

PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan Untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

di Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh :

YEMIMA HARDJITO

41130099

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

Yogyakarta

2017

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

YEMIMA HARDJITO

41130099

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 03 Juli 2017

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr.dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes, Sp.S :
(Dosen Pembimbing I/Ketua Tim/Penguji)
2. dr. Bowo Widiasmoko, Sp.PD :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S :
(Dosen Penguji)

Yogyakarta, 5 Juli 2017

Disahkan Oleh:



Dekan

Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA

Wakil Dekan I Bidang Akademik

dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

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

Jika dikemudian 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, 4 Juli 2017



(Yemima Hardjito)

41130099

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertandatangan dibawah ini, saya:

Nama : **YEMIMA HARDJITO**

NIM : **41130099**

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

PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

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, 4Juli 2017

Yang menyatakan,



Yemima Hardjito

KATA PENGANTAR

Bersyukur kepada Tuhan Yesus yang sungguh teramat baik dengan penyertaan-Nya yang ajaib telah membimbing penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA”.

Proses penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak selalu berjalan dengan mudah namun berkat dukungan berbagai pihak penulis dapat menjaga semangat dan berjuang sehingga dapat menyelesaikan setiap hal dengan baik, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ir. Henry Feriadi, M.Sc, PhD selaku Rektor Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.
2. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dan motivasi hingga terlaksananya penelitian ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M.Kes, Sp.S selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan izin penelitian, memberikan motivasi, meluangkan waktu untuk membimbing selama penyusunan karya tulis ini. Terimakasih sudah menjadi inspirasi penulis.
4. dr. Bowo Widiasmoko, Sp.PD selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan waktu dan tenaga dalam membimbing penyusunan karya tulis ini. Penulis akan selalu ingat akan pesan “Ojo nangis, cepat jadi dokter.”
5. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran serta masukan untuk perbaikan karya tulis ilmiah. Dari beliau penulis belajar untuk lebih teliti dalam melakukan segala sesuatu.

6. dr. Maria Silvia Merry, MSc selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan motivasi ketika bimbingan untuk dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
7. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tempat pengambilan data khususnya kepada Direktur dan Wakil Direktur beserta jajarannya yang telah memberikan izin dan membantu penulis dalam pengumpulan data untuk penyusunan karya tulis ilmiah ini
8. Bapak Yuson selaku Ketua Pumarsa yang memberikan pengarahan selama proses izin serta pengambilan data di RS Bethesda Yogyakarta.
9. Petugas Rekam Medis dan Informasi Kesehatan serta para perawat *Stroke Center* Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang sudah membantu penulis dalam pengambilan data
10. Papa dan Mama, terimakasih atas doa, dukungan, serta tak pernah lelah menanyakan tentang kemajuan penyusunan skripsi setiap kali penulis pulang ke rumah.
11. Oma Markus atas doa dan harapan yang begitu besar akan adanya dokter di GBIS Sola Gratia, mimpi Oma ini menjadi salah satu pengingat untuk penulis agar tidak menyerah di Kedokteran.
12. Gantara Praditya sebagai seseorang yang menjadi motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini. Terimakasih atas doa dan semangat yang selalu diberikan.
13. Angelita Meiliana dan Monica Stefani yang selalu jadi tempat menuangkan segala cerita dan saling menyemangati dalam setiap proses.

14. Unexpected Company (Angelica Olivia, Satrianti T, Lise Insani, Monica S, Enrieka Yosefina, Niko Satrio) terimakasih atas waktu dan telinga untuk mendengar keluhan, keputusasaan. Atas semangat yang diberikan sehingga kembali bergerak untuk melanjutkan.
15. Teman-teman penelitian (Niko Satrio, Adhi S, Andra Kurniawan, Satrianti, Lise Insani, Enriyo, Fandry Tumiwa) yang tidak pelit untuk berbagi informasi setiap sudah melalui tahap yang lebih cepat.
16. Dessy Gita Hepsari yang menjadi kakak dan sahabat yang selalu mendoakan, selalu bertanya kapan sidang yang akhirnya memotivasi untuk menyelesaikan skripsi ini dan segera menyusul koas
17. Departemen SMA (Noni Kartika, Dhevi Andhini, Safira Tyas, Irsa Fajrina, Jessica Dhoria, Reva Edra, Eva Kholisoh, Brendayasa) atas inspirasi untuk segera menyusul koas dan menjadi wanita karir.
18. Seluruh pihak yang telah membantu yang penulis tidak dapat sebutkan satu per satu yang telah mendukung penulis baik berupa doa, motivasi, dukungan dan semangat selama penulis mengerjakan skripsi ini hingga selesai.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Kritik dan saran terkait penulisan ini akan penulis terima demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak.

