

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Pasien Stroke

Menurut WHO faktor risiko stroke terbagi menjadi dua, yaitu faktor risiko mayor dan minor. Faktor risiko mayor terbagi menjadi dapat dimodifikasi, tidak dapat dimodifikasi dan lingkungan. Sedangkan faktor risiko minor terdiri dari Hiperkolesterolemia dan kelainan jantung. Faktor risiko mayor diantaranya adalah hipertensi, diabetes, usia dan jenis kelamin (Alchuriyah & Chatarina, 2016 ; Maulida *et al*, 2018).

Dari **Tabel 5.2**, didapatkan jumlah usia paling banyak pada pasien stroke iskemik dengan usia 55-64 tahun. Hal ini juga telah dibuktikan oleh penelitian sebelumnya oleh Dinata, dkk pada tahun 2012 di RSUD Solok Tahun 2012 yang mendapatkan proporsi stroke terbanyak pada kelompok usia lebih dari 50 tahun dengan persentase 81,25%. Hal ini berkaitan dengan aterosklerosis, sebagaimana telah kita ketahui bahwa pembuluh darah pada usia tua cenderung mengalami proses degeneratif. Prosesnya sendiri diakibatkan oleh penebalan endotel pada tunika intima pembuluh darah yang berakibat pada berkurangnya elastisitas pembuluh darah. Sehingga akan terjadi penyempitan atau penyumbatan lumen pembuluh darah yang berujung pada hipoperfusi jaringan otak (Marcelina *et al*, 2018).

Jenis kelamin berkaitan erat dengan hormon. Di mana pada dasarnya perempuan memiliki hormon estrogen yang dapat berperan dalam mencegah aterosklerosis dengan menurunkan risiko berkurangnya elastisitas pembuluh darah. Sehingga faktor risiko perempuan untuk mengalami stroke iskemik lebih rendah dibanding laki-laki. Akan tetapi setelah perempuan mencapai usia menopause maka faktor risikonya sama dengan laki-laki (Alchuriyah & Chatarina, 2016 ; Maulida *et al*, 2018). Pada penelitian ini melalui **Tabel 5.3** tampak bahwa kejadian stroke iskemik lebih banyak terjadi pada kaum perempuan dari pada laki-laki. Dari tabel tersebut didapatkan 43 perempuan mengalami stroke iskemik (59,7%) sedangkan laki-laki berjumlah 29 (40,3%). Hal ini bisa terjadi karena perbedaan kondisi setiap individu. Dengan gaya hidup yang baik seperti

mengurangi makanan berlemak, makan buah-buahan dan tidak merokok sehingga gula darah terkontrol dengan baik maka ini juga dapat menyebabkan penurunan risiko terjadinya iskemik. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dinata dkk yang mendapatkan penderita stroke pada perempuan sekitar 54,17% sedangkan pada laki-laki berkisar pada 45,81% (Marcelina *et al*, 2018).

Pada **Tabel 5.4** didapatkan bahwa terdapat 56 pasien stroke iskemik yang memiliki riwayat hipertensi (77,8%) sedangkan pasien yang tidak memiliki riwayat hipertensi sejumlah 16 orang (22,2%). Hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya stroke. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit TK II Putri Hijau Kesdam I/BB Medan yang menunjukkan bahwa dari 60 pasien stroke iskemik didapatkan sebanyak 44 pasien dengan riwayat hipertensi (73,33%) (Marcelina *et al*, 2018). Hal ini berkaitan dengan hipertensi menyebabkan lesi pada tunika intima endotel pembuluh darah sehingga mengganggu sifat normal dari pembuluh darah yaitu anti trombotik yang memicu agregasi platelet atau trombosit sehingga timbul *plaque* kemudian terjadi penyempitan pembuluh darah dan berujung pada hipoperfusi jaringan otak (Price, 2015).

Pada **Tabel 5.5** didapatkan 39 pasien memiliki riwayat diabetes melitus (54,2%) dan 33 pasien tidak memiliki riwayat diabetes melitus (45,8%). Kondisi diabetes melitus dapat menyebabkan lesi pada tunika intima pembuluh sehingga dapat berujung pada agregasi platelet dan iskemik karena terjadi penyempitan pembuluh darah. Pada penelitian ini lebih banyak porsi pasien stroke iskemik dengan riwayat diabetes melitus. Sebagaimana pada penelitian di RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2010 dari 66 pasien stroke iskemik didapatkan 47 pasien dengan riwayat diabetes melitus (71,2%) dan 19 pasien yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus (29,8%) (Ramadany *et al*, 2013).

