

**PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM MEMPERBAIKI
"RETINAL NERVE FIBER LAYER" DAN LAPANG PANDANGAN
PADA "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"**

Tesis

**Disjukan sebagai salah satu syarat
Untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

HONDRIZAL

No. BP : 06223001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

PADANG

2011

**PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM MEMPERBAIKI
"RETINAL NERVE FIBER LAYER" DAN LAPANG PANDANGAN
PADA "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"**

Tesis

**Diajukan sebagai salah satu syarat
Untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

HONDRIZAL

No. BP : 06223001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2011

LEMBARAN PENGESAHAN

PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM MEMPERBAIKI "RETINAL NERVE FIBER LAYER" DAN LAPANG PANDANGAN PADA "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"

Tesis

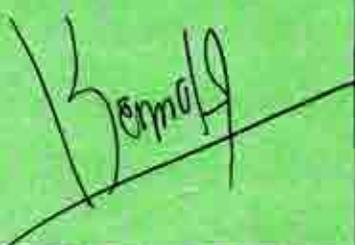
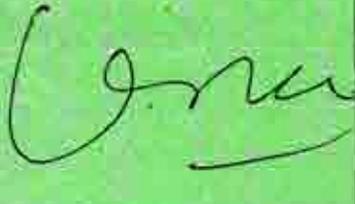
Oleh ;

HONDRIZAL

No. BP : 06223001

Telah disetujui oleh Pembimbing Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Pembimbing Tesis

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
Dr. Kemala Sayuti, SpM(K)	Pembimbing I	
Dr. Harmen, SpM	Pembimbing II	

Teristimewa untuk.....

Istriku tercinta Dr. Lidya Dewi yang selalu setia setiap waktu mendampingi saya. Terima kasih atas dukungan dan pengorbananmu yang besar selama menjalani pendidikan ini.

Putra putri tersayang, Gilang Anugerah Hade, Bintang Anugerah Hade, dan Trisya Anugerah Hade yang memberikan semangat dan motivasi serta menjadikan hidup ini lebih indah dan berarti.

Rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga untuk kedua orang tua, mertua, saudara saudara, dan ipar saya yang telah mendoakan dan mendukung, baik moril maupun materil sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji hanyalah kepada Allah SWT semata kami panjatkan, karena atas izin dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan tugas akhir yang merupakan syarat untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Mata yang berjudul :

PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM MEMPERBAIKI "RETINAL NERVE FIBER LAYER" DAN LAPANG PANDANGAN PADA "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"

Saya menyadari, selama menjalani pendidikan sampai menyelesaikan tesis ini, saya telah mendapat banyak bantuan dari berbagai pihak, untuk itu dengan segala kerendahan hati izinkanlah pada kesempatan ini untuk menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada ;

1. Prof. Dr. H. Khalilul Rahman SpM(K), selaku Guru Besar dan Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah memberikan kesempatan untuk menjalani pendidikan di bagian mata dan memberikan ilmu dan bimbingan selama pendidikan.
2. Prof. Dr. H. Ibrahim Sastradiwiryana SpM(K), yang senantiasa memberikan motivasi dan bimbingan selama pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
3. Dr. H. Ardizal Rahman SpM(K), selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP DR. M. Djamil Padang, terima kasih atas dukungan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan dan penelitian sehingga tugas akhir ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

4. Dr. Hj. Kemala Sayuti SpM(K), selaku pembimbing I yang selalu memberikan bimbingan, inspirasi yang tiada henti baik selama pendidikan maupun penyelesaian tugas akhir ini. Masukan dari ibu menjadikan penelitian ini lebih bernilai.
5. Dr. Harmen, SpM selaku pembimbing II penelitian, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan dan dukungannya sehingga penelitian ini dapat selesai pada waktunya. Saya menyadari tanpa support yang penuh dari Bapak, baik sebelum maupun selama menjalani penelitian, maka penelitian ini tidak akan dapat tampil seperti ini.
6. Dr. Hj. Getry Sukmawati SpM(K), selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, tiada ada kata-kata yang dapat disampaikan kepada ibu untuk mewakili perasan terima kasih saya sehingga pendidikan ini bisa diselesaikan pada waktunya. Dorongan dan semangat dari ibu akan saya ingat selalu dan itu menjadi bagian dari memori yang akan mengisi bagian dari ingatan saya.
7. Dr. H. Muslim SpM, Dr.H. Yaskur Syarif SpM, Dr.H. M. Hidayat SpM, Dr. Hj. Irayanti SpM, Dr. H. Heksan SpM(K), Dr. Hj. Hendriati SpM, Dr. H.Marjis SpM, Dr. Azwin Aziz SpM, Dr.Weni Helvinda SpM, Dr. Sri HMP SpM, Dr. Andrini Ariesti SpM, Dr. Havriza Vitresia SpM, dan Dr. Fitratul Ilahi SpM yang telah memberikan ilmu dan bimbingan selama pendidikan.
8. Kepada Prof. DR. Dr. Hj. Rizanda Machmud, M.kes, saya ucapkan terima kasih atas bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Kepada Pimpinan dan staf PT. Kalbe Vision, terima kasih atas bantuan obat-obatan dan kerjasamanya selama ini sehingga penelitian dapat berjalan dengan baik dan mudah-mudahan memberikan mamfaat kepada saya dan kepada perusahaan yang saudara pimpin.

10. Kepada rekan-rekan dan adik adik residen mata yang telah membantu dan memberikan spirit selama mengikuti program pendidikan.
11. Paramedis dan perawat bangsal, poliklinik dan ruang operasi Ilmu Kesehatan Mata atas kerjasama yang baik selama ini.
12. Kepada rekan satu angkatan Dr. Rindawati SpM, kita memulai pendidikan di institusi ini bersama-sama, dan merasakan besarnya rintangan yang harus dihadapi. Terima kasih atas dukungan dan semangatnya, dan biarkan kenangan ini menjadi bagian yang mewarnai kehidupan kita kedepan.
13. Dekan Fak. Kedokteran UNAND, Direktur RS. DR. M. Djamil Padang, Pimpinan BKMM Padang, Direktur RS Dr. M. Zein Painan beserta staf yang telah memberikan kesempatan dan menyediakan sarana dan prasarana selama mengikuti program pendidikan.
14. Kepada sekretariat bagian mata, terima kasih yang teramat besar atas bantuan yang saya terima selama menjalani pendidikan.

Akhirnya semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama menjalani pendidikan, semoga Allah SWT membalasnya dengan nilai pahala yang besar disisi-Nya. Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari sempurna, untuk itu harapan penulis adanya kritik dan saran untuk kesempurnaannya, dan semoga penelitian ini memberikan masukan yang bermamfaat untuk Bagian Ilmu Kesehatan Mata dan untuk dunia kedokteran pada umumnya. Amin.

Padang, Februari 2011

Wassalam

Dr.HONDRIZAL

INFLUENCE OF CITICOLINE ADMINISTRATION DURATION IN IMPROVING "RETINAL NERVE FIBER LAYER" AND VISUAL FIELD IN "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"

HONDRIZAL

Department of Ophthalmology Faculty of Medicine
Andalas University / DR. M. Djamil Hospital Padang
West Sumatera, Indonesia

Abstract

Objectives: Assessing the influence of duration of citicoline administration in improve the quality of RNFL and visual field in POAG.

Methods: The study was conducted in patients with POAG who take place in September 2010 - January 2011 with consecutive sampling technique. After screening examination, subjects underwent OCT examination and early perimetry after the administration of citicoline, re-examination were in first 10 days, second 10 days, and third 10 days.

Result: RNFL thickness by OCT examination were much more going in citicoline administered for the third 10 days (45.7%) compared with the provision of first 10 days (25.7%) and second 10 day (42.9%). Mean sensitivity improvements with visual field perimetry examination occurs more frequently in the administration of citicoline for the third 10 days (51.4%), compared with 10 days of first administration (32.4%) and second 10 days (37.2%).

Conclusions: Length of citicoline administration is influencing of RNFL thickness in OCT examination and improvement of the mean sensitivity of perimetry examination in patients with POAG and statistically significant, each with $p = 0.000$ and $p = 0.001$.

Key words: Primary Open Angle Glaucoma, Retinal Nerve Fiber Layer, Optical Coherence Tomography, Perimetry, Citicoline.

**PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM
MEMPERBAIKI "RETINAL NERVE FIBER LAYER" DAN LAPANG
PANDANGAN PADA "PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA"**

HONDRIZAL

Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran

Universitas Andalas / RS. DR. M. Djamil Padang

Sumatera barat, Indonesia

- Tujuan** Menilai pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan pada POAG.
- Metode** Penelitian ini dilakukan pada penderita POAG yang berlangsung pada bulan September 2010 – Januari 2011 dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*. Setelah pemeriksaan skrining, subjek penelitian dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri awal, setelah pemberian obat citicoline, dilakukan pemeriksaan ulang pada 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III.
- Hasil** ketebalan RNFL dengan pemeriksaan OCT lebih banyak terjadi pada pemberian citicoline selama 10 hari III (45.7%) dibandingkan dengan pemberian 10 hari I (25.7%) dan 10 hari II (42.9%). Perbaikan *mean sensitivity* lapang pandangan dengan pemeriksaan perimetri lebih banyak terjadi pada pemberian citicoline selama 10 hari III (51.4%), dibandingkan dengan pemberian 10 hari I (32.4%) dan 10 hari II (37.2%).
- Kesimpulan** Lama pemberian citicoline sangat berpengaruh dengan meningkatnya ketebalan RNFL dengan pemeriksaan OCT dan peningkatan *mean sensitivity* lapang pandangan dengan pemeriksaan perimetri pada pasien POAG dan bermakna secara statistik masing dengan $p=0.000$ dan $p=0,001$.

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	ii
DAFTAR GRAFIK	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
2.1. Landasan Teoritik	
2.1.1. Definisi Glaukoma.....	7
2.1.2. Primary Open Angle Glaucoma (POAG).....	7
2.1.3. Mekanisme Kematian Syaraf pada Glaukoma.....	8
2.1.4. Induksi Apoptosis.....	9
2.1.5. Gambaran Patologi.....	10
2.1.6. Strategi untuk Mencegah Kematian Sel Syaraf pada Glaukoma.....	11
2.1.7. Metabolisme Citicoline.....	12
2.1.8. Peranan Citicholine dalam Menghambat Proses Apoptosis.....	13
2.2. Pemeriksaan	
2.2.1. Pemeriksaan Lapang Pandang pada Glaukoma.....	16
2.2.2. Pemeriksaan Optical Coherence Tomography (OCT).....	18

BAB III. KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESA

3.1. Kerangka Konsep.....	25
3.2 Alur Penelitian.....	26
3.3. Definisi Operasional.....	26
3.3. Hipotesa.....	27

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian	28
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
4.3. Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	29
4.5. Alat dan Obat yang Digunakan.....	29
4.6. Cara dan Prosedur Kerja.....	30
4.7. Pengolahan dan Analisa Data.....	31
4.8. Kriteria Penilaian.....	31

BAB V. HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	32
5.2. Hubungan Pemberian Citicoline dengan Ketebalan RNFL pada Pemeriksaan OCT.....	34
5.3. Hubungan Pemberian Citicoline dengan Lapang Pandangan pada Pemeriksaan Perimetri.....	41

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....

47

DAFTAR PUSTAKA.....

48

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Rarata Ketebalan RNFL/Average Thickness pada Penilaian Glaukoma.....	23
Tabel 2.	Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Jenis Kelamin.....	32
Tabel 3.	Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Umur.....	33
Tabel 4.	Hasil Pemeriksaan OCT Awal Sebelum Pemberian Citicoline pada Pasien POAG.....	34
Tabel 5.	Hasil Pemeriksaan OCT Berdasarkan Pengelompokan Ketebalan RNFL Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	35
Tabel 6.	Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan OCT Awal Pada Pemeriksaan OCT pada Pasien POAG	36
Tabel 7.	Hasil nilai Rata-Rata (mean) pemeriksaan OCT Sebelum dan Setelah Terapi Citicoline pada Pasien POAG	38
Tabel 8.	Perbandingan Pengukuran OCT Awal dan Pemeriksaan setiap 10 hari Sebelum Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	39
Tabel 9.	Perubahan <i>Partial Eta Squared</i> Pemeriksaan OCT Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	40
Tabel 10.	Hasil Pemeriksaan Perimetri Berdasarkan Pengelompokan <i>Mean Sensitivity</i> Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	41
Tabel 11.	Pengaruh Lama Pemberian Citicholine Dibandingkan Pemeriksaan Perimetri Awal pada Pasien POAG	42
Tabel 12.	Nilai Rata-Rata <i>Mean Sensitivity</i> Perimetri Sebelum dan Setelah Terapi Citicoline pada Pasien POAG	44

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1.	Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Umur.....	34
Grafik 2.	Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan OCT Awal pada Pasien POAG	37
Grafik 3.	Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan Perimetri Awal pada Pasien POAG	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Mekanisme yang Berperanan Menyebabkan Kematian RGC.....	11
Gambar 2.	Metabolisme Citicoline.....	13
Gambar 3.	Peranan Citicoline dalam Mencegah Kematian Sel.....	15
Gambar 4.	Perbandingan Ketebalan RNFL Normal dengan Glaukoma pada OCT.....	19
Gambar 5.	Evaluasi Profil Ketebalan RNFL Berdasarkan Kuadran dan Sektor.....	20
Gambar 6.	Print out OCT untuk Evaluasi RNFL.....	21
Gambar 7.	Gambaran Tren Perbedaan Nilai Ketebalan RNFL Pemeriksaan OCT pada Pengukuran Awal, 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	40
Gambar 8.	Gambaran Tren Perbedaan Nilai Pemeriksaan Perimetri pada Pengukuran awal, 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG	45

DAFTAR LAMPIRAN

- LAMPIRAN I : Data Dasar Penelitian
- LAMPIRAN II : Status Penderita POAG
- LAMPIRAN III : Lembar Informasi
- LAMPIRAN IV : Formulir Persetujuan Tertulis
- LAMPIRAN V : Struktur Penelitian
- LAMPIRAN VI : Foto-Foto Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada primary open-angle glaucoma (POAG) terjadi optik neuropati yang ditandai dengan ~~kerusakan~~ kerusakan nervus optikus dan kehilangan lapang pandangan yang bersifat kronis dan *slowly progressive*. Peningkatan tekanan intra okuler (TIO) adalah faktor resiko yang sangat berperan pada POAG disamping faktor lainnya seperti ras, umur, dan riwayat keluarga. Faktor lainnya yang berperan adalah penurunan perfusi nervus optikus, kelainan metabolisme pada akson atau ~~di ganglion~~ ganglion, dan kelainan matrik ekstra seluler lamina kribrosa, namun hingga sekarang ~~belum~~ dari faktor resiko ini belum bisa dijelaskan.¹

Kehilangan lapang pandangan berhubungan dengan besarnya kerusakan nervus optikus. Pemeriksaan dengan menggunakan perimetri selama ini masih merupakan standar pengukuran ~~secara~~ secara klinis pada penderita glaukoma. Jika ditemukan hilangnya lapang pandangan tidak sesuai dengan kerusakan nervus optikus maka hal ini memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.¹

Kemungkinan untuk terjadinya perbaikan fungsi visual masih diharapkan dan merupakan ~~tujuan~~ tujuan dari dokter mata dalam manajemen glaukoma. Untuk mencapai hal itulah, Picori Giraldi dan kawan-kawan menganjurkan pemakaian citicoline pada pasien glaukoma, setelah melakukan penelitian mereka menemukan bahwa 75% pasien memperlihatkan gambaran perimetri yang lebih baik setelah terapi dengan menggunakan citicoline.^{2,3}

