

KARYA AKHIR

**MANFAAT ANTIOKSIDAN PADA PASIEN CEDERA OTAK
TRAUMATIK SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**



Oleh :

**Fajar Herbowo Niantiarno
NIM. 011718206307**

Pembimbing :

Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS (K)
Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K)

**DEPARTEMEN / KSM ILMU BEDAH SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**MANFAAT ANTIOKSIDAN PADA PASIEN CEDERA OTAK
TRAUMATIK SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

Oleh :

**Fajar Herbowo Niantiarno
NIM. 011718206307**

**DEPARTEMEN / KSM ILMU BEDAH SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

**MANFAAT ANTIOKSIDAN PADA PASIEN CEDERA OTAK
TRAUMATIK SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

KARYA AKHIR

Dibuat untuk memenuhi persyaratan pendidikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :

**Fajar Herbowo Niantiarno
NIM. 011718206307**

**DEPARTEMEN / KSM ILMU BEDAH SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fajar Herbowo Niantiarno, dr.

NIM : 011718206307

Program Studi : Ilmu Bedah Saraf

Judul Karya Akhir : Manfaat Antioksidan pada Pasien Cedera Otak Traumatik
sebuah tinjauan sistematis

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Akhir saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*Plagiarism*) dari karya orang lain. Karya Akhir ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Surabaya, 18 Oktober 2022

A handwritten signature in black ink is written over a red rectangular meter stamp. The stamp contains the text 'METERAI TEMPEL' and a unique alphanumeric code '3303AJX070423865'.

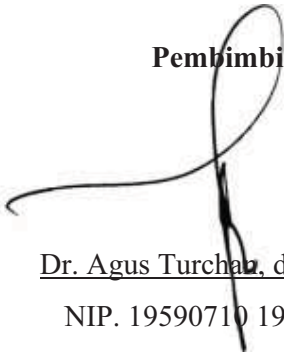
Fajar Herbowo Niantiarno, dr.
NIM. 011718206307

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR INI TELAH DISAHKKAN
PADA TANGGAL 18 OKTOBER 2022

Oleh

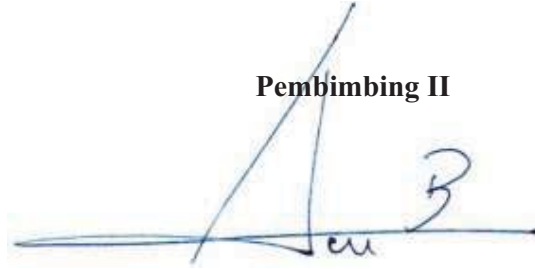
Pembimbing I



Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS (K)

NIP. 19590710 198610 1 002

Pembimbing II



Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K)

NIP. 19810402 201504 1 001

Pembimbing Statistik



Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

NIP. 19650522 199702 1 001

Mengetahui,

**Koordinator Program Studi Ilmu Bedah Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**



Dr. Rahadian Indarto Susilo, dr., Sp.BS (K)

NIP. 19771227 200912 1 002

LEMBAR PENETAPAN DARI TIM PENGUJI

Karya akhir ini dibuat oleh:

Nama : Fajar Herbowo Niantiarno, dr.

NIM : 011718206307

Program studi : Ilmu Bedah Saraf

Judul : Manfaat Antioksidan pada Pasien Cedera Otak Traumatik Sebuah
Tinjauan Sistematis

Karya akhir ini telah diperiksa dan diuji oleh tim penguji Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis Ilmu Bedah Saraf pada tanggal 18 Oktober 2022

Tim Penguji

Ketua : Dr. Achmad Fahmi, dr., Sp.BS(K)

Anggota : 1. Dr. Agus Turchan dr., Sp.BS (K)

2. Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K)

3. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

4. Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS (K)

5. Dr. Achmad Fahmi, dr., Sp.BS (K)

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah Subhanahu wa ta'ala atas rahmat dan karunia-Nya sehingga hasil penelitian dengan judul “Manfaat Antioksidan pada Pasien Cedera Otak Traumatik Sebuah Tinjauan Sistematis” ini bisa terselesaikan dengan baik.