Yogyakarta, 6 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi.....	vi
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar.....	x
Daftar Singkatan.....	xi
Abstrak	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Masalah Penelitian.....	4
1.3 Perumusan Masalah.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.6 Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Stroke.....	10
2.1.1 Definisi	10
2.1.2 Klasifikasi.....	10
2.1.3 Faktor Resiko.....	13
2.2 Citicolin	16

2.2.1 Efek Citicolin Pada Stroke	18
2.3 Penilaian Luaran Klinis dengan mRS.....	21
2.4 Landasan Teori	21
2.5 Kerangka Teori	23
2.6 Kerangka Konsep.....	24
2.7 Hipotesis	25
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.3 Populasi dan Sampling	27
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	28
3.5 Sampel Size	30
3.6 Bahan dan Alat	30
3.7 Pelaksanaan Penelitian.....	31
3.8 Analisa Data.....	31
3.9 Etika Penelitian.....	32
3.10 Jadwal Penelitian	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Hasil Penelitian.....	34
4.1.1 Karakteristik Pasien.....	34
4.1.2 Analisis Hasil.....	36
4.1.2.1 Analisis Bivariat	36
4.1.2.2 Analisis Subgrup	38

4.1.2.3 Analisis Multivariat.....	38
4.2 Pembahasan	40
4.3 Keterbatasan dan Keunggulan	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN 1 mRS	53
LAMPIRAN 2 Instrumen Penelitian.....	54
Data Diri.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	6
Tabel 2. Grade PSA menurut Hunt dan Hess	12
Tabel 3. Definisi Operasional	28
Tabel 4. Analisa Data	31
Tabel 5. Jadwal Penelitian	33
Tabel 6. Karakteristik Pasien	35
Tabel 7. Hubungan Variabel dengan Luaran Klinis	37
Tabel 8. Pengaruh Pemberian Citicolin pada Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik dan Hemoragik	38
Tabel 9. Faktor Prediktor Luaran Klinis Buruk Pasien Stroke	39
Tabel 10. Faktor Prediktor Luaran Klinis Buruk Pasien Stroke Iskemik	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Citicolin	17
Gambar 2. Mekanisme Kerja <i>Phospatidylcholine</i>	18
Gambar 3. Proses Pembentukan Glutathione	18
Gambar 4. Skema Efek Citicoline pada Stroke	19
Gambar 5. Kerangka Teori	23
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	24
Gambar 7. Skema Desain Penelitian Kohort Retrospektif	26
Gambar 8. Alur Penelitian	31

DAFTAR SINGKATAN

COBRIT	Citicoline Brain Injury Treatment Trial
ICD Health Problems	International Statistical Classification of Diseases and Related
ICH	<i>Intracerebral Hemorrhage</i>
ICTUS	International Citicoline Trial on Acute Stroke
mRS	Modified Rankin Scale
NIHHS	National Institute Health Stroke Scale
PERDOSSI	Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia

©UKDW

PENGARUH PEMBERIAN CITICOLIN TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Yemima Hardjito, Rizaldy Taslim Pinzon, Bowo Widiasmoko

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas jangka panjang. Penggunaan citicolin sebagai neuroprotektor untuk penanganan awal diharapkan dapat memperbaiki prognosis dari pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat apakah ada pengaruh pemberian citicolin terhadap luaran klinis pasien stroke.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Data dikelola dari *Stroke Registry* dan rekam medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2015-2017. Data yang diperoleh dianalisis secara univariat, kemudian dilanjutkan dengan uji *chi-square test* dan uji-t independen untuk analisis bivariat, serta regresi logistik untuk analisis multivariat.

