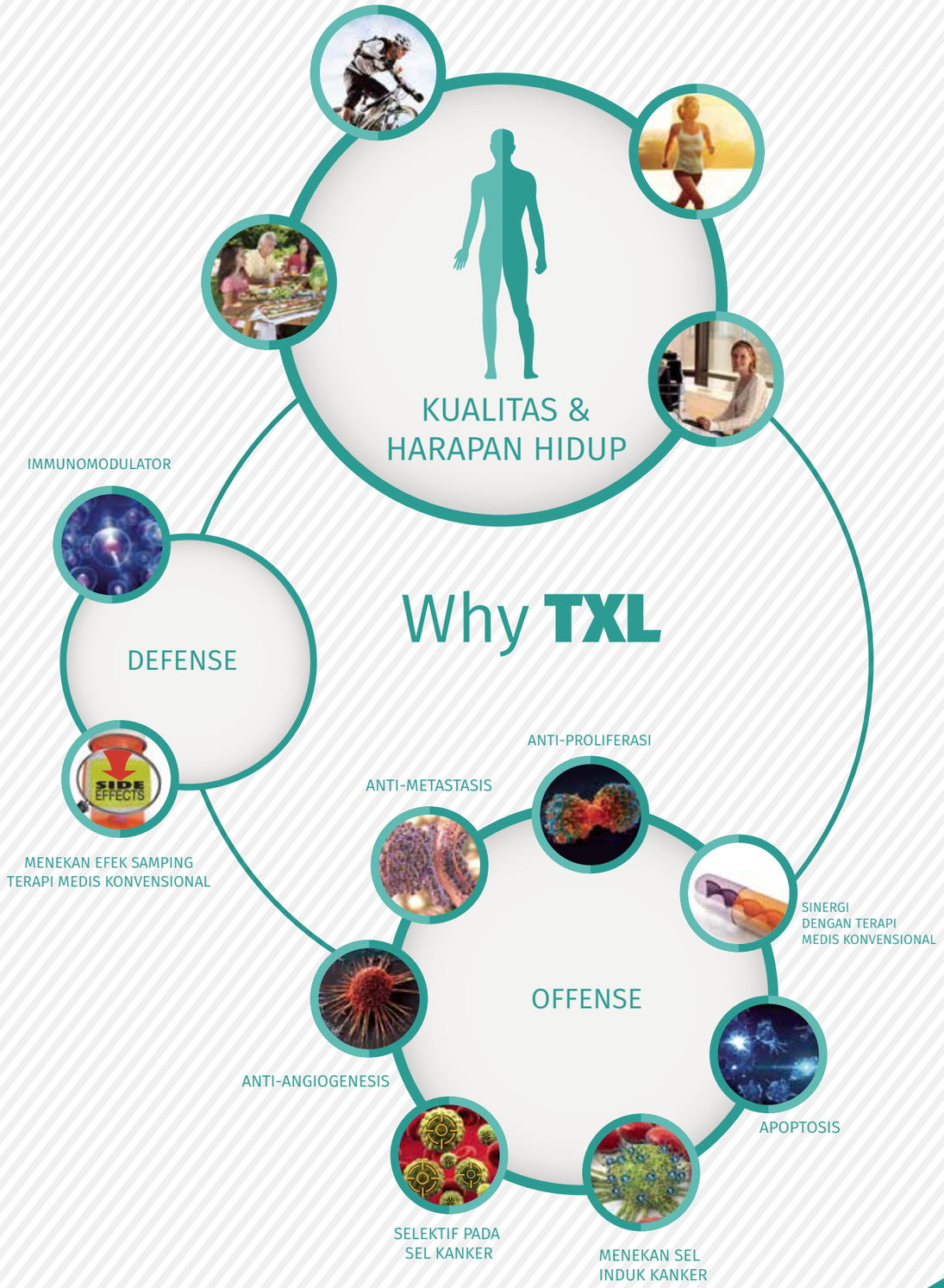
This is to certify that
TIEN HSIEN LIQUID
Manufacturing by
CHINA-JAPAN FEIDA UNION CO., LTD.
Complies with Code of Federal Regulations (CFR) Title 19, Customs Duties section 134.11 Country of origin marking and all F D A requirements for product labeling as specified in the Code of Federal Regulations (CFR) Title 21, Foods and Drugs. Specifically, this product label complies with sections labeling & Education Act (NLEA) including Dietary supplement.

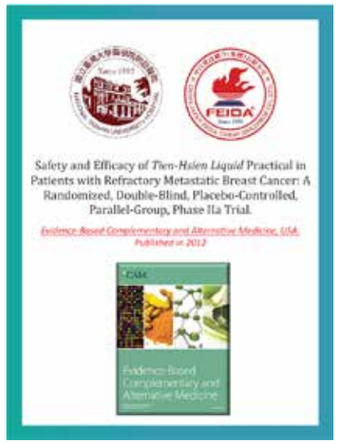
Bartholomew Douglas
DATE: January 12, 1999

Pada tahun 1999 TXL (Tien Hsien Liquid)
telah mendapatkan sertikat dari

FDA
US. Food and Drug Administration

Why **TXL**




Safety and Efficacy of *Tien-Hsien Liquid* Practical in Patients with Refractory Metastatic Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase IIa Trial.

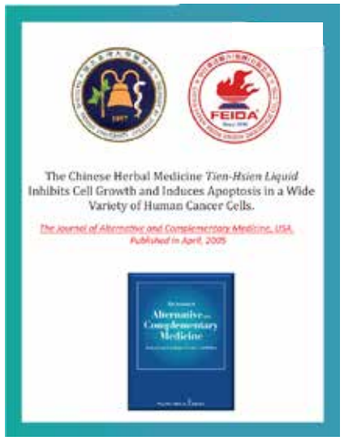
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, USA. Published in 2012

The Research Study led by

Dr. A. Harryanto Reksodiputro
Dr. Asrul Harsal
Dr. Budianto Komari

Effect of Herbal Therapy on Intracellular Cytokine Expression of CD8 Cell in Nasopharyngeal Cancer Patients.

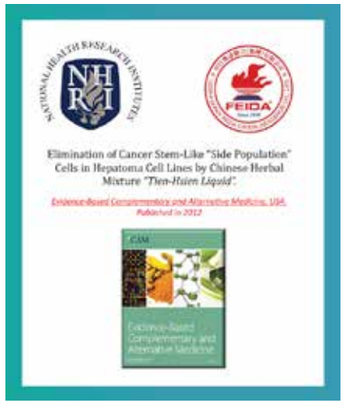
Published in March, 2011


The Chinese Herbal Medicine *Tien-Hsien Liquid* Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in a Wide Variety of Human Cancer Cells.

The Journal of Alternative and Complementary Medicine, USA. Published in April, 2005

Inhibition of Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth by Chinese Herbal Cocktail *Tien- Hsien Liquid*

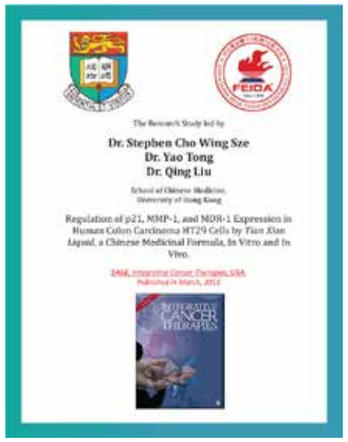
BMC Cancer, 2010, BioMed Central, United Kingdom. Published in April, 2010


Elimination of Cancer Stem-Like "Side Population" Cells in Hepatoma Cell Lines by Chinese Herbal Mixture *"Tien-Hsien Liquid"*.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, USA. Published in 2012

Targeting PML-RARα and Oncogenic Signaling Pathways by Chinese Herbal Mixture *Tien-Hsien Liquid* in Acute Promyelocytic Leukemia NB4 Cells.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, USA. Published in August, 2011

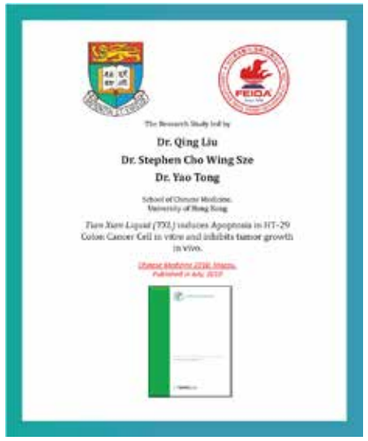

The Research Study led by

Dr. Stephen Cho Wing Sze
Dr. Yao Tong
Dr. Qing Liu

School of Chinese Medicine, University of Hong Kong

Regulation of p21, MMP-1, and MDR-1 Expression in Human Colon Carcinoma HT29 Cells by *Tian Xian Liquid*, a Chinese Medicinal Formula, In Vitro and In Vivo.

BMC, Integrative Cancer Therapies, USA. Published in March, 2011


The Research Study led by

Dr. Qing Liu
Dr. Stephen Cho Wing Sze
Dr. Yao Tong

School of Chinese Medicine, University of Hong Kong

Tian Xian Liquid (TXL) induces Apoptosis in HT-29 Colon Cancer Cell in vitro and inhibits tumor growth in vivo.

Chinese Medicine 2010, Macau. Published in July, 2010

TXL Terbukti Aman dan Efektif sebagai Terapi Komplementer Kanker yang Dapat Melawan Sel Kanker dan Meningkatan Kualitas Hidup (Quality of Life-QOL) Pasien Kanker

TUJUAN

Untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas penggunaan TXL pada pasien kanker payudara yang mengalami metastasis.

