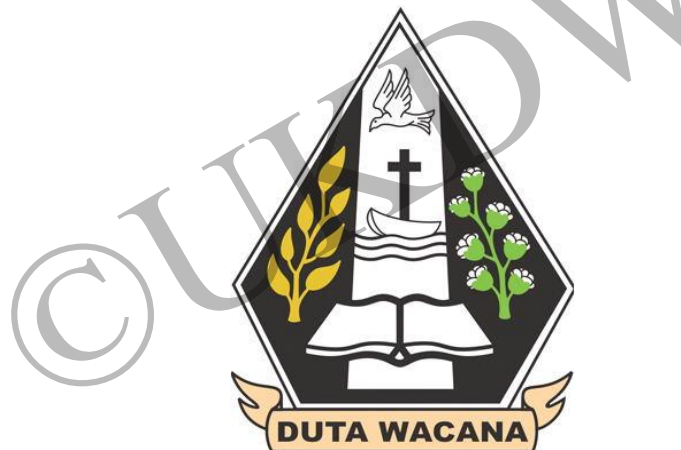


**PERBAIKAN DISABILITAS PADA  
PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN DLBS1033  
TERHADAP TERAPI STANDAR STROKE  
ISKEMIK AKUT**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh  
**VANESSA VERONICA**  
**41160062**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA  
2020

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**  
**SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vanessa Veronica  
NIM : 41160062  
Program studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PERBAIKAN DISABILITAS PADA PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN  
DLBS1033 TERHADAP TERAPI STANDAR STROKE ISKEMIK AKUT**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 10 Agustus 2020

Yang menyatakan



Vanessa Veronica  
NIM. 41160062

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan Judul:

**PERBAIKAN DISABILITAS PADA PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN  
DLBS1033 TERHADAP TERAPI STANDAR STROKE ISKEMIK AKUT**

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**VANESSA VERONICA**

**41160062**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

dan dinyatakan **DITERIMA**

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 20 Mei 2020

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes  
(Dosen Pembimbing I)

2. dr. Sugianto, Sp.S., M.Kes, Ph.D  
(Dosen Pembimbing II)

3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S  
(Dosen Penguji)



**Yogyakarta, 20 Mei 2020**

**Disahkan Oleh:**

Dekan,

Wakil Dekan I bidang Akademik,



**Dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D**



**dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed**

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

### **PERBAIKAN DISABILITAS PADA PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN DLBS1033 TERHADAP TERAPI STANDAR STROKE ISKEMIK AKUT**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana dalam Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika di kemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 20 Mei 2020



**VANESSA VERONICA**

**41160062**

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : **VANESSA VERONICA**

NIM : **41160062**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### **PERBAIKAN DISABILITAS PADA PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN DLBS1033 TERHADAP TERAPI STANDAR STROKE ISKEMIK AKUT**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 20 Mei 2020

Yang menyatakan,



**Vanessa Veronica**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat serta penyertaan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul "Perbedaan Disabilitas Antara Pemberian DLBS1033 dengan Pemberian Terapi Standar pada Pasien Stroke Iskemik Akut di RS Bethesda Yogyakarta". Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang senantiasa membantu, mendorong, serta mengarahkan penulisan karya tulis ilmiah ini hingga selesai kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus atas kekuatan, kesehatan, dan berkatNya yang melimpah kepada peneliti, sehingga peneliti memiliki motivasi dan kemampuan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, motivasi, dan bantuan selama proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Sugianto, Sp.S., M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, motivasi, dan bantuan selama proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
5. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga dalam memberikan motivasi dan saran selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

6. Goenawan dan Indrawati, serta Kezia Kartika selaku orang tua dan kakak peneliti yang selalu memberikan motivasi, saran, semangat, dan doa kepada peneliti selama menempuh pendidikan dan proses penyusunan karya tulis ilmiah ini hingga selesai.
7. Putu Clara Shinta Gelgel, Dewa Dirgantara, Raven Chrissando Pratista M., Radian Adiputra Antonius, Yohana Ratih T. Dian Christi, Tifany Edfa Susanto, Riko Arundito, Febrina Eva Susanto, dan Arthuro Krilson Sabana, selaku rekan satu penelitian, yang telah membantu dan saling bekerja keras satu sama lain.
8. Vace Liansia, Cynthia Kumala Sari, Joshua Hariara, dan Putu Evan Cahyadi selaku teman-teman yang telah memberikan semangat, motivasi, dan saran kepada peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Vincent Ongko Wijaya, Ranbebasa Bijak Buana, Bulan Marchellia Wijaya, Edwin Timoti Japanto, Angela, Timotius Ivan Heriawan, dan Desy Tiovanda L. G., selaku kakak tingkat dan teman-teman yang telah memberikan saran menarik dan bersedia menjawab pertanyaan-pertanyaan peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
10. RS Bethesda Yogyakarta, Mas Aris, Mas Eko, Bapak Yuson, Mbak Mulat, Mbak Tanti, dan para suster di poli Saraf yang telah memberi izin dan membantu peneliti dalam pelaksanaan penelitian serta penyusunan karya tulis ilmiah ini.
11. (Alm.) Prof. DR. Dr. Soebijanto, dr. Efrayim Suryadi, SU, MHPE, PA(K), para dosen anatomi, para laboran anatomi, dan para asisten dosen anatomi FK