Hasil: Dari 352 sampel didapatkan stroke paling banyak dialami oleh pasien dengan *range* usia 51-60 tahun yang berjumlah 131 (34%). Pasien stroke didapatkan 215 (55.8%) dialami oleh laki-laki dan sebanyak 170 (44.2%) dialami oleh perempuan sedangkan untuk tipe stroke paling banyak adalah stroke iskemik 253 (65.7%). Pasien dengan luaran klinis baik ($mRS < 2$) sebanyak 219 (56.9%) pasien dan luaran klinis buruk ($mRS \geq 2$) sebanyak 166 (43.1%) pasien. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke (OR 0.516, 95% CI 0.34-0.79, $p < 0.05$). Hasil analisis subgroup menunjukkan citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke iskemik (OR 1.79; 95%CI 1.01-3.18; $p < 0.05$) tetapi tidak terhadap luaran klinis pasien stroke hemoragik (OR 1.7; 95%CI 0.77-3.75; $p > 0.05$). Hasil analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan stroke hemoragik (OR 4.26, 95%CI 2.60-6.97, p value < 0.05), dislipidemia (OR 0.519, 95% CI 0.31-0.88, $p < 0.05$), diabetes melitus (OR 0.495, 95%CI 0.26-0.95, $p < 0.05$) dan komplikasi (OR 1.608, 95%CI 1.02-2.54, $p < 0.05$) menjadi faktor yang berpengaruh terhadap buruknya luaran klinis pasien dibandingkan dengan faktor lain.

Kesimpulan: Pemberian citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke di RS Bethesda Yogyakarta. Citicolin memberikan luaran klinis lebih baik pada pasien stroke iskemik.

Kata Kunci: citicolin, neuroprotektor, luaran klinis, stroke, modified Rankin Scale

EFFECT OF CITICOLIN AS PROGNOSTIC FACTORS OF STROKE AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Yemima Hardjito, Rizaldy Taslim Pinzon, Bowo Widiasmoko

Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University Yogyakarta

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a major cause of death and long-term disability. Stroke treatment competes with time. The use of citicolin as a neuroprotector for early treatment is expected to improve the prognosis of the patient. The aim of this study was to see if there was any effect of citicolin on the clinical outcome of stroke patients.

Methods: This study is using retrospective cohort study, in where 385 samples were taken from stroke registry and medical record at Bethesda Hospital Yogyakarta from 2015-2017. Data obtained will be analyzed using univariate, Chi-square test and independent t-test for bivariate and logistic regression for multivariate analysis.

Results: The data of 352 samples taken from stroke registry and medical record. The commonest age is 51-60 years is 131 (34%). The samples consists of 215 (55.8%) male patients and 170 (44.2%) female patients. The most common type is ischemic stroke 253 (65.7%). Patients with good clinical outcomes (mRS <2) is 219 (56.9%) patients and with bad clinical outcomes (mRS ≥ 2) is 166 (43.1%) patients. Bivariate analysis shows citicolin affects stroke patients' clinical outcome (OR 0.516, 95% CI 0.34-0.79, $p < 0.05$). Results of the subgroup analysis shows citicolin affects the clinical outcome of ischaemic stroke (OR 1.79, 95% CI 1.01-3.18, $p < 0.05$) but not the clinical outcome of hemorrhagic stroke (OR 1.7; 95% CI 0.77-3.75; $p > 0.05$). The results of multivariate analysis with logistic regression shows hemorrhagic stroke (OR 4.26, 95% CI 2.60-6.97, $p < 0.05$), dyslipidemia (OR 0.519, 95% CI 0.31-0.88, $p < 0.05$), diabetes melitus (OR 0.495, 95% CI 0.26-0.95, p value < 0.05) and complication (OR 1.608, 95% CI 1.02-2.54, $p < 0.05$) are factors affect on bad outcome of the clinical patient compared to other factors.

Conclusions: Citicolin affects the clinical outcome of stroke patients in Bethesda Hospital Yogyakarta. Citicolin provides better clinical outcomes in ischemic stroke patients.

Keywords: citicolin, neuroprotector, clinical outcomes, stroke, modified Rankin Scale

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke sudah tidak asing lagi bagi masyarakat umum saat ini mengingat kejadian yang terus meningkat. Data terbaru dari Riskesdas 2013 menunjukkan terjadi peningkatan kejadian stroke berdasarkan wawancara (berdasarkan jawaban responden yang pernah didiagnosis nakes dan gejala) dari 8,3 per 1000 (2007) menjadi 12,1 per 1000 (2013). Prevalensi stroke di DIY menurut Dinas Kesehatan DIY 2014 didapatkan data melalui tim surveilans terpadu penyakit tidak menular puskesmas menunjukkan angka yang selalu meningkat di tiap tahun sebanyak 425 kasus, serta menempati urutan ke-4 tertinggi sebagai penyakit yang terdiagnosis di RSUD Yogyakarta dengan rawat jalan.