Cytidine-5-diphosphocholine (Citicoline atau CDP-choline) memberikan efek yang menguntungkan pada post trauma kepala dan penyakit neurodegenerasi. Citicoline bersifat

neuroproteksi melalui peningkatan sintesis phosphatidylcholine (Ptd-Cho).⁴ Neuroproteksi adalah topik penting yang pada awalnya mulai diteliti pada tahun 1970. Hal ini timbul berdasarkan konsep bahwa neuron yang mengelilingi daerah stroke iskemik sangat rentan untuk terjadinya degenerasi neuron sekunder. Pada tahun 1980 percobaan klinis dan eksperimen membuktikan kemungkinan intervensi farmakologi untuk melindungi jaringan otak akibat proses iskemia. Selanjutnya penggunaan neuroproteksi dalam farmakologi mulai dilakukan pada eksperimen berikutnya dengan menggunakan *ascorbic acid* untuk mengurangi fototoksisitas retina. Pada tahun 1990 neuroproteksi telah mulai diaplikasikan pada perkembangan penelitian farmakologi untuk melindungi nervus optikus dari kerusakan dan memperbaiki kerusakan sel pada glaukoma. Selanjutnya berbagai penelitian dilakukan untuk perkembangan neuroproteksi pada glaukoma dan mengembangkan pengobatan terbaru pada glaukoma.⁵

Glaukoma menyebabkan kematian neuron yang berperan pada proses visual sehingga menyebabkan kehilangan penglihatan yang ireversibel. Terapi untuk menurunkan TIO dapat membantu mencegah terjadinya glaukoma lebih lanjut pada beberapa individu yang beresiko seperti pada hipertensi okular dan mencegah progresifitas pada beberapa individu yang sudah menderita glaukoma, namun demikian dengan turunnya TIO tidak selalu efektif dalam mencegah progresifitas penyakit, oleh karena itu untuk menurunkan TIO yang ideal yang dapat mencegah progresifitas sangat sulit sehingga akhirnya akan berpengaruh pada perburukan penyakit.⁶

Beberapa studi yang sudah dilakukan memperlihatkan bahwa kebutaan tetap terjadi akibat kurang efektifnya penatalaksanaan yang diberikan. Wilson dan kawan-kawan melakukan penelitian penderita glaukoma di India barat periode 1986-1987 dan menemukan bahwa dari 205 pasien *normo tension glaucoma*, awalnya sebagian besar pasien tidak ditemukan kehilangan lapang pandangan dan lainnya ditemukan kehilangan lapang pandangan yang minimal. Pada

penelitian ini ditemukan lebih kurang 1/6 pasien tetap mengalami progresifitas hingga buta pada satu mata, sedangkan lebih kurang 10% mengalami kebutaan pada kedua mata setelah lebih dari 10 tahun penelitian. Studi retrospektif oleh Hatenhauer dan kawan-kawan (1998) memperlihatkan hal yang sama. Penelitian terhadap 295 pasien yang baru didiagnosa sebagai glaukoma sudut terbuka setelah 20 tahun didapatkan kebutaan 27 % pada satu mata, 9 % pada kedua mata. Sedangkan 114 pasien yang pada awalnya diterapi karena hipertensi okular, didapatkan kebutaan 14 % pada satu mata, 4 % pada kedua mata.

Sejumlah percobaan klinis lainnya juga telah melakukan pemeriksaan terhadap efek dari turunnya tekanan intra okular untuk memperlambat atau mencegah progresifitas glaukoma. *Ocular Hypertension Treatment Study* (2002) menemukan bahwa dengan turunnya TIO efektif memanda atau mencegah timbulnya POAG pada beberapa pasien dengan hipertensi okular, tapi tidak terjadi pada semua subjek. Progresifitas glaukoma tetap terjadi meskipun telah dilakukan terapi medikal. Studi yang dilakukan oleh *Early Manifest Glaucoma Trial* (2002) menyimpulkan bahwa meskipun telah dilakukan terapi untuk mengurangi progresifitas pada sejumlah pasien glaukoma, namun hampir setengah pasien tetap mengalami progresifitas. Penelitian oleh *Collaborative Normotension Glaucoma Study* (1998) menyatakan bahwa terapi yang diberikan dapat mengurangi progresifitas pada sejumlah pasien, tapi 12 % pasien tetap mengalami progresifitas. Pada masing-masing studi yang telah dilakukan memperlihatkan bahwa walaupun turunnya TIO dapat mengurangi progresifitas pada sebahagian pasien, namun proses glaukoma terus berlanjut meskipun telah diberikan terapi. ^{dikutip dari 7}

Pada glaukoma, *Retinal ganglion cell* (RGC) mengalami apoptosis apabila terjadi gangguan hubungan dengan aksonnya atau bila akson terganggu hubungannya dengan target di *intra kranial*. Apoptosis RGC mulai terjadi dalam beberapa jam sampai beberapa hari dan terapi

neuroproteksi berperan mencegah terjadinya apoptosis pada kondisi seperti ini pada pasien glaukoma.⁸

Konsep dari terapi neuroproteksi pada mata adalah untuk mencegah akibat utama dari glaukoma yaitu kematian neuron. Neuroproteksi diberikan untuk terapi langsung dalam mencegah kematian neuron pada penderita glaukoma. Sesuai dengan definisi neuroproteksi itu sendiri pada glaukoma bahwa terapi ini tidak berhubungan dengan turunnya TIO, tapi neuroproteksi bekerja pada RGC yang terpengaruh akibat meningkatnya TIO atau faktor resiko lain yang menyebabkan kerusakan RGC. Walaupun dengan turunnya TIO atau terapi lain yang diberikan secara tidak langsung sudah bersifat neuroprotektif, tapi definisi yang tepat dari terapi neuroproteksi adalah bekerja secara langsung pada neuron itu sendiri.

Pemikiran lainnya tentang neuroproteksi dikenal istilah *upstream* dan *downstream therapy*. Pemberian obat anti glaukoma untuk menurunkan tekanan intra okular adalah sebagai *upstream therapy*, sedangkan terapi neuroproteksi pada RGC untuk glaukoma adalah sebagai *downstream therapy*.⁶

1.2. Rumusan Masalah

Pada glaukoma, disamping terjadinya kematian sel, juga akan meningkatkan proses apoptosis yang akan menambah kematian RGC dan perburukan lapang pandangan. Apoptosis normal terjadi pada manusia, namun pada penderita glaukoma proses apoptosis lebih meningkat. Citicoline merupakan obat yang bekerja pada sel yang berfungsi dapat mencegah apoptosis, sehingga sel syaraf yang sekarat (*dying cell*) dapat diperbaiki dan berfungsi kembali sehingga dapat memperbaiki fungsi lapang pandangan.

Studi yang dilakukan oleh Giraldi dan kawan-kawan (1989) menemukan bahwa dengan pemberian citicoline 1000 mg selama 10 hari secara intra muskular didapatkan perbaikan lapang pandangan pada 75 % pasien setelah pemeriksaan perimetri yang ditandai dengan berkurangnya daerah skotoma.^{3,9} Rejdak dan kawan-kawan (2003) mendapatkan bahwa citicoline 1000 mg oral mulai memperbaiki fungsi visual setelah pemberian selama 28 hari.¹⁰ Parisi dan kawan-kawan (2008) menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan efek citicoline yang signifikan antara pemberian oral dan intra muskular setelah terapi pada pasien glaukoma. Pada penelitian ini mereka juga mengatakan bahwa mereka tidak bisa melakukan pemeriksaan morfologi, walaupun penelitiannya mengindikasikan bahwa oral citicoline memperbaiki aktivitas *bioelectrical* syaraf, namun tidak bisa melihat efek lainnya pada retina seperti peningkatan ketebalan *retinal nerve fiber layer* (RNFL).¹¹

Sehubungan dengan hal tersebut diatas, kami ingin meneliti dan membuktikan pengaruh lama pemberian citicoline 1000 mg oral dalam memperbaiki sel syaraf atau RNFL sebagai terapi tambahan pada penderita POAG sehingga akan dapat memperbaiki kualitas lapang pandangan.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Menilai pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan pada POAG.

Tujuan Khusus

1. Menilai pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dengan pemeriksaan OCT setelah pemberian 10, 20 dan 30 hari pada POAG

2. Menilai pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki lapang pandangan dengan pemeriksaan perimetri setelah pemberian citicholine 10, 20 dan 30 hari pada POAG
3. Membandingkan pemberian citicoline 10, 20 dan 30 hari terhadap perbaikan RNFL dengan pemeriksaan OCT pada POAG.
4. Membandingkan pemberian citicoline 10, 20 dan 30 hari dalam memperbaiki lapang pandangan dengan pemeriksaan perimetri pada POAG.

LA. Manfaat Penelitian

Sebagai terapi tambahan pada pasien untuk memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan dalam usaha memperbaiki dan mencegah progresifitas penyakit pada penderita glaukoma.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Landasan Teoritik

2.1.1 Definisi Glaukoma

Glaukoma berhubungan dengan terjadinya atrofi nervus optikus (optik neuropati) yang ditandai dengan perubahan dari *optik disc* dan defek lapang pandangan, sedangkan faktor resiko utama dari glaukoma seringkali berhubungan dengan peningkatan tekanan intra okular.^{1,12}

2.1.2 Primary Open-Angle Glaucoma (POAG)

Glaukoma sekarang ini diakui sebagai penyakit neurodegeneratif dimana terjadi kematian RGC secara selektif disertai dengan perubahan struktur dari nervus optikus. Salah satu bentuk glaukoma yang paling sering ditemui adalah glaukoma primer sudut terbuka (POAG) yang salah satunya ditandai dengan terjadinya peningkatan TIO secara kronis dan bersifat *slowly progresif*. Lebih sepertiga dari semua POAG didapatkan dengan TIO yang normal dan terapi konvensional POAG pada umumnya dapat mengontrol TIO, tapi dari beberapa penelitian tidak dapat menghentikan progresifitas dari penyakit.^{13,14}

Glaukoma adalah penyebab kebutaan nomor dua didunia dan sekarang ini diperkirakan 67 juta orang menderita penyakit ini di seluruh dunia. Resiko kebutaan pada POAG yang sedang dalam terapi diperkirakan lebih tinggi dari perkiraan semula, dan yang sangat mengejutkan 27% dari penderita terjadi kebutaan unilateral setelah 20 tahun.¹⁵ Diperkirakan prevalensi POAG di USA pada umur diatas 40 tahun adalah 1.86 %, hal ini diperkirakan sama dengan 2.22 juta orang USA terkena POAG. Berdasarkan data yang ada mengindikasikan bahwa 84-116 ribu dari

mereka dapat terjadi kebutaan bilateral (dengan *Best Corection Visual Acuity* $\leq 20/200$ atau lapang pandangan $< 20^\circ$). Karena terjadinya peningkatan populasi orang tua di USA, jumlah POAG diperkirakan meningkat 50 % menjadi 3.36 juta di tahun 2020, dimana jumlah ini sangat mengejutkan dan diluar perkiraan. WHO memperkirakan populasi global dengan TIO tinggi (> 21 mmhg) 104.5 juta dengan kasus POAG baru diperkirakan 2.4 juta pertahun. Prevalensi kebutaan pada semua tipe glaukoma diperkirakan adalah > 8 juta orang dan 4 juta orang diantaranya disebabkan oleh POAG.¹

1.13 Mekanisme Kerusakan Syaraf pada Glaukoma

Berkembangnya glaukomatous optik neuropati merupakan akibat dari beberapa faktor, pada faktor intrinsik dan ekstrinsik dari nervus optikus. Peningkatan TIO berperan utama dalam berkembangnya glaukomatous optik neuropati pada sebagian besar individu dan dipandang sebagai faktor yang sangat berpengaruh, namun faktor selain TIO dapat juga berperan pada beberapa individu yang rentan untuk terjadinya kerusakan glaukomatous. Dua hipotesis yang dipakai untuk menerangkan terjadinya glaukomatous optik neuropati yaitu teori mekanik dan iskemik. Teori mekanik menekankan terjadinya penekanan pada serat akson dan struktur yang menyokong nervus optikus anterior yang merubah lapisan lamina kribrosa dan menghambat aliran aksoplasmik yang dapat menyebabkan kematian sel. Teori iskemik berfokuskan pada iskemia intra neural karena menurunnya perfusi nervus optikus. Gangguan perfusi terjadi akibat meningkatnya TIO yang menekan pembuluh darah yang mendarahi syaraf.^{1.16}

Walaupun penyebab yang tepat kematian RGC pada glaukoma belum sepenuhnya diketahui, namun beberapa mekanisme lainnya telah dikemukakan selain penekanan secara

mekanisme akibat peningkatan tekanan intra okular (TIO), faktor lainnya yang juga berperan adalah apoptosis, *neurotrophic factor deprivation*, *excitotoxicity*, *iskemia*, *hipoxia*, dan stres oksidatif.^{1,6,16}

Pemikiran lainnya adalah bahwa degenerasi RGC terjadi dalam 2 tingkat. Pertama, karena kerusakan terjadi pada level akson syaraf optik yang memudahkan terjadinya kematian RGC. Kedua, karena keluarnya rangsangan yang merusak dari sel yang telah mati terhadap sel disekitarnya yang menimbulkan kehilangan RGC secara progresif (degenerasi sekunder).³⁵ Keduanya menyebabkan kematian yang progresif dari neuron yang sehat sehingga hal ini dapat menerangkan kenapa pasien glaukoma terus berlanjut kehilangan visualnya meskipun memberikan respon yang baik berupa turunnya TIO dengan terapi konvensional glaukoma yang sudah ada.^{6,17,18}

2.1.4 Induksi Apoptosis

Apoptosis merupakan proses aktif, dimana sel mengalami banyak perubahan setiap saat. Apoptosis merupakan proses alami dimana terjadinya kematian sel yang terus menerus. Proses ini di perantarai oleh *caspases*, yaitu protein yang dapat merusak sel tanpa menimbulkan inflamasi. Sel mengalami kemunduran dan kematian untuk kemudian difagositosis oleh makrofak yang mengelilinginya. Mitokondria merupakan kunci terjadinya proses apoptosis. Pada level tertentu apoptosis berhubungan dengan terjadinya homeostasis dan pergantian sel pada jaringan normal. Apoptosis yang berlebihan dan tidak terkontrol merupakan tanda terjadinya neurodegenerasi.³ Neuron yang mengalami apoptosis ditandai dengan perubahan morfologi dan bentuk atau menyusutnya sel, kromatin dan fragmentasi intra seluler.^{6,7}

Apoptosis melibatkan faktor genetik dan sintesis protein yang berperan penting selama proses terjadinya. Proses apoptosis terjadi dalam empat fase yaitu : *activation, signal integration, execution* dan *clearence*. Apoptosis terjadi bila ada signal dari intra atau ekstraseluler karena adanya kondisi yang baru dari lingkungan sel . Signal yang terjadi akibat perubahan pada sel akan membuat proses apoptosis diaktifkan, proses ini yang akhirnya menentukan apakah suatu sel akan hidup atau mati.⁶

Apoptosis terjadi pada banyak kelainan neurologi termasuk glaukoma. Proses apoptosis diketahui terjadi pada eksperimen terhadap binatang dan manusia yang menderita glaukoma. Studi yang dilakukan oleh Kerrigan dan kawan-kawan pada tahun 1997 memeriksa sejumlah eksperimen penderita glaukoma dan pasien kontrol dengan mendeteksi fragmentasi DNA yang mendai apoptosis. Pada eksperimen ini apoptosis ditemukan pada 10 dari 18 pasien glaukoma sedangkan hanya 1 kasus dari 11 pasien kontrol.¹⁷

