

APAKAH PEMBERIAN CITICOLIN DAPAT MENCEGAH LUARAN KLINIS BURUK PADA PASIEN STROKE?

Rizaldy Taslim Pinzon, Yemima Hardjito

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta
Jl. Wahidin Sudirohisodo 5-25 Yogyakarta 55224, Indonesia.
drpinzon17@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan yang utama. Ada banyak faktor prognosis stroke. Citicolin adalah salah satu obat yang sering digunakan untuk penanganan pasien stroke. Penggunaan citicolin sebagai neuroprotektor untuk penanganan awal diharapkan dapat memperbaiki prognosis dari pasien. Penelitian terkait manfaat citicolin di Indonesia masih sangat terbatas. Tujuan dari penelitian ini adalah mengukur apakah pemberian citicolin dapat menurunkan luaran klinis buruk pasien stroke.

Metode: Penelitian dengan kohort retrospektif. Data diperoleh dari register stroke dan rekam medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2015-2017. Luaran klinik diukur dengan menggunakan mRS (modified Rankin Scale). Data yang diperoleh dianalisis secara univariat, kemudian dilanjutkan dengan uji chi-square dan uji-t independen untuk analisis bivariat. Regresi logistik untuk analisis multivariat.

Hasil: Data penelitian diperoleh dari 385 pasien stroke. Karakteristik pasien didapatkan usia pasien yang mengalami stroke paling banyak pada rentang usia 51-60 tahun yang berjumlah 131 (34%). Jenis kelamin pasien terdiri dari 215(55.8%) laki-laki, dan 170 (44.2%) perempuan. Tipe stroke yang paling umum 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 untuk variabel karakteristik pasien terhadap luaran klinis menunjukkan bahwa citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke (OR 0.516, 95% CI 0.34-0.79, $p < 0.05$). Hasil analisis subgrup menunjukkan citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke iskemik (OR 1.79; 95%CI 1.01- 3.18; $p < 0.05$). Hasil analisis multivariat dengan regresi logistik didapatkan stroke hemoragik (OR 4.26, 95%CI 2.60-6.97, $p < 0.05$), 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 . Pasien yang mendapat terapi citicolin memberikan luaran klinis lebih baik pada pasien stroke iskemik.

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

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a major cause of death and long-term disability. The proven therapy for stroke (thrombolysis) is limited by time. Citicolin is neuroprotector that commonly used in Indonesia. The previous studies about the benefit of citicolin are limited. The aim of this study was to measure the effect of citicolin on the clinical outcome of stroke patients. **Method:** This study is using retrospective cohort study. The data were obtained from 385 stroke subjects. The clinical data 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.

Result: The data of 385 study subjects were taken from stroke registry and medical record. The largest proportion of study subjects is between 51-60 years old (131/34%). The subjects consists of 215 (55.8%) male patients and 170 (44.2%) female patients. The most common type of stroke is ischemic stroke 253 (65.7%). There are 219 (56.9%) patients with good clinical outcomes ($mRS < 0.05$). Results of the subgroup analysis shows citicolin affects the clinical outcome of ischaemic stroke (OR 1.79, 95% CI 1.01-3.18, $p < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that hemorrhagic stroke (OR 4.26, 95%CI 2.60-6.97, $p < 0.05$), dyslipidemia (OR 0.519, 95% CI 0.31-0.88, $p < 0.05$) are significant predicting factors for poor outcome.

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

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

Pendahuluan .

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang (Go *et al*, 2014) Indonesia menempati negara urutan pertama dengan kematian stroke yang sangat tinggi. Penatalaksanaan stroke secara umum bertujuan untuk menurunkan morbiditas, mortalitas serta angka kecacatan (Davis *et al*, 2003) Terapi yang ditujukan pada pasien stroke sangat dibatasi oleh jendela terapi. Keterbatasan jendela terapi pada tatalaksana stroke memunculkan agen neuroprotektan. Salah satu neuroprotektan yang dipakai secara luas adalah citicolin.