Data statistik di Amerika terdapat lebih dari 795.000 pasien stroke dengan 160.000 diantaranya merupakan serangan pertama. Stroke menyebabkan kematian pada 130.000 orang di Amerika tiap tahun dengan rata-rata kematian tiap 4 menit. Biaya untuk perawatan diestimasikan 34 milyar \$ tiap tahun yang meliputi biaya perawatan, pengobatan, dan tidak bisa bekerja secara penuh di perusahaan. Stroke merupakan penyebab utama disabilitas jangka panjang (Go *et al*, 2014).

Penatalaksanaan stroke secara umum bertujuan untuk menurunkan morbiditas, mortalitas serta angka kecacatan. Penanganan awal yang tepat dan cepat

diharapkan dapat memperbaiki prognosis dari pasien stroke serta menurunkan biaya perawatan. Penting untuk ditekankan bahwa penanganan stroke berpacu dengan waktu (*time is brain*) semakin awal dikenali maka penanganan dapat segera dilakukan, semakin lambat dikenali maka penanganan dan prognosis bisa semakin buruk (Davis *et al*, 2003).

Pengobatan stroke salah satunya dapat menggunakan neuroprotektan yang berfungsi untuk melindungi neuron dari kerusakan akibat hipoksia berkepanjangan dan stress oksidatif akibat radikal bebas (Price & Wilson, 2006). Obat neuroprotektan sendiri direkomendasikan oleh PERDOSSI 2011 untuk yang harus tersedia di ambulans sebagai fasilitas ideal terutama dalam manajemen stroke pra hospital.

Penggunaan neuroprotektan dalam PERDOSSI 2011 belum menunjukkan hasil yang efektif pada stroke iskemik sehingga belum dianjurkan namun citicolin dengan dosis tertentu masih memberikan efek pada stroke akut. Penelitian oleh Davalos *et al* dalam ICTUS Trial pada 2012 yang dilakukan pada 2298 pasien stroke iskemik dengan onset 24 jam tidak menunjukkan efektifitas citicolin dibandingkan dengan kelompok plasebo. Masih menurut ICTUS Trial citicolin dianggap tidak efektif dalam penanganan stroke iskemik akut derajat sedang sampai berat. Tahun 2006 Secades, JJ *et al* melakukan penelitian citicolin pada pasien stroke hemoragik intraserebral dan memberikan efektifitas yang baik serta aman.

Penelitian Ghosh,S *et al* pada tahun 2015 dengan menggunakan *Barthel Index* menunjukkan skor yang lebih tinggi pada grup yang menggunakan citicolin baik pasien stroke iskemik maupun stroke hemoragik daripada grup kontrol. Studi meta analisis oleh Saver tahun 2008 pada 2279 pasien stroke, stroke iskemik: 1278 (1171 citicolin vs. 892 kontrol) dan 215 ICHs (107 citicolin vs. 109 kontrol). Pasien yang diterapi dengan citicolin memberikan penurunan yang signifikan dalam angka kematian dan disabilitas. Pasien supratentorial ICH dengan pemberian citicolin i.v memiliki mRS lebih baik dibanding kelompok plasebo (Chua, 2007).

Selain penggunaan pada pasien stroke, citicolin telah diteliti untuk penanganan *traumatic brain injury* yang diharapkan dapat memperbaiki fungsional pasien dan fungsi kognitif. Hasil dari penelitian tersebut citicolin tidak memberikan efek pada fungsional dan fungsi kognitif pasien setelah pengobatan selama 90 hari (COBRIT Trial, 2012).

Penggunaan citicolin sebagai agen neuroprotektan yang masih kontroversial pada penanganan stroke iskemik telah banyak diteliti dan penerapan di klinis sudah banyak dilakukan sedangkan penggunaan citicolin pada stroke hemoragik yang banyak menunjukkan hasil yang mengarah kepada perbaikan fungsional pasien dan telah dibuktikan dari beberapa penelitian tetapi masih sedikit digunakan di Indonesia. Penelitian mengenai pengaruh citicolin pada stroke sendiri masih memiliki beberapa variasi baik dari onset maupun *outcome* yang dinilai. Berangkat dari kondisi tersebut penelitian ini ingin melihat efektifitas citicolin terhadap luaran klinis pasien pada pasien stroke di RS Bethesda

Yogyakarta baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik dengan menggunakan rekam medik.