6.2 Citicolin terhadap Perbaikan Motorik Stroke Iskemik

Pada penelitian ini dilakukan dengan pemberian citicolin yang diberikan secara per-oral dengan dosis 500 mg/hari diberikan selama 5 hari dari hari pertama serangan stroke dimulai. Penelitian ini dilakukan pada ekstremitas superior

dan inferior di mana ekstremitas superior dilakukan pada *Musculus biceps brachii* dan untuk ekstremitas inferior pada *Musculus kuadriseps femoris*. Pada penelitian dipilih pemberian terapi selama 5 hari karena menurut penelitian yang dilakukan oleh Dyker dan Lees neuroprotektan mulai memberikan perbaikan yang optimal setelah selama 72 jam atau 3 hari kemudian sesuai dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan 5 hari merupakan rata-rata pasien stroke iskemik dapat dipulangkan karena dihari ke-5 mereka dalam keadaan yang cukup stabil untuk tidak di rawat inap melainkan rawat jalan saja. Penelitian yang dilakukan Ulfa (2017) mengatakan bahwa pasien stroke iskemik yang mendapat terapi neuroprotektan berupa citicolin dan pirasetam tidak terjadi perbedaan *outcome* yang signifikan antara kelompok yang di rawat inap selama 5 hari dan yang lebih dari 5 hari (Ulfa, 2017).

Dan sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh antoni yang menyatakan bahwa pemulihan yang didapatkan pada hari ke-1 sampai ke-5 cukup signifikan kemudian untuk hari ke-5 dan seterusnya cenderung mengalami peningkatan yang tidak signifikan. Untuk pemberian dengan dosis 500 mg/hari ini juga sesuai pada penelitian yang dilakukan oleh Antoni terkait citicolin oral dengan stoke iskemik akut yang diberikan secara oral dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 500, 1000 mg. Dimana didapatkan pemulihan secara global sebesar 25,2% pasien dengan terapi citicoline dan 20,2% pada kelompok plasebo. Jika dikelompokkan berdasarkan dosis, pada pasien dengan dosis citicolin 500 mg/hari didapatkan perbandingan perbaikan sebanyak 20,8% pada 12 pasien dengan terapi citicolin dan 15,7% pada pasien plasebo. Pada dosis citicolin 1000mg/hari didapatkan perbandingan 9,1% pada kelompok sampel dan 10,7% pada kelompok plasebo. Dari penelitian tersebut didapatkan nilai kemaknaan 0,0043 (kurang dari 0,05). Maka dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian citicolin pada pasien stroke iskemik dengan meningkatkan kemungkinan pemulihan lebih besar dari pada kelompok plasebo juga dengan dosis 500 mg didapatkan lebih efektif dibandingkan pada dosis 1000 mg (Davalos *et al*, 2010).

Setelah dilakukan uji statistik dengan uji *Chi-Square* didapatkan nilai kemaknaan 0,00 dimana nilai tersebut lebih kecil dari alfa 5% (0,05). Dari hasil ini bisa ditarik simpulan bahwa H_0 ditolak sedangkan H_1 diterima yaitu

didapatkan perbaikan motorik yang signifikan dengan pemberian citicolin pada pasien stroke iskemik. Untuk melihat kekuatan pengaruh antara perbaikan motorik pada pasien stroke iskemik akut dengan pemberian citicolin dapat menggunakan uji koefisien kontingensi. Di mana didapatkan nilai 0,434 yang berarti memiliki kekuatan pengaruh sedang. Sehingga bisa ditarik simpulan bahwa didapatkan perbaikan motorik yang sedang pada pasien stroke iskemik akut dengan pemberian citicolin. Kemudian dilakukan uji statistika dengan uji *wilcoxon* untuk melihat setiap perbaikan motorik pada masing-masing ekstremitas, didapatkan signifikansi 0,01 ($<0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa didapatkan perbaikan motorik pada setiap ekstremitas yang diukur pada pasien dengan terapi citicolin 500 mgx1 selama 5 hari. Hal ini juga dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat terapi citicolin didapatkan signifikansi yang berbeda yaitu masing-masing sebesar 0,256;0,768;0,256;dan 0,576 ($>0,05$) yang menandakan bahwa pada kelompok kontrol tidak didapatkan perbaikan motorik yang signifikan karena signifikansi setiap ekstremitasnya $>0,05$.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan *Cross Tabulation* antara pemberian citicolin dan perbaikan motorik pada pasien stroke iskemik yaitu, pasien yang mengalami perbaikan motorik dengan pemberian citicolin sejumlah 23 pasien (31,9%), di mana jumlah ini lebih banyak dibanding pasien yang tidak membaik yaitu sebanyak 13 pasien (18,2%). Sedangkan pasien stroke iskemik yang mengalami perbaikan motorik tanpa pemberian citicolin sebanyak 6 pasien (8,3%). Jumlah ini lebih sedikit dibandingkan dengan pasien stroke iskemik tanpa pemberian citicolin yang tidak mengalami perbaikan motorik yaitu dengan jumlah 30 pasien (41,7%). Dari hasil di atas dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan jumlah hasil pasien yang cukup signifikan. Dimana lebih banyak pasien stroke iskemik yang mengalami perbaikan motorik dengan pemberian citicolin.