Hasil penelitian ini dilaksanakan dalam rangka tugas akhir masa pendidikan bedah saraf di Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo untuk menerapkan ilmu kedokteran yang berhubungan dengan bedah saraf. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam memecahkan masalah yang ada di masyarakat dan menjadi data untuk penanganan meningioma yang lebih baik.

Dapat diselesaikannya proposal penelitian ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dukungan, serta peran serta dari berbagai pihak. Untuk itu kami mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Agus Turchan, dr., SpBS(K) selaku pembimbing penelitian dan Kepala Departemen Ilmu Bedah Saraf yang telah memberikan bimbingan dan sumbangan pemikiran.
2. Dr. Tedy Apriawan, dr., SpBS(K) selaku pembimbingan penelitian yang telah membimbing dan mengarahkan penelitian ini.
3. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan pengarahan dan bantuan statistik pada penelitian ini.
4. Dr. Achmad Fahmi, dr., Sp.BS(K) selaku ketua tim penguji dan koordinator penelitian.

5. Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K) selaku penguji penelitian dan guru besar di Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Para Staf Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo.
7. Kedua orang tua, istri, dan keluarga saya yang selalu mendukung dengan dukungan materi, moral, dan doa.
8. Rekan-rekan PPDS Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo.
9. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung kami selama berlangsungnya penelitian.

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat kami harapkan dalam rangka penyempurnaannya. Penulis mengharapkan semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi kegiatan penelitian di masa datang.

Surabaya, 18 Oktober 2022

Peneliti,

Fajar Herbowo Niantiarno, dr.

MANFAAT ANTIOKSIDAN PADA PASIEN CEDERA OTAK TRAUMATIK SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Fajar Herbowo Niantiarno

Abstrak

Cedera otak traumatik merupakan masalah kesehatan global dengan 10 juta orang yang terdampak setiap tahunnya. Buruknya prognosis dari pasien cedera otak traumatik dapat disebabkan oleh peningkatan produksi radikal bebas akibat peningkatan aktifitas stres oksidatif pada cedera otak sekunder. Pemberian antioksidan dapat digunakan untuk mengurangi produksi radikal bebas pada pasien cedera otak traumatik dan diharapkan mempengaruhi luaran dan mortalitas. Studi ini adalah studi tinjauan sistematis untuk mengetahui peran antioksidan terhadap luaran penderita cedera otak traumatik berdasarkan nilai *Glasgow Outcome Scale*/-*Extended* (GOS/-E) dan mortalitas. Seleksi jurnal dilakukan dengan panduan dari *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analysis Protocol*. Studi yang dimasukkan adalah studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia yang terbit dari Januari 2000 hingga Januari 2022. Sebanyak 482 studi ditemukan pada pencarian awal, setelah melewati proses penyaringan 19 studi dimasukkan untuk sintesis data kualitatif. Terdapat beberapa antioksidan yang telah diteliti secara RCT sebagai terapi pada pasien dengan cedera otak traumatik, yaitu progesteron, kortikosteroid, *N-acetylcystein*, vitamin C, vitamin E, zinc, taurin, probiotik, ekstrak kulit kayu pinus Perancis, dan dexamabinol. Berdasarkan tinjauan sistematis yang kami lakukan hingga saat terdapat beberapa studi uji klinik fase II tentang agen antioksidan (progesteron, vitamin E dan dexamabinol) yang memberikan manfaat pada luaran fungsional pasien cedera otak traumatik berdasarkan nilai GOS/-E maupun pada status mortalitas. Penelitian lain berupa uji klinik diperlukan menggunakan sampel yang lebih homogen atau menambahkan terapi dengan mekanisme kerja lain untuk dikombinasikan bersama antioksidan.