1.2 Masalah Penelitian

1. Berdasarkan survei yang telah dilakukan oleh beberapa lembaga terkait prevalensi stroke mengalami peningkatan setiap tahunnya.
2. Dampak negatif yang ditimbulkan dari stroke meliputi biaya perawatan yang besar, tingginya akan kematian, serta terjadinya disabilitas jangka panjang.
3. Pengenalan dan penatalaksanaan stroke berpacu dengan waktu, semakin awal ditangani semakin baik prognosisnya, semakin terlambat maka prognosis akan semakin buruk dan biaya perawatan akan semakin banyak.
4. Citicolin merupakan salah satu obat yang digunakan pada fase akut terjadinya stroke sebagai agen neuroprotektan yang banyak digunakan pada stroke iskemik.
5. Efektifitas citicolin pada pasien stroke iskemik masih mengalami perbedaan yang kontroversial dari beberapa penelitian yang telah dilakukan apabila dibandingkan kelompok plasebo.
6. Penelitian mengenai penggunaan citicolin pada stroke hemoragik banyak memberikan hasil yang mengarah kepada perbaikan dan dinyatakan aman tetapi belum banyak diaplikasikan di klinik.

1.3 Perumusan Masalah

Apakah terapi citicolin memperbaiki luaran klinis pasien stroke di RS Bethesda ?

1.4 Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan luaran klinis pasien stroke yang mendapat terapi citicolin dan yang tidak mendapat terapi citicolin di RS Bethesda.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Bagi Pasien

Ketika luaran klinis pasien stroke yang mendapat terapi citicolin lebih baik dibandingkan dengan yang tidak mendapat citicolin maka dapat dijadikan pertimbangan untuk pemberian terapi neuroprotektan pada pasien stroke sehingga diharapkan prognosis lebih baik dan meningkatkan kualitas hidup.

2. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah dan meningkatkan ilmu pengetahuan dari peneliti mengenai ada tidaknya perbedaan luaran klinis pasien stroke di RS Bethesda yang mendapat terapi citicolin dan tidak. Peneliti dapat menambah pengalaman dalam melakukan penelitian.

3. Bagi Rumah Sakit Bethesda dan tenaga kesehatan (dokter)

Penelitian ini diharapkan dapat menjadikan pemberian citicolin sebagai pertimbangan dalam penanganan pasien stroke di RS Bethesda.

1.6 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Nama (tahun)	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Clark, W <i>et al</i> (1998)	Citicoline Treatment for Experimental Intracerebral Hemorrhage in Mice	Eksperimental	68 Tikus <i>Swiss albino</i> yang diinduksi <i>collagenase</i> diinjeksikan di nukleus kaudatus	Pada luaran fungsional tikus yang diberikan citicolin mengalami perbaikan neurologis dibandingkan kelompok plasebo ($10,4 \pm 2,0$ versus $12,1 \pm 2,4$). Tidak dijumpai perbedaan yang mendasar terhadap perubahan volume hematoma tetapi tikus yang mendapat terapi citicolin memiliki daerah iskemik lebih kecil di sekitar lokasi perdarahan dibandingkan dengan kelompok plasebo.
Secades, J, <i>et al</i> (2006)	Citicoline in Intracerebral Hemorrhage	A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Multi-Centre Pilot Study	38 pasien perdarahan intraserebal onset 6 jam	Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan antara grup plasebo dan grup citicolin dalam hal efek samping dan kematian. Terdapat 4 orang dari setiap grup mengalami efek samping yang tidak berhubungan dengan perlakuan yang diberikan. Efektifitas citicolin dinilai dari 3 instrumen : <ol style="list-style-type: none"> mRS ≤ 2 didapatkan pada 1 pasien grup plasebo, 5 pasien grup citicolin. NIHSS mengalami perbaikan yang signifikan pada kedua grup pada minggu ke-12. Volume Residual lesion pada grup plasebo $6,3 \pm 10,5$ cm, pada grup citicolin $5,8 \pm 6,8$ cm Citicolin dinyatakan aman dan memiliki efektifitas terhadap pasien perdarahan intraserebral.
Chua, R (2007)	Role of Intravenous Citicoline for Supratentorial Hemorrhage	Case control randomized	182 pasien supratentorial perdarahan intraserebral onset 24 jam dengan i.v	mRS pada bulan ketiga lebih baik pada kelompok dengan pemberian citicolin

Saver, J. L (2008)	Citicoline : Update on a Promising and Widely Available Agent for Neuroprotection and Neurorepair	Meta analisis	Dari 10 percobaan dengan total 2279 pasien stroke iskemik: 1278 (1171 citicolin vs 892 kontrol) dan 215 ICHs (107 citicolin vs 109 kontrol)	Pasien yang diterapi dengan citicolin memberikan penurunan yang signifikan dalam angka kematian dan disabilitas.
Syifa, N., Ikawati, Z., Inayati (2010)	Kajian Efektivitas Penggunaan Pirasetam dan Sitikolin pada Pasien Stroke dengan Menggunakan NIHHS di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta	Cross sectional	33 pasien stroke, 27 mendapat kombinasi citicolin dan pirasetam, 6 mendapat pirasetam. Indikator : NIHHS	Pasien stroke yang mendapat pirasetam mengalami perburukan klinis sedangkan pasien yang mendapat kombinasi citicolin dan pirasetam mengalami perbaikan klinis.
Davalos, A., <i>et al</i> (2012)	Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke	Randomized, placebo-controlled, sequential trial	2298 pasien stroke iskemik derajat sedang-berat, 1148 mendapat citicolin, 1150 plasebo	Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hal keamanan maupun efek samping
Praja, D. S., Hasmono, D., Syifa, N. (2012)	Studi Penggunaan Obat Neuroprotektan pada Pasien Stroke Iskemik	Observasional retrospektif	102 pasien stroke iskemik, 95 mendapat citicolin, 2 mendapat piracetam, 5 mendapat kombinasi	Tidak terdapat perbedaan signifikan antara penggunaan neuroprotektan tunggal dan kombinasi terhadap gejala dan lama perawatan pasien

Ghosh, S <i>et al</i> (2015)	The effect of citicolin on stroke: A comparative study from the Eastern part of India	Case control dengan <i>consecutive sampling</i>	100 pasien stroke, 50 kontrol (35 iskemik, 15 hemoragik), 50 kasus (28 iskemik, 22 hemoragik) onset 48 jam	Dengan menggunakan Indeks Barthel, skor lebih tinggi didapatkan pada kelompok yang diberikan terapi citicolin baik pada stroke iskemik maupun hemoragik
---------------------------------	---	---	--	---

Penelitian yang sudah dilakukan memiliki hasil yang bervariasi terutama pengaruh citicolin pada pasien stroke iskemik, perbedaan ini misalnya terlihat pada ICTUS Trial yang dilakukan Davalos *et al* (2012) yang menyatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok yang mendapat citicolin dan kelompok plasebo, hal yang berbeda diperoleh dari penelitian Ghosh *et al* (2015) yang menyatakan terdapat perbaikan klinis yang lebih baik pada kelompok citicolin yang dinilai dari Indeks Barthel.

Pengaruh citicolin pada pasien stroke hemoragik memberi hasil yang mengarah kepada perbaikan *outcome* pasien baik dengan mRS, Indeks Barthel, NIHSS, maupun *imaging*. Terdapat beberapa hal yang masih bervariasi dari penelitian yang sudah ada yaitu mengenai onset yang dipakai Secades *et al* menggunakan onset 6 jam, Chua menggunakan onset 24 jam, dan Ghosh menggunakan onset 48 jam.

Penelitian yang telah melihat pengaruh citicolin pada pasien stroke secara keseluruhan sudah dilakukan oleh Saver (2008) dengan studi metanalisa dan Ghosh *et al* (2015) keduanya memiliki hasil yang mengarah kepada perbaikan pada kelompok yang mendapat terapi citicolin. Peneliti akan menggunakan metode kohort retrospektif yang berbeda dengan penelitian Saver melalui studi meta analisa dan Ghosh *et al* yang menggunakan metode *cross sectional*. Luaran

klinis pasien akan dilihat dari mRS berbeda dengan Ghosh *et al* yang menggunakan Indeks Barthel. Penelitian ini nantinya diharapkan dapat meningkatkan pelayanan pada pasien stroked di RS Bethesda Yogyakarta

©UKDW

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Terapi citicolin memberikan luaran klinis yang lebih baik pada pasien stroke di RS Bethesda Yogyakarta yang dinilai dengan modified Rankin Scale (mRS). Luaran klinis pasien stroke iskemik akan lebih baik dengan pemberian citicolin.

5.2. Saran

Perlu adanya penelitian dengan metode prospektif sehingga dapat diamati dengan lebih seksama bagaimana pengaruh citicolin terhadap luaran klinis pasien. Penelitian selanjutnya diharapkan bisa mendokumentasikan lama pemberian citicolin sehingga dapat diketahui apakah setiap pasien mendapat perlakuan yang sama untuk lama pemberian citicolin, rute pemberian citicolin serta dosisnya.

DAFTAR PUSTAKA

Alvarez-Sabín, J & Román, G.C. (2013) *Effects of Citicoline on Phospholipid and Glutathione Levels in Transient Cerebral Ischemia*. Brain Science. Sep 23;3(3):1395-414. doi: 10.3390/brainsci3031395

Amarenco, P. *et al.*(2006).*High Dose Atorvastatin After Stroke or Transient Ischaemic Stroke*. NEJM 2006 Aug 10;355(6):549-59

Baehr, M. & Frotcscher, M. (2012) *Diagnosis Topik Neurologi DUUS Anatomi, Fisiologi, Tanda, Gejala*. Ed 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
Balitbang Kemenkes RI. (2013) *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI

Banks, J.L. & Marotta, C.A. (2007) *Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials*. STR.0000258355.23810.c6 Stroke. 38:1091-1096

Berisso, M.Z. *et al.*(2014) *Epidemiology of atrial fibrillation : European perspective*. Clinical Epidemiology 2014;6 213-220

Caplan, L.R. (2009) *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th Ed. Philadelphia : Saunders Elsevier

Chua, R.H. (2007) *Role of intravenous citcoline for supratentorial hemorrhage*. Cerebrovascular Disease. 23(Suppl. 2):73

Dávalos, A.; Alvarez-Sabín, J.; Castillo, J.; Díez-Tejedor, E.; Ferro, J.; Martínez-Vila, E. (2012) *Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)*. Lancet. Jul 28. 380(9839):349-57

Davis, S.M, Crocco, T., Gullet, T., *et al.*(2003) *Feasibility of Neuroprotective Agent Administration by Prehospital Personnel in Urban setting*. Stroke;34: 1918-1919

Dinkes DIY (2013) *Profil Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta Tahun 2013*. Yogyakarta : Dinas Kesehatan D.I. Yogyakarta

Doijad, R.C *et al* (2012) *Therapeutic Applications of Citikoline and Piracetam as Fixed Dose Combination*. Journal of Pharma and Bio Science. 2(12):15-20

Fagan, S.C. & Hess, D.C. (2008) *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach* 7th ed. New York : Appleton and Lange

Ghani, L., Mihardja, L.K., Delima. (2015). *Faktor Resiko Dominan Penderita Stroke di Indonesia*. Puslitbang Sumber Daya dan Kesehatan : Jakarta

Ghosh, S.; Das, S.K.; Nath, T.; Ghosh, K.C.; Bhattacharyya, R.; Mondal, G.P. (2015) *The effect of citicoline on stroke: A comparative study from the Eastern part of India*. *Neurology India*. 63(5):697-701

Ginsberg L. (2008) *Lecture Notes Neurology*. Jakarta: Erlangga. 89-90

Go, AS, Mozaffarian, D, Roger, VL, et al. (2014) *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*, *Circulation*, vol. 129, pp. e28–e292

Gofir, A. (2009) *Manajemen Stroke*. Yogyakarta: Pustaka Cendeika Press

Goldstein, L.B et al. (2011) *Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *PubMed*.Feb;42:517-84

Guideline Stroke.(2011)Jakarta : Kelompok Studi Stroke PERDOSSI

Hakim, R.A.S.(2013) *Hubungan antara Dislipidemia dengan Kejadian Stroke di Bangsal Rawat Inap IRNA B 1 Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Tesis. Universitas Muhammadiyah Semarang

Hendrix, S. L., Smoller, S. W., Johnson, K. C., Howard, B. V., & Kooperberg, C.(2006) *Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative*, *Circulation*;113:2425-2434.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. (2010) - 10th revision

Junaidi, I. (2011) *Stroke: Waspada! Ancamannya*. Yogyakarta: Penerbit Andi. Hal: 71-72, 137-175

Jojang, H.; Runtuwene, P.; Maja, J. (2016) *Perbandingan NIHHS pada Pasien Stroke Hemoragik dan non-Hemoragik yang Rawat Inap di Bagian Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado*. *Jurnal e-Clinic* Volume 4, Nomor 1, Januari-Juni 2016

Khalil, O.A.et al.(2013). *Prevalence and Pattern of Dyslipidemia in Acute Cerebral Infarction in Medical Intensive Care in Egypt*. *British Journal of Science*, Desember 2013, Vol.10(1)

Lisabeth, L. & Bushnell, C.(2012) *Stroke risk in women : the role of menopause and hormone therapy*. Lancet. 11: 82-91

Mardjono, M. & Sidharta, P. (2010) *Neurologi Klinis Dasar*. Jakarta: Dian Rakyat

Mozaffarian, D *et al* (2015) *Heart disease and stroke statistic update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*.;e29-322

Padma, R.G.; Rizaldy, T.S.; Pramudita, E.A.:(2017) *Kejadian Disfagia Saat Masuk Rumah Sakit Sebagai Faktor Prognosis Buruk Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik*. Cermin Dunia Kedokteran-248/ Volume 44 no.1

Puspaningtias, J. (2006) *Hubungan antara Fibrilasi Atrium dengan Terjadinya Stroke Iskemik pada Pasien Stroke di RSUP dr. Kariadi periode 1 Januari 2006-31 Desember 2006*. Tesis, Universitas Diponegoro

Praja, D.S.; Hasmono, D.; Syifa, N. (2013) *Studi Penggunaan Obat Neuroprotektan pada Pasien Stroke Iskemik*. Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang dan Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga. Vol.10 No. 02 Desember 2013. ISSN 1693-3591

Price, S.A. & Wilson, L.M. (2006) *Patofisiologi , Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit jilid 1*. Jakarta : EGC

Ramadany, A.F; Pujarini,L.A; Candrasari, A.(2013) *Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Stroke Iskemik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010*. Biomedika, Volume 5 Nomor 2, Agustus 2013

Rohmah, Q.M. (2015) *Hubungan Antara Usia dengan Komplikasi Stroke di Ruang Rawat Intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Tesis, Universitas Diponegoro

Saver, J.L (2008) *Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair*. UCLA Stroke Center and Departemen of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA. Vol. 5:167-77

Secades, J.J.; Alvarez-Sabín, J.; Rubio, F.; Lozano, R.; Dávalos, A.; Castillo, J. (2006) *Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study*. *Cerebrovascular Disease*. 21(5-6):380-5

Shah, R. & Cole, J. W. (2010) *Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke*. *Expert Review Cardiovascular Ther*.8(7): 917–932

Sudoyo, A.W. (2006) *Ilmu Penyakit Dalam FKUI*. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI

Sulistiyani, D.O. dan Purnadi.(2013) *Analisis terhadap Faktor-faktor yang Mempengaruhi Laju Perbaikan Kondisi Klinis Pasien Penderita Stroke dengan Refresi Cox Weibull*. Jurnal Sains dan Seni POMITS, 2:2337-3520

Susanto, V.E.(2016) *Pengaruh Infeksi Saluran Kemih Sebagai Faktor Prognosis Stroke Iskemik Akut di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta*. Tesis, Universitas Kristen Duta Wacana

Syifa, N.; Ikawati, Z.; Inayati. (2010) *Kajian Efektivitas Penggunaan Pirasetam dan Sitikolin pada Pasien Stroke dengan Menggunakan The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*. Dalam: *Prosiding Seminar Nasional "Eight Star Performance Pharmacist", 27 Desember 2010, Yogyakarta*. Program Pascasarjana Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta.

Vitta, R.(2015) *Studi Penggunaan Neuroprotektan pada Pengobatan Stroke Iskemik di RSUD Sidoarjo*. Tesis, Universitas Katolik Widya Mandala

Zafonte, R.D *et al* (2012) *Effect of Citicoline on Functional and Cognitive Status Among Patients With Traumatic Brain Injury : Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT)*