Penggunaan citicolin sebagai neuroprotektor untuk penanganan awal

diharapkan dapat memperbaiki prognosis dari pasien (Price & Wilson, 2006). Penelitian mengenai pengaruh pemberian citicolin terhadap luaran klinis pasien masih kontroversial karena beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang bervariasi mengenai keefektifan dari citicolin. Penelitian 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. Hasil berbeda didapatkan pada 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. Melihat variasi ini mendorong untuk dilakukan penelitian citicoline terhadap luaran klinis pasien stroke. Penggunaan Citicolin sebagai neuroprotektan sangat luas di Indonesia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengukur pengaruh pemberian citicolin terhadap perbaikan luaran klinis pasien stroke.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Data dikelola dari Stroke Registry dan rekam medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2015-2017. Sampel penelitian ini adalah pasien stroke serangan pertama yang didiagnosis dengan CT Scan di RS Bethesda Yogyakarta non rujukan, yang mendapat terapi citicolin, tidak melakukan prosedur kraniotomi serta memiliki data rekam medis yang lengkap. Diperoleh sampel 385 pasien. Variabel bebas adalah pemberian terapi citicolin dan variabel terganggu adalah luaran klinis pasien stroke. Luaran klinis pasien stroke dilihat dari *stroke registry* RS Bethesda Yogyakarta yang menunjukkan keadaan pasien stroke setelah menjalani perawatan di RS Bethesda Yogyakarta yang dinyatakan dengan mandiri tanpa gejala sisa, dengan sedikit bantuan, dengan banyak bantuan, tergantung penuh, program home care, atau meninggal dunia. Pemberian terapi

citicolin diketahui dari keterangan tertulis di rekam medis dan data peresepan elektronik pasien saat proses pengambilan data. Dosis citicolin bervariasi antara 3 x 1000 mg perhari intravena 3-7 hari, dan dilanjutkan oral 3 x 1000 mg selama 5-14 hari. Pemberian terapi citicolin dianalisis hubungannya terhadap luaran klinis pasien stroke baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik. Luaran klinis diukur dari skala Rankin yang telah dimodifikasi (*modified Rankin Scale*). Skala Rankin yang dimodifikasi digunakan untuk penilaian tingkat disabilitas dan sering dijadikan acuan dalam penilaian penggunaan terapi baru pada pasien stroke akut (Banks, 2007). Skala Rankin terdiri dari rentang 0-5 dimana 0-5 menyatakan luaran klinis pasien. Skala 0 : pasien mandiri tanpa gejala sisa, skala 1: pasien membutuhkan sedikit bantuan, skala 2: pasien membutuhkan banyak bantuan, skala 3: pasien bergantung penuh, skala 4: pasien menjalani program homecare, skala 5: pasien meninggal dunia. Pasien dengan Skala Rankin < 2 berarti memiliki luaran klinis baik, pasien dengan Skala Rankin ≥ 2 berarti memiliki luaran klinis buruk.

Analisis deskriptif dengan analisis univariat untuk melihat karakteristik dasar pasien, kemudian dilanjutkan dengan uji chi-square test untuk analisis bivariat. Analisis bivariat untuk mengukur hubungan antar variabel penelitian

termasuk pemberian citicolin terhadap luaran klinis dan dilanjutkan dengan analisis subgrup untuk melihat hubungan variabel penelitian terhadap luaran klinis pasien dilihat dari kelompok stroke iskemik dan stroke hemoragik. Uji regresi logistik dilakukan untuk analisis multivariat dengan tingkat kebermaknaan $p < 0,05$. Analisis data menggunakan SPSS.

Izin etik penelitian diterbitkan pada tanggal 02 Maret 2017 dengan Nomor : 320/C.16/FK/2017 oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	N= 385	%
Pasien		
Usia		
<40	3	0.8
40-50	67	17.4
51-60	131	34
61-70	105	27.3
>70	79	20.5
Jenis Kelamin		
Laki-laki	215	55.8
Perempuan	170	44.2
Tipe Stroke		
Iskemik	253	65.7
Hemoragik	132	34.3
Onset Serangan Stroke		
<3jam	61	15.8
3-6jam	105	27.3
6-12jam	100	26
12-24 jam	73	19
>24jam	46	11.9
Hipertensi		
Ya	341	88.6
Tidak	44	11.4
Dislipidemia		
Ya	127	33

Tidak	258	67
Atrial Fibrilasi		
Ya	11	2.9
Tidak	374	97.1
Diabetes Melitus		
Ya	63	16.4
Tidak	322	83.6
Komplikasi		
Ya	162	42.1
Tidak	223	57.9
Terapi Citicolin		
Ya	142	
Tidak	243	36.9
Luaran Klinis		63.1
Baik (<2)	219	
Buruk (≥2)	166	56.9
		43.1