METODE

Menggunakan metode randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, phase II. Sebanyak 39 pasien kanker payudara yang mengalami metastasis ke tulang, liver, paru-paru dan otak dengan kisaran umur 20 – 80 tahun diikutsertakan dalam penelitian ini. Pasien-pasien tersebut adalah pasien yang dalam 2 minggu terakhir tidak menerima radioterapi, kemoterapi, terapi endokrin dan terapi hormon. Parameter yang diamati dalam penelitian ini ialah skala penelitian ini ialah skala global health status/quality of life (GHS/QOL), efek immunomodulasi dan reaksi efek samping. *Data Demografi dan karakteristik klinis pasien dapat dilihat di Tabel 1.*

	THL-P (n=30)	Placebo (n=14)	P value
Demographics			
Age (years)	60.7 ± 9.5	58.7 ± 7.6	0.507
Height (cm)	155.3 ± 5.9	156.5 ± 5.4	0.512
Weight (kg)	57.6 ± 8.1	59.3 ± 10.5	0.554
T stage, n (%)			
T1	4 (13.4)	1 (7.2)	
T2	12 (40.0)	7 (50.0)	0.968
T3	7 (23.3)	3 (21.4)	
T4	7 (23.3)	3 (21.4)	
Lymph nodes, n (%)			
N0	10 (33.3)	3 (21.4)	
N1	6 (20.00)	2 (14.3)	0.306
N2	4 (13.4)	2 (14.3)	
N3	10 (33.3)	7 (50.0)	
Metastasis,n (%)			
M1	30 (100)	14 (100)	N/A
Duration of onset (years)	3.5 (2.0, 7.0)	4.1 (2.7, 5.4)	0.970

Tabel 1. Data demografi dan karakteristik klinis pasien kanker payudara yang mengalami metastasis

	THL-P (n=28)	Placebo (n=11)	P value
symptom scales			
systemic therapy side effects	-4.8 (-23.8,0)	4.8 (-4.8, 9.5)	0.010

Tabel 2. Pengaruh TXL dalam menekan efek samping dari terapi sistemik

HASIL

TXL MEMILIKI EFEKTIVITAS DALAM MENINGKATKAN KUALITAS HIDUP PASIEN KANKER

Hal ini terlihat dengan adanya perbedaan skala GHS/QOL yang signikan antara pasien yang menggunakan TXL (41.69) dan pasien yang tidak menggunakan TXL (-33.33). *Lihat Grafik 1.*

TXL MEMILIKI EFEKTIVITAS DALAM MENEKAN EFEK SAMPING DARI TERAPI SISTEMIK

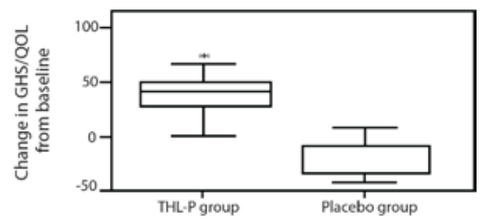
Pada kelompok dengan pemberian TXL terlihat perbedaan yang signikan pada parameter systemic therapy side eects jika dibandingkan dengan kelompok placebo. *Lihat Tabel 2.*

TXL MEMILIKI EFEKTIVITAS DALAM MEMODULASI SISTEM IMUN PASIEN KANKER

Peningkatan jumlah CD3, CD4/CD8, CD19 dan CD16+56 dapat menunjukkan bahwa TXL mempunyai efek dalam memodulasi sistem imun pasien kanker. *Lihat Tabel 3.*

TXL AMAN DIGUNAKAN OLEH PASIEN KANKER

Efek samping yang telah diamati selama penelitian ini adalah konstipasi ringan pada 6 pasien dan rasa gatal lokal pada 1 pasien. Konstipasi dapat teratasi dengan meningkatkan jumlah konsumsi air. Rasa gatal hilang setelah terapi dihentikan. Tidak teramati adanya efek samping seperti mual, muntah, kerontokan rambut, diare, dan konstipasi berat.



Grafik 1. Perbedaan skala GHS/QOL pada pasien kelompok TXL dan kelompok placebo

	THL-P (n=28)	Placebo (n-11)	P value
Lymphocytes (%)			
CD3	6.0 (1.0, 9.5)	-2.5 (-6.0, -1.0)	0.001
CD4	0.0 (-2.0, 8.0)	-1.5 (-4.0, 1)	0.157
CD8	-1.5 (-3.0, 1.5)	0.5 (-2.0, 2.0)	0.387
CD4/CD8	0.2 (-0.1, 0.5)	-0.1 (-0.2 , 0.0)	0.043
CD19	3.0 (0.0, 7.5)	-2.0 (-3.0, 3.0)	0.021
CD16+56	8.0 (3.0, 11.0)	-4.0 (-6.0,-3.0)	<0.001

Tabel 3. Peningkatan jumlah limfosit pada pasien yang menggunakan TXL

REFERENSI

Kuo, W. et al. (2012) "Safety and Efficacy of Tien-Hsien Liquid Practical in Patients with Refractory Metastatic Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase IIa Trial". Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012: 1-8

TXL Terbukti sebagai *Immunotherapy* yang Mampu Memodulasi Respon Imun Selular Pasien Kanker

TUJUAN

Mengetahui efek TXL terhadap respon imun selular pasien kanker nasofaring (KNF).

METODE

15 pasien KNF dengan kisaran umur 19-62 tahun yang tidak sedang menjalani program kemoterapi atau dalam 1 bulan terakhir tidak sedang menjalani pengobatan kemoterapi / radioterapi diikutsertakan dalam penelitian ini dan telah menerima TXL sebanyak empat kali sehari selama empat minggu. Sebelum dan sesudah pemberian TXL, dengan dilakukan pengambilan darah sebanyak 10 mL untuk pengukuran kadar sitokin intraselular TNF-α dan IFN-γ, baik secara spontan maupun setelah stimulasi phytohemagglutinin (PHA) dengan menggunakan flowcytometric assay. *Data patologi klinis pasien dapat dilihat di Tabel 1.*

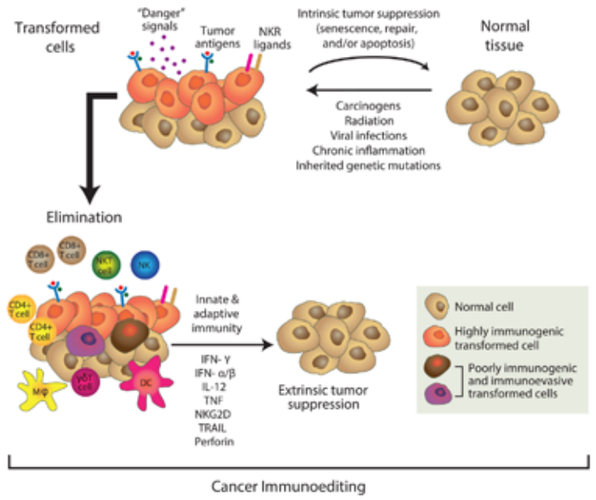
HASIL

Respon imun selular tubuh terhadap sel kanker dimediasi oleh sel T terutama sel CD8+. Sel CD8 yang aktif akan memproduksi sitokin seperti interferon (IFN-γ) dan Tumor Necrosis Factor (TNF-α) selama melakukan aktivitas respon imun selular.

Kedua jenis sitokin (TNF-α dan IFN-γ) baik sebelum maupun setelah stimulasi PHA mengalami kenaikan setelah pemberian TXL. Dengan ini terbukti bahwa TXL mampu meningkatkan sitokin yang dihasilkan oleh sel CD8+ pada pasien KNF. *Lihat Tabel 2.*

REFERENSI

Reksodiputro, A. H., Harsal, A. dan Komari, B. (2011) "Effect of Herbal Therapy on Intracellular Cytokine Expression of CD8 Cell inNasopharingeal Cancer Patients". Indonesian Journal of Cancer 5(2): 51-54.



Gambar 1. Skematis respon imun selular.

Clinicopathology	Frequency	Percentage (%)
Histology		
Undifferential carcinoma	14	93.3
Squamous cell carcinoma	1	6.7
Stage		
II	2	13.3
III	5	33.3
IVA	3	20.0
IVB	1	6.7
IVC	4	26.7

Tabel 1. Data patologi klinis pasien KNF

	Before THL (%)	After THL (%) Differences ± SEM	Mean of	p
Spontaneous				
IFN	6.76 ± 9.37	11.38 ± 10.19	4.62 ± 1.39	0.005
TNF	6.64 ± 9.33	11.53 ± 9.30	4.89 ± 1.39	0.003
Stimulated by PHA				
IFN	6.99 ± 8.20	10.98 ± 11.24	3.98 ± 1.29	0.008
TNF	7.66 ± 13.15	9.31 ± 9.83	1.65 ± 3.82	0.672

Tabel 2. Pengaruh TXL terhadap sitokin intraselular (IFN-γ dan TNF-α)

TXL Terbukti Memiliki Kemampuan Anti-Metastasis dan Anti-Angiogenesis terhadap Sel Kanker

TUJUAN

Untuk mengetahui kemampuan TXL dalam menghambat proses migrasi, invasi, metastasis sel kanker.

Untuk mengetahui kemampuan TXL dalam menekan faktor-faktor yang memicu proses angiogenesis sel kanker.

METODE

Untuk melihat migrasi sel kanker menggunakan wound healing assay sedangkan untuk melihat invasi sel kanker menggunakan metode Boyden chamber transwell.

Untuk melihat efek anti-metastasis TXL dilakukan secara in vivo pada tikus yang telah diinjeksi sel kanker kolon CT-26 kemudian diamati perubahan metastasis ke paru-paru. Selain itu dilakukan pengukuran kadar MMP-2, MMP-9 dan urokinase plasminogen activator (uPA).

Untuk melihat efek anti-angiogenesis TXL dilakukan pengamatan pembentukan microvessel secara in vitro dengan tube formation assay dan in vivo pada tikus dengan menggunakan metode Matrigel plug assay. Selain itu juga dilakukan pengukuran kadar HIF-1α dan VEGF-A.