Kata kunci: Antioksidan, cedera otak traumatik, *Glasgow outcome scale*, Mortalitas

THE BENEFIT OF ANTIOXIDANTS FOR TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS A SYSTEMATIC REVIEW

Fajar Herbowo Niantiarno

Abstract

Traumatic brain injury is a global health problem with 10 million people affected yearly. Mortality and morbidity of traumatic brain injury remain severe and might be caused by increased free radical production. Antioxidant therapy could be used to suppress free radical production in traumatic brain injury patients. This is a systematic review to understand the role of antioxidant therapy in traumatic brain injury patients. Study selection was done based on Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. Inclusion criteria were randomized controlled trial studies published in Indonesian or English from January 2000 until January 2022. Glasgow Outcome Scale/-Extended (GOS/-E) and/or mortality was used to assess the outcome of traumatic brain injury patients. Initial selection yielded 482 studies, and 19 studies were selected for the systematic review. Antioxidants that had been used as therapy for traumatic brain injury in randomized controlled trials were progesterone, corticosteroids, N-acetylcysteine, vitamin C, vitamin E, zinc, taurine, French pine extract, and dexamethasone. Based on the systematic review to date, there are several phase II clinical trial studies on antioxidant agents (progesterone, vitamin E and dexamethasone) that provide benefits on the functional outcome of traumatic brain injury patients based on GOS/-E values as well as on mortality status. Other research in the form of clinical trials is needed using more homogeneous samples or adding therapy with other mechanisms of action to be combined with antioxidants. Further research is needed in the future with more homogeneous samples or with combination antioxidant therapy.

Keywords: Antioxidant, traumatic brain injury, Glasgow outcome scale, mortality

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR PROFESI	iii
HALAMAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
HALAMAN PENETAPAN TIM PENGUJI	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR..	xiv
DAFTAR SINGKATAN..	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum.....	2
1.3.2 Tujuan khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat teoritis	3
1.4.2 Manfaat klinis..	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Definisi Cedera Otak Traumatik.....	4
2.2 Klasifikasi Cedera Otak Traumatik	5
2.2.1 Berdasarkan mekanisme trauma	5
2.2.2 Berdasarkan derajat cedera	5
2.2.3 Berdasarkan morfologi	6
2.3 Patofisiologi Cedera Otak.....	8
2.3.1 Cedera otak primer	8
2.3.2 Cedera otak sekunder.....	11
2.3.3 Cedera otak traumatik dan stres oksidatif.....	14
2.4 Antioksidan pada Kasus Cedera Otak Traumatik.....	21
2.4.1 Antioksidan pelindung mitokondria..	22
2.4.2 Antioksidan inhibisi NADPH.....	23
2.4.3 Antioksidan dengan strategi lainnya.....	27
2.5 <i>Glasgow Outcome Scale</i>	34
2.6 Tinjauan Sistematis.....	37
2.6.1 Definisi	37
2.6.2 Kriteria inklusi dan eksklusi	37
2.6.3 Penilaian bias	39
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	40
3.1 Kerangka Teori	40
3.2 Hipotesis Penelitian..	41

BAB 4 METODE PENELITIAN	42
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	42
4.2 PICO Penelitian	42
4.3 Strategi Pencarian	42
4.4 Kriteria Eligibilitas	42
4.5 Alur Pencarian Tinjauan Sistematis	43
4.6 Seleksi Artikel Jurnal	43
4.7 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	45
4.7.1 Variabel bebas	45
4.7.2 Variabel tergantungan	45
4.8 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Studi	45
4.8.1 Kriteria inklusi	45
4.8.2 Kriteria eksklusi	46
4.9 Resiko Bias Penelitian	46
BAB 5 HASIL PENELITIAN	47
5.1 Hasil Pencarian Literatur	47
5.2 Penilaian Kualitas Studi dan Risiko Bias	48
5.3 Hasil Studi	49
BAB 6 PEMBAHASAN	69
6.1 Progesteron	70
6.2 <i>Methylprednison</i>	75
6.3 <i>N-acetylcysteine</i>	77
6.4 Vitamin C dan E	78
6.5 <i>Zinc</i>	80
6.6 Taurin	82
6.7 Probiotik	83
6.8 Ekstrak Kulit Kayu Pinus Perancis	85
6.9 Dexanabinol	86
6.10 Pengaruh Antioksidan pada Cedera Otak Traumatic dengan GOS dan Mortalitas	89
6.11 Limitasi Penelitian	92
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	93
7.1 Kesimpulan	93
7.2 Saran	94
DAFTAR PUSTAKA	95