Penelitian ini sesuai dengan teori saat terjadi stroke, membran fosfolipid sel neuron terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan radikal bebas. Dengan pemberian citicolin degradasi membran sel neuron dapat diperbaiki dengan cara meningkatkan sintesis komponen utama membran sel yaitu *phosphatidylcholine* sehingga jumlah kadar radikal bebas tidak semakin meningkat (Doijad *et al*, 2012; Ismail *et al*, 2017). Selain itu dalam tingkat vaskular, citicolin dapat mengurangi

meningkatnya respirasi anaerob dengan cara melindungi aktivitas ATPase mitokondria dan kanal natrium serta kalsium (Putignano *et al*, 2012; Alfiyah, 2018). Citicolin telah dipelajari secara ekstensif pada lebih dari 11.000 sukarelawan dan pasien dengan berbagai kondisi neurologis. Uji klinis pertama yang dirancang dengan baik pada pasien stroke akut menunjukkan hasil positif, tetapi ukuran sampel penelitian tersebut kecil. Pada 1990 pengembangan klinis citicolin untuk pengobatan stroke iskemik akut dimulai di Amerika Serikat. Percobaan tahap 2 dan 3 dilakukan untuk mengevaluasi efek 3 dosis (500, 1000, dan 2000 mg/ hari) citicolin dibandingkan dengan plasebo. Perawatan citicolin pada dosis 500 dan 2000 mg/hari didapatkan manfaat yang signifikan pada skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), *Barthel Index*, dan mRS (*Modified Rankin Scale*) (Davalos *et al*, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan Davalos juga dilakukan penilaian berdasarkan skala NIHSS, BI, dan mRS. Dimana dari penelitian tersebut didapatkan dibandingkan dengan plasebo, citicolin secara signifikan meningkatkan kemungkinan untuk memulihkan aktivitas kehidupan sehari-hari (BI) sebesar 29% dan probabilitas untuk pemulihan fungsional (mRS) sebesar 42%. Citicoline juga menunjukkan peningkatan pemulihan neurologis (NIHSS) yang tidak signifikan sebesar 28% (Davalos *et al*, 2010).

Pada laporan kasus yang dilakukan oleh Taufiqurrohman dan Merry (2016) tentang manfaat citicolin pada pasien stroke non hemoragik didapatkan perbaikan nilai NIHSS pasien dengan pemberian 500 mg citicoline melalui intravena. Pada pertama kali pasien datang dengan keluhan kaku pada wajah dan lumpuh pada tubuh bagian kanan, didapatkan pasien dalam keadaan sakit sedang dan GCS 4/6, dengan melakukan pemeriksaan MRC didapatkan ekstremitas superior dekstra/sinistra 3/5, ekstremitas inferior dekstra/sinistra 3/5 dan penilaian NIHSS dengan hasil 9. Kemudian diberikan terapi aspilet dan citicoline 500mg/hari. Pada hari ketiga didapatkan pasien dapat berbicara perlahan serta nilai MRC 4/5 dan 4/5. Kemudian terapi dilanjutkan hingga hari keenam dan didapatkan pasien dapat berbicara dengan cukup baik dan skor kekuatan otot menjadi 5/5 dan 5/5 serta didapatkan skor NIHSS adalah 2. Pasien diperbolehkan pulang pada hari tersebut dengan terapi rawat jalan (Taufiqurrohman dan Merry, 2016).