UKDW yang memberikan dukungan waktu kepada peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

12. Keluarga besar Tim Bantuan Medis Mahasiswa (TBMM) Aorta dan Cerebro FK UKDW yang selalu mendukung satu sama lain.
13. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2016 yang saling mendukung dan memberikan semangat.
14. Semua pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

Peneliti menyadari masih terdapat kekurangan dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran dapat penulis terima untuk karya tulis ilmiah yang lebih baik. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat untuk berbagai pihak dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Yogyakarta, 20 Mei 2020



Vanessa Veronica



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	ii
<b>LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI</b>	iii
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI</b>	iv
<b>KATA PENGANTAR</b>	v
<b>DAFTAR ISI</b>	viii
<b>DAFTAR TABEL</b>	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xii
<b>ABSTRAK</b>	xiii
<b>ABSTRACT</b>	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Masalah Penelitian	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Keaslian Penelitian	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	8
2.1 Tinjauan Pustaka	8
2.2 Landasan Teori	29
2.3 Kerangka Teori	31

2.4 Kerangka Konsep	32
2.5 Hipotesis	33
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>34</b>
3.1 Desain Penelitian	34
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3 Populasi dan Sampling	36
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
3.5 Perhitungan Besar Sampel	38
3.6 Bahan dan Alat	39
3.7 Pelaksanaan Penelitian	40
3.8 Analisis Data	40
3.9 Etika Penelitian	
3.10 Jadwal Penelitian	41
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	<b>42</b>
4.1 Hasil Penelitian	42
4.2 Pembahasan	49
4.3 Keterbatasan Penelitian	54
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>56</b>
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>57</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>64</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian_____	7
Tabel 2. Definisi operasional_____	37
Tabel 3. Jadwal penelitian_____	41
Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian_____	45
Tabel 5. Perbaikan skor mRS, NIHSS, dan BI pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol_____	47
Tabel 6. Perbandingan selisih skor mRS, NIHSS, dan BI antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol_____	47
Tabel 7. Perbandingan skor mRS dan BI antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol saat keluar rumah sakit_____	48
Tabel 8. Perbandingan efek samping obat antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol_____	49

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori	31
Gambar 2. Kerangka konsep	32
Gambar 3. Rancangan penelitian <i>randomized controlled trial</i>	35
Gambar 4. Pelaksanaan penelitian	40
Gambar 5. Sistematika proses penelitian	42

©UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat keterangan layak etik_____	64
Lampiran 2. Instrumen penelitian_____	65
Lampiran 3. Daftar riwayat hidup_____	84

©UKDW

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** DLBS1033 - sebuah lumbrokinase yang berasal dari fraksi cacing tanah, *Lumbricus rubellus* - dapat menjadi agen yang menjanjikan dalam tatalaksana pasien stroke iskemik. Lumbrokinase memiliki aktivitas fibrinolitik dan fibrigenolitik, selain itu lumbrokinase tidak menyebabkan perdarahan berlebih.

**Obyektif:** Mengukur manfaat DLBS1033 sebagai terapi tambahan terhadap disabilitas pasien stroke iskemik.

**Metode dan Material:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental randomisasi, dengan kelompok pembanding, dan label terbuka dengan periode waktu November 2019 - April 2020 di Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta, Indonesia. Subjek penelitian secara acak dibagi menjadi 2 kelompok: kelompok kontrol yang mendapat terapi standar terdiri atas aspirin 100 mg 1 kali sehari, atorvastatin 20 mg satu kali sehari, vitamin B12 100 mg 3 kali sehari atau kelompok perlakuan yang mendapat terapi standar dan DLBS1033 3 kali sehari. Disabilitas diukur menggunakan *modified Rankin Scale* (mRS), *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), dan *Barthel Index* (BI) dengan analisis didasarkan pada *intention to treat*.