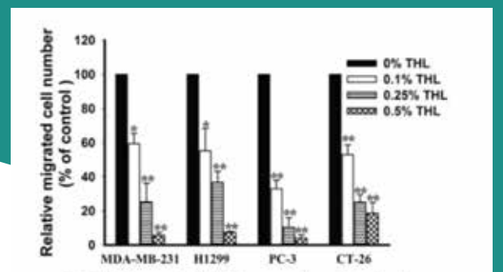
Untuk melihat efek anti-tumor TXL dilakukan secara in vivo pada tikus yang telah diinjeksi sel kanker payudara MDA-MB-231.

HASIL

TXL MENGHAMBAT MIGRASI SEL KANKER

Penelitian dilakukan pada 4 sel kanker yang memiliki tingkat invasif yang tinggi: sel kanker prostat PC-3, sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker paru-paru H1299, sel kanker kolon CT-26.

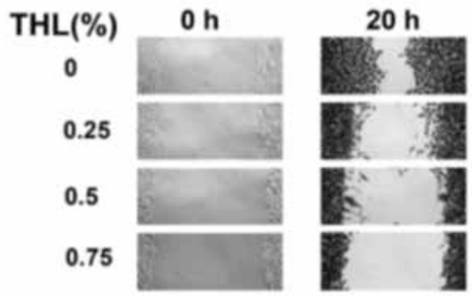
Menggunakan wound healing assay. Media yang berisi sel kanker digores dengan menggunakan alat steril sehingga memungkinkan teramatinya migrasi sel kanker pada celah yang terbentuk. *Lihat Grafik 1 dan Gambar 1.*



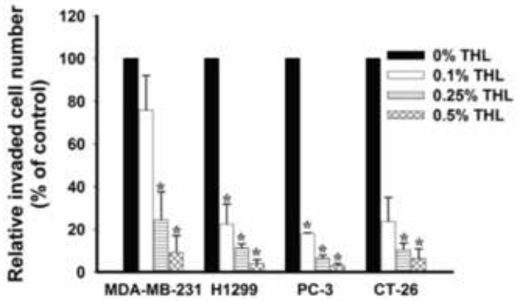
Grafik 1. Pengaruh TXL dalam menghambat migrasi sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker paru-paru H1299, sel kanker prostat PC-3, sel kanker kolon CT-26

TXL MENGHAMBAT INVASI SEL KANKER

Semakin besar dosis TXL yang diberikan, maka hambatan terhadap invasi sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker paru H1299, sel kanker prostat PC-3, sel kanker kolon CT-26 juga semakin besar. *Lihat Grafik 2.*



Gambar 1. Pengaruh TXL dalam menghambat migrasi sel kanker prostat



Grafik 2. Pengaruh TXL dalam menghambat invasi sel kanker payudara MDA-MB-231, sel kanker paru-paru H1299, sel kanker prostat PC-3, sel kanker kolon CT-26

TXL MENGHAMBAT METASTASIS SEL KANKER

TXL menghambat sekresi MMP-2, MMP-9 dan uPA yang terkait dalam proses invasi dan metastasis kanker. *Lihat Gambar 2.*

Efek anti-metastasis TXL juga terlihat pada tikus yang diinjeksi dengan sel kanker kolon CT-26. Rata-rata jumlah nodul tumor pada tikus tanpa pemberian TXL sebanyak 79, sementara jumlah nodul tumor pada tikus dengan pemberian TXL sebanyak 48, hal ini menunjukkan TXL mampu secara signifikan menurunkan kolonisasi tumor di paru-paru pada tikus dengan kanker kolon. *Lihat Gambar 3.*

TXL MENGHAMBAT ANGIOGENESIS

Angiogenesis terdiri dari tahapan kompleks mulai dari proliferasi sel endotel, migrasi, invasi, dan pembentukan saluran pembuluh darah baru.

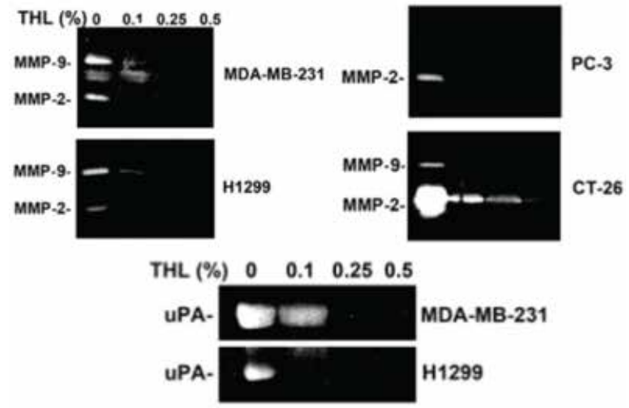
Data menunjukkan TXL dapat menghambat setiap tahapan dari proses angiogenesis secara dose-dependent.

Dari uji secara in vitro terlihat bahwa TXL dapat menghambat pembentukan saluran pembuluh darah pada sel endotel yang diberi angiogenic stimulator (10% FBS). *Lihat Gambar 4.*

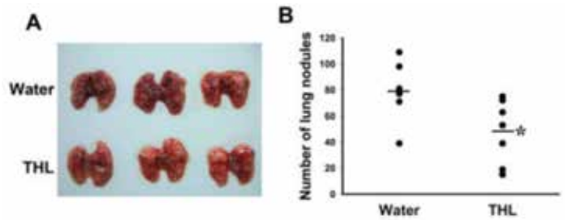
Dari uji secara in vivo, TXL juga mampu untuk menghambat proses angiogenesis. Hal ini terlihat pada Matrigel plug assay yang ditambahkan 231-CM (sel yang diturunkan dari sel kanker payudara MDA-MB-231) diberikan pada tikus dengan dan tanpa pemberian TXL. Pada kelompok yang tidak diberikan TXL tampak berwarna merah menunjukkan terjadi pembentukan pembuluh darah baru. Sedangkan pada kelompok dengan pemberian TXL tampak berwarna kuning menunjukkan bahwa tidak terjadi pembentukan pembuluh darah baru. *Lihat Gambar 5.*

REFERENSI

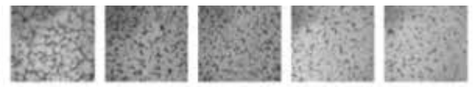
Chia, J. et al. (2010) "Inhibition of Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth by Chinese Herbal Cocktail Tien-Hsien Liquid". BMC Cancer 10(175): 1-16

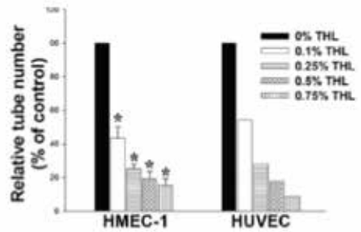


Gambar 2. TXL menghambat sekresi MMP-2, MMP-9 dan uPA yang terkait dalam proses invasi dan metastasis tumor

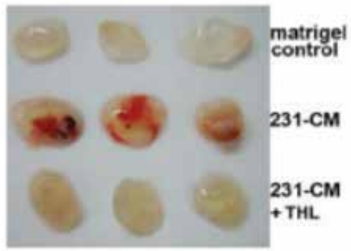


Gambar 3. Pengaruh TXL dalam menghambat metastasis ke paru-paru pada tikus dengan kanker kolon.
Gambar 3A. Tampilan paru-paru tikus
Gambar 3B. Jumlah nodul tumor pada paru-paru tikus





Gambar 4. TXL menghambat pembentukan saluran pembuluh darah yang berperan dalam proses angiogenesis



Gambar 5. TXL menghambat angiogenesis secara in vivo

TXL Terbukti Secara Signifikan Mempunyai Potensi sebagai Terapi Target terhadap *Cancer Stem Cell* (CSC) untuk Mencegah Kekambuhan (*Recurrence*) dan Mempunyai Efek Sinergi Bersama Terapi Medis Konvensional

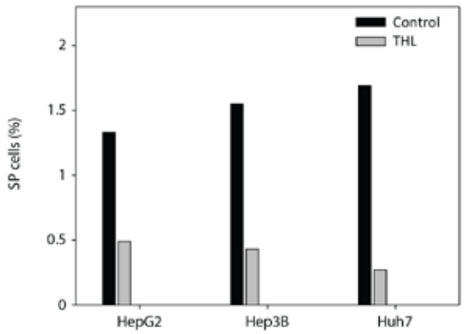
TUJUAN

Mengetahui efek TXL pada CSC. Salah satu penyebab *recurrence* kanker adalah hasil pertumbuhan dari sub populasi sel induk kanker yang sudah resisten terhadap terapi medis konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi. CSC merupakan sel awal kanker yang memiliki kemampuan yang dapat memperbaharui diri, berdiferensiasi dan mempunyai sifat tumorigenesis.

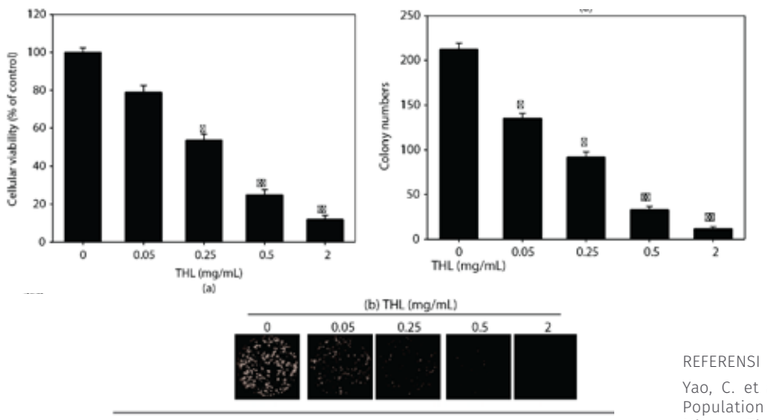
Mengetahui efek interaksi obat yang timbul dari kombinasi TXL dengan terapi medis konvensional.