Tipe stroke yang paling banyak dijumpai dalam 365 sampel adalah stroke iskemik. Stroke dijumpai lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan (215 vs 170). Penyakit penyerta yang paling banyak terjadi pada pasien stroke adalah hipertensi 341 orang (88.6%). Pasien stroke yang mengalami komplikasi sebanyak 162 pasien (42.1%) lebih sedikit dibandingkan yang tidak memiliki komplikasi yaitu 223 pasien (57.9%). Terapi citicolin diberikan pada 142 pasien stroke (36.9%). Luaran klinis pasien yang dinilai dengan Skala Rankin didapatkan sebanyak 219 pasien (56.9%) memiliki luaran klinis yang baik dan 166 pasien (43.1%) memiliki luaran klinis yang buruk.

stroke, dislipidemia, diabetes melitus, komplikasi, dan terapi citicolin.

OR	95%CI	p
Terapi Citicolin	Stroke Iskemik mRS < 2 101,32	OR 0.014 95%CI 1
Ya	2,24 0,22 - 54,15	1,79 1,01-
2,58	80,23 0,26 - 62,88	2 3,18
5	(77,49 - 122,8%)	5
Tidak	99 0,89 - 2,002	0,165
1,333	(66%)	
OR	95%CI	p
Terapi Citicolin	Stroke Hemoragik mRS < 2 0,34 - 0,79	OR 0.000 95%CI 1
Ya	15 0,18 - 0,47	1,70 1,12-0,77-
1,61	(38,80 - 63,51%)	0,18
1,28	0,63 - 2,61	3,75 7
Tidak	47 1240,45 - 2112	
2,30	(51,98 - 64,93%)	

Tabel 3. Pengaruh pemberian citicolin pada luaran klinis pasien stroke iskemik dan hemoragik

Analisis subgrup memberikan hasil (Tabel 3) bahwa citicolin memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik ($p < 0.05$)

Tabel 4. Faktor Prediktor Luaran Klinis Buruk Pasien Stroke

Keterangan : analisis multivariat

Terdapat 4 variabel yang bermakna dalam luaran klinis pasien stroke yaitu tipe

stroke hemoragik (OR 4.260, 95%CI 2.60-6.97, p value 0.000), dislipidemia (OR 0.519, 95%CI 0.31-0.88, p value 0.015), serta diabetes melitus (OR 0.495, 95%CI 0.26-0.95, p value 0.034) serta komplikasi (OR 1.608, 95%CI 1.02-2.54, p value 0.041)

Tabel 5. Faktor Prediktor Luaran Klinis Buruk Pasien Stroke Iskemik

Variabel	OR	95%CI	p
Jenis Kelamin Perempuan	2.064	1.161-3.669	0.014
Dislipidemia	0.352	0.19-0.65	0.001
AF	5.482	1.058-28.39	0.043

Keterangan : Analisis Multivariat Subgrup

Variabel yang menjadi faktor prediktor luaran klinis buruk pada pasien stroke iskemik adalah jenis kelamin perempuan (OR 2.064, 95% CI 1.161-3.669, p 0.014), dislipidemia (OR 0.352, 95% CI 0.19-0.65, p 0.001) dan atrial fibrilasi (OR 5.482, 95% CI 1.058-28.39, p 0.043).

Pembahasan

Karakteristik pasien yang tergambar pada Tabel 1 menunjukkan pasien yang yang didiagnosis stroke di RS Bethesda lebih banyak dialami oleh laki-laki yaitu 215 pasien (55.8%) dibandingkan perempuan 170 pasien (44.2%). Hal ini dapat dijelaskan karena perempuan memiliki hormon estrogen yang bersifat protektif terhadap stroke iskemik tipe kardioemboli (Goldstein *et al*,2011).

Faktor resiko stroke pada perempuan akan meningkat saat terjadinya masa transisi menopause yang mengakibatkan perubahan hormon yang menurunkan kadar estrogen dalam darah dan beresiko terjadinya proses aterosklerosis (Lisabeth Bushel, 2012).