**Hasil:** Data diambil dari 60 pasien stroke iskemik, terdiri atas 36 laki-laki dan 24 perempuan. Rerata usia adalah  $61,9 \pm 12,462$  tahun. Terdapat perbaikan bermakna pada skor mRS ( $3,30 \pm 0,724$  vs  $1,78 \pm 0,974$ ) ( $p < 0,001$ ), NIHSS ( $7,11 \pm 2,806$  vs  $2, \pm 2,787$ ) ( $p < 0,001$ ), dan BI ( $4,63 \pm 3,53$  vs  $14,52 \pm 5,199$ ) ( $p < 0,001$ ) pada kelompok perlakuan. Kelompok kontrol juga memiliki perbaikan skor mRS ( $3,11 \pm 0,801$  vs  $2,26 \pm 1,059$ ) ( $p < 0,001$ ), NIHSS ( $6,19 \pm 2,788$  vs  $2,52 \pm 3,227$ ) ( $p < 0,001$ ), dan BI ( $6,59 \pm 4,693$  vs  $13,44 \pm 5,905$ ) ( $p < 0,001$ ) yang bermakna. Selisih skor mRS ( $1,52 \pm 0,643$  vs  $0,85 \pm 0,534$ ) ( $p < 0,001$ ), NIHSS ( $5,11 \pm 1,826$  vs  $3,67 \pm 1,941$ ) ( $p: 0,012$ ), dan BI ( $9,96 \pm 3,716$  vs  $6,85 \pm 3,146$ ) ( $p: 0,001$ ) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol memiliki perbedaan signifikan.

**Kesimpulan:** Perbaikan disabilitas pada pemberian terapi tambahan DLBS1033 lebih baik dibandingkan perbaikan disabilitas pada pemberian terapi standar stroke iskemik saja.

**Kata Kunci:** DLBS1033, Terapi standar, Lumbrokinase, Stroke iskemik akut, Disabilitas

## ABSTRACT

**Background:** DLBS0133 – a lumbrokinase fractionated from the earthworms, *Lumbricus rubellus* – was a promising agent in patients with ischemic stroke. Lumbrokinase has potent fibrinolytic and fibrinogenolytic activities, furthermore it does not cause excessive bleeding.

**Objective:** Measure the benefit of DLBS1033 as add on therapy for ischemic stroke patients.

**Methods and Material:** This was randomized, controlled, open-label study from the period of November 2019 - April 2020 at Bethesda Hospital, Yogyakarta, Indonesia. The subjects were randomized into 2 groups: control group who received standard therapy consists of aspirin 100 mg once daily, atorvastatin 20 mg once daily, vitamin B12 100 mg three times daily or experimental group who received standard therapy and DLBS1033 3 times daily. Disabilities were measured with modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and Barthel Index (BI) between 2 groups. The analysis is intention to treat based.

**Results:** The data were obtained from 60 ischemic stroke patients, consist of 36 male and 24 female. The mean age was  $61.9 \pm 12.462$  years old. There were significant improvements in mRS ( $3.30 \pm 0.724$  vs  $1.78 \pm 0.974$ ) ( $p < 0.001$ ), NIHSS ( $7.11 \pm 2.806$  vs  $2 \pm 2.787$ ) ( $p < 0.001$ ) and BI ( $4.63 \pm 3.53$  vs  $14.52 \pm 5.199$ ) ( $p < 0.001$ ) scores after treatment in experimental group. The improvements of mRS ( $3.11 \pm 0.801$  vs  $2.26 \pm 1.059$ ) ( $p < 0.001$ ), NIHSS ( $6.19 \pm 2.788$  vs  $2.52 \pm 3.227$ ) ( $p < 0.001$ ), and BI ( $6.59 \pm 4.693$  vs  $13.44 \pm 5.905$ ) ( $p < 0.001$ ) in control group were also significant. Differences of mRS ( $1.52 \pm 0.643$  vs  $0.85 \pm 0.534$ ) ( $p < 0.001$ ), NIHSS ( $5.11 \pm 1.826$  vs  $3.67 \pm 1.941$ ) ( $p: 0,012$ ), and BI ( $9.96 \pm 3.716$  vs  $6.85 \pm 3.146$ ) ( $p: 0,001$ ) scores between 2 groups were significantly different.

**Conclusions:** Disability improvement on admission of DLBS1033 as additional therapy was better than disability improvement on admission of standard therapy only.

**Keywords:** DLBS1033, Standard therapy, lumbrokinase, Acute ischemic stroke, Disability

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit non infeksi adalah penyebab utama masalah kesehatan di dunia dengan 71% kematian di dunia disebabkan oleh penyakit non infeksi. Penyakit non infeksi yang umum terjadi di dunia adalah penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit respiratori kronik, dan diabetes (WHO, 2018). Angka beban penyakit non infeksi, termasuk stroke meningkat 40% di negara maju dan negara berkembang (IHME, 2018).

Stroke termasuk dalam penyebab mortalitas dan disabilitas utama di dunia (McGrath *et al*, 2018). Stroke menempati posisi ke-2 sebagai penyebab kematian prematur setelah penyakit jantung iskemik pada tahun 2016, kemudian menempati posisi ke-3 (1.483,63 *Years of Life Lost* per 100.000) pada tahun 2017 setelah penyakit jantung iskemik dan kelainan neonatal, dan diperkirakan kembali menempati posisi ke-2 pada tahun 2040. Posisi ke-2 penyebab kematian di dunia pada tahun 2017 ditempati oleh stroke dengan angka 80,72 kematian dari 100.000, sementara posisi 15 penyebab *Years Lived with Disability* (YLDs) di dunia pada tahun 2017 ditempati oleh stroke dengan angka 244,69 YLDs per 100.000 (IHME, 2018). Pada tahun 2013 terdapat 113 juta *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) akibat stroke dengan 6,5 juta kematian akibat stroke (Feigin



*et al*, 2015), sementara pada tahun 2016 terdapat 116,4 juta DALYs akibat stroke dengan angka kematian mencapai 5,5 juta (GBD 2016 Stroke Collaborators, 2019). Pada tahun 2017, terdapat 1.728,32 dari 100.000 DALYs disebabkan oleh stroke dan menempati posisi ke-3 di dunia (IHME, 2018).