METODE

Uji secara in vitro menggunakan sel kanker hepatoma manusia dan secara in vivo menggunakan tikus. Salah satu metode umum untuk mengisolasi CSC adalah dengan teknik *Side Population* (SP). Dalam teknik ini menggunakan dual-wavelength ow cytometry sesuai dengan kemampuan CSC untuk menembus pijaran DNA saat berikatan dengan zat warna Hoechst 33342 SP merupakan sumber CSC dan merupakan target terapi yang potensial untuk kanker.



Grafik 1. TXL menurunkan proporsi SP pada beberapa sel kanker hepatoma manusia



Grafik 2. TXL menekan pertumbuhan (a) dan kolonisasi (b) sel kanker SP HUH-7

HASIL

TXL MENURUNKAN PROPORSI SP DI SEL KANKER HEPATOMA (HEPG2, HEP3B, HUH7)

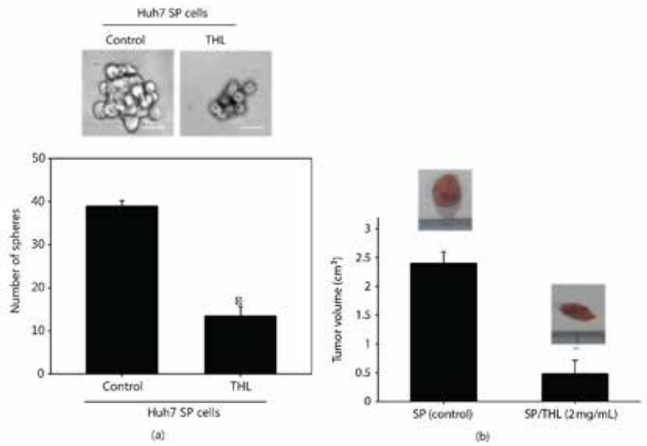
Setelah 2 hari *treatment* dengan TXL 3mg/mL terjadi penurunan proporsi SP dari 1.33% menjadi 0.49% pada HepG2, 1.55% menjadi 0.43% pada Hep3B dan 1.69% menjadi 0.27% pada Huh7. Hal ini menandakan TXL dapat menekan pertumbuhan sel kanker yang telah mengalami resistensi terhadap terapi medis konvensional. *Lihat Grafik 1.*

REFERENSI

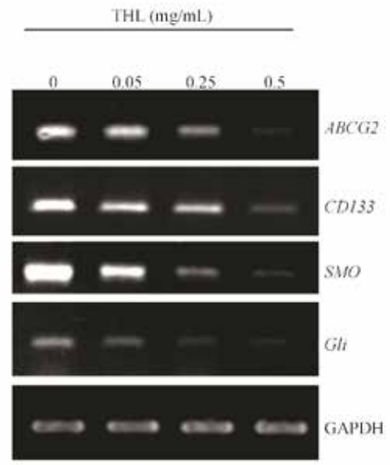
Yao, C. et al. (2012) "Elimination of Cancer Stem-Like Side Population Cells in Hepatoma Cell Lines by Chinese Herbal Mixture Tien-Hsien Liquid". Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2012: 1-10.

Mutually non-exclusive CI for experimental values			
THL (μg/mL)	Dox (nM)	Fraction affected	CI
65	250	0.636	0.582
65	500	0.665	0.656
65	1000	0.83	0.512
65	2000	0.91	0.455

Tabel 1. Kombinasi TXL dan doxorubicin yang menghasilkan efek sinergi



Grafik 3. TXL menekan jumlah tumor (a) dan ukuran tumor (b) pada CSC



Gambar 1. TXL menurunkan regulasi gen dari CSC

TXL MENEKAN PERTUMBUHAN DAN KOLONISASI PADA SEL SP HUH7

TXL secara *dose-dependent* menghambat proliferasi dan kolonisasi sel SP Huh7. Terjadi penurunan viabilitas sel dari 100±2.3% menjadi 11.9±2.1% dan penurunan jumlah koloni dari 200±5.3% menjadi 21.3±2.3% dengan TXL 2 mg/mL. *Lihat Grafik 2.*

TXL MENURUNKAN REGULASI GEN DARI CSC

TXL secara *dose dependent* menurunkan gen dari CSC seperti ABCG2, CD133, SMO, Gli yang terkait dalam kemampuan sel kanker untuk memperbaharui diri, berproliferasi dan berdiferensiasi. GAPDH digunakan sebagai kontrol. *Lihat Gambar 1.*

KOMBINASI TXL DENGAN DOXORUBICIN MEMPUNYAI EFEK SINERGI DALAM MENGHAMBAT PERTUMBUHAN SEL SP.

Penggunaan TXL 65 μg/mL menurunkan viabilitas sel sebesar 36%, sedangkan doxorubicin 250 nM menurunkan viabilitas sebesar 5%. Hasil yang lebih baik dapat dicapai melalui kombinasi keduanya yang dapat menurunkan viabilitas sel SP hingga 63.6%. *Combined Index* (CI) TXL dan doxorubicin dibawah 1, menunjukkan efek sinergi dari kombinasi kedua obat tersebut. *Lihat Tabel 1.*

TXL MENEKAN TUMORIGENESIS DARI CSC

Ditemukan efek TXL pada penekanan tumorigenesis dari sel SP Huh7 yang ditandai dengan penurunan jumlah tumor dari 39±1.2 menjadi 13.5±2.2 dan ukuran tumor dari rata-rata 2.4±0.2 cm^3 menjadi 0.48±0.2 cm^3. *Lihat Grafik 3.*

TXL Terbukti Memiliki Kemampuan Anti-Kanker Secara Molekular dengan Menekan Aktivitas Protein Kanker dan Menghambat *Oncogenic Signaling Pathway*

TUJUAN

Mengetahui efek TXL pada *Acute Promyelocytic Leukemia* (APL) dalam menekan aktivitas protein kanker.

Mengetahui pengaruh TXL pada APL dalam menghambat *oncogenic signaling pathways.*

METODE

Untuk mengetahui efek TXL dalam menekan aktivitas protein kanker dilakukan secara in vitro menggunakan sel kanker leukemia NB4 dengan mengamati protein PML-RAR dan DMNT melalui analisa western blot.

Untuk mengetahui efek TXL dalam menghambat *oncogenic signaling pathways* dilakukan secara in vitro menggunakan sel kanker leukemia NB4 dengan mengamati AKT, mTOR, ERK, Stat3 melalui analisa western blot.

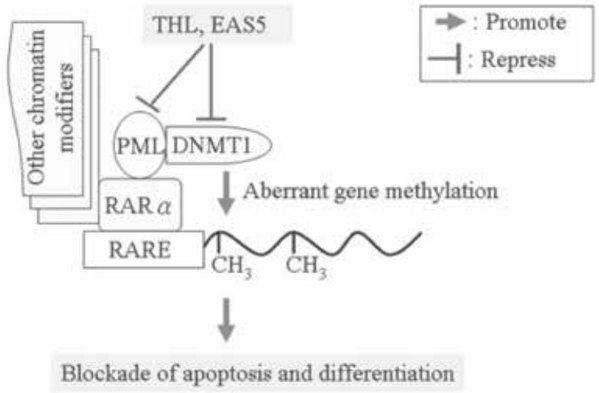
HASIL

TXL MENURUNKAN JUMLAH PML-RARα DAN DNMT1

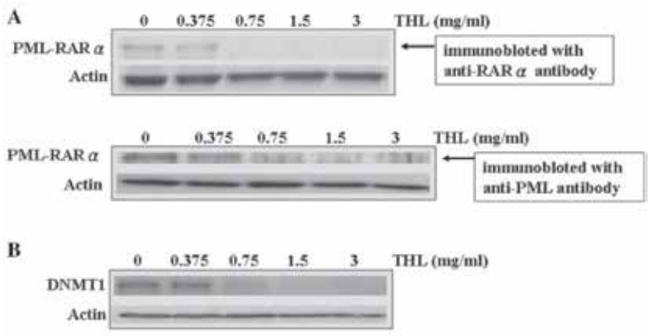
APL merupakan subtype dari AML yang ditandai dengan translokasi kromosom t yang berperan menghasilkan gen promyelocytic leukemia (PML) dan gen retinoic acid receptor-α (RARα) dan gabungan protein PML-RARα. PML-RARα ini membentuk komplek yang stabil dengan DNA methyltranferases (DNMTs) yang menyebabkan penghambatan proses apoptosis dan diferensiasi. *Lihat Gambar 1.*

Peningkatan jumlah DNMTs merupakan salah satu penyebab leukemia dengan menginduksi hipermetilasi yang berlebihan.

Tampak TXL menurunkan jumlah protein PML-RARα yang teramati dengan pemeriksaan antibodi yang melawan RARα dan PML, selain itu juga TXL menurunkan jumlah DNMT1. *Lihat Gambar 2.*



Gambar 1. Skematika penginduksian apoptosis oleh TXL dengan menghambat PML-RARα dan DNMT1



Gambar 2. TXL menurunkan PML-RARα dan DNMT1 yang merupakan penyebab leukemia

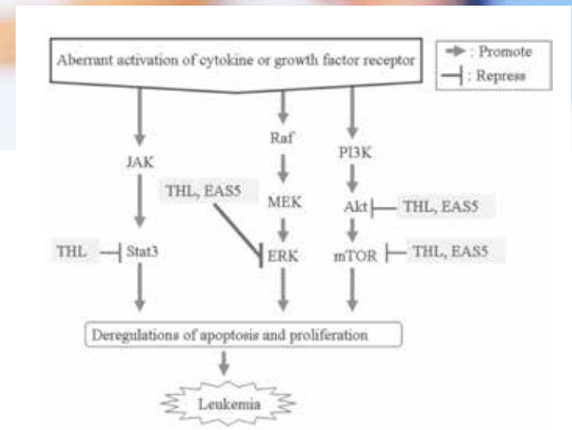
TXL MENGHAMBAT *ONCOGENIC SIGNALING PATHWAYS*

Pada leukemia dan penyakit gangguan darah lain, protein AKT, Stat3, mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dan ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) *signaling pathways* lebih sering teraktifkan karena mutasi reseptor sitokin, juga penyimpangan translokasi kromosom dan kelainan gen, yang menyebabkan gangguan pada proses proliferasi dan apoptosis sel leukemia.