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 <i>Glasgow coma scale</i> (GCS)	6
Tabel 2.2 Pembagian cedera kepala berdasarkan morfologi.....	7
Tabel 2.3 Patologi dari cedera otak (neural dan atau vaskular)	9
Tabel 2.4 Deskripsi dari <i>Glasgow Outcome Scale</i>	35
Tabel 2.5 Gambaran umum dari kriteria GOS dan GOSE.....	36
Tabel 4.1 PICO Penelitian	42
Tabel 4.2 Variabel bebas dan definisi operasionalnya.....	45
Tabel 4.3 Variabel tergantung dan definisi operasionalnya.....	45
Tabel 5.1 Jumlah studi dan aktifitas antioksidan dalam studi.....	57
Tabel 5.2 Karakteristik studi yang termasuk dalam penelitian..	58
Tabel 5.3 Perbandingan GOS/-E dan/atau mortalitas..	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Stres oksidatif pada cedera otak traumatik	16
Gambar 2.2	Ilustrasi skematis dari peran sentral mitokondria dalam cedera otak sekunder.....	17
Gambar 2.3	Ilustrasi skematis dari sumber utama ROS dan RNS selama stres oksidatif/ nitrosatif yang terjadi setelah cedera otak.....	20
Gambar 3.1	Kerangka teori.....	40
Gambar 4.1	Alur pencarian literatur secara sistematis berdasarkan panduan PRISMA.....	44
Gambar 5.1	Diagram alur hasil pencarian literatur penelitian.....	47
Gambar 5.2	Analisa risiko bias.....	48
Gambar 6.1	Skema stress oksidatif cedera otak traumatik dan titik kerja progesteron.....	70
Gambar 6.2	Titik kerja <i>methylprednison</i> dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	75
Gambar 6.3	Titik kerja NAC dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	77
Gambar 6.4	Titik kerja vitamin C dan E dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	79
Gambar 6.5	Titik kerja <i>zinc</i> dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	81
Gambar 6.6	Titik kerja taurin dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	82
Gambar 6.7	Titik kerja probiotik dalam skema stress oksidatif cedera otak traumatik.....	84
Gambar 6.8	Titik kerja ekstrak kulit kayu pinus Perancis dalam skema stress oksidatif cedera otak	85
Gambar 6.9	Titik kerja dexamabinol dalam skema stress oksidatif cedera otak.....	87

DAFTAR SINGKATAN

AA	Asam askorbat
APACHE	<i>Acute physiology and chronic health evaluation</i>
CBF	<i>Cerebral blood flow</i>
COP	Cedera otak primer
COS	Cedera otak sekunder
COT	Cedera otak traumatik
CPQ	<i>Cognitive Failures Questionnaire</i>
CRASH	<i>Corticosteroid randomisation after significant head injury</i>
CSS	Cairan serebro-spinal
DAI	<i>Diffuse axonal injury</i>
DRS	<i>Disability ranking scale</i>
EAA	<i>Excitatory amino acid</i>
ETC	<i>Electron transport chain</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GOS	<i>Glasgow Outcome Scale</i>
ICP	<i>Intracranial pressure</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
LD	<i>Loading dose</i>
MD	<i>Maintenance dose</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
mFIM	<i>Modified functional independence measure</i>
MP	<i>Methylprednison</i>
NAC	<i>N-acetylcysteine</i>
NGT	<i>Nasogastric tube</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthases</i>
OXPHOS	<i>Oxidative phosphorylation</i>
PAF	<i>Platelet activating factor</i>
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
QOL	<i>Quality of life</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RPQ	<i>Rivermead Post Concussion Questionnaire</i>
SDO	Sawar darah otak
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
TIK	Tekanan intrakranial
XDH	<i>Xantine dehidrogenase</i>