Stroke termasuk masalah kesehatan serius di Indonesia. Penyebab utama kematian, kematian prematur, dan disabilitas yang digabungkan dengan penyebab utama kematian di Indonesia ditempati oleh penyakit stroke (IHME, 2017). Prevalensi stroke di Indonesia mengalami peningkatan menjadi 10,9% pada tahun 2018, yang sebelumnya sebesar 7% pada tahun 2013. Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi stroke tertinggi di Indonesia berada pada provinsi Kalimantan Timur (14,7%) diikuti oleh Daerah Istimewa Yogyakarta (14,6%) (Badan Litbangkes, 2018).

Stroke didefinisikan sebagai penyakit serebrovaskular dengan gejala neurologis yang bertahan >24 jam, jika gejala bertahan <24 jam maka disebut *transient ischemic attack* (TIA) (Gorelick *et al*, 2018). Terdapat 2 jenis stroke berdasarkan patologinya, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik (85% kasus stroke) terjadi ketika suplai darah ke otak terganggu sehingga jaringan otak kekurangan oksigen dan glukosa. Stroke hemoragik (15% kasus stroke) terjadi ketika pembuluh darah di otak pecah sehingga darah keluar dari pembuluh darah ke sekitar otak dan ruang cairan serebrospinal (Caplan, 2009).

Beberapa terapi yang telah digunakan dalam tatalaksana stroke adalah terapi trombolitik, agen antiplatelet, dan antikoagulan (Simangunsong, *et al*, 2016). Agen trombolitik seperti *tissue plasminogen activator* (t-PA) dan *urokinase*

*plasminogen activator* (u-PA) berperan dalam kondisi hiperakut untuk melisiskan trombus pada area iskemik (Caplan, 2009), namun tidak spesifik fibrin sehingga menyebabkan efek samping perdarahan (Jin *et al*, 2017). Antiplatelet dan antikoagulan mencegah pembentukan trombus dan emboli baru, namun tidak menghancurkan trombus dan emboli yang telah terbentuk (Caplan, 2009).

Penemuan obat baru yang efektif, aman, dan lebih mudah digunakan sangat bermanfaat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit akibat kejadian trombosis (Wang *et al*, 2016). Salah satu obat baru yang memiliki potensi adalah DLBS1033, yaitu lumbrokinase yang berasal dari fraksi cacing tanah *Lumbricus rubellus* melalui teknologi ekstraksi (Setyopranoto, *et al*, 2016). Cacing tanah selama ribuan tahun sudah digunakan secara luas di Cina, Jepang, dan daerah Timur untuk mengobati beberapa penyakit kronik (Willem & Minne, cited in Simangunsong *et al*, 2016). Mihara *et al* (1991) menemukan bahwa ekstrak cacing tanah dari keluarga *Lumbricidae* memiliki aktivitas fibrinolitik, fibrigenolitik, mengurangi viskositas darah, dan mengurangi agregasi platelet.

Lumbrokinase menunjukkan beberapa keuntungan dalam penggunaannya (Wang *et al*, 2016). Lumbrokinase berbeda dengan agen trombolitik seperti t-PA dan u-PA karena sifatnya yang spesifik fibrin dan tidak menyebabkan perdarahan berlebih. Sebagai pembeda dengan antiplatelet dan antikoagulan, lumbrokinase juga memiliki aktivitas fibrinolitik disamping aktivitas antitrombotik sehingga dapat menghancurkan trombus dan emboli yang sudah terbentuk (Setyopranoto *et al*, 2016).

Beberapa penelitian telah membandingkan luaran pada pasien yang stroke yang diberikan terapi standar dengan pasien stroke yang diberikan lumbrokinase. Cao, *et al* (2013) dalam penelitian kasus kontrol pada 310 pasien dengan penilaian luaran menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale scores* (NIHSS) mendapati bahwa pasien stroke dengan pemberian kapsul lumbrokinase salut enterik memiliki luaran lebih baik daripada pasien stroke dengan pemberian terapi standar.

Penelitian kasus kontrol oleh Setyopranoto *et al* (2016) menggunakan 2 penilaian luaran, yaitu Barthel Indeks dan *Gajah Mada Stroke Scale* (GMSS). Hasil penelitian pada 126 pasien stroke iskemik akut menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada luaran klinis antara pemberian DLBS1033 dan pemberian aspirin serta clopidogrel yang diukur dengan Indeks Barthel. Hasil berbeda didapatkan ketika penilaian luaran dilakukan dengan GMSS, yaitu terdapat perbedaan signifikan berupa perbaikan luaran klinis pada pemberian DLBS1033 dibandingkan pemberian aspirin serta clopidogrel pada pasien stroke iskemik akut.