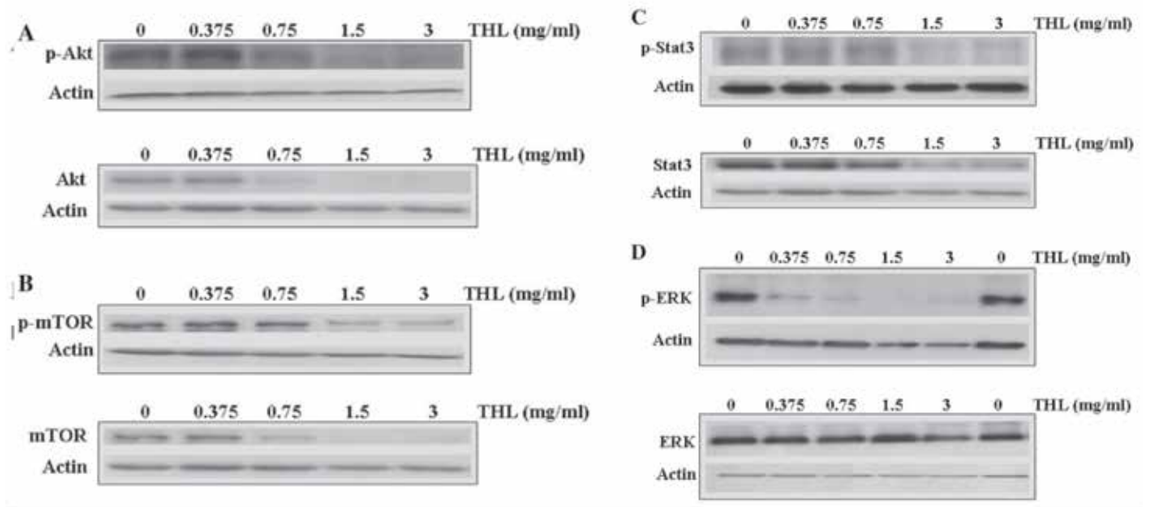
Penghambatan pada *signaling pathway* ini merupakan salah satu terapi leukemia yang efektif. *Lihat Gambar 3.*

Setelah treatment dengan TXL selama 72 jam tampak penurunan aktivitas dan jumlah protein AKT, mTOR, Stat3, ERK. *Lihat Gambar 4.*

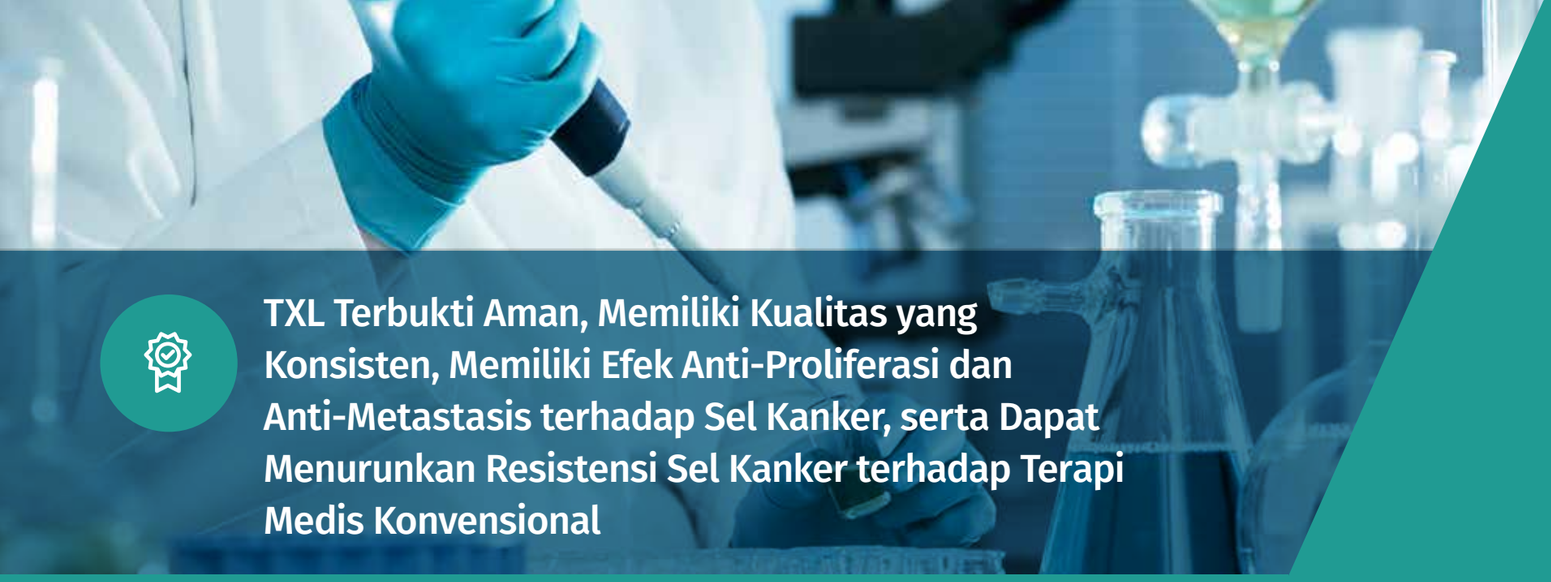
REFERENSI
Yao, C. et al. (2009) "Targeting PML-RAR and Oncogenic Signaling Pathways by Chinese Herbal Mixture Tien-Hsien Liquid in Acute Promyelocytic Leukemia NB4 Cells". Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2009: 1-11.



Gambar 3. Skematik hambatan oncogenic signaling pathways



Gambar 4. Efek TXL pada oncogenic signaling pathways



TXL Terbukti Aman, Memiliki Kualitas yang Konsisten, Memiliki Efek Anti-Proliferasi dan Anti-Metastasis terhadap Sel Kanker, serta Dapat Menurunkan Resistensi Sel Kanker terhadap Terapi Medis Konvensional

TUJUAN

- Mengetahui keamanan dan konsistensi kualitas dari TXL.
- Mengetahui mekanisme TXL sebagai anti-proliferasi dan anti-metastasis sel kanker.
- Mengetahui kemampuan TXL dalam menurunkan resistensi sel kanker yang berpengaruh terhadap efektitas terapi medis konvensional.

METODE

Atomic Absorption Specctrophomometer (AAS) dan HPLC-DAD digunakan untuk mengevaluasi komponen toxic dan konsistensi kualitas TXL dari berbagai bets. Uji secara in vitro digunakan sel kanker kolon manusia HT29, uji secara in vivo digunakan tikus. Untuk mengetahui efek anti-proliferasi dilakukan pemeriksaan kadar protein p21, cyclinD1, PCNA dan cdk-2 secara in vitro dan in vivo. Untuk mengetahui efek anti-metastasi dilakukan pemeriksaan kadar MMP-1 secara in vitro dan in vivo. Untuk mengetahui efek TXL dalam menurunkan resistensi dilakukan pemeriksaan kadar MDR-1 secara in vivo.

HASIL

TXL MEMILIKI TINGKAT KEAMANAN YANG TERJAMIN

Keamanan ditandai dengan kadar logam berat seperti: *arsenic, cadmium, lead, mercury* yang kecil (di bawah persyaratan yang ditetapkan Departemen Kesehatan Indonesia dan Hong Kong). *Lihat Tabel 1.*

Heavy Metals in TXL	TXL Sample (ppm). Mean + SD (% RSD)	Calibration Correlation Coefficient (%)	Safety Standard Set by the Hong Kong Department of Health (ppm)	Safety Standard Set by the Indonesia Department of Health (ppm)*
Arsenic	0.023 ± 0.021 (8.18%)	99.46	< 2.0	≤ 5
Cadium	0.170 ± 0.103 (6.05%)	99.06	< 0.3	≤ 0.3
Lead	0.359 ± 0.257 (7.17%)	99.94	< 5.0	≤10
Mercury	0.008 ± 0.155 (18.43%)	99.41	< 0.2	≤ 0.5

** Peraturan Kepala BPOM No. 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional.*

Tabel 1. Kandungan logam berat dalam TXL

TXL MEMILIKI KONSISTENSI KUALITAS YANG TERJAMIN

Konsistensi kualitas TXL ditandai dari pemeriksaan HPLC-DAD terhadap 5 komponen marker dari bets yang berbeda dengan hasil *Relative Standard Deviation* (RSD) di bawah 5%. *Lihat Tabel 2.*