Pada penelitian yang dilakukan pada tikus putih yang dipapar dengan metilmerkuri dengan pemberian citicolin oleh Achmad *et al* (2014), penelitian ini dilakukan pada 25 tikus betina yang dibagi menjadi 5 kelompok. Metilmerkuri adalah salah satu agen yang memiliki sifat neurotoksik yang tinggi, dapat mengakibatkan suatu gangguan pada otak sebagai target utamanya. Oleh karena sifat dari metilmerkuri ini maka dibutuhkan suatu agen proteksi yang aktivitasnya mampu memproteksi sel neuron dari kerusakan, memperbaiki membran sel otak yang rusak dengan memperbaiki kerusakan tersebut. Penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok dimana kelompok tikus pertama sebagai kelompok kontrol yang hanya diberikan aquadest 0,5 ml, kelompok kedua diberikan metilmerkuri 0,02 mg/KgBB, kelompok ketiga diberikan metilmerkuri 0,04 mg/KgBB, kelompok keempat diberikan metilmerkuri 0,02 mg/KgBB dan citicolin 100mg/KgBB dan kelompok kelima diberikan metilmerkuri 0,04 mg/KgBB dan citicolin 100mg/KgBB. Perlakuan dilakukan setiap hari selama 30 hari. Setelah 24 jam sejak perlakuan terakhir, tikus putih dieuthanasia dan dilakukan pemeriksaan histopatologis. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang pada bagian korteks serebrum tikus putih (Achmad *et al*, 2014).

Pada pemeriksaan didapatkan perbedaan yang signifikan pada kelompok pertama, kedua, dan ketiga dimana didapatkan peningkatan nekrosis sel pyramid pada jaringan otak sesuai dengan semakin banyaknya dosis metilmerkuri yang diberikan. Metilmerkuri dapat menyebabkan matinya sel otak dengan meningkatnya pembentukan ROS (reactive Oxygen Spesies). Sel pyramid lebih sedikit mengandung glutation sehingga sel pyramid lebih sensitif terhadap toksisitas metilmerkuri. Dengan meningkatnya ROS hal ini dapat menginduksi aktivasi fosfolipase dan ATPase yang akan merusak membran sel dan berujung pada nekrosis sel otak. Kemudian dibandingkan antara perlakuan kelompok kedua dan keempat didapatkan perbedaan yang nyata. Di mana kelompok kedua (metilmerkuri 0,02 mg/KgBB) sel pyramidnya lebih banyak mengalami nekrosis dibanding kelompok keempat (metilmerkuri 0,02 mg/KgBB + citicolin 100mg/KgBB). Begitu juga pada kelompok ketiga (metilmerkuri 0,04 mg/KgBB) dan kelima (metilmerkuri 0,04 mg/KgBB + citicolin 100mg/KgBB) didapatkan kelompok ketiga memiliki jumlah sel pyramid nekrosis lebih banyak dibanding

pada kelompok kelima. Hal ini membuktikan bahwa citicoline 100 mg/KgBB dapat memproteksi sel pyramid dari kerusakan sel akibat keracunan merkuri (Achmad *et al*, 2014).

Pada keadaan iskemik terjadi pelepasan glutamat yang kemudian menstimulasi reseptor NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) post sinap sehingga terjadi peningkatan jumlah ion kalsium intraseluler. Meningkatnya ion kalsium intraseluler menstimulasi aktivasi enzim fosfolipase A2 yang akan menyebabkan fosfolipid membran sel lisis dan terlepasnya asam lemak. Keadaan ini akan berujung pada meningkatnya kematian sel neuron akibat radikal bebas. Citicolin meningkatkan sintesis fosfatidilkolin dan menekan aktivitas dari enzim fosfolipase A2 selain itu citicoline juga dalam prosesnya membentuk kolin yang akan menjadi glutation. Glutation merupakan salah satu antioksidan endogen yang berperan dalam proteksi sel otak terhadap radikal bebas. Pada iskemik terjadi penekanan pembentukan antioksidan endogen sehingga semakin memperparah ketidakseimbangan jumlah antioksidan dan radikal bebas. Hal ini jelas memperparah keadaan yang diakibatkan oleh iskemik. Di sinilah peran citicolin dalam hal ini (Taufiqurrohamn dan Merry, 2016).

Pada dasarnya dengan terapi yang sama pada pasien stroke iskemik tidak menjamin prognosis yang sama pula. Hal ini juga berkaitan hal-hal yang melatarbelakangi stroke iskemik tiap individu. Pada usia lanjut memungkinkan untuk menurunnya kemampuan untuk pulih. Hal ini disebabkan karena pada usia lanjut terjadi penurunan progresif dalam regenerasi sel neuronal dan penurunan elastisitas pembuluh darah. Begitu juga pada keadaan-keadaan patologis lainnya seperti hiperglikemi dan hipertensi, ini juga berpengaruh pada berkurangnya kemampuan pemulihan atau perbaikan sel neuron (Wahyudin, *et al*, 2013).

Faktor selanjutnya yang memengaruhi *outcome* stroke iskemik