Penelitian yang telah ada menilai perbedaan luaran menggunakan NIHSS, Barthel Indeks, dan GMSS. Kurangnya penelitian mengenai perbedaan luaran antara pemberian DLBS1033 dengan pemberian terapi standar, khususnya menggunakan *Modified Rankin Scale* (mRS) menjadi latar belakang peneliti melakukan penelitian lebih lanjut tentang perbedaan disabilitas antara pemberian DLBS1033 dengan pemberian terapi standar pada pasien stroke iskemik akut di RS Bethesda Yogyakarta.

## **1.2 Masalah Penelitian**

Apakah ada perbedaan perbaikan disabilitas pada pemberian terapi tambahan DLBS1033 terhadap pemberian terapi standar stroke iskemik akut?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengukur perbedaan perbaikan disabilitas pada pemberian terapi tambahan DLBS1033 terhadap pemberian terapi standar stroke iskemik akut.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur efektivitas pemberian DLBS1033 pada pasien stroke iskemik akut.
2. Mengukur keamanan pemberian DLBS1033 pada pasien stroke iskemik akut.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### 1.5.1 Manfaat bagi Pasien

Apabila terbukti bahwa disabilitas pada pasien stroke iskemik dengan pemberian DLBS1033 lebih ringan daripada pasien stroke iskemik dengan pemberian terapi standar, maka dapat dijadikan alternatif terapi bagi pasien stroke. Penanganan yang tepat dapat mengurangi disabilitas pada pasien stroke iskemik.

Penelitian ini diharapkan memberi kontribusi untuk kemajuan kesehatan pasien stroke.

#### 1.5.2 Manfaat bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan menambah pengetahuan dan pemahaman peneliti mengenai perbedaan disabilitas antara pemberian DLBS1033 dengan pemberian terapi standar pada pasien stroke iskemik di RS Bethesda Yogyakarta. Peneliti juga menambah pengalaman dan kemampuan untuk melakukan penelitian.

#### 1.5.3 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat menjadi referensi pada penelitian di bidang stroke untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut mengenai topik yang diangkat oleh peneliti.

#### 1.5.4 Manfaat bagi Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dan Tenaga Kesehatan

Penelitian ini diharapkan menambah pemahaman mengenai tatalaksana yang memengaruhi disabilitas pasien stroke sehingga dapat meningkatkan pelayanan kesehatan terutama dalam hal manajemen pasien stroke iskemik akut.

## 1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

Peneliti (tahun)	Judul	Metode	Subyek	Hasil
Cao, Y.J., <i>et al.</i> (2013)	Oral fibrinogen-depleting agent lumbrokinase for secondary ischemic stroke prevention: results from a multicenter, randomized, parallel-group and controlled clinical trial	Kasus kontrol	310 pasien stroke iskemik	Pasien stroke dengan pemberian kapsul lumbrokinase salut enterik memiliki luaran lebih baik daripada pasien stroke dengan pemberian terapi standar. Penilaian luaran menggunakan NIH <i>Stroke Scale scores</i> (NIHSS).
Setyopranoto, I., <i>et al.</i> (2016)	Hemostasis Profile and Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Oral Lumbrokinase DLBS1033: a Comparative Study versus Aspirin and Clopidogrel	Kasus kontrol	126 pasien stroke iskemik akut	Tidak ada perbedaan signifikan pada luaran klinis antara pemberian DLBS1033 dan pemberian aspirin serta clopidogrel. Penilaian luaran klinis menggunakan Barthel Indeks.
Setyopranoto, I., <i>et al.</i> (2016)	Hemostasis Profile and Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Oral Lumbrokinase DLBS1033: a Comparative Study versus Aspirin and Clopidogrel	Kasus kontrol	126 pasien stroke iskemik akut	Ada perbaikan luaran klinis pada pemberian DLBS1033 dibandingkan pemberian aspirin dan clopidogrel. Penilaian luaran klinis menggunakan <i>Gadjah Mada Stroke Scale</i> (GMSS).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Perbaikan disabilitas pada pemberian terapi tambahan DLBS1033 lebih baik dibandingkan perbaikan disabilitas pada pemberian terapi standar stroke iskemik saja.

#### 5.2 Saran

##### 5.2.1 Bagi Praktek Klinik

DLBS1033 menunjukkan hasil yang menjanjikan sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan.