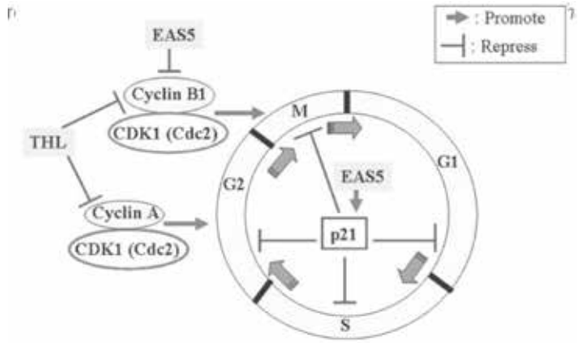
TXL Batch No.	Uracil (µg/mg)	Adenine (µg/mg)	Adenosine (µg/mg)	Liquiritin (µg/mg)	Glycyrrhetinic Acid (µg/mg)
TXL 1	886.74	631.96	445.89	99.81	83.32
TXL 2	892.04	648.74	452.78	100.84	83.74
TXL 3	884.01	629.79	462.75	97.50	83.63
TXL 4	886.18	632.48	451.72	101.38	78.20
TXL 5	893.92	630.91	451.00	101.17	83.81
TXL 6	902.58	655.21	455.12	98.28	85.56
Mean	890.91	638.18	453.21	99.83	83.04
SD	6.84	10.92	5.58	1.62	2.50
RSD	0.77	1.71	1.23	1.62	3.01

Tabel 2. Pemeriksaan HPLC-DAD 5 marker bahan dalam beberapa bets TXL yang berbeda

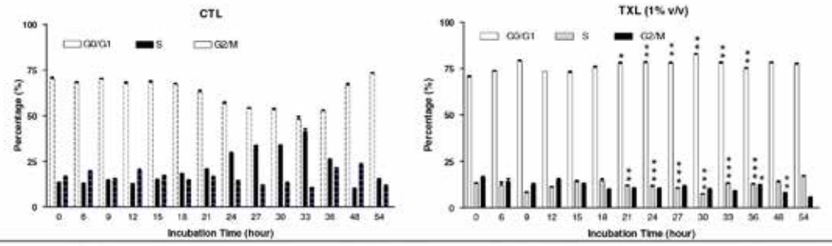
TXL MAMPU MENGHAMBAT PROLIFERASI SEL KANKER TXL

Dapat menghambat perkembangan sel dari fase G1 ke fase S dari siklus sel, sehingga tidak dapat meneruskan ke fase S dan G2/M. *Lihat Grafik 1.*

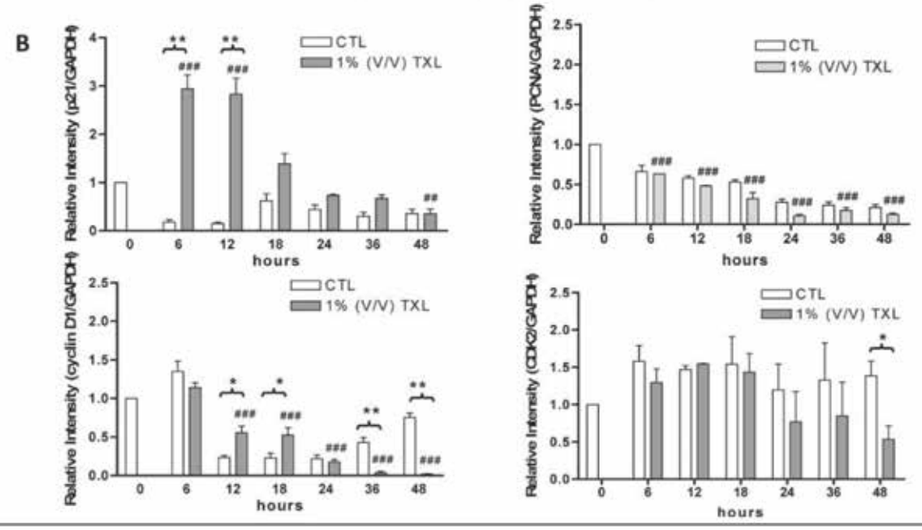
Mekanisme TXL sebagai anti-proliferasi dengan cara meningkatkan regulasi cyclin kinase inhibitor p21 dan menurunkan protein yang meregulasi siklus sel fase G1 seperti cyclin D1, PCNA dan cdk-2. *Lihat Grafik 1.*



Gambar 1. Pengaruh TXL terhadap protein regulator siklus sel kanker



Grafik 1. Distribusi sel kanker kolon HT29 pada siklus sel dengan pemberian TXL dan tanpa pemberian TXL (CTL=control)



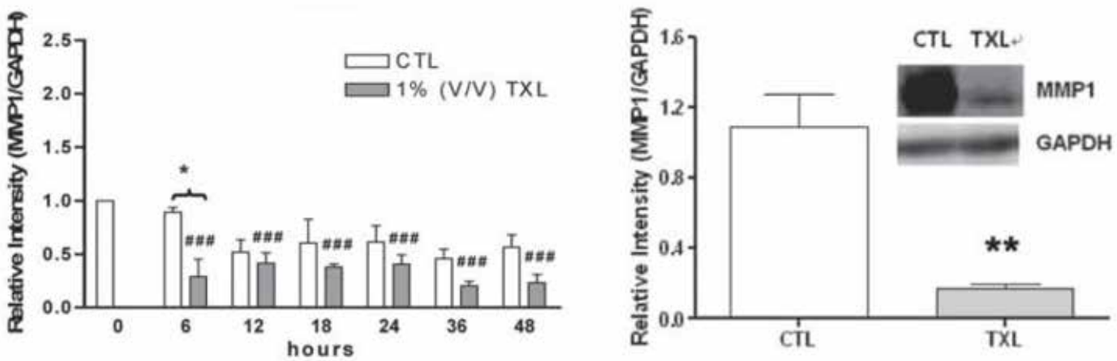
Grafik 2. Kadar p21, cyclin D1, PCNA, dan cdk-2 dengan pemberian TXL dan tanpa pemberian TXL (CTL=control)

TXL MENGHAMBAT METASTASIS SEL KANKER

MMP-1 merupakan enzim hasil degradasi matriks ekstraselular yang berperan penting dalam proses invasi tumor dan metastasis. TXL secara signikan dapat menghambat ekspresi MMP-1 baik secara in vitro dan in vivo sehingga mampu menghambat proses invasi dan metastasis sel kanker. *Lihat Grafik 3.*

TXL MAMPU MENURUNKAN RESISTENSI SEL KANKER TERHADAP TERAPI MEDIS KONVENSIONAL

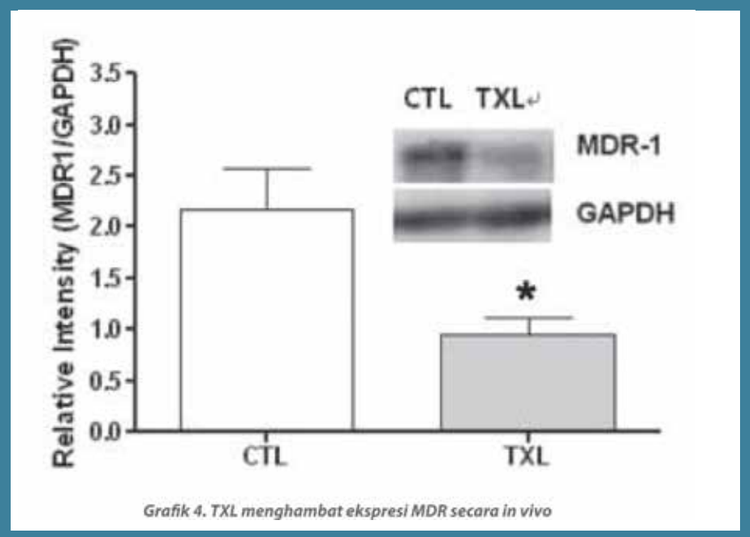
MDR merupakan kunci dari mekanisme resistensi terhadap obat kanker dari beberapa jenis sel kanker yang berbeda. Peningkatan kadar MDR dalam sel kanker dapat mengurangi efikasi dari agen anti-tumor yang digunakan dalam terapi medis konvensional pada pasien kanker. TXL juga secara signifikan dapat mengurangi ekspresi MDR secara in vivo. *Lihat Grafik 4.*



Grafik 3. TXL menghambat ekspresi MMP-1 yang berpengaruh pada proses invasi tumor dan metastasis baik secara in vitro (a) dan in vivo (b)

REFERENSI

Sze, S. C. W. et al. (2011) "Regulation of p21, MMP-1, and MDR-1 Expression in Human Colon Carcinoma HT29 Cells by Tian Xian Liquid, a Chinese Medical Formula, In Vitro and In Vivo". Integrative Cancer Therapies 10(1): 58-69



Grafik 4. TXL menghambat ekspresi MDR secara in vivo

TXL Terbukti Memiliki Selektivitas Tinggi dalam Menghancurkan Sel Kanker Tanpa Merusak Sel Normal

TUJUAN

Meneliti aktivitas antitumor dari TXL yang salah satunya dengan menginduksi apoptosis pada beberapa sel kanker.

Meneliti efek TXL terhadap sel normal.