2.1.5 Gambaran Patologi

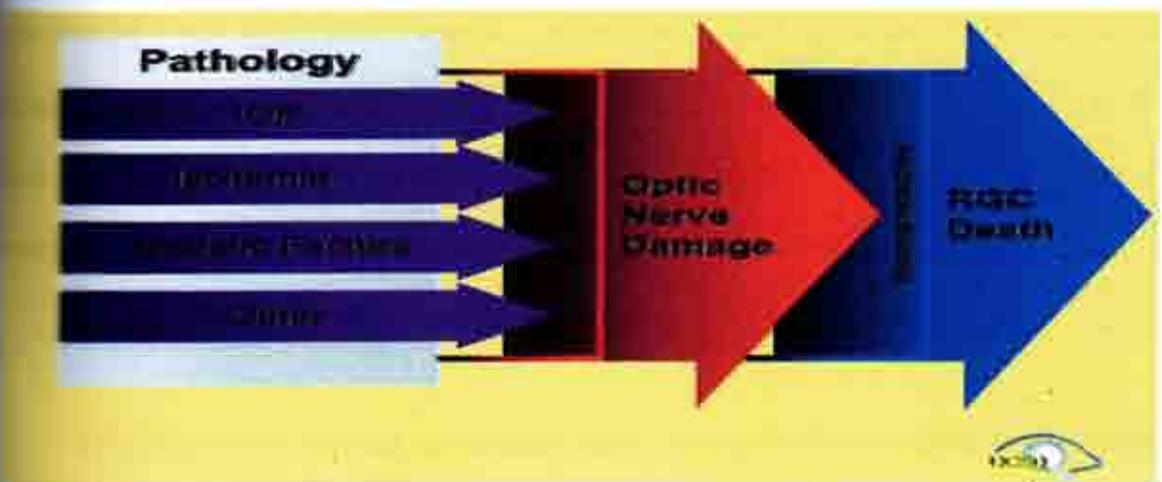
Pada glaukoma terjadi kehilangan serat saraf optik secara selektif yang terjadi terutama pada bagian superior dan inferior dari nervus optikus. Lokasi kerusakan ini berhubungan dengan struktur dari lamina kribrosa itu sendiri dimana lapisannya lebih tipis pada bagian superior dan inferior dibandingkan dengan bagian nasal dan temporal. Akibat RGC yang hilang pada glaukoma, pada gambaran patologi serat laminar menjadi lebih jelas dan tampak terlihat seperti celah. Bila dilihat pada potongan longitudinal lapisan lamina kribrosa tampak menipis pada bagian posterior sedangkan pinggir skleral rim yang menghasilkan lapisan laminal tampak terkompresi dan tidak sejajar. Pada eksperimen binatang percobaan dengan hipertensi okular, diketahui bahwa hal ini disebabkan oleh blokade transpor axoplasmik.⁶

Pada glaukoma juga ditandai dengan perubahan nervus optikus dimana lebar dari neuroretinal rim berkurang, khususnya di bagian superotemporal dan inferotemporal bersamaan dengan pelebaran dari *optic cup*, hal inilah yang membedakannya dengan neuropati optik yang disebabkan oleh penyakit lainnya.^{6,19}

Kematian neuron akibat apoptosis pada glaukoma tidak terbatas pada RGC saja, tapi juga di *lateral geniculatum nucleus* (LGN) dan kortek visual juga hilang. Neuron dalam jalur ini akan menyusut atau berkurang sebelum terjadinya kematian.⁶

2.1.6 Strategi untuk Mencegah Kematian Sel Syaraf pada Glaukoma

Salah satu cara untuk mencegah terjadinya kematian sel syaraf adalah dengan menghambat proses apoptosis. *Neurotropic factor* yang dihasilkan oleh sel syaraf dapat menekan proses apoptosis dan bekerja secara langsung pada RGC, melindunginya dari berbagai faktor yang berperan untuk timbulnya glaukoma diantaranya TIO tinggi, iskemia, inflamasi, dan faktor genetik. Faktor-faktor diatas dapat menyebabkan kerusakan nervus optikus yang apabila tidak diterapi akan menyebabkan kematian RGC seperti terlihat pada gambar 1.^{6,7,20}



Gambar: 1 Mekanisme yang Berperanan Menyebabkan Kematian RGC

Dikutip dari 7

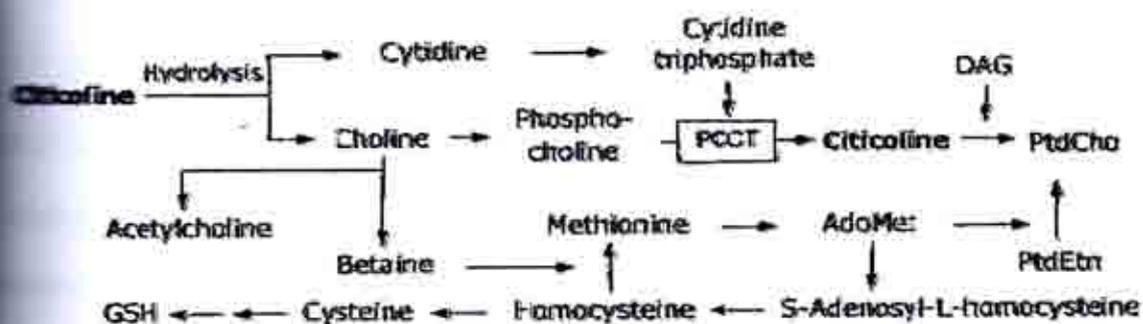
Neurotropic factor adalah zat terbukti dapat menekan apoptosis dengan mengaktivasi *cellular survival signal* melalui reseptor *tirosine kinase*. Saat terikat dengan reseptor *tirosine kinase*, sebagian besar *neurotropic factor* merangsang 2 jalur signal utama yaitu jalur *cellular signal-regulated kinase 1/2* (Erk 1/2) dan jalur *phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K). Beberapa *neurotropic factor* seperti *ciliary neurotropic factor* (CNTF) dapat juga mengaktifkan *kinase /signal transducer and activator of transcription 3* (JAK/STAT3). Erk 1/2 dan PI3K dapat mengaktifkan *cAMP-respon-element-binding protein* (CREB), *nuclear factor* yang dapat memecahkan beberapa gen untuk bertahan hidup, termasuk Bcl-2 dan Bcl-X_L. Sebagai tambahan, target langsung dari PI3K dapat mengaktifkan protein Bad dan mempertahankan energi mitokondria. Aktifitas endogen Erk 1/2 dan PI3K telah diketahui pada RGC dalam beberapa *neurotropic factor*, termasuk *brain derived neurotropic factor* (BDNF), *growth factor* dan *tumor necrosis factor alpha* dan inhibisi secara farmakologi terhadap ini secara efektif menghambat akibat efek neuroprotektifnya.²¹

Neurotropik factor yang berbeda dapat meningkatkan kemampuan untuk hidup RGC melalui mekanisme rangsangan yang berbeda. Sebagai contoh, BDNF meningkatkan kemampuan untuk hidup RGC terutama melalui jalur Erk1/2 sedangkan CNTF meningkatkan kemampuan untuk hidup RGC dan regenerasi melalui *proteinkinase A* dan jalur JAK/STAT3. Oleh karena itu, aktivasi yang selektif dari zat intermediate adalah pilihan yang tepat dalam menghambat apoptosis dan meningkatkan kemampuan hidup RGC.²¹

2.1.7 Metabolisme Citicoline

Citicoline terdiri dari dua zat esensial yaitu *cytidine* dan *choline* yang dihubungkan oleh *diphosphate*, dan berfungsi sebagai donor *phosphocholine* pada *1,2-diacylglycerol* (DAG)

untuk membentuk PtdCho. Citicoline eksogen dihidrolisa dan diserap sebagai *cytidine* dan *choline*. Setelah diabsorpsi, *choline* dan *cytidine* mengalami *rephosphorilasi* dan citicoline menjadi sebagai hasil sintesa dari *cytidine triphosphate* dan *choline monophosphate* oleh *cytidine triphosphate-phosphocholine cytidyl transferase* (PCCT) (gambar 2.). Selama sintesa PtdCho, terjadi pelepasan *choline monophosphate*, PtdCho dan *cytidine 5-monophosphate* (CMP). CMP dapat digunakan untuk sintesa RNA atau DNA sebagai *deoxyribonucleotide*.⁴



Gambar 2. Metabolisme Citicoline dikutip dari 4

3.1.3 Peranan Citicoline dalam Proses Apoptosis

Citicoline (CDP-choline eksogen) tidak toksik dan ditoleransi dengan baik, dan digunakan pada terapi insufisiensi dan beberapa kelainan neurologi lainnya seperti stroke, post kepala dan penyakit Parkinson's. Sejumlah penelitian mengindikasikan bahwa citicoline dapat juga digunakan sebagai terapi pada pasien glaukoma. Glaukoma dianggap sebagai penyakit neurodegeneratif dimana terjadi kematian RGC secara perlahan karena proses apoptosis. CDP-choline endogen adalah prekursor alami seluler sintesis posfolipid, terutama posfatidilcholine (PtdCho). Peningkatan sintesis Ptdcho dapat menghambat proses apoptosis dan memberikan efek neuroproteksi. Citicoline bila diberikan akan mengalami transformasi menjadi *cytidine* dan

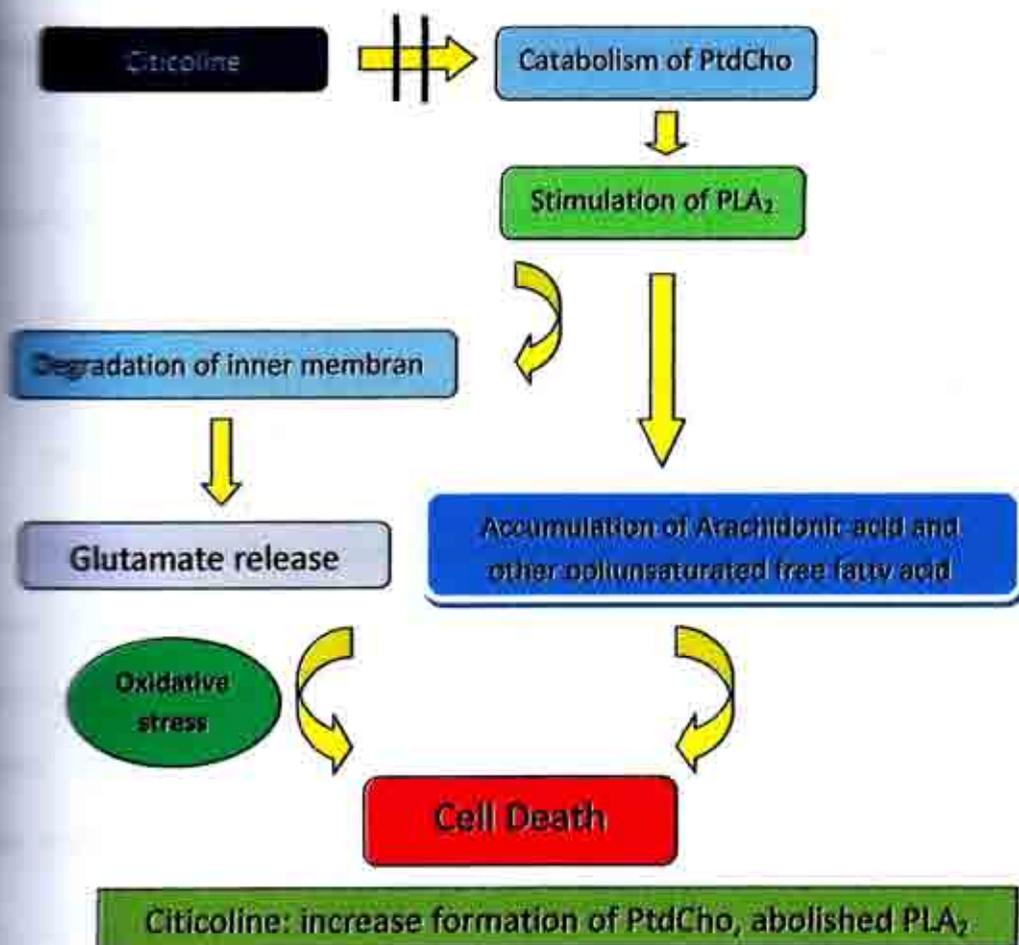
~~choline~~ yang diyakini masuk ke dalam sel otak secara terpisah dan memberikan efek ~~proteksi~~ dengan meningkatkan sintesis PtdCho. Efek yang sama juga diharapkan terjadi ~~pada~~ terjadi pada RGC glaukomatous. Selanjutnya citicoline merangsang sistem neurotransmitter ~~ada~~ termasuk sistem dopaminergik. Dopamin diketahui sebagai neurotransmitter utama pada ~~retina~~ dan jalur visual post retina. Pada beberapa studi sebelumnya, terapi glaukoma disertai ~~dengan~~ citicoline menghasilkan perbaikan fungsi visual setelah diperiksa dengan metode ~~farmakologi~~ fisiologik.^{2,13}

CDPcho adalah unsur pokok alami semua sel, dimana berfungsi sebagai intermediet ~~antara~~ fosfatidilcholine (PtdCho). CDPcho dibentuk dari *phosphocholine* (PCho) dan *cytidine-5-phosphate* (CTP) pada reaksi reversibel yang dikatalisasi oleh *CTP phosphocholine transferase* (PCCT). PCho disuplai oleh fosforilasi *choline* (Cho) yang masuk ke dalam ~~sel~~ melalui *adenosine Triphosphat (ATP)-dependent Cho transporter* yang ada pada membran ~~sel~~. CTP berasal dari *uridine-5-triphosphate* atau dapat dibentuk dari *Phosphorilation Cyt*.^{11,13,22}

PtdCho terdiri dari molekul besar *fosfolipids*, yang berbeda pada rantai hidrocarbonnya ~~yang melekat~~ pada *glycerophosphocholine*. Pada mamalia, PtdCho terdapat lebih dari sebagian ~~sel~~ sel *phospholipids*, khususnya pada otak. Mereka tidak hanya struktur yang penting ~~di membran~~ tapi juga menjadi reservoir utama dari *Free fatty acid* (FFA) seperti *arachidonid acid* (AA) dan *dyacylglycerol* (DAG), yang dikeluarkan oleh *phospholipase*.¹³

Katabolisme dari PtdCho berperan penting pada proses fisiologi untuk menerjemahkan ~~sel~~ yang mana AA dan DAG berperan sebagai pesan intraseluler, termasuk transduksi cahaya ~~di retina~~. Bagaimanapun *fosfolipid* dapat menurun secara masif setelah terjadinya berbagai ~~perubahan~~ sel. Katabolisme PtdCho otak akan meningkat setelah proses iskemia dan trauma,

mana efeknya berhubungan dengan aktivasi *phospholipase A₂* (PLA₂) yang dapat menyebabkan akumulasi dari AA dan FFA yang berperan penting pada kematian sel. Disfungsi mitokondria berhubungan dengan menurunnya membran *inner mitochondria* oleh PLA₂ dan diikuti oleh meningkatnya kalsium sel dan gangguan energi. Hal yang sama terjadi juga pada RGC glaukomatous. Mencegah terjadinya gangguan pada PtdCho akan merangsang sintesis PtdCho akan mencegah kematian sel akibat apoptosis.^{13,23}



Dikutip dari 24

Gambar 3. Peranan Citicoline dalam Mencegah Kematian Sel

2.2 Pemeriksaan

2.2.1 Pemeriksaan Lapang Pandangan pada Glaukoma

Tujuan utama manajemen dari glaukoma adalah memelihara fungsi visual dan memperbaiki kualitas hidup dari pasien. Fungsi visual sangat kompleks dan dapat diukur dengan berbagai cara. Perimetri selama ini masih merupakan standar pengukuran secara klinis pada glaukoma, yang mana dapat mengukur perbedaan sensitivitas retina atau kemampuan membedakan rangsangan cahaya. Pada *automatic perimetry*, pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan cahaya putih dan mengukur secara konvensional lapang pandangan pasien.²⁵

Pemeriksaan perimetri memberikan penilaian klinis dari lapang pandangan dan biasanya mempunyai 2 tujuan utama dalam manajemen glaukoma yaitu:^{25,26}

1. Mengidentifikasi kelainan lapang pandangan
2. Penilaian kuantitatif normal atau tidak normal lapang pandangan sebagai petunjuk untuk perawatan selanjutnya.