##### 5.2.2 Bagi Penelitian Selanjutnya

Penelitian selanjutnya sebaiknya mengukur luaran jangka panjang, tidak hanya saat pasien keluar dari rumah sakit. *Blinding* sebaiknya dilakukan dalam penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Khazraji, A.K. (2016) Hyponatremia in a Group of Iraqi Patients with Stroke. *Iraqi Journal of Medical Sciences*, 14(2) : pp.191-196.
- American Heart Association (AHS). (2017) *Let's Talk About Risk Factors for Stroke* [Internet] Available from: [https://www.stroke.org/-/media/stroke-files/lets-talk-about-risk-factors-for-stroke-ucm\\_309713.pdf](https://www.stroke.org/-/media/stroke-files/lets-talk-about-risk-factors-for-stroke-ucm_309713.pdf) [Accessed 26 September 2019].
- American Stroke Association (ASA). (2019) *Assesing Stroke - Scores and Scales* [Internet] Available from: <https://www.stroke.org/-/media/files/affiliates/gra/gra-qsi/2019-scbc-presentations/5--assessing-stroke---scores--scales.pdf> [Accessed 26 September 2019].
- Anderson, S.R., Auquier, A., Hauck, W.W., Oakes, D., Vandaele, W., & Wisberg, H.I. (2009) *Statistical Methods for Comparative Studies: Techniques for Bias Reduction*. Canada: John Wiley & Sons.
- Asmedi, A. & Lamsudin, R. (1998) Prognosis Stroke, Manajemen Storke Mutakhir. *Suplemen Berita Kedokteran Masyarakat XIV*, 14 (1) : pp.89-92
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Litbangkes). (2018) *Laporan Nasional Riskesdas 2018* [Internet] Available from: <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wp-content/uploads/2019/03/Laporan-Riskesdas-2018-Nasional.pdf> [Accessed 13 September 2019].
- Barker-Collo, S., Bennett, D.A., Krishnamurthi, R.V., Parmar, P., Feigin, V.L., Naghavi, M., Forouzanfar, M.H., Johnson, C.O., Nguyen, G., Mensah, G.A., Vos, T., Murray, C.J.L., Roth, G.A., GBD 2013 Writing Group & GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. (2015) Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology*, 45 : pp.203-214.
- Barlas, R.S., Honney, K., Loke, Y.K., McCall, S.J., Bettencourt-Silva, J.H., Clark, A.B., Bowles, K.M., Metcalf, A.K., Mamas, M.A., Potter, J.F., & Myint, P.K. (2016) Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Ischemic Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 5(8) [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003019> [Accessed 35 March 2020].
- Brenner, G.M. & Stevens, C.W. (2018) *Brenner and Stevens' Pharmacology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.



- Cao, Y.J., Zhang, X., Wang, W.H., Zhai, W.Q., Qian, J.F., Wang, J.S., Chen, J., You, N.X., Zhao, Z., Wu, Q.Y., Xu, Y., Yuan, L., Li, R.X., Liu, C.F. (2013) Oral fibrinogen-depleting agent lumbrokinase for secondary ischemic stroke prevention: results from a multicenter, randomized, parallel-group and controlled clinical trial. *Chinese Medical Journal*, 126 (21) : pp.4060-4065.
- Caplan, L.R. (2009) *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016) Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals, and Outcomes. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4) : pp.380-386.
- Cho, I.W., Choi, E.S., Lim, H.G., & Lee, H.H. (2004) Purification and Characterization of Six Fibrinolytic Serine-Proteases from Earthworm *Lumbricus rubellus*. *Journal of Biochemistry and Molecular*, 37 (2) : pp.199-205
- Feigin, V.L., Roth, G.A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S., Mensah, G.A., Norrving, B., Shiue, I., Ng, M., Estep, K., Cercy, K., Murray, C.J.L., & Forouzanfar, M.H. (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15 : pp.913–924.
- Feigin, V.L., Norrving, B., & Mensah, G.A. (2017) Global Burden of Stroke. *Circ Res*, 120 : pp.439-448.
- Furlan, J.C., Fang, J., & Silver, F.L. (2016) Outcomes after acute ischemic stroke in patients with thrombocytopenia or thrombocytosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 362 : pp.198-203.
- Gayatri, A., Nafrialdi, Setiabudy, R.D., Tjandrawinata, R.R., Rachman, A., Lousia, M. (2018) A Clinical Trial on Biological Half Life of Bioactive Protein from *Lumbricus rubellus*, DLBS1033 in Healthy Volunteers. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 50 (3) : pp.208-214.
- GBD 2016 Stroke Collaborators. (2019) Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18 (5) : pp.439-458.
- Geyer, J & Gomez, C. ed. (2009) *Stroke: a Practical Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Gofir, A. (2009) *Manajemen Stroke Evidence Based Medicine*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press.
- Goldman, L. & Schafer, A.I. (2016) *Goldman-Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Gorelick, P.B., Min, J., & Farooq, M.U. (2018) *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Goyal, M., Menon, B.K., van Zwam, W.H., Dippel, D.W., Mitchell, P.J., Demchuk, A.M., Dávalos, A., Majoie, C.B., van der Lugt, A., de Miquel, M.A., Donnan, G.A., Roos, Y.B., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.C., van den Berg, L.A., Levy, E.I., Berkhemer, O.A., Pereira, V.M., Rempel, J., Millán, M., Davis, S.M., Roy, D., Thornton, J., Román, L.S., Ribó, M., Beumer, D., Stouch, B., Brown, S., Campbell, B.C., van Oostenbrugge, R.J., Saver, J.L., Hill, M.D., Jovin, T.G. (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trial. *Lancet*, 387(10029) : pp.1723-1731.
- Greenberg, D.A. (2015) *Clinical Neurology*. 9<sup>th</sup> ed. San Francisco: McGraw-Hill Education.
- Grotta, J.C., Albers, G.W., Broderick, J.P., Kasner, S.E., Lo, E.H., Mendelow, A., David, Sacco, R.L., & Wong, L.K.S. (2016) *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Hassan, A.R. & Aryan, Z.A. (2018) Electrolyte Disturbance in Hemorrhagic and Non-Hemorrhagic Stroke Patients in Al-Diwaniyah Teaching Hospital. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(1) : pp.456-459.
- Hauser, S. L. ed. (2013) *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. San Fransisco: Mc Graw-Hill Education.
- Hickey, J.V. (2013) *The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Hijazi, Z., Lindbäck, J., Alexander, J.H., Hanna, M., Held, C., Hylek, E.M., Lopes, R.D., Oldgren, J., Siegbahn, A., Stewart, R.A.H., White, H.D., Granger, C.B., & Wallentin, L, the ARISTOTLE and STABILITY Investigators. (2016) The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 37(20) : pp.1582-1590.