METODE

Secara in vitro dengan menggunakan 15 jenis sel kanker dan 2 sel normal manusia, yaitu *human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC), and *human peripheral blood mononuclear cells* (PBMC). Efek penghambatan pertumbuhan sel kanker dihitung menggunakan metode pewarnaan *trypan blue.* Aktivitas induksi apoptosis oleh TXL pada sel kanker paru H1299 dianalisa dengan 4 cara: *Hoechst 33258 nuclear DNA staining, TUNEL assay, nucleosomal DNA fragment ladder assay, sub-G1 cell analysis.*

Efek apoptosis TXL pada 15 sel kanker manusia dan sel normal dianalisa menggunakan *TUNEL assay.*

HASIL

TXL MENGHAMBAT PERTUMBUHAN SEL KANKER

TXL membuktikan dapat membunuh sel kanker serviks, paru-paru, hepar secara tuntas pada jam ke-6, 12, 30, sedangkan sel normal tetap hidup sampai 72 jam setelah pemberian TXL. *Lihat Grafik 1.*

TXL MENGINDUKSI APOPTOSIS PADA SEL KANKER

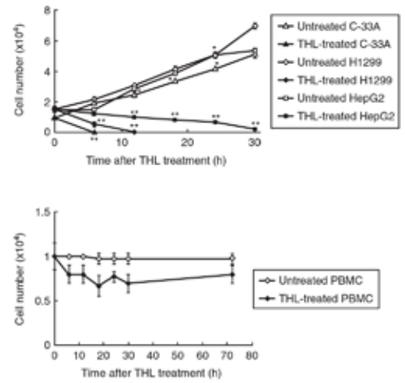
TXL menginduksi apoptosis pada sel kanker paru-paru H1299 yang ditandai dengan adanya penyusutan sitoplasma dan juga kerusakan pada membran sel kanker. *Lihat Gambar 1.*

TXL SELEKTIF MENGINDUKSI APOPTOSIS PADA BERBAGAI SEL KANKER MANUSIA TETAPI TIDAK PADA SEL NORMAL MANUSIA

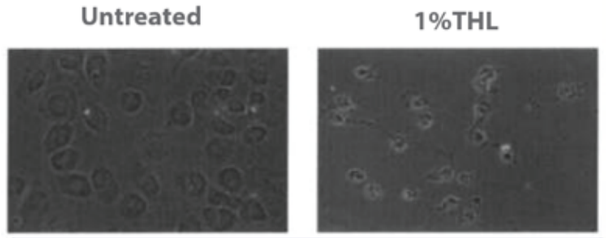
Dengan metode TUNEL terlihat aktivitas TXL dalam menginduksi apoptosis pada 15 sel kanker manusia (ditandai +++ = sel yang mengalami apoptosis di atas 80%; ++ = sel yang mengalami apotosis 40-80%; + = sel yang mengalami apotosis 10%). Dan tidak terlihat TXL menginduksi apoptosis pada sel normal (ditandai - = sel mengalami apotosis di bawah 0.1%). *Lihat Tabel 1.*

REFERENSI

Sun, A. et al. (2005) "The Chinese Herbal Medicine Tien-Hsien Liquid Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in a Wide Variety of Human Cancer Cells". The Journal of Alternative and Complementary Medicine 11(2): 245-256.



Grafik 1. Efek TXL pada sel kanker serviks C-33A, sel kanker paru - paru H1299, sel kanker liver HepG2 dan sel normal PBMC.



Gambar 1. TXL menginduksi apoptosis sel kanker paru-paru H1299

Cell	Name	TUNEL
BJAB	Leukemia	++
Jurkat	Leukemia	++
HepG2	Hepatocellular	++
HUH-7	Hepatocellular	+++
H1299	Lung	+++
NPC-TW04	Nasopharyngeal	++
DU145	Prostate	++
PC-3	Prostate	+
AGS	Gastric	+++
U-20S	Osteosarcoma	+++
BT-474	Breast	++
MDA-MB-453	Breast	++
C-33A	Cervical	+++
HeLa	Cervical	++
U-937	Lymphoma	++
HUVEC	Normal	-
PBMC	Normal	-

Tabel 1. Efek apoptosis TXL pada sel kanker dan sel normal manusia

TXL Terbukti Mampu Menginduksi Apoptosis pada Sel Kanker dan Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker

TUJUAN

Mengetahui efek TXL pada apoptosis sel kanker kolon HT-29 dan mekanismenya.

Mengetahui kemampuan TXL dalam menghambat pertumbuhan tumor.

METODE

Untuk mengetahui mekanisme TXL dalam menginduksi apoptosis dilakukan secara in vitro dengan mengukur kadar protein Bcl-2, Bax, sitokrom c, caspase-3, -9 yang teraktivasi menggunakan analisis Western Blot. Selain itu juga dilakukan pengukuran membrane potensial mitokondria dengan metode JC-1.

Untuk mengetahui efek TXL dalam menghambat pertumbuhan tumor dilakukan secara in vivo pada tikus yang diberi sel kanker kolon HT-29.

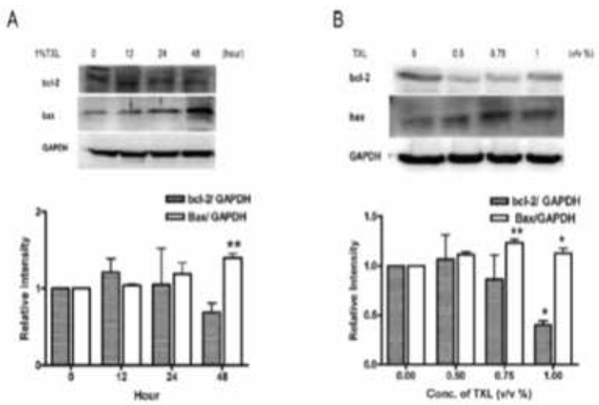
HASIL

TXL MENGINDUKSI APOPTOSIS PADA SEL KANKER

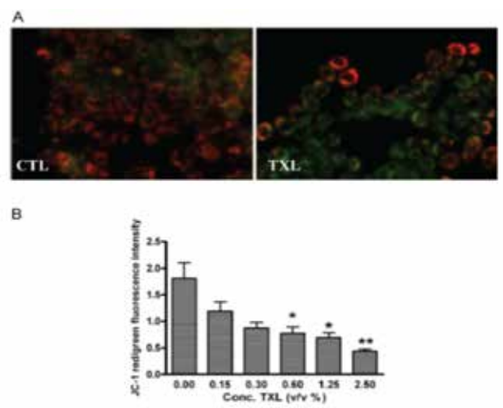
TXL menurunkan kadar protein Bcl2 yang dapat menstabilkan potensial membran mitokondria dan meregulasi pelepasan sitokrom c. TXL juga meningkatkan kadar protein Bax yang memicu terjadinya gangguan pada membran mitokondria yang dapat menyebabkan terjadinya proses apotosis. *Lihat Grafik 1.*

TXL mampu menurunkan potensial membram mitokondia (ΔΨm) akibat dari penurunan kadar protein Bcl-2 yang memicu terjadinya apoptosis. Pada umumnya obat kemoterapi menginduksi apoptosis sel kanker dengan melalui serangkaian proses salah satunya dengan menurunkan potensial membran mitokondria.

Ikatan mitokondria dengan zat warna JC-1 akan menghasilkan warna merah jika potensial membrannya tinggi sedangkan jika potensial membrannya rendah akan menghasilkan warna hijau. *Lihat Grafik 2.*



Grafik 1. TXL menurunkan kadar protein Bcl-2 dan meningkatkan kadar protein Bax

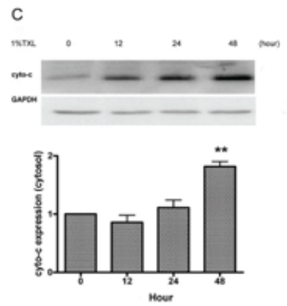


Grafik 2. TXL mampu menurunkan potensial membran mitokondria sel kanker

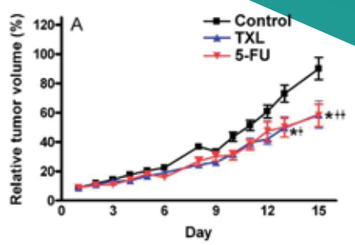
TXL dapat meningkatkan pelepasan sitokrom c yang dapat mengaktivasi caspase-3 dan -9 yang juga berperan dalam apoptosis. Lepasnya sitokrom c akan ditangkap oleh procaspase-9 (inaktif) dan membentuk protein komplek bersama dengan protein Apaf-1. Ikatan protein ini akan mengaktifkan caspase-9. Aktifnya caspase-9 akan mengaktifkan procaspase-3 menjadi caspase-3 (aktif) yang akan menyebabkan terjadinya apoptosis. *Lihat Grafik 4*

TXL MENGHAMBAT PERTUMBUHAN TUMOR

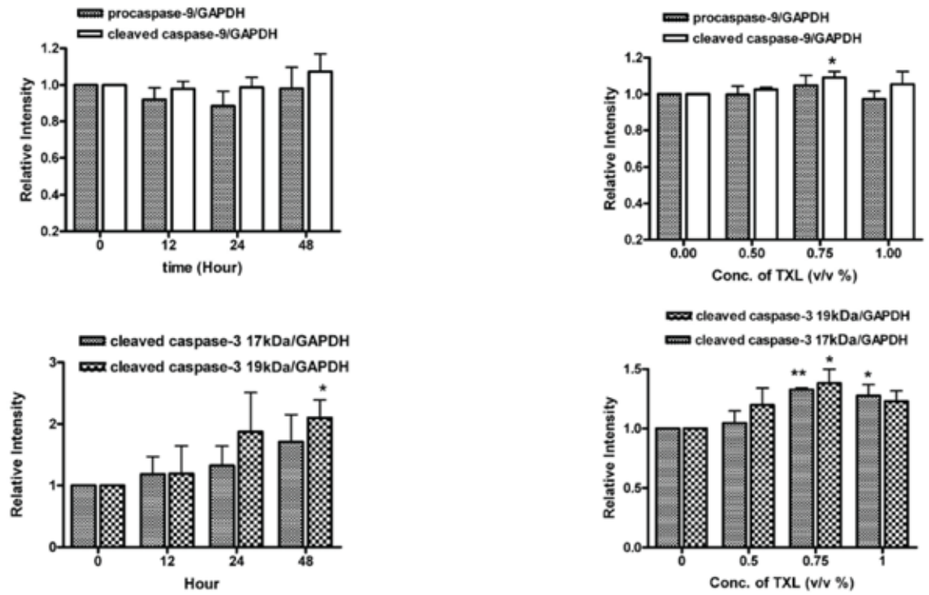
Ukuran tumor pada tikus dengan pemberian TXL mengalami penurunan secara signikan pada hari ke-13 sampai hari ke-15 dibandingkan tikus pada grup kontrol. Tidak terdapat perbedaan ukuran tumor yang signikan pada grup TXL dan 5-FU. Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas TXL dalam menghambat pertumbuhan tumor hampir sebanding dengan 5-FU yang merupakan agen kemoterapi utama yang digunakan sebagai terapi kanker kolon. *Lihat Grafik 5.*



Grafik 3. TXL meningkatan pelepasan sitokrom c dari mitokondria



Grafik 5. Pengaruh TXL terhadap ukuran tumor tikus yang telah disuntik sel kanker kolon HT-29



Grafik 4. TXL mengaktifasi caspase -3 dan -9

REFERENSI

Liu, Q. et al. (2010) "Tian Xian Liquid (TXL) Induces Apoptosis in HT-29 Colon Cancer Cell In Vitro and Inhibits Tumor Growth In Vivo". Chinese Medicine 5(25): 1-7.