Perhitungan sensitivitas lapang pandangan memungkinkan kita mendeteksi awal timbulnya kelainan dibandingkan dengan data normatif yang ada. Pemeriksaan lapang pandangan secara teratur memberikan informasi untuk membantu membedakan antara stabilitas atau progresivitas penyakit. Selama 2 dekade terakhir, *automatic perimetry* masih menjadi standar untuk menilai fungsi visual pada glaukoma.²⁵

Lapang penglihatan normal diumpamakan sebagai pulau penglihatan yang dikelilingi oleh lautan laut (*antranguair's island of vision in the sea of darkness*). Pulau tersebut mempunyai puncak tajam ditengahnya yang korespon dengan makula. Bagian superior dan nasal mempunyai

lapang pandangan sebesar 50 dan 60 derajat, inferior sebesar 75 derajat dan bagian temporal sebesar 90-100 derajat. Topografi yang dibentuk (sensitifitas retina) tergantung dari tingkat adaptasi retina terhadap cahaya.^{26,27}

Model lokalisasi kehilangan lapang pandangan biasanya ditemukan pada glaukoma yang mencerminkan anatomi serabut syaraf dan patofisiologi glaukoma. Serabut sel syaraf ganglion atau akson merupakan bagian dari kepala nervus optikus. Syaraf optik terletak 15° nasal dan 15° superior dari fovea sedangkan bagian temporal retina menuju fovea bercabang ke superior dan inferior.^(42,43,44)

Hasil tes lapang pandangan yang abnormal digambarkan dalam catatan medis dan menunjukkan mata mana yang dikenai, bentuk abnormalitas lapangan, lokasi dan stimulusnya. Pada perimetri tertentu dapat membantu dalam melokalisasi lesi disepanjang jalur visual. Lapangan pandangan abnormal dapat diklasifikasikan monokuler dan binokuler. Satu dari defek lapangan pandangan yang paling sering adalah *scotoma*, yaitu suatu defek lokal yang dikelilingi lapangan pandangan yang normal. *Scotoma* ini sering meluas dari titik buta (disebut skotoma arkuata) dan dapat membuat lapang pandangan lebih kecil (kontraksi perifer).³¹

Pada saat memeriksa hasil tes, pemeriksa harus melihat pada ukuran-ukuran *reliability*, pengumpulan angka, peta kemungkinan, dan indeks global. Ukuran *reliability* merupakan bagian dari kehilangan fiksasi, *false positif error* dan *false negative error*. Kehilangan fiksasi merupakan bagian waktu dimana pasien berespon secara tak tepat, karena fiksasi tidak tetap terhadap suatu stimulus pada titik buta. *False positif error rate* adalah bagian waktu dimana pasien berespon di saat tidak ada stimulus yang ditampilkan. *False negative error rate* adalah bagian waktu dimana pasien tidak berespon saat stimulus *supra threshold* ditampilkan.^{26,31}

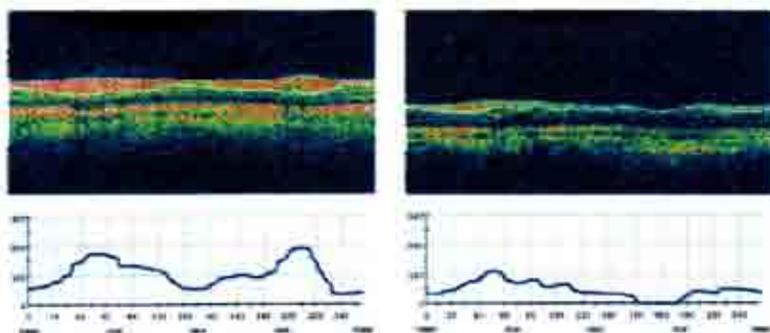
Pemeriksaan lapangan visual dianggap tidak meyakinkan bila 3 atau lebih parameter berikut

dicirikan :³¹

- Total question ≥ 400 ,
- fixation loss $\geq 20\%$,
- false positif responses $\geq 33\%$,
- false negative responses $\geq 33\%$,
- fluktuasi jangka pendek ≥ 4.0 dB.

3.2.2 Pemeriksaan *Optical Coherence Tomography* (OCT) pada Glaukoma

Glaukoma menyebabkan neuropati optik yang progresif yang ditandai dengan kehilangan penglihatan yang menyebabkan berkurangnya fungsi penglihatan dan semuanya tergantung pada tingkat keparahan penyakit. Perubahan itu khususnya terjadi pada Optic Nerve Head (ONH) dan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL). Diagnosis dini berguna untuk mencegah kerusakan struktur yang permanen dan kehilangan penglihatan yang irreversibel. Deteksi glaukoma dilakukan khususnya pada pemeriksaan kerusakan struktur dari nervus optikus yang dikombinasikan dengan pengukuran fungsi penglihatan. Pemeriksaan klinis selama ini dari ONH dan RNFL lebih bersifat subjektif, namun penelitian terbaru lebih difokuskan pada metode untuk menghasilkan pemeriksaan objektif yang membantu dalam mendiagnosis glaukoma. Seperti teknik Concofocal Scanning Laser, Scanning Laser Polarimetry dan Optical Coherence Tomography (OCT) yang merupakan pemeriksaan yang objektif untuk mengevaluasi ONH dan RNFL.^{32,33,34}



Gambar 4. Perbandingan Ketebalan RNFL Normal dengan Glaukoma pada OCT ^{dikutip dari 35}

Kehilangan irreversibel dari sel ganglion merupakan karakteristik untuk manifestasi glaukoma yang ditandai dengan *cupping* ONH yang fokal dan difus serta kehilangan RNFL. Hal yang terbukti bahwa kerusakan nervus optikus secara signifikan pada banyak mata bisa menyebabkan hilangnya lapang pandangan. Perubahan disk dapat dideteksi lebih awal dari penurunan lapang pandangan pada lebih dari sebagian pasien yang menunjukkan progresifitas ini diagnosis awal glaukoma. Pada dekade terakhir teknik pencitraan untuk menilai ONH dan RNFL tersebar luas penggunaannya dalam mendiagnosis dan manajemen pasien glaukoma. ^{32,36}

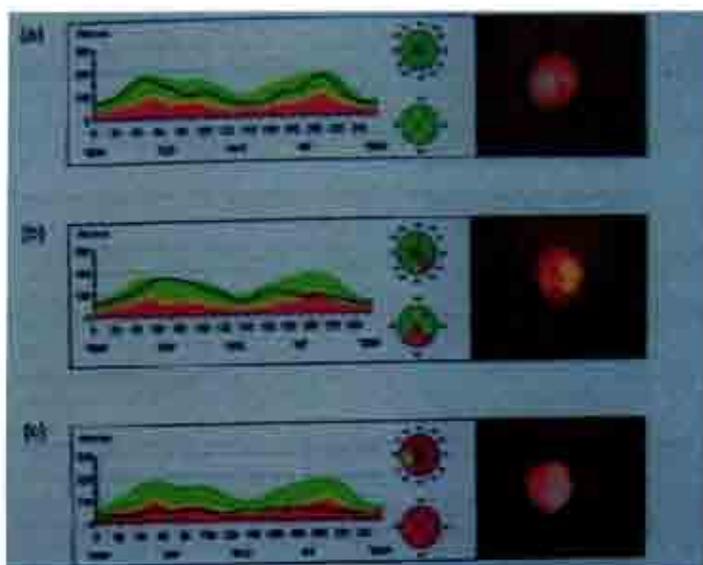
Penilaian RNFL pada OCT

Meskipun penilaian lapang pandangan adalah *gold standart* untuk diagnosa glaukoma, namun dari penelitian ditemukan bahwa 40% kasus RNFL sudah hilang sebelum adanya defek lapang pandangan. Studi lainnya menunjukkan 55% mata yang glaukoma tidak ditemukan defek lapang pandangan tapi hanya perubahan struktur pada ONH. Identifikasi struktur kerusakan nervus optikus penting untuk diagnosis awal glaukoma dan monitoring perjalanan penyakit. ³⁷

Penilaian terhadap nervus optikus dan RNFL selama ini banyak yang bersifat subjektif. Teknik standar untuk mendiagnosis dan memonitor perubahan struktur pada glaukoma dapat dilihat dari serial fotografik stereoskopik dari optik disk dan fotografi monokromatik RNFL.

Pada pemeriksaan RNFL dengan OCT akan memberikan informasi yang lebih objektif dengan penilaian kuantitatif untuk ketebalan RNFL. OCT sangat potensial untuk mengetahui ukuran akurat dari ketebalan RNFL. OCT ini dapat mengukur jaringan secara *invivo* yang berkorelasi dengan ukuran histologi jaringan.^{37,38}

Menurunnya ketebalan dari RNFL menunjukkan indikasi yang kuat untuk gejala penyakit degeneratif seperti glaukoma. RNFL pada OCT memberikan gambaran lapisan dengan pola puncak yang tinggi pada superfisial retina dan memperlihatkan peningkatan reflektifitas *banding* lapisan retina bagian dalam. Ketebalan RNFL pada daerah *peripapillary* dapat dinilai dengan melihat gambaran silinder atau linier dari tomogram. Inspeksi pada tomogram sirkular akan mengidentifikasi defek fokal RNFL yang berbeda dengan ketebalan RNFL normal. Observasi penurunan batas anterior dan posterior dari RNFL merupakan indikator untuk diagnosis yang nyata.³⁹



Gambar 5. Evaluasi Profil Ketebalan RNFL Berdasarkan Kuadran dan Sektor dikutip dari 34

apa langkah dalam menganalisis hasil *print out* OCT :³⁴

1. Identifikasi tipe scan, apakah :

- Fast RNFL thickness (3,4) dengan tiga scan kemudian hasilnya dirata-ratakan
- RNFL thickness (3,4) dengan satu kali scan
- RNFL thickness (2,27 x disk)

Tipe scan yang sama harus dilakukan pada follow up berikutnya

2. Cek kualitas scan dan kekuatan sinyal

- Kekuatan sinyal 1-10
- Pada praktek sehari-hari digunakan kekuatan sinyal paling kurang 6
- kekuatan sinyal berhubungan dengan ketebalan RNFL

3. Cek posisi scan

- Posisi lingkaran scan mesti ditengah dari pusat optik disk
- Lingkaran scan (ditunjukkan lingkaran putih pada fotografi optik disk)

4. Evaluasi profil RNFL berdasarkan kuadran dan sektor

- Skema warna digunakan untuk evaluasi klinik
- Ketebalan RNFL ditunjukkan dengan warna hijau, kuning dan merah
- Batas normal : 5-95 % dari distribusi normal
- Borderline : 1-5 % dari distribusi normal
- Diluar batas normal: 0-1 % dari distribusi normal

Kehilangan RNFL khususnya pada kuadran inferior yang mengalami penipisan sangat

pada penilaian mata dengan glaukoma dibanding mata yang normal. Penggunaan OCT

menilai makula dan ketebalan RNFL, analisisnya harus diikuti dengan pemeriksaan lain

menegakkan diagnosa glaukoma.⁴⁰

Banyak studi yang mendukung parameter ukuran ketebalan RNFL dengan OCT yang

menunjukkan sensitifitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dalam membedakan mata normal

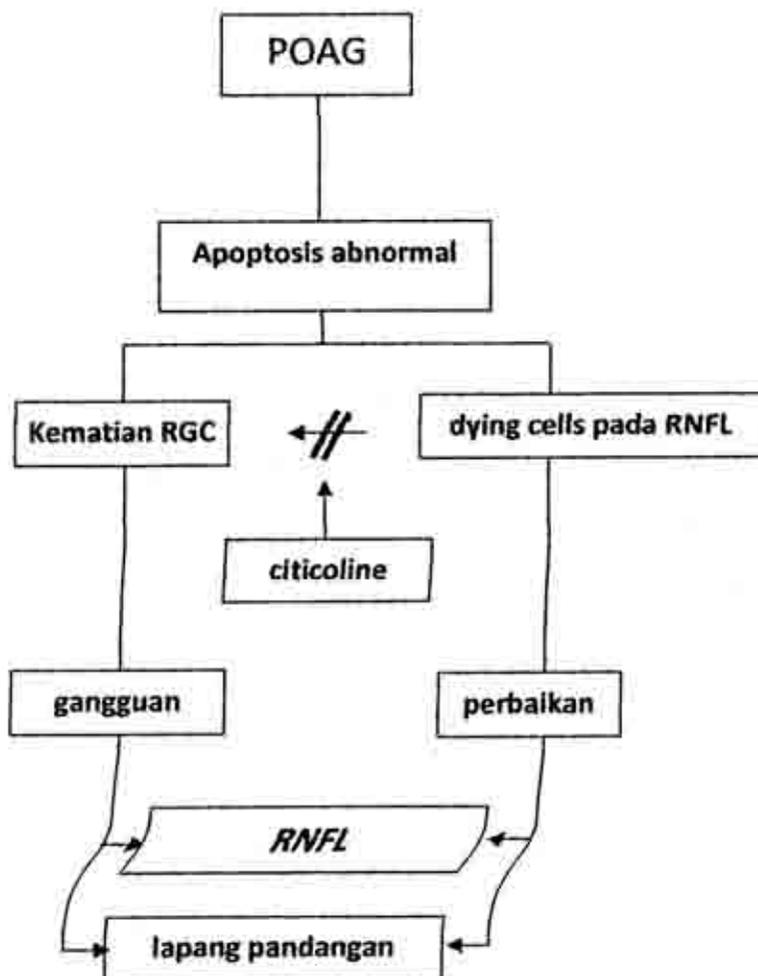
BAB III

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL

DAN HIPOTESA

Kerangka Konsep dan Penelitian

Konsep :



bandingkan dengan mata glukomatous pada stadium dini dari glaukoma. Rata-rata ketebalan RNFL dan ketebalan RNFL inferior adalah dua parameter yang sering ditampilkan untuk yang dibandingkan mata normal dengan glaukoma awal.³⁷

OCT juga memungkinkan untuk menganalisis serial ketebalan RNFL dengan dibandingkan empat kelompok scan dan memberikan penilaian tentang perubahan ketebalan RNFL tiap waktu. Sebuah studi yang dilakukan pada 66% mata yang tetap terkontrol TIO pada follow-up 4 tahun ditemukan bahwa, 22% mata menunjukkan progresifitas setelah pemeriksaan dengan OCT dan hanya 9% mata yang menunjukkan progresifitas dengan pemeriksaan lapang pandangan.³⁷

Tabel 1. Rerata Ketebalan RNFL/*Average Thickness* pada Penilaian Glaukoma dikutip dari 41,42

>80 μm	Normal
70-79 μm	Borderline glaucoma suspect
60-69 μm	Early thinning, glaucoma early
50-59 μm	Moderate thinning, glaucoma moderate
40-49 μm	Advanced thinning, glaucoma advanced
<40 μm	Advanced thinning, primary retinal disease

Validasi histologi ukuran ketebalan retina dengan OCT telah dilaporkan oleh Scuman dan kawan-kawan. Kemampuan evaluasi OCT untuk mendeteksi progresifitas kehilangan RNFL pada penelitian dengan menggunakan mata kera ditemukan bahwa OCT menunjukkan reduksi ketebalan RNFL pada mata dengan peningkatan TIO dibandingkan dengan mata normal. Korelasi antara ukuran OCT dan pemeriksaan histopatologi menunjukkan ketebalan

RNFL adalah 10 mikrometer. Gambaran struktur jaringan dengan OCT sesuai dengan sifat
RNFL. Ketebalan retina berkurang pada bola mata yang lebih panjang dan dengan peningkatan
ukuran ketebalan RNFL pada mata glaukoma karena proses degenerasi secara signifikan
dibandingkan dengan mata normal dan ketebalan RNFL ini berhubungan dengan
penglihatan.⁴³

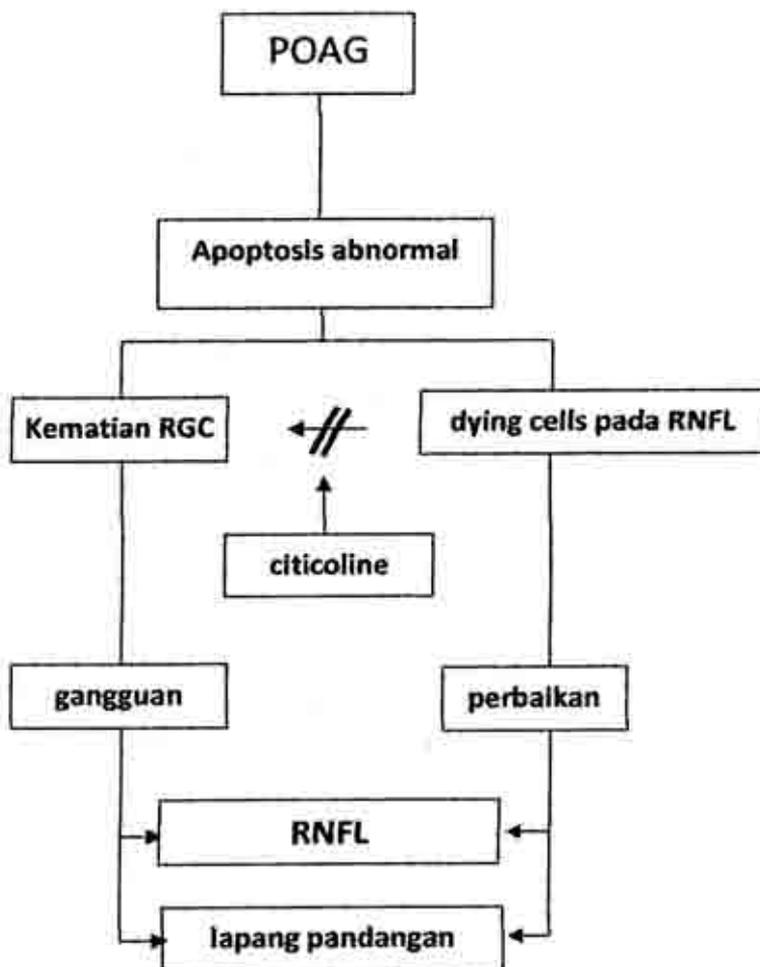
BAB III

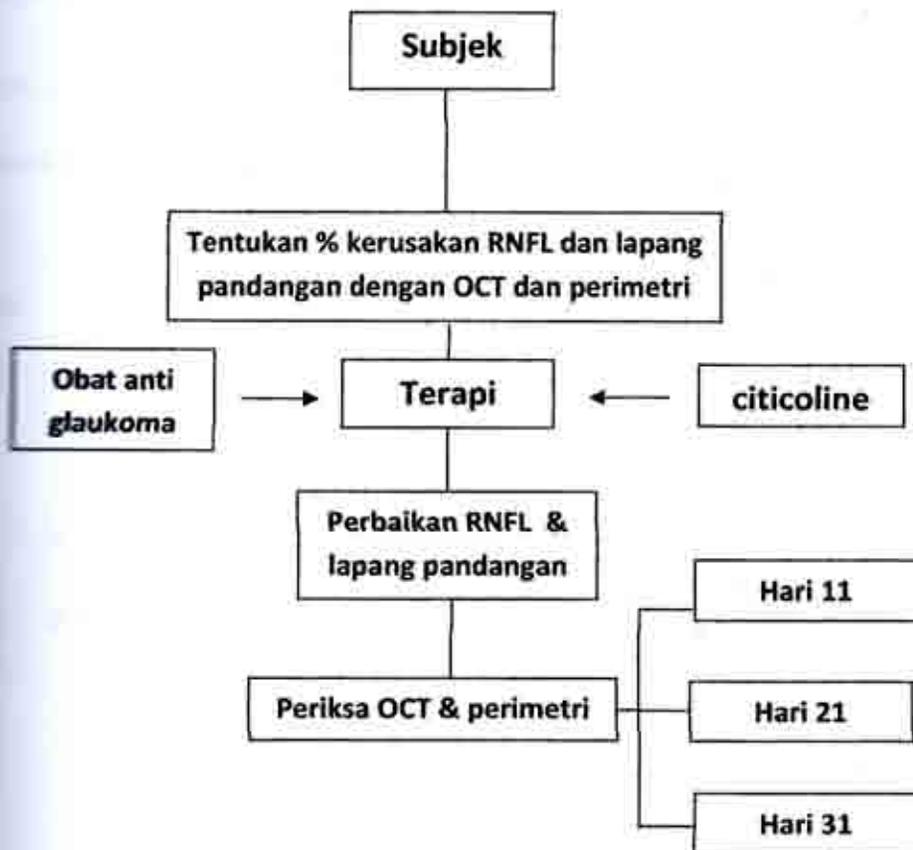
KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL

DAN HIPOTESA

Kerangka Konsep dan Penelitian

Kerangka Konsep :





1. Definisi Operasional

1. PDAG : glaukoma primer sudut terbuka yang ditandai dengan 2 atau lebih gejala peningkatan tekanan intra okuler, kerusakan nervus optikus dan kerusakan lapang pandangan dan pada pemeriksaan OCT ditemukan paling kurang satu kuadran RNFL mengalami defek.
2. PDAG terkontrol : bila tekanan intraokular < dari 21 mmhg pre/post trabekulektomi dengan atau tanpa pemberian obat anti glaukoma yang tidak bersifat neuroprotektif selama 2 minggu follow up terakhir.

4. **Mean Sensitivity** : nilai rata-rata sensitifitas yang terlihat pada gambaran perimetri yang menunjukkan nilai sensitifitas retina.
5. **Perbaikan RNFL** : kenaikan *average thickness* yaitu rerata ketebalan RNFL dari semua titik pada 360° melingkar papil sebelum dan setelah terapi citicoline.

Hasil

- : Tidak terdapat perbaikan RNFL dan lapang pandangan pada POAG setelah pemberian citicoline hari 10, 20 dan 30
- : Terdapat perbaikan RNFL dan lapang pandangan pada POAG setelah pemberian citicoline hari 10, 20 dan 30

BAB IV

METODA PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian berupa *experimental prospective study* dengan *consecutive sampling*.

Populasi dan Subjek Penelitian

4.1.1. Populasi

Populasi penelitian adalah semua pasien POAG yang memenuhi kriteria inklusi.

4.1.2. Subjek

Subjek diambil dengan metode *consecutive sampling* dari pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi. Penelitian diatas adalah penelitian dengan skala numerik antara dua kelompok berpasangan. Dikatakan berpasangan karena data diukur empat kali pada individu yang sama, rumus besar subjek yang dipilih adalah:

$$N_1 = N_2 \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times S_d^2}{(x_1 - x_2)^2}$$

N = Besar subjek

$Z\alpha$ = Kesalahan tipe I

$Z\beta$ = Kesalahan tipe II

x_1, x_2 = Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

S_d = Standar deviasi

$$N_1 = N_2 = \frac{(1,64 + 1,28)^2 \times 10^{-2}}{5^2} = 34,1056 = 35$$

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan di bangsal / poliklinik ilmu kesehatan mata RSUP Dr. M.

Djamil Padang selama 5 bulan pada periode waktu September 2010 s/d Januari 2011.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi meliputi :

Semua pasien POAG dan setuju diikutsertakan dalam penelitian serta menyanggupi untuk mematuhi aturan pemakaian obat oral dan jadwal kontrol yang ditentukan.

Kriteria Eksklusi :

- Kelainan media optik yaitu : opasitas kornea, katarak dan kekeruhan vitreus dengan $visus < 5/60$
- Miopia tinggi > 6 Dioptri
- $Visus BCVA < 5/60$
- Degenerasi retina dan makulopati
- Penyakit infeksi mata yang masih aktif
- Kelainan anatomi dan fungsi kelopak mata
- TIO tidak terkontrol dengan obat anti glaukoma topikal maupun sistemik

Alat dan Obat yang Digunakan

1. Slit Lamp & Oftalmoskop
2. Tonometer aplanasi
3. Citicoline 1000 mg

4. Automatic Perimetry

5. Stratus Optical Coherence Tomography (Stratus OCT)

Cara dan Prosedur Kerja

- Anamnesa

Pasien dilakukan anamnesa mengenai keluhan dan gejala kelainan matanya yang berhubungan dengan glaukoma serta riwayat pemakaian obat-obatan oral dan sistemik pada pasien dengan glaukoma terkontrol selama 2 minggu.

- Pemeriksaan slit lamp, funduskopi dan tonometri

Dilakukan pemeriksaan dengan slit lamp, funduskopi dan tonometri aplanasi untuk mengetahui kelainan pada mata dan untuk menyingkirkan kemungkinan kelainan lainnya pada mata pasien.

- Pemeriksaan penunjang

Pertama kali dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri sebelum dilakukan intervensi pemberian citicoline 1000 mg oral, pemeriksaan selanjutnya pada hari 11, 21 serta hari 31 setelah pemberian obat. Pemeriksaan OCT dilakukan tanpa menggunakan miatrikum

- Persetujuan

Penderita yang memenuhi kriteria selanjutnya diterangkan tujuan dari penelitian secara lisan dan tulisan serta diminta kesediaannya untuk menjadi subjek dalam penelitian.

- Pencatatan

Setelah mendapat persetujuan, maka data-data pasien dan hasil pemeriksaan dicatat dalam status khusus penelitian.

- Pemberian terapi dan follow up

- Pada hari pertama pasien dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri pertama, setelah itu diberikan obat citicoline oral 1000 mg selama 10 hari.

- Pada hari 11 pasien dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri kedua dan dilanjutkan dengan pemberian citicoline oral 1000 mg selama 10 hari berikutnya.
- Pada hari 21 pasien dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri ketiga dan dilanjutkan dengan pemberian citicoline oral 1000 mg selama 10 hari berikutnya..
- Pada hari 31 pasien dilakukan pemeriksaan OCT dan perimetri keempat.

Selama pemeriksaan dan terapi pada follow up pasien, pemeriksaan tonometri tetap dilakukan untuk mengetahui bahwa TIO pasien tetap dibawah 21 mmhg.

Pengolahan dan analisa Data

Data diolah dengan menggunakan sistem komputerisasi, kemudian dilakukan analisa statistik memakai *T.Test*.

Kriteria penilaian

Pemeriksaan OCT

1. Menurun : jika terjadi pengurangan ketebalan RNFL $\geq 5 \mu\text{m}$ dari pemeriksaan awal
2. Menetap : jika terjadi perubahan ketebalan RNFL $< 5 \mu\text{m}$ dari pemeriksaan awal
3. Membaik: jika terjadi penambahan ketebalan RNFL $\geq 5 \mu\text{m}$ dari pemeriksaan awal

Pemeriksaan perimetri

1. Menurun : jika terjadi pengurangan *mean sensitivity* $\geq 1\text{db}$ dari pemeriksaan awal
2. Menetap : jika terjadi perubahan *mean sensitivity* $< 1\text{db}$ dari pemeriksaan awal
3. Membaik: jika terjadi penambahan *mean sensitivity* $\geq 1\text{db}$ dari pemeriksaan awal

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI

Telah dilakukan penelitian terhadap pasien yang sebelumnya telah didiagnosa oleh dokter spesialis oftalmologi dengan diagnosis glaukoma sebagai glaukoma primer sudut terbuka (POAG) yang telah terkontrol dan tidak memerlukan tindakan bedah. Pasien diberikan obat tetes citicoline tablet 1000 mg selama 30 hari, didapatkan sebanyak 35 mata dari 21 mata pasien laki-laki dan 14 mata pasien perempuan sesuai dengan kriteria penelitian. Subjek adalah pasien yang datang berobat ke poliklinik mata RS. DR. M. Djamil Padang dari bulan September 2011 sampai Desember 2011. Selanjutnya pasien dilakukan pemeriksaan awal dengan perimetri dan OCT, kemudian pasien diberikan citicoline 1000 mg selama 30 hari dan tiap 10 hari dilakukan pemeriksaan ulang untuk mengontrol efek obat dengan pemeriksaan perimetri dan OCT sebanyak 3 kali.

Pasien dalam penelitian ini berumur 18-77 tahun. Selama 5 bulan pelaksanaan penelitian tidak ditemukan adanya pasien yang *drop out*. Semua pasien dapat melaksanakan kontrol dan penggunaan obat sesuai jadwal yang telah disepakati.

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah pasien yang diperiksa sebanyak 21 orang dengan 13 laki-laki dan 8 orang perempuan. Jumlah mata sebanyak 35 mata, yaitu 21 mata pasien laki-laki dan 14 mata pasien perempuan.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Jenis Kelamin

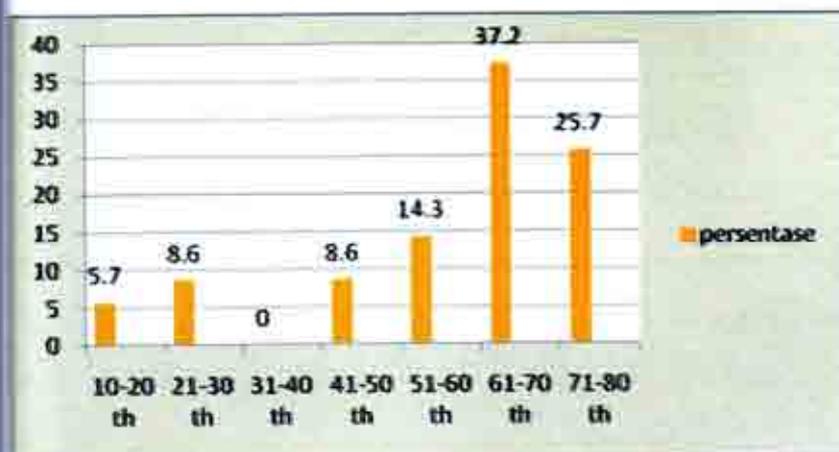
Jenis kelamin	Jumlah pasien (%)	Jumlah Mata (%)
Laki-laki	13 (61.9)	21 (60)
Perempuan	8 (38.1)	14 (40)
Jumlah	21 (100)	35 (100)

Pada tabel 2 menunjukkan distribusi frekuensi jenis kelamin yang dihitung dalam base, ternyata didapatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan nilai

3. Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Umur

Umur (tahun)	Jumlah mata	F (%)
10-20	2	5.7
21-30	3	8.6
31-40	0	0
41-50	3	8.6
51-60	5	14.3
61-70	13	37.2
71-80	9	25.7
Jumlah	35	100

Pada tabel 3 dan grafik 1 terlihat bahwa pasien terbanyak pada penelitian ini berumur 61-70 tahun sebanyak 37.2% diikuti umur 71-80 tahun sebanyak 25.7% dan 51-60 tahun sebanyak 14.3%. Delapan puluh persen pasien dari penelitian ini berumur lebih dari 50 tahun. Umur merupakan faktor resiko terjadinya POAG, terutama pada umur lebih dari 40 tahun. Faktor resiko umur di Australia diperkirakan 2,1-2,5% penduduk pada umur lebih dari 50 tahun sebagai penyebab timbulnya POAG, sedangkan di Amerika diperkirakan bahwa 2.25 juta penduduk berumur 40 tahun atau lebih menderita POAG.⁴⁴ Pada penelitian ini tergambar, dimana dari 85% pasien berumur diatas 40 tahun, dengan berbagai faktor resiko berperan sebagai penyebab disamping faktor umur.



Grafik 1. Distribusi Frekuensi Pasien POAG Berdasarkan Umur

Hubungan Pemberian Citicoline dengan Ketebalan RNFL pada Pemeriksaan OCT

Pemberian citicoline sebagai neuroproteksi diharapkan memperbaiki lapisan sel syaraf yang mengalami kerusakan (dying cell) sehingga bisa berfungsi kembali dengan lebih baik. Untuk pemeriksaan secara langsung kondisi sel syaraf sebelum dan setelah diberi citicoline dengan menggunakan OCT yang menggambarkan ketebalan sel syaraf yang sebenarnya.

4. Hasil Pemeriksaan OCT Awal Sebelum Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Ketebalan RNFL (μm)	Pemeriksaan awal (mata)	F(%)	Kriteria Glaukoma
>80	12	34.3	Normal
70-79	3	8.6	Borderline glaucoma suspect
60-69	6	17.1	Early thinning, glaucoma early
50-59	5	14.3	Moderate thinning, glaucoma moderate
40-49	6	17.1	Advanced thinning, glaucoma advanced
<40	3	8.6	Advanced thinning, primary retinal disease
Jumlah	35	100	

Dari tabel 4 didapatkan pada pemeriksaan awal OCT ditemukan bahwa ketebalan RNFL di atas 80 μm ditemukan paling banyak yaitu 34.3% dari seluruh mata pasien, sedangkan

ketebalan RNFL 60-69 μm dan 40-49 μm masing-masing 17.1%. Hal ini menggambarkan bahwa dari 65 % mata pasien sudah memperlihatkan penipisan RNFL akibat dari glaukoma yang nyata. Pada pemeriksaan awal ini, dari 12 mata yang ditemukan dengan ketebalan retina > 80 μm didapatkan 3 orang pasien (6 mata) telah mengalami defek atau kerusakan pada salah satu sektor atau sektor, sedangkan 6 orang pasien (6 mata) didapatkan mata yang lainnya sudah memenuhi kriteria glaukoma menurut rata-rata ketebalan RNFL. Dari suatu penelitian ditemukan bahwa 40% kasus RNFL sudah hilang sebelum adanya defek lapang pandangan, sedangkan yang lainnya menunjukkan 55% mata yang glaukoma sudah terjadi perubahan struktur pada retina dan RNFL tapi tidak ditemukan defek pada lapang pandangan sehingga identifikasi dini kerusakan nervus optikus penting untuk diagnosis awal glaukoma dan monitoring perkembangan penyakit.³⁷ Pemeriksaan RNFL dengan OCT sekarang membuktikan bahwa kerusakan nervus optikus secara signifikan pada banyak mata bisa mendahului hilangnya lapang pandangan. Perubahan disk dapat dideteksi lebih awal dari abnormalitas lapang pandangan pada mata dari sebagian pasien yang menunjukkan progresifitas dari diagnosis awal glaukoma.^{32,36}

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan OCT Berdasarkan Pengelompokan Ketebalan RNFL Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Ketebalan RNFL (μm)	Pemeriksaan awal		Pemeriksaan 10 hari I		Pemeriksaan 10 hari II		Pemeriksaan 10 hari III	
	mata	%	mata	%	mata	%	mata	%
>80	12	34.3	13	37.2	12	34.3	12	34.3
70-79	3	8.6	6	17.1	8	22.9	9	25.7
60-69	6	17.1	4	11.4	3	8.6	2	5.7
50-59	5	14.3	5	14.3	4	11.4	5	14.3
40-49	6	17.1	5	14.3	7	20	6	17.1
<40	3	8.6	2	5.7	1	2.9	1	2.9
Jumlah	35	100	35	100	35	100	35	100

Dari tabel 5 setelah dilakukan beberapa pemeriksaan serial ditemukan bahwa, terdapat an yang signifikan ketebalan retina dari jumlah pasien kriteria *early glaucoma* pada ksaan awal menjadi *borderline glaucoma* pada pemeriksaan 10 hari III, pada pemeriksaan pasien dengan *early glaucoma* sebanyak 17.1% menjadi 5.7% pada pemeriksaan 10 hari III, an *borderline glaucoma* sebanyak 8.6% menjadi 25.7% pada pemeriksaan 10 hari III. mata dari pasien ini berasal dari *early glucoma* yang meningkat menjadi *borderline ma*, hal ini memberikan gambaran bahwa pada glaukoma tahap awal kemungkinan untuk ya perbaikan RNFL lebih tinggi dibandingkan dengan glaukoma pada tahap lanjut. Hal at terjadi kemungkinan karena pada glaukoma tahap lanjut sudah terjadi kematian sel banyak sehingga sel tidak bisa diperbaiki, sedangkan pada glaukoma tahap awal terjadi an sel (dying cell) tapi belum menimbulkan kematian sel, sehingga sel masih bisa ai. Dari tabel terlihat bahwa pada pasien dengan glaukoma tahap lanjut mulai dari ate hingga *advanced thinning glaucoma* hampir tidak terdapat perbaikan yang signifikan anlah pasien setelah pemberian obat citicholine 30 hari.

6. Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan OCT Awal pada Pasien POAG

kriteria	Pemeriksaan OCT					
	10 hari I		10 hari II		10 hari III	
menurun	0	0%	0	0%	1	2.9%
menetap	26	74.3%	20	57.1%	18	51.4%
membalik	9	25.7%	15	42.9%	16	45.7%
Jumlah	35	100%	35	100%	35	100%

Dari tabel 6 diatas terlihat bahwa terjadi perbaikan jumlah pasien dengan pemeriksaan setelah 30 hari pemberian obat citicoline dimana terjadi peningkatan jumlah pasien yang baik ketebalan RNFLnya yang sebelumnya 25.7% pada 10 hari I menjadi 42.9% pada 10

hari II dan 45.7% pada 10 hari III, dan juga terjadi penurunan persentase jumlah pasien yang menetap dari 74.3% menjadi 51.4%. Hasil ini membuktikan bahwa semakin lama pemberian obat mengindikasikan terjadinya perbaikan sel syaraf pada retina yang tercermin dengan meningkatnya ketebalan retina pada pemeriksaan dengan OCT, hal ini juga tergambar pada grafik 2. Hasil ini sesuai dengan asumsi dari penelitian ini adalah bahwa dengan terjadinya perbaikan RNFL maka juga dapat meningkatkan fungsi retina untuk menghantarkan neuron sepanjang jalur visual yang secara objektif dapat diperiksa dengan berbagai alat. Hal sama juga didapatkan oleh Parisi dan kawan-kawan (2005) pada pasien glaukoma yang diberikan citicoline selama 2 bulan yang diikuti periode *washout* selama 4 bulan yang menemukan bahwa, terjadinya perbaikan fungsi retina yang secara objektif diperiksa dengan *pattern eletroretinogram* (PERG) dan meningkatnya hantaran neuron sepanjang jalur visual yang secara objektif diperiksa dengan *visual evoked potential* (VEP).¹¹ Sumantri juga menemukan hal sama dengan penelitian selama 2 bulan terhadap pasien glaukoma dengan meningkatnya VEP, *contras sensitivity* dan berkurangnya *mean defect* dari perimetri.²⁰ Pada penelitian ini juga ditemukan 1 mata pasien yang mengalami penurunan ketebalan yaitu pada pasien dengan kerusakan RNFL yang termasuk kriteria normal, namun hal ini terjadi karena pasien setelah pemeriksaan awal dilakukan operasi trabekulektomi, sehingga pasien merasa kurang nyaman waktu pemeriksaan selanjutnya, hal ini berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan OCT, sedangkan hasil pemeriksaan perimetri ditemukan sedikit peningkatan *mean sensitivity*, namun masih dalam kriteria penilaian menetap, hal ini timbul akibat bias yang timbul pada setiap pemeriksaan karena pengaruh tingkat konsentrasi dan perhatian pasien saat itu.



Grafik 2. Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan OCT Awal pada Pasien POAG

Dari grafik 2 terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah pasien dengan kriteria membaik, dan penurunan jumlah pasien dengan kriteria menetap yang mengindikasikan terjadi perbaikan pada ketebalan RNFL dari pasien glaukoma.

Tabel 7. Hasil Nilai Rata-Rata (mean) Pemeriksaan OCT Sebelum dan Setelah Terapi Citicoline pada Pasien POAG

	OCT awal	OCT 10 hari I	OCT 10 hari II	OCT 10 hari III	Nilai P
Mean	69.5957	73.1546	74.4771	75.8989	0.00
Std. Deviation	23.77630	24.18502	26.14820	26.19736	
N	35	35	35	35	

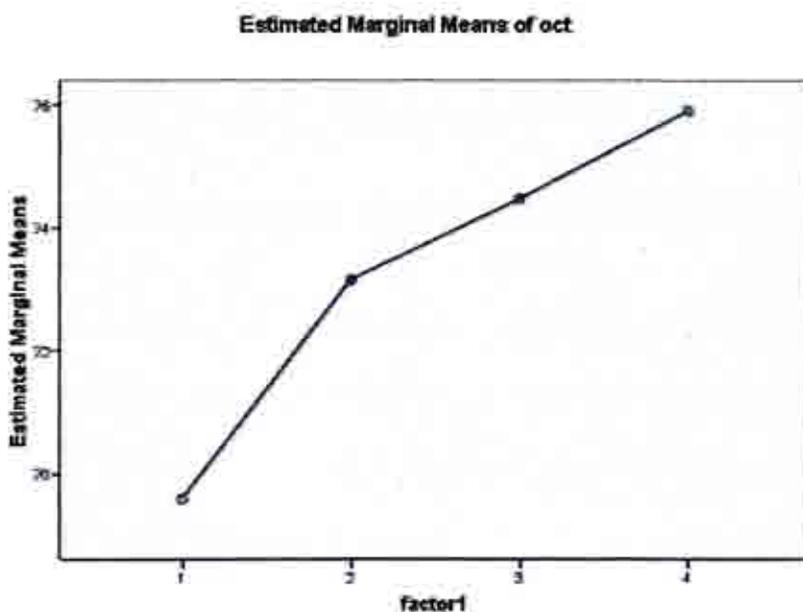
Dari tabel 7 hasil penelitian ini menunjukkan ada perbedaan ketebalan atau terjadi peningkatan ketebalan RNFL setelah mendapatkan citicoline dibandingkan dengan sebelum mendapat citicoline dengan nilai $p= 0.00$, yang artinya terjadi perbedaan yang bermakna secara statistik dari pemeriksaan awal dengan pemeriksaan 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III berikutnya. Jika dihubungkan dengan kriteria penilaian penelitian, maka peningkatan ketebalan

RNFL dengan pemeriksaan OCT dikatakan membaik dibandingkan dengan pemeriksaan awal terdapat setelah pemeriksaan 10 hari III. Hal ini menyimpulkan bahwa lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap perbaikan ketebalan RNFL. Parisi dan kawan-kawan(2005) menemukan bahwa pemberian obat yang lebih lama dan diulang secara periodik setelah pemberian pertama memberikan perbaikan yang lebih baik dibandingkan sebelumnya pada pemeriksaan dengan VEP dan PERG pada pasien glaukoma, karena selama ini diketahui bahwa gambaran yang abnormal dari VEP pada pasien glaukoma adalah akibat dari kerusakan hantaran neuron disepanjang jalur visual retina yang berhubungan dengan disfungsi lapisan retina (RNFL dan RGC).³

Tabel 8. Perbandingan Pengukuran OCT Awal dan Pemeriksaan Setiap 10 hari Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Pengukuran	Sig.
OCT 10 hari I vs. OCT awal	0.000
OCT 10 hari II vs. OCT awal	0.001
OCT 10 hari III vs. OCT awal	0.000

Dari tabel 8 didapatkan hasil yang bermakna jika dibandingkan hasil setiap pemeriksaan dengan pemeriksaan awal. Secara statistik didapatkan hasil yang bermakna pada pemeriksaan 10 hari I dengan $P = 0.000$, pemeriksaan 10 hari II dengan $P = 0.001$ dan pemeriksaan 10 hari III dengan $P = 0.000$.



Gambar 7. Gambaran Tren Perbedaan Nilai Ketebalan RNFL Pemeriksaan OCT pada Pengukuran Awal, 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Tabel 9. Perubahan *Partial Eta Squared* Pemeriksaan OCT Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Pengukuran	Sig.	Partial Eta Squared
OCT 10 hari I vs. OCT awal	0.000	0.403
OCT 10 hari II vs. OCT awal	0.001	0.266
OCT 10 hari III vs. OCT awal	0.000	0.320

Pada tabel 9 dan grafik 7 terlihat bahwa peningkatan terbesar didapatkan pada 10 hari pertama dibandingkan 10 hari selanjutnya. Besarnya perubahan juga dapat dilihat dari nilai perubahan *partial eta square* lebih besar dibandingkan yang lain. Pada penelitian ini didapatkan 9 mata pasien mengalami peningkatan dengan kriteria membaik pada 10 hari I pemberian obat,

sebagian besar adalah pasien dengan *early glaucoma* hingga ketebalan RNFL yang normal, karena pada pasien ini kemungkinan tidak terlalu banyak kematian sel, sehingga sel-sel yang mengalami kerusakan dapat diperbaiki dengan pemberian neuroprotektif.

5.3. Hubungan Pemberian Citicoline dengan Lapang Pandangan pada Pemeriksaan Perimetri

Perimetri dapat memberikan interpretasi dari sensitifitas retina terhadap objek yang dilihat. Pemberian citicoline sebagai neuroproteksi dapat memperbaiki lapisan sel syaraf retina yang mengalami kerusakan (*dying cell*), sehingga bisa berfungsi kembali dengan baik. Fungsi sel syaraf dapat dilihat dengan pemeriksaan perimetri untuk menilai efek pemberian obat yang diberikan.

Tabel 10. Hasil Pemeriksaan Perimetri Berdasarkan Pengelompokan *Mean Sensitivity* Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Mean sensitivity (db)	Pemeriksaan awal		Pemeriksaan 10 hari I		Pemeriksaan 10 hari II		Pemeriksaan 10 hari III	
	mata	%	mata	%	mata	%	mata	%
10-15	10	28.6	9	25.7	9	25.7	8	22.9
16-20	1	2.9	2	5.7	2	5.7	2	5.7
21-25	1	2.9	1	2.9	1	2.9	1	2.9
26-30	6	17.1	4	11.4	5	14.3	4	11.4
31-35	17	48.6	19	54.3	18	52.4	20	57.1
Jumlah	35	100	35	100	35	100	35	100

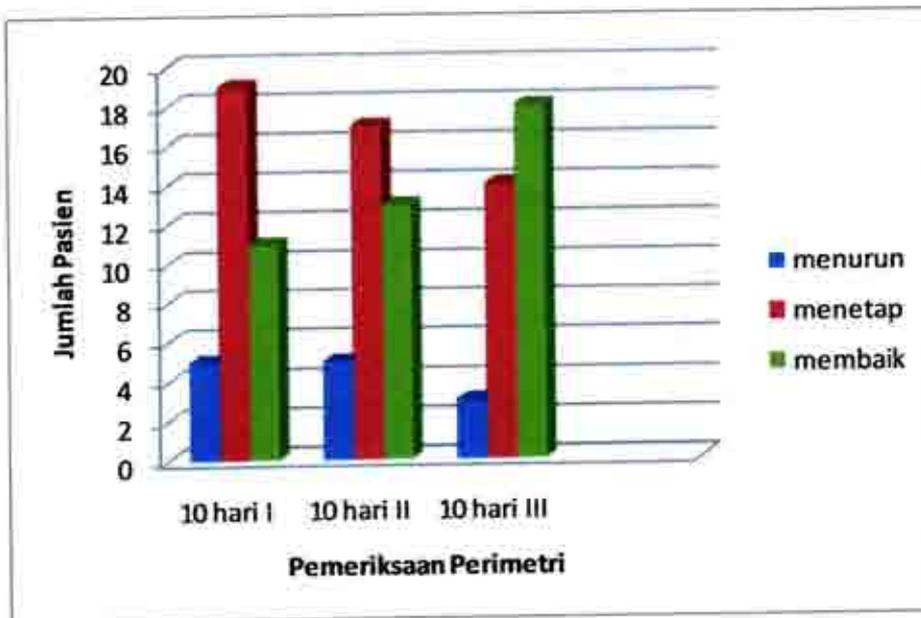
Pada tabel 10 diatas terjadi peningkatan *mean sensitivity* sedikit lebih tinggi dari 48.6% menjadi 57.1% pada kelompok *mean sensitivity* 31-35 db, dan berkurangnya jumlah pasien pada kelompok *mean sensitivity* 26-30 dari 17.1% menjadi 11.4%, hal ini mengindikasikan bahwa terjadinya perbaikan sensitifitas retina pada kondisi dimana belum terlalu banyak skotoma yang

terjadi pada perimetri atau *mean sensitivity* yang masih tinggi, artinya pada kondisi dimana belum terjadi kerusakan lapang pandangan yang berat dapat terjadi perbaikan dari perimetrinya. Pada *mean sensitivity* yang rendah hampir tidak terdapat perbaikan sensitifitas karena kemungkinan sel syaraf yang mengalami kematian sangat banyak sehingga tidak terlalu banyak perbaikan. Dari pemeriksaan perimetri pasien secara serial pada penelitian ini juga tampak perbaikan skotoma dibandingkan pemeriksaan awal. Penelitian oleh Pecori G (1989) juga menemukan hal sama, dimana setelah pemberian citicoline ditemukan berkurangnya daerah skotoma dan meningkatnya *mean sensitivity* pasien setelah mendapatkan terapi citicoline.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Virno dan kawan-kawan (2000) pada pasien glaukoma yang diberi dengan citicoline secara periodik tiap 6 bulan selama 15 hari intra muskular dalam 10 tahun penelitian menemukan bahwa terjadi perbaikan yang signifikan sensitifitas retina yang diukur dengan perimetri pada tahun pertama dan meningkat secara stabil pada tahun berikutnya, sedangkan pasien glaukoma kontrol yang tidak diberikan citicholine memperlihatkan progresifitas penurunan sensitifitas retina setiap tahunnya.⁴⁴ Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian oleh Sumantri I (2009) yang juga menemukan bahwa pemberian citicoline secara statistik bermakna terhadap perbaikan *mean defect* pada pemeriksaan dengan perimetri.²⁰

Tabel II. Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan Perimetri Awal pada Pasien POAG

kriteria	Pemeriksaan perimetri					
	10 hari I		10 hari II		10 hari III	
menurun	5	14.3%	5	14.3%	3	8.6%
menetap	19	54.3%	17	48.5%	14	40.0%
membahk	11	32.4%	13	37.2%	18	51.4
Jumlah	35	100%	35	100%	35	100%

Pada tabel 11 diatas didapatkan bahwa terjadi perbaikan hasil pemeriksaan lapang pandangan dengan perimetri setelah 30 hari pemberian obat dimana dengan membaiknya lapang pandangan setelah makan obat pada 10 hari I sebanyak 32.4% menjadi 37.2% pada 10 hari II dan 51.4% pada 10 hari III. Namun hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Giraldi dan kawan-kawan (1989) menemukan bahwa dengan pemberian citicoline 1000 mg selama 10 hari didapatkan perbaikan lapang pandangan pada 75% pasien setelah pemeriksaan perimetri yang ditandai dengan berkurangnya daerah skotoma.⁹ Pada penelitian ini persentase hasil yang didapatkan tidak sama dengan yang didapatkan oleh Giraldi dan kawan-kawan dimana hanya didapatkan perbaikan lapang pandangan pada 32.4% pasien pada 10 hari I, kemungkinan hal ini akibat adanya faktor lain yang berpengaruh terhadap perbaikan lapang pandangan pada glaukoma selain tekanan intra okuler yang tidak bisa kita singkirkan, misalnya berat dan luasnya kerusakan lapang pandangan serta tingkat kerusakan pada RNFL, disamping itu tingkat konsentrasi dan perhatian pasien diperkirakan juga berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan lapang pandangan. Pada penelitian lainnya juga mengatakan bahwa ada peneliti yang sengaja tidak memasukkan pemeriksaan lapang pandangan sebagai parameter penilaian keberhasilan pemberian obat citicoline dengan pertimbangan bahwa pemeriksaan ini dipengaruhi oleh tingkat konsentrasi dan perhatian dari pasien.¹¹ Pada pemeriksaan 10 hari III didapatkan lebih dari setengah pasien mengalami perbaikan lapang pandangan yaitu 51.4% dari seluruh pasien dibandingkan dengan pemeriksaan awal, ini menggambarkan bahwa lamanya pemberian obat citicoline sangat berpengaruh terhadap perbaikan lapang pandangan. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Rejdak dan kawan-kawan (2003) yang mendapatkan bahwa pemberian citicoline 1000 mg oral mulai memperbaiki fungsi visual setelah pemberian selama 28 hari.¹⁰



Grafik 3. Pengaruh Lama Pemberian Citicoline Dibandingkan Pemeriksaan Perimetri Awal pada Pasien POAG

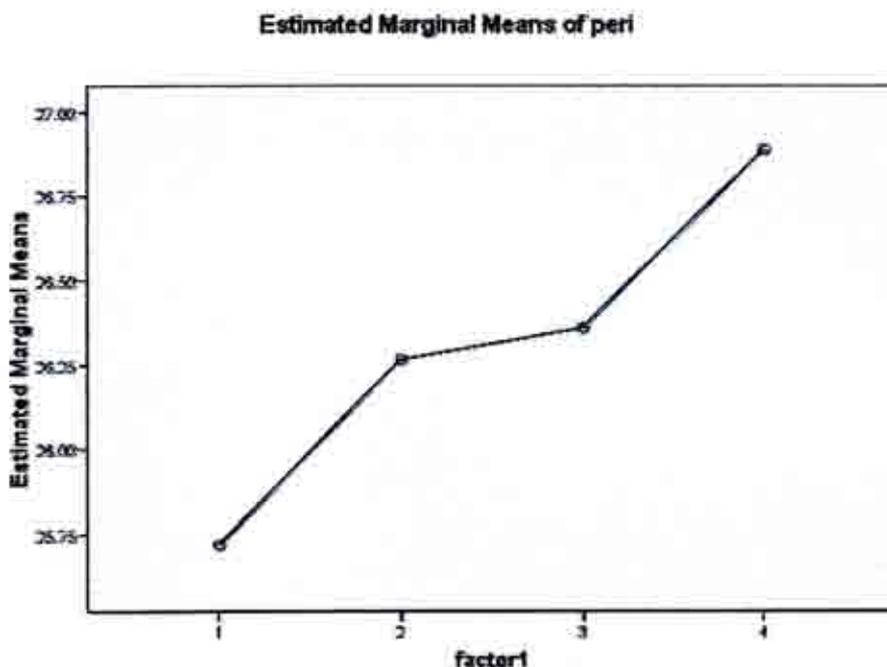
Pada grafik 3 diatas terlihat bahwa terjadinya peningkatan grafik jumlah pasien dengan *mean sensitivity* meningkat dengan pemeriksaan perimetri, sedangkan tampak penurunan jumlah pasien pada kriteria menetap pada grafik dari sebelumnya tinggi menjadi berkurang tiap 10 hari pemeriksaan.

Tabel 12. Nilai Rata-Rata *Mean Sensitivity* Perimetri Sebelum dan Setelah Terapi Citicoline pada Pasien POAG

	Perimetri awal (db)	Perimetri 10 hari I(db)	Perimetri 10 hari II(db)	Perimetri 10 hari III(db)	Nilai P
Mean	25.7200	26.2657	26.3600	26.8886	0.001
Std. Deviation	9.32315	9.07304	9.21614	9.16492	
N	35	35	35	35	

Dari tabel 12 hasil penelitian ini juga menunjukkan ada perbedaan *mean sensitivity* atau terjadi peningkatan *mean sensitivity* lapang pandangan setelah mendapatkan citicoline dibandingkan dengan sebelum mendapat citicoline dengan nilai p. 0.01, yang artinya terjadi

perbedaan yang bermakna secara statistik dari pemeriksaan awal dengan pemeriksaan 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III. Jika dihubungkan dengan kriteria penilaian penelitian maka peningkatan dikatakan membaik dibandingkan dengan periksaan awal terdapat setelah 10 hari pemeriksaan III. Hal ini menyimpulkan bahwa lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap perbaikan ketebalan retina.



Gambar 8. Gambaran Tren Perbedaan Nilai Pemeriksaan Perimetri pada Pengukuran awal, 10 hari I, 10 hari II dan 10 hari III Sebelum dan Setelah Pemberian Citicoline pada Pasien POAG

Gambar 8 menunjukkan tren perbedaan nilai pemeriksaan perimetri antara pemeriksaan awal dengan pemeriksaan 10 hari I, III dan III, terlihat bahwa nilai perimetri lebih meningkat pada pemeriksaan 10 hari III setelah pemberian citicoline. Virno(2000) dari hasil penelitian menyimpulkan bahwa pemberian berulang citicoline intramuskular setiap 6 bulan secara periodik dapat mencegah progresifitas defek perimetri pada pasien glaukoma.⁴⁴

Dalam penelitian ini juga terdapat beberapa kelemahan diantaranya adalah bahwa subjek penelitian tidak terdistribusi secara normal, dimana beberapa pasien penelitian merupakan pasien dengan kriteria *advance glaucoma* (7 mata pasien), sedangkan pasien yang lainnya tersebar antara *moderate glaucoma* hingga *borderline glaucoma* sesuai kriteria glaukoma menurut *average thickness RNFL* (sesuai tabel 4), disamping itu jauhnya perbedaan umur dan lamanya menderita glaukoma juga tidak merata sehingga mempengaruhi hasil penelitian.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Lama pemberian citicoline sangat berpengaruh dengan meningkatnya ketebalan RNFL pada pasien POAG dengan pemeriksaan OCT dan bermakna secara statistik dengan $p= 0.000$.
2. Lama pemberian citicoline sangat berpengaruh dengan peningkatan *mean sensitivity* lapang pandangan pada pasien POAG dengan pemeriksaan perimetri dan bermakna secara statistik dengan $p=0.001$.
3. Perbaikan ketebalan RNFL dengan pemeriksaan OCT lebih banyak terjadi pada pemberian citicoline selama 10 hari III (45.7%) dibandingkan dengan pemberian 10 hari I (25.7%) dan 10 hari II (42.9%).
4. Perbaikan *mean sensitivity* lapang pandangan dengan pemeriksaan perimetri lebih banyak terjadi pada pemberian citicoline selama 10 hari III (51.4%), dibandingkan dengan pemberian 10 hari I (32.4%) dan 10 hari II (37.2%).

SARAN

1. Citicoline dapat dijadikan sebagai neuroproteksi pada pasien glaukoma sebagai terapi tambahan selain terapi konvensional yang sudah ada.
2. Pemeriksaan OCT dapat dijadikan sebagai penilaian secara *invivo* perbaikan RNFL setelah terapi dengan berbagai obat lainnya yang bersifat neuroproteksi.
3. Untuk mengetahui berapa lama bertahannya efek terapi citicoline terhadap RNFL, maka mungkin diperlukan penelitian dengan berbagai kriteria penilaian dan pemberian obat yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Academy of Ophthalmology. Introduction to Glaucoma : Terminology, Epidemiology, and Heredity. In : Glaucoma Section 10. 2008-2009; p :3-15.
2. Parisi V et al. Cytidine-5'-Diphosphocholine (Citicoline) Improve Retinal and Cortical Responses in Patients with Glaucoma in Ophthalmology. Vol. 106. Number 6. June 1999; p. 1126-1133.
3. Parisi V. Electrophysiological Assesment of Glaucomatous Visual Disfunction During Treatment with Cytidine-5'-Diphosphocholine (Citicoline): a Study of 8 Years of Follow-up in Documenta Ophthalmologica. 2005; 110: p.91-102.
4. Adibhatla RM, Hatcher JF, Demsey RJ. Citicoline:Neuroprotective Mechanisms in Cerebral Ischemia in Journal of Neurochemistry. 2002; 80: p.12-23.
5. Shields MB. An Overview of Glaucoma. In : Text Book of Glaucoma. 4th Ed. William & Wilkins. 1998; p :1-2.
6. Weinreb RN. Glaucoma: Pathological and Clinical Feature in Neuroprotection for Glaucoma A Pocket Guide. Allergan. New York. 2007; p. 1-9.
7. Weinreb RN. Glaucoma Neuroprotection in The journal for the World Glaucoma Association. Desember. 2007.
8. Krupin T. Neuroprotection and Glaucoma in MedscapeCME Ophthalmology. 01/29/2010. diakses dari <http://cme.medscape.com/viewarticle> 2008.
9. Giraldi JP. et al. Therapeutic Value of Citicoline in the Treatment of Glaucoma (Computerized and Automated Perimetric investigation) in International Ophthalmology. 1989; 13: p.109;112.
10. Rejdak R. et al. Oral Citicoline Treatment Improve Visual Pathway Function in Glaucoma in Med Sci Monit. 2003; 9(3): p. 124-128.
11. Parisi V. et al. Evidence of the Neuroprotective Role of Citicoline in Glaucoma Patient in Progress in Brain Research. Chapter 37. Vol 73. 2008; p. 541-554.
12. Rejdak R. et al. Neuroprotection in Glaucoma in research Group Neuroprotection dept. Pathology of Vision and Neuroophthalmology University Eye Hospital Tuebingen. diakses dari : www.uak.medizin.uni-tuebingen.de 2008.
13. Grieb P, Rejdak R. Pharmacodinamics of Citicoline Relevant to the Treatment of Glaucoma in Journal of Neuroscience research. 2002; 67: p.143-148.
14. Cheung W et al. Neuroprotection in Glaucoma in Optom Vis Sci. June. 2008; p.406-416
15. Hartwick AT. Beyond Intraocular Pressure: Neuroprotective Strategies for Future Glaucoma Therapy in Optometry and Vision Science. Vol. 78.No 2. 2001; p 85-94.
16. Dipolo A. Mechanism of Neural Injury in Glaucoma in Neuroprotection for Glaucoma A Pocket Guide. Allergan. New York. 2007; p. 18-30.
17. Crowston J. Biology of Neuronal Death in The journal for the World Glaucoma Association. Desember. 2007.
18. Kaushick S, Pandav SS, Ram J. Neuroprotection in glaucoma. Journal of Postgraduate Medicine. Volume 49. 2003; p.90-95
19. Wein F. Glaucoma Differ from Other Optic Neuropathies in Neuroprotection for Glaucoma A Pocket Guide. Allergan. New York. 2007; p. 10-17.
20. Sumantri I. Clinical Evidence of the Neuroprotection Effect of RG-Choline in Glaucoma Treatment an Indonesian Study in the New Frontier in Glaucoma Study. Jakarta. October 2009.

21. Dipolo A, Levin LA. Strategies for Prevention of Neural Injury in Glaucoma in Neuroprotection for Glaucoma A Pocket Guide. Allergan. New York. 2007. P. 31-41.
22. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline Mechanisms and Clinical Efficacy in Cerebral Ischemia in Journal of Neuroscience research. 2002; 70: p.133-139.
23. Gregorio FD. et al. Optic Disk Haemorrhages: a Clinical Model for Testing Neuroprotective Agents, effects of Intramuscular Citidine-5' Diphosphocholine in The 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics. Rome,Italy Desember 3-6 2009.
24. Oktariana VD. Neuroprotection Current Advances in Glaucoma Management. Departemen Ilmu Kesehatan Mata. FKUI-RSCM. Jakarta. 2009
25. American Academy of Ophthalmology. Clinical Evaluation : The Visual Field. In : Glaucoma Section 10. 2008-2009; p. 61-83.
26. Sumantri I. Lapang Pandangan dengan Perimetri Humphrey dalam makalah Didactic Course. Seminar Nasional Glaukoma ke 3 Dalam Rangka World Glaukoma Day 2010. Yogyakarta, Maret 2010.
27. Hartono. Lapang Pandangan dalam Perimetri Kinetik pada Glaukoma. Pustaka Cendikia Press. Yogyakarta. Februari 2010; Hal. 7-24
28. Tasman W. Visual Field In Glaukoma. In Duane's Clinical Ophthalmology Volume 3. Lippicott. Philadelphia.1997; p. 1-41
29. Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS. Clinical Evaluation. In Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. Singapore. 2008; p. 33-83
30. Allingham RR, Damji K, et all. Assesment of Visual Field. In Shields' Glaucoma Fifth Edition. Lippincott. Philadelphia.2005; p. 116-135.
31. Wilson FM. Visual Field Examination. In Practical Ophthalmology A Manual for Begining Residents. American Academy of Ophthalmology. San Francisco. 1996; p. 143-171
32. Skuta GL, Cantor BL, Weiss JS. Basic and Clinical Science Course, Glaucoma. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology. Section 10:2008-2009; p.51-61
33. Zangwill ML, Bowd C. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis in the Diagnosis of Glaucoma. In Current Opinion Ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2006; p.120-129
34. Lam SD, Tano Y. Structural Diagnosis. In A-Z Ophthalmology Glaucoma Diagnostocs. Bon Visison Limited. China. 2008; p.2-32
35. Marrison CJ, Pallack PI. Anatomy Physiolog of the Optic Nerve. In Glaucoma Science and Practice. Thieme. New York. 2003; p.80-149
36. Shield MB. Optic Nerve Head and Peripapillary Retina. In Texbook of Glaucoma Fourth Edition. William Wilkins. Baltimore. 1998; p.83-94
37. Garg A, Melamed S. Clinical Utility of OCT in Glaucoma in Mastering the Techniques of Glaucoma Diagnosis & Management. Jaypee Brothers Medical Publishers LTD. New Delhi. 2006; p.116-128
38. Sharma P, Sample AP. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. In Survey of Ophthalmology Volume 53. Elsevier. USA 2008; p.517-532.
39. Puliofito AC, Hee RM. Principle of Operation and Interpretation. In Optical Coherence Tomograpy of Ocular Diseases.Italy. 2009; p.2-36.

40. Costa AR, Skaf M. Retinal Assessment Using Optical Coherence Tomography. In Progress and Eye Research. Elsevier. USA. 2006; p.325-349
41. Ekantini R. Optical Coherence Tomography pada Glaukoma dalam Makalah Didactic Course. Seminar Nasional Glaukoma ke 3 Dalam Rangka World Glaucoma Day 2010. Yogyakarta, Maret 2010.
42. Novita EH, Moestidjab. Optical Coherence Tomography (OCT) Posterior Segment dalam Jurnal Oftalmologi Indonesia. Vol. 6. No.3. Desember 2008;Hal. 169-177.
43. Jaffe JG, Caprioli J. Optical Coherence Tomography to Detect and Manage Retinal Disease and Glaucoma. In OCT for Retina and Glaucoma. Elsevier. USA. 2004; p.156-169
44. Virno M et al. The Protective Effect of Citicoline on the Progression of the Perimetric Defect in Glaucomatous Patients (Perimetric Study with a 10-year follow-up) in Acta Ophthalmologica Scandinavica. Institute of Ophthalmology, Al Sapienza University. Rome. 2000.

DATA DASAR HASIL PENELITIAN

NO	NAMA	Umur (th)	Jenis kelamin	MATA	OCT				PERIMETRI			
					awal	10 hari I	10 hari II	10 hari III	awal	10 hari I	10 hari II	10 hari III
1	Bakri Kasna	59	L	OD	77.27	83.92	77.76	78.99	27.6	31.2	29.6	29.8
2	Suarti	61	P	OD	66.89	73.34	71.60	70.39	30.7	31.8	31.0	32.5
3	Isnaniarti	63	P	OD	102.67	104.15	104.19	103.78	30.9	31.5	32.1	33.2
4	Bul Malano	73	L	OD	75.33	74.17	72.74	74.50	31.6	30.1	29.6	30.1
5	Hasni	64	p	OD	102.06	103.38	103.33	103.24	31.8	31.9	33.1	33.8
6	Muslim	76	L	OD	44.12	52.08	53.90	55.97	13.3	14.4	15.1	17.1
7	Rafles	75	L	OD	71.11	74.17	73.14	78.25	31.0	30.1	29.6	32.7
8	Nurema	76	P	OD	65.75	76.11	77.61	79.85	30.5	28.8	29.0	29.9
9	Radius	70	L	OD	68.39	71.80	75.61	79.27	32.2	32.0	32.3	32.9
10	Zamzam	53	L	OD	50.31	51.89	49.10	49.05	11.0	10.9	11.2	11.0
11	Karonat	62	L	OD	26.72	28.12	28.47	28.30	10.4	11.8	10.7	10.6
12	Slamet Riadi	64	L	OD	68.03	70.53	76.03	70.35	33.1	33.8	33.7	34.1
13	Rawinas	66	P	OD	51.81	51.21	52.87	52.44	24.5	22.7	21.6	21.9
14	Sawinar	42	P	OD	93.05	94.19	97.94	101.26	32.6	35.0	34.0	34.9
15	Yogi	18	L	OD	111.41	107.93	106.08	104.26	35.9	36.2	36.9	36.1
16	Afrizal Efendi	24	L	OD	46.71	47.93	42.38	48.89	12.4	19.9	18.5	19.5
17	Martanius	57	L	OD	85.97	87.99	90.10	90.44	33.6	33.2	34.5	33.6
18	Suarti	61	p	OS	90.55	97.41	106.70	104.63	32.8	33.8	33.0	34.2
19	Isnaniarti	63	p	OS	99.72	100.03	99.24	98.95	33.4	32.4	33.6	33.8
20	Bul Malano	73	L	OS	110.92	122.58	130.42	133.66	32.7	32.4	32.2	32.2
21	Hasni	64	p	OS	97.84	98.97	98.81	98.88	32.9	32.4	33.6	33.8
22	Muslim	76	L	OS	90.24	91.47	93.32	91.07	32.5	34.1	34.1	34.3
23	Rafles	75	L	OS	99.52	113.25	132.68	139.82	32.6	32.4	32.2	32.6
24	Nurema	76	P	OS	44.16	61.97	70.84	70.42	30.3	26.7	29.5	28.6
25	Slamet Riadi	64	L	OS	58.56	61.79	63.75	63.71	33.4	33.6	34.7	34.7
26	Ade Fredil	27	L	OS	45.52	48.95	46.92	46.75	11.2	13.0	11.5	15.1
27	Karonat	62	L	OS	39.95	40.06	42.01	46.55	10.8	10.9	11.4	11.3
28	Saidi Batuah	77	L	OS	62.06	66.63	62.75	67.37	28.1	34.2	34.2	34.3
29	Suryani	50	P	OS	61.07	64.32	70.14	74.65	33.6	33.5	35.7	35.0
30	Yasna	52	P	OS	50.66	52.57	55.79	57.39	15.2	14.6	15.0	14.5
31	Rawinas	66	P	OS	37.01	37.47	42.15	46.17	16.0	16.5	18.3	19.1
32	Sawinar	42	P	OS	92.20	94.45	92.99	94.50	33.9	34.9	32.9	35.1
33	Yogi	18	L	OS	48.58	49.19	48.66	50.98	14.9	13.9	14.7	14.1
34	Afrizal Efendi	24	L	OS	48.60	49.84	44.11	42.22	10.8	11.8	10.8	11.8
35	Martanius	57	L	OS	51.09	56.55	52.57	54.51	12.0	12.9	13.0	12.9

LAMPIRAN II

STATUS PENDERITA POAG

I. Identitas

Nama :

Umur :

Jenis kelamin : 1. Laki-laki 2. Perempuan

Pekerjaan :

Alamat :

RT :

RW :

Kecamatan :

Kab / kota :

phone/HP:

II. Riwayat penyakit :

III. Riwayat terapi :

IV. Riwayat penyakit lainnya: 1.
2.

V. Pemeriksaan Mata

Status Oftalmologi	OD	OS
- Visus tanpa koreksi - Visus koreksi		
Segmen anterior		
Pupil		
Lensa		
Funduskopi Media Papil (c/d) Pemb darah Retina Makula		
TIO (aplanasi)		
Posisi		
Gerak		

Genioskopi :

Pemeriksaan

Pemeriksaan	OCT		Perimetri	
	pertama	selanjutnya	pertama	selanjutnya
	Tgl.	Tgl.	Tgl.	Tgl.
Pemeriksaan	kedua	selanjutnya	kedua	selanjutnya
	Tgl.	Tgl.	Tgl.	Tgl.
Pemeriksaan	ketiga	selanjutnya	ketiga	selanjutnya
	Tgl.	Tgl.	Tgl.	Tgl.
Pemeriksaan	keempat	selanjutnya	keempat	
	Tgl.	Tgl.	Tgl.	

LAMPIRAN III

LEMBAR INFORMASI

PENELITI : Dr. HONDRIZAL

JUDUL PENELITIAN : PENGARUH LAMA PEMBERIAN CITICOLINE DALAM
MEMPERBAIKI RNFL DAN LAPANG PANDANGAN PADA POAG.

PRAKATA

Bapak/ ibu yang terhormat

Bapak / ibu akan dimintai persetujuan untuk mengikutsertakan anda dalam suatu penelitian.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui **Pengaruh Lama Pemberian Citicoline dalam Memperbaiki RNFL dan Lapang Pandangan pada POAG.**

Bapak / ibu dapat ikut dalam penelitian ini hanya bila bapak/ ibu menghendaki untuk ikut serta.

Peneliti akan menerangkan kepada bapak/ibu tentang penelitian ini dan menjawab pertanyaan-pertanyaan bapak/ibu.

Penelitian ini dilakukan di poliklinik mata RS DR M Djamil Padang. Jumlah pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini sebanyak 35 mata.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan pada POAG.

CARA PENELITIAN

Sebelum bapak/ibu turut dalam penelitian ini, terlebih dahulu bapak/ibu diperiksa apakah memenuhi persyaratan untuk ikut dalam penelitian. Bila memenuhi syarat / kriteria penelitian, maka dilakukan pemeriksaan lapang pandangan dengan perimetri dan ketebalan RNFL dengan OCT dan, setelah itu bapak/ ibu diberikan obat citicoline untuk 10 hari, dan memakan obat tersebut satu kali sehari. Hari ke 11 bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang perimetri dan OCT kedua. Setelah itu diberikan lagi obat untuk 10 hari lagi. Hari ke 21 bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang perimetri dan OCT kedua, kemudian diberikan lagi obat untuk 10 hari lagi. Hari ke 31 bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang perimetri dan OCT ketiga.

Pada kunjungan pertama bapak/ibu akan diberi beberapa pertanyaan dan diberi penjelasan tentang tujuan penelitian dan besarnya dosis obat yang diberikan serta kemungkinan timbulnya efek samping.

MANFAAT KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN

Penelitian ini juga bermanfaat bagi bapak/ibu yaitu:

Untuk dapat mengetahui pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan pada POAG

KERAHASIAAN

Catatan medik yang berkaitan dengan penelitian ini merupakan rahasia dan hukum menyatakan hanya orang tertentu yang bisa melihatnya. Dokter dan perawat yang menanganinya,

pejabat kesehatan yang berwenang dan komite etik penelitian bisa melihat dan membuat duplikat catatan tersebut sehubungan dengan penelitian ini selama mereka butuhkan untuk menjalankan tugasnya dan bila diperlukan oleh pihak yang berwenang. Bapak/ibu tidak akan dilacak dengan menggunakan nama atau identitas lainnya dengan segala cara dalam laporan-laporan atau publikasi yang berhubungan dengan penelitian ini.

PENGGANTIAN BIAYA ATAS KECELAKAAN YANG TERJADI AKIBAT PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan suplement *citicoline*, yang mana suplemen ini mempunyai banyak manfaat. Saat ini pemakaian *citicoline* mulai banyak dipakai pada penderita glaukoma. Karena suplemen ini sudah digunakan secara luas dan cukup aman dikonsumsi setiap harinya, maka kemungkinan terjadinya efek samping sangat kecil. Dengan penggunaan obat ini sudah bukan hal yang baru lagi terutama pada pasien glaukoma, maka tidak perlu merasa khawatir atau was-was dengan resiko yang merugikan dalam mengkonsumsi suplemen ini selama dipakai sesuai dengan aturan yang telah diberikan.

KETERANGAN

Apabila bapak/ibu ingin mengetahui masalah penelitian dan ingin mengajukan pertanyaan dapat menghubungi :

Dr. HONDRIZAL. HP. 085263110192

KEIKUTSERTAAN SUKARELA

Keikutsertaan bapak/ibu dalam penelitian ini secara sukarela tidak ada paksaan dari pihak manapun.

LAMPIRAN IV

FORMULIR PERSETUJUAN TERTULIS

Penelitian: pengaruh lama pemberian citicoline dalam memperbaiki RNFL dan kualitas lapang pandangan pada POAG

Tempat : Poliklinik mata RS Dr M. Djamil Padang

Saya :(nama subyek, huruf cetak)

Alamat :

Sudah dipahami dan dimengerti semua informasi yang diberikan kepada saya mengenai partisipasi saya dalam penelitian ini, dan saya sudah diberi kesempatan untuk berdiskusi dan mengajukan pertanyaan. Semua pertanyaan sudah dijawab dengan memuaskan dan saya dengan sukarela setuju untuk ikut dalam penelitian ini. Saya akan menerima satu kopi formulir persetujuan tertulis yang sudah ditanda tangani. Saya mengizinkan pemeriksaan catatan medis saya kepada peneliti. Saya mengerti bahwa informasi yang diberikan akan diproses dan dianalisa seperti yang dibutuhkan oleh penelitian klinis ini dan berdasarkan pada kode etik kedokteran.

Selama mengikuti penelitian ini, saya tidak akan dikenakan biaya atas obat dan pemeriksaan yang dilakukan sehubungan dengan penelitian.

Partisipasi saya dalam penelitian ini adalah sukarela tanpa ada paksaan dari pihak manapun.

Nama dan Tanda tangan pasien

Tanggal

(.....)

.....

Saya sudah menjelaskan **sifat dan tujuan** penelitian ini kepada pasien dengan nama tersebut di atas

Nama dan tanda tangan peneliti

Tanggal

(.....)

.....

Nama dan tanda tangan saksi *

Tanggal

(.....)

.....

* Saksi diperlukan apabila pasien tidak dapat membaca (buta huruf)

LAMPIRAN V

STRUKTUR PENELITIAN

- Pelindung** : Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
- Penanggung jawab** : Ketua Program Studi PPDS Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil
Padang
- Pembimbing** : 1. Dr. Kemala Sayuti, SpM(K)
2. Dr. Harmen, SpM
- Peneliti** : Dr. Hondrizal

FOTO-FOTO PENELITIAN