- Huang, X.W., Li, X.H., Pan, X., Yan, Y.L., Xu, D.Y., Gao, Q., Cui, L.C., Pan, Y., Zhou, C.L., Yang, S.Y., Duan, M.H., & Qu, X.B. (2016) Establishment of Detection Method for the Biological Activity of Lumbrokinase. *Bulgarian Chemical Communications, Special Edition F* : pp.193-198.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2018) *Findings from the Global Burden of Disease Study*. Seattle, WA: IHME.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2017) *Indonesia* [Internet] Available from: <http://www.healthdata.org/indonesia> [Accessed 14 September 2019].
- Ji, H., Wang, L., Bi, H., Sun, L., Cai, B., Wang, Y., Zhao, J. & Du, Z. (2008) Mechanisms of lumbrokinase in protection of cerebral ischemia. *European Journal of Pharmacology*, 580 : pp.281-289.
- Jin, M., Jin, G., Huang, W., & Gao, Z. (2017) PEGylation of Lumbrokinase improves pharmacokinetic profile and enhances anti-thrombotic effect in a rat carotid artery thrombosis model. *Molecular Medicine Reports*, 16 : pp.4909-4914.
- Kim, H., Lee, K., Choi, H.A., Samuel, S., Park, J.H., & Jo, K.W. (2017) Elevated Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio Is Associated with Venous Thromboembolism in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc*, 60(6) : pp.620-626.
- Kumar, R., Shah, M.I., Lakhair, M.A., Memon, Z. (2016) Ischemic Stroke; Frequency of Dislipidemia and Other Risk Factors at Tertiary Care Hospital Hyderabad/ Jamshoro. *Professional Med J*, 23(8) : pp.925-931.
- Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., Gisslinger, H., Tognoni, G., Patrono, C., & Barbui T. (2004) Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med*, 350 : pp.114-124.
- Li, Z., Zhou, T., Li, Y., Chen, P., & Chen, L. (2016) Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 6, 26636 [Internet] Available from: <https://doi.org/10.1038/srep26636> [Accessed 5 March 2020].
- Liang, J., Gu, X., Liu, W., Sun, J., Ma, Q., & Tong, W. (2016) Relationship between leukocyte and neutrophil counts and early prognosis after acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med*, 9(2) : pp.4308-4315.
- Matsuda, T. & Murakami, M. (1976) Relationship between fibrinogen and blood viscosity. *Thrombosis Research*, 8 (2) : pp.25-33.