TXL VS PRODUK KOMPETITOR

PRODUK

TABEL KOMPARASI TXL dengan produk-produk lain	Uji Klinis	Uji Praklinis	Uji Invitro	Anti-Proliferasi	Anti-Angiogenesis	Anti-Metastasis	Induksi Apoptosis	Anti-Recurrence (Menekan cancer stem cell)	Immuno modulator	Efek Interaksi obat dengan terapi konvensional	Selektif sel kanker		Menekan efek samping terapi konvensional	Menekan resistensi sel kanker terhadap terapi konvensional	Pabrik	Distributor	Metode Distribusi	Indikasi
TXL Sediaan: Oral Liquid Sejak: 1991 www.solusi-kanker.com	2	4	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	China - Japan Feida Union, Co. Ltd., Hong Kong	PT. Dewata Makmur Sejahtera, Indonesia	Ethical	Kanker
Typhonium Plus Sediaan: Kapsul Sejak: 2003 www.cancerhelps.com	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-		-	-	Global Bioscience, Indonesia	Inti Sumatera Global, Indonesia	OTC	Kanker
Daun Teratai Sediaan: Kapsul Sejak: 1986 www.daun-teratai.com	-	1	1	✓	-	-	✓	-	-	-	-		✓	-	PT. Daun Teratai Pharmaceutical, Indonesia	PT. Sawah Besar Farma, Indonesia	OTC	Kanker, hepatitis dan gagal ginjal, mengatasi gangguan tiroid, prostat dan hormonal
PSP Sediaan: Kapsul Sejak: N/A www.slhlabs.com/indeks/product/product-psp	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-		-	-	PT. Sahabat Lingkungan Hidup, Indonesia	N/A	OTC	Kanker, gangguan kardio vaskular, ulcer diabetik, gangguan pembuluh darah
Sharko Sediaan: Kapsul, Oral Liquid Sejak: N/A www.slhlabs.com/indeks/product/product-sharko	-	-	-	✓	✓	✓	-	-	-	-	-		-	-	PT. Sahabat Lingkungan Hidup, Indonesia	N/A	OTC	Kanker, psoriasis
Transfer Factor Plus Sediaan: Kapsul Sejak: N/A www.4life.com/us/products/detail.aspx?inventoryId=24075	1 (kombinasi beberapa produk)	-	1	-	-	-	-	-	✓	-	-		-	-	4Life, USA	N/A	MLM	Immunomodulator
Afamed Sediaan: Kapsul Sejak: 2015 www.futamed.co.id/products/afamed	-	-	-	-	-	-	✓	-	✓	-	-		-	-	PT. Futamed Pharmaceuticals, Indonesia	PT. Merapi Utama Pharma, Indonesia	Ethical	Antioksidan
Oncoxin Sediaan: Kapsul, Oral Liquid Sejak: N/A www.sintesahealth.co.id	-	-	1	✓	-	-	✓	-	-	-	-		-	-	Catalysis,S.L., Madrid	PT. Sintesa Duta Sejahtera, Indonesia	OTC	Kanker

KOMPOSISI

TXL Reguler (20mL)

Radix Ginseng 12.5%, Cordyceps 24%, Radix Astragali 15%, Radix Glycyrrhizae 5%, Rhizoma Dioscoreae 11%, Margarita 4%, Fructus Lycii 9%, Ganoderma 17%, Fructus Ligustri Lucidi 0.5%, Herba Scutellariae Barbatae 2%

TXL Super (20mL)

Radix Ginseng 10%, Margarita 2.5%, Radix Astragali 5%, Rhizoma Atractylodis Macrocethalae 5%, Polyporus 5%, Ganoderma 8%, Rhizoma Arisaematis 5%, Herbal Hedyotis Diusae 10%, Fructus Ligustri Lucidi 2.5%, Radix Glycyrrhizae 2.5%, Radix Trichosanthis 5%, Indigo Naturalis 10%, Cordyceps 2%, Rhizoma Curcumae 5%, Others 22.5%

FARMAKOLOGI/CARA KERJA OBAT

TXL terdiri dari beberapa jenis bahan herbal yang telah terbukti membantu pasien kanker. TXL mempunyai efek sebagai:

1. Anti-Proliferasi dengan menghambat siklus sel dengan meningkatkan protein p21 dan menurunkan cyclin D1, cdk-2dan PCNA.
2. Anti-Metastasis dengan menghambat sekresi MMP-1, MMP-2, MMP-9, µPA.
3. Anti-Angiogenesis dengan menghambat ekspresi HIF-1α dan VEGF-A yang berperan sebagai faktor pro-angiogenesis.
4. Juga mampu menginduksi apoptosis secara selektif terhadap berbagai macam sel kanker, menghambat jalur signaling dengan menurunkan protein ERK, AKT, mTOR, Stat3; Menekan protein kanker (PML-RARα); menekan protein Bcl-2 dan meningkatkan Bax yang menyebabkan penurunan potensial membran mitokondria dan pelepasan sitokrom c yang terkait dengan aktivasi caspase-3, dan -9.
5. Menghancurkan sel induk kanker dengan menekan regulasi gen ABCG2, CD133, SMO, Gli yang terkait dalam kemampuan sel kanker untuk memperbaharui diri, berproliferasi dan berdiferensiasi.
6. Memiliki efek interaksi obat yang sinergi dengan obat kemoterapi.
7. Menekan resistensi terhadap kemoterapi/ radioterapi dengan menurunkan protein MDR.
8. Memodulasi respon imun selular dengan meningkatkan jumlah limfosit (CD3, CD4/CD8, CD19 dan CD16+56) dan sitokin intraselular (TNF-α dan IFN-γ).

INDIKASI

1. Sebagai terapi komplementer untuk pasien kanker yang sedang menjalani terapi konvensional medis (kemoterapi, radioterapi, pembedahan).
2. Untuk menekan resistensi sel kanker terhadap terapi medis konvensional (kemoterapi dan radioterapi).
3. Untuk meningkatkan efektivitas terapi medis konvensional.
4. Meningkatkan kualitas hidup dan fungsi fisiologis pasien kanker.
5. Menekan efek samping dari terapi sistemik.
6. Sebagai immunomodulator yang efektif bagi pasien kanker.
7. Sebagai terapi untuk mengontrol, menghambat, dan menghancurkan sel kanker.
8. Mencegah penyebaran kanker.
9. Mencegah *recurrence* kanker.

KONTRA INDIKASI

Wanita hamil dan pasien yang sedang mengkonsumsi terapi digitalis atau digoxin. Pasien yang menjalani operasi dalam 14 hari atau sedang mengalami pendarahan berat.

EFEK SAMPING

Efek samping yang dapat terjadi mual, pusing, konstipasi ringan dan rasa gatal pada kulit. Tidak dilaporkan ada efek samping yang berat.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Pasien dengan hipertensi, penyakit jantung, diabetes dan gangguan ginjal disarankan untuk mengkonsumsi TXL di bawah pengawasan dokter.
TXL Super tidak disarankan untuk pasien yang mengalami sirosis.

PENYIMPANAN

Simpan di tempat yang sejuk dan kering pada suhu ruangan. Hindari sinar matahari langsung. Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

KEMASAN

Box, 20 Botol @ 20mL
Kocok Dahulu

ATURAN PAKAI

TXL Reguler

Pemakaian / Jenis Kanker	Hari Ke-	Jumlah/hari	pk.09:00	pk.15:00	pk.21:00
Stadium 1 dan 2	1 sampai 3	20cc	10cc	—	10cc
	4 dan seterusnya	40cc	20cc	—	20cc
Stadium 3 dan 4	1 sampai 3	30cc	10cc	10cc	10cc
	4 dan seterusnya	60cc	20cc	20cc	20cc

TXL Super

Pemakaian / Jenis Kanker	Hari Ke-	Jumlah/hari	pk.09:00	pk.15:00	pk.21:00
Stadium 1 dan 2	1 sampai 3	20cc	10cc	—	10cc
	4 dan seterusnya	30cc	10cc	10cc	10cc
Stadium 3 dan 4	1 sampai 3	20cc	10cc	—	10cc
	4 sampai 6	30cc	10cc	10cc	10cc
	7 dan seterusnya	60cc	20cc	20cc	20cc

TXL PHYTOCEUTICAL

BREAKTHROUGH IN CANCER MANAGEMENT

Head Office
Jl. Nanas IX No. 767
Pondok Tjandra
Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
(031) 842 0773

Branch Office
Ruko Taman Kencana
Blok C-1 No. 15
Cengkareng, Jakarta, Indonesia
(021) 555 3142

Diproduksi oleh:

FEIDA®
Japan Feida Union

Diimport oleh:

d | m | s

PT. DMS (Dewata Makmur Sejahtera)
www.dms-group.co.id
info@dms-group.co.id

INTERNASIONAL: USA . Rumania . Portugal . Turki . Polandia . Spanyol . Australia . Taiwan . Hongkong . Jepang . Singapura . Filipina . Thailand . Malaysia