Usia pasien paling banyak mengalami stroke adalah pada *range* 51-60 tahun sebanyak 131 pasien (34%) hal ini dikarenakan kejadian stroke meningkat 5,8 kali pada usia ≥ 55 tahun dibandingkan usia 15-44 tahun (Ghani,2015). Stroke meningkat seiring bertambahnya usia disebabkan menurunnya elastisitas dari arteri sehingga pembuluh darah menjadi kaku dan perlahan akan menyempit dan dapat memicu terbentuknya aterosklerosis dan kejadian hipertensi (Junaidi, 2011).

Sebanyak 253 pasien (65.7%) mengalami stroke iskemik dan 132 pasien (34.3%) mengalami stroke hemoragik hal ini sesuai dengan penelitian Mardjono (2010) bahwa 80% kasus stroke merupakan stroke iskemik dan 20% adalah stroke hemoragik. Onset stroke paling banyak didapatkan pada *range* waktu 3-6 jam yaitu sebanyak 105 pasien (27.3%) hal ini dapat dilihat dari penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo(2011) yang membagi onset stroke menjadi <3 jam, <3 jam dan ≥ 24 jam dari 110 subyek penelitian didapatkan 24.5% pasien datang

dengan onset <3 jam, 75.5% pasien datang setelah onset >3 jam dan 41.8% pasien datang setelah 1 hari dari penelitian tersebut didapatkan beberapa faktor yang mempercepat kedatangan pasien ke rumah sakit untuk mendapatkan pengobatan adalah tinggal bersama orang lain, jarak antara rumah pasien ke rumah sakit yang dekat serta penggunaan ambulans sebagai sarana transportasi menuju ke rumah sakit.

Penyakit penyerta yang dialami pasien stroke antara lain hipertensi sebanyak 341 pasien (88.6%), dislipidemia 127 pasien (33%), atrial fibrilasi 11 pasien (2.9%), diabetes melitus sebanyak 63 pasien (16.4%). Penyakit penyerta yang paling banyak dialami oleh pasien stroke di RS Bethesda dari data yang sudah diambil adalah hipertensi. Fenomena ini dijelaskan oleh Sudoyo (2006) yang menyatakan penderita hipertensi beresiko 5,48 kali terserang stroke dibandingkan yang tidak hipertensi. Hipertensi kronik dapat menyebabkan rusaknya pembuluh arteri melalui proses hialinisasi sehingga pembuluh darah menjadi tidak elastis lagi kemudian tidak dapat melakukan tugas kompensasi ketika tekanan darah naik ataupun turun secara drastis. Ghani (2015) melakukan penelitian mengenai faktor resiko dominan terhadap kejadian stroke dan memberikan hasil bahwa hipertensi bersiko 2.87 kali mengalami stroke

dibanding yang tidak (95% CI 2,68 – 3,09 dan p value 0.0001).

Pasien stroke yang tidak mengalami komplikasi sebanyak 223 pasien (57.9%) lebih banyak dibandingkan yang mengalami komplikasi yaitu 162 pasien (42.1%). Komplikasi yang dialami oleh pasien stroke di RS Bethesda telah diteliti oleh Padma *et al* (2016). Penelitian tersebut mengambil 4 jenis komplikasi untuk diteliti yang terbagi menjadi komplikasi infeksi saluran kencing, dekubitus, perdarahan saluran cerna dan pneumonia. Dari penelitian tersebut didapatkan lebih banyak pasien stroke yang tidak mengalami komplikasi pada 4 jenis komplikasi yang diteliti dari 150 pasien 143 tidak mengalami infeksi saluran kencing, 92 pasien tidak mengalami pneumonia, 111 tidak mengalami perdarahan saluran cerna, dan 146 tidak mengalami dekubitus. Faktor yang mempengaruhi terjadinya komplikasi pada pasien dapat dipengaruhi oleh peningkatan usia (OR 2.4, 95% CI 1.6-3.8), riwayat diabetes melitus (OR 1.9, 95%CI 1.1-3.4), riwayat atrial fibrilasi (OR 1.4, 95%CI 0.8-2.4), stroke hemoragik (OR 1.7, 95% CI 0.9-3.2), riwayat inkontinensia urin (OR 8.5, 95%CI 5.6-13), lama rawat inap >30 hari (OR 12.9, 95% CI 7.7-22) (Rohmah, 2015). Luaran klinis pasien stroke mRS baik (<2) didapatkan pada 219 pasien

(56.9%) dan 166 pasien (43.1%) memiliki luaran klinis yang buruk.

Analisis bivariat menggunakan *Chi-square* dan didapatkan bahwa terdapat beberapa variabel yang memiliki hubungan yang bermakna dengan luaran klinis pasien yang diukur dengan mRS dengan p value < 0.05 , variabel tersebut adalah usia, tipe stroke, dislipidemia, diabetes melitus, komplikasi, dan pemberian terapi citicolin. Hasil ini sesuai dengan hipotesis bahwa pemberian terapi citicolin mempengaruhi luaran klinis pasien stroke di RS Bethesda Yogyakarta (OR 0.516, 95% CI 0.34-0.79, p value 0.002). Jumlah pasien yang menggunakan citicolin adalah 142 orang dengan 95 orang (66.9%) memiliki luaran klinis baik (mRS < 2) dan 47 orang memiliki luaran klinis buruk (mRS ≥ 2) sehingga jumlah pasien yang menggunakan citicolin lebih banyak yang memiliki luaran klinis baik. Penelitian sebelumnya mengenai hubungan citicolin dengan luaran klinis pasien memiliki hasil yang sama yaitu 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. Citicolin bekerja dengan meningkatkan *phosphatidylcholine* dan *glutathione* sehingga dapat mencegah penumpukan radikal bebas (Alvarez-Sabin, Roman, 2013).

Setelah dilakukan analisis bivariat secara keseluruhan kemudian dilakukan analisis subgrup sehingga diketahui apakah variabel pemberian citicolin memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran klinis berdasarkan tipe stroke yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Variabel pemberian citicolin memberikan hubungan yang bermakna pada luaran klinis pasien stroke iskemik (OR 1.79, 95%CI 1.01-3.18, p value 0.045) sedangkan pada luaran klinis pasien stroke hemoragik memiliki p value 0.19 sehingga tidak memiliki hubungan yang bermakna. Hasil ini berbeda dengan analisis subgrup yang dilakukan oleh Ghosh *et al* (2015) yang pada analisis subgrup masih menunjukkan tingkat signifikansi yang tinggi pada 2 kelompok stroke antara variabel pemberian citicolin dan luaran klinis yang diukur dengan *Barthel Index* pada bulan pertama penelitian (iskemik: $P = 0.003$, hemoragik: $P = 0.04$) dan pada akhir bulan ketiga penelitian (iskemik: $P = 0.03$, hemoragik: $P = 0.03$). Luaran klinis yang lebih baik pada kelompok stroke

hemoragik yang diberikan citicolin didapatkan juga pada penelitian Secades, JJ *et al* (2006) yang memberikan efektifitas yang baik serta aman.

Analisis multivariat didapatkan variabel tipe stroke hemoragik, dislipidemia, diabetes melitus dan komplikasi memiliki hubungan yang bermakna dengan menjadi faktor prediktor luaran klinis buruk pada pasien stroke. Tipe stroke hemoragik (OR 4.260, 95%CI 2.60-6.97, *p* value 0.000) menjadi salah satu prediktor luaran klinis buruk pada pasien hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jojang *et al* (2016) di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado yang menilai *outcome* pasien dengan NIHHS pada pasien stroke iskemik dan hemoragik. Kedua kelompok kemudian dilihat dari defisit neurologik yang dialami yang terbagi menjadi defisit neurologik ringan, sedang, dan berat. Didapatkan hasil terdapat defisit neurologik ringan pada stroke hemoragik sebesar 38,9 % vs stroke non-hemoragik sebesar 11,2%; defisit neurologik sedang pada stroke hemoragik sebesar 33,3% vs stroke non hemoragik sebesar 35,3%; dan defisit neurologik berat pada stroke hemoragik sebesar 27,8% vs stroke non hemoragik sebesar 52,9%. Penelitian tersebut diperoleh adanya defisit neurologik ringan dan sedang lebih tinggi presentasinya pada kelompok stroke hemoragik. Penelitian

milik Rohmah (2015) menyatakan bahwa adanya stroke hemoragik menjadi salah satu faktor resiko terjadinya komplikasi pada pasien stroke (OR 1.7, 95%CI 0.9-3.2).

Variabel selanjutnya yang dihasilkan dari analisis multivariat adalah dislipidemia (OR 0.519, 95% CI 0.31-0.88, *p* value 0.015). Hal ini berarti dislipidemia menjadi faktor prediktor luaran klinis buruk yang bersifat protektif dilihat dari nilai OR 0.519 atau < 1 dengan kata lain adanya dislipidemia mengurangi resiko terjadinya luaran klinis yang buruk pada pasien stroke. Hasil ini berbeda dengan penelitian Khalil, *et al*, (2013) yang memberikan hasil bahwa dislipidemia meningkatkan angka mortalitas yang dinilai dengan APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh adanya penggunaan statin pada pasien dislipidemia yang bersifat protektif untuk terjadinya stroke. Amarenco, *et al*, (2006) menjelaskan dari hasil penelitiannya bahwa pemberian 80mg atorvastatin pada pasien stroke akut atau TIA mengurangi insiden stroke.

Variabel diabetes melitus turut berperan dalam luaran klinis pasien berdasarkan uji multivariat yang dilakukan (OR 0.495, 95%CI 0.26-0.95, *p* value 0.034). Tingginya kadar gula akan

menyebabkan kerusakan pembuluh darah besar maupun perifer dan akan menarik agregat platelet sehingga akan terbentuk radikal bebas, radikal bebas yang semakin banyak akan memperluas infark dari pasien (Ramadany *et al*, 2010). Adanya dislipidemia dan diabetes melitus sebagai penyakit penyerta akan berhubungan dengan terapi yang diberikan kepada pasien yang dapat menyebabkan polifarmasi sehingga memungkinkan terjadinya interaksi obat yang mendukung atau justru menghambat farmakokinetik antar obat dan berdampak pada luaran klinis pasien (Sulistiyani dan Purhadi, 2013).

Salah satu yang menyebabkan komplikasi menjadi faktor prediktor luaran klinis buruk pada pasien (OR 1.608, 95%CI 1.02-2.54, *p* value 0.041) adalah dengan adanya komplikasi pasien akan memerlukan waktu lebih lama untuk perawatan di RS. Hal ini didukung oleh penelitian Susanto (2016) tentang kejadian ISK pada pasien stroke yang dihubungkan dengan lama rawat inap. Penelitian ini memberikan hasil bahwa pasien stroke dengan ISK mengalami perpanjangan lama rawat inap (11.11 ± 9.775) dibandingkan dengan yang tidak mengalami komplikasi ISK (7.54 ± 5.744). Perpanjangan lama rawat inap ini dapat berdampak pada luaran klinis pasien yang buruk dengan

timbulnya komplikasi yang lain seperti dekubitus.

Faktor prediktor luaran klinis buruk pada pasien stroke iskemik adalah jenis kelamin perempuan (OR 2.064, 95% CI 1.161-3.669, *p* 0.014), dislipidemia (OR 0.352, 95% CI 0.19-0.65, *p* 0.001) dan atrial fibrilasi (OR 5.482, 95% CI 1.058-28.39, *p* 0.043). Perempuan lebih beresiko memiliki luaran klinis buruk pada pasien stroke iskemik karena pada masa transisi menopause akan terjadi penurunan hormon estrogen sehingga kadar HDL darah menurun dan akan memungkinkan terbentuknya plak aterosklerosis dan menimbulkan komorbid yang lain yang dapat memperburuk luaran klinis pasien (Hendrix, 2006).

Dislipidemia menjadi faktor prediktor luaran klinis buruk pasien stroke iskemik yang bersifat protektif sehingga menurunkan kejadian luaran klinis buruk pada pasien karena penggunaan statin. Atrial fibrilasi menjadi faktor resiko selanjutnya yang memperburuk luaran klinis pasien stroke. Pasien atrial fibrilasi memiliki resiko 3 kali lebih besar mengalami stroke iskemik dibandingkan yang tidak atrial fibrilasi (Puspaningtias, 2006). Atrial fibrilasi memperburuk keadaan pasien stroke karena memiliki resiko kejadian berulang. Pasien atrial fibrilasi akan meningkatkan resiko

kematian 2 kali lebih besar pada pasien dibandingkan yang tidak mengalami atrial fibrilasi (Berriso, 2014).

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

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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

Ruang Rawat Intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang. Skripsi, Universitas Diponegoro

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)

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

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

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

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

Sulistiyani, D.O. dan Purhadi.(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

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

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

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

Prasetyo dkk (2011) dalam

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

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*. Skripsi, Universitas Diponegoro

Rohmah, Q.M. (2015) *Hubungan Antara Usia dengan Komplikasi Stroke di*