- McGrath, E., Canavan, M., & O'Donnell, M. (2018) *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier
- Metwally, H., Hablas, W., Fawzy, E., Seddeek, M. & Meshref, M. (2016) Acute stroke and serum sodium level among a sample of Egyptian patients. *Nature and Science*, 14(12) : pp. 245-249.
- Mihara, H., Sumi, H., Yoneta, T., Mizumoto, H., Ikeda, R., Seiki, M., & Maruyama, M. (1991) A novel fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm, *Lumbricus rubellus*. *Japanese Journal of Physiology*, 41 (3) : pp.461–472.
- Mittal, S.H. & Goel, D. (2017) Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain Circ*, 3(1) : pp.29-34.
- Nemade, S.T., Patil, M.S., Chaudhari, R.A., & Vankudre, A.J. (2015) Serum electrolyte levels (sodium and potassium) in cerebrovascular accidents at a tertiary care hospital-a case control study. *MVP Journal of Medical Sciences*, 2 : pp.1–3.
- Peters, J.P., Welt, L.G., Sims, E.A., Orloff, J., & Needham, J. (1950) A-salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians*, 63 : pp.57-64.
- Pinzon, R.T. & Pappang, S.S. (2018) Pengaruh dislipidemia terhadap lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di Rumah Sakit Bethesda. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 9(3) : pp.191-195.
- Prasetyo, E. & Garini, A.S. (2018) Prevalensi Dislipidemia pada Pasien Stroke Iskemik Akut Berulang Rawat Jalan atau Rawat Inap di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Periode 2015 - Juni 2017. *Majalah Kesehatan PharmaMedika*, 10(1) : pp.31-39.
- Moheet, A.M. & Katzan, I. (2010) *Current Clinical Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Ritter, J.M., Flower, R., Henderson, G., Hon., Loke, Y.K., MacEwan, D., & Rang, H.P. (2016) *Rang & Dale's Pharmacology*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Elsevier.
- Robinson, T., Brodie, F., & Manios, E. (2010) *Cardiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Sarver, J.D., White, D., Erhardt, P., et al. (1997) Estimating xenobiotic half-lives in humans from rat data: influence of log P. *Environ Health Perspect*, 105 : pp.1204-1209.

- Setyopranoto, I., Bayuangga, H.F., Panggabean, A.S., Alifaningdyah, S., Lazuardi, L., Dewi, F.S.T., & Malueka, R.G. (2019) Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region, Indonesia. *Stroke Res Treat* [Internet]. May, 2019 pp. 1-8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/2642458> [Accessed 27 September 2019].
- Setyopranoto, I., Wibowo, S., Tjandrawinata, R. R. (2016) Hemostasis Profile and Clinical Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Oral Lumbrokinase DLBS1033: a Comparative Study versus Aspirin and Clopidogrel. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 : pp.186-192.
- Sherwood, L. (2016) *Human Physiology: From Cells to Systems*. 9<sup>th</sup> ed. Boston: Cengage Learning.
- Simangunsong, M., Bihantoro, Wijayanti, Z., Aisyah, E., Mustikawati, N., Tjandrawinata, R.R., Hendri, P., Hidayah, N., Susantos, L.W., Fenny, & Purnama, D. (2016) Role of DLBS1033 in the management of acute ischemic stroke patients: study protocol for a randomized controlled study. *Asia Pac J Clin Trials Nerv Syst Dis*, 1 : pp.50-61.
- Stein, J. (2019) *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Sugianto, Fauzan, Seryanti, A., & Prihatini, M. *Riset Kesehatan Dasar 2013 Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta* [Internet] Available from: <http://terbitan.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/lpb/catalog/book/95> [Accessed 14 September 2019].
- Sun, H.L., Jiao, J.D., Pan, Z.W., Dong, D.L., & Yang, B.F. (2006) The cardioprotective effect and mechanism of lumbrokinase. *Yao Xue Xue Bao*, 41 (3) : pp.247-251.
- Tjandrawinata, R.R., Trisina, J., Rahayu, P., et al. (2014) Bioactive protein fraction DLBS1033 containing lumbrokinase isolated from *Lumbricus rebellus*: ex vivo, in vivo, and pharmaceuic studies. *Drug Des Devel Ther*, 8 : pp.1585-1593.
- Van der Veen, P.H., Muller, M., Vincken, K.L., Westerink, J., Mali, W.P.T.M., van der Graaf, Y., & Geerlings, M.I. Hemoglobin, hematocrit, and changes in cerebral blood flow: the Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance study. *Neurobiology of Aging*, 34(3) : pp.1417-1423.

- Venketasubramanian, N., Yoon, B.W., Pandian, J., & Navarro, J.C. (2017) Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J Stroke*, 19 (3) : pp.286-294.
- Vinceti, M., Filippini, T., Crippa, A., de Sesmaisons, A., Wise, L.A., & Orsini, N. (2016) Meta-Analysis of Potassium Intake and the Risk of Stroke. *J Am Heart Assoc*, 5(10) : e004210.
- Walls, R.M., Hockberger, R.S., & Gausche-Hill, M. (2018) *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier.
- Wang, Y., Chen, K., Chiu, P., Lai, S., Su, H., Jan, M., Lin, C., Lu, D., Fu, Y., Liao, J., Chang, J.T., & Huang, S. (2016) Lumbrokinase Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting TLR4 Signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 99 : 113-122.
- World Health Organization. (2018) *Noncommunicable diseases country profile 2018* [Internet] Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/> [Accessed 13 September 2019].
- Zakai, N.A., Katz, R., Hirsch, C., Shlipak, M.G., Chaves, P.H., Newman, A.B., & Cushman, M. (2005) A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 165 : pp.2214-2220.
- Zhang, H.Y. (2000) Clinical evaluation of treating acute ischemic cerebrovascular disease with lumbrokinase. *Cap Med*, 7 (3) : pp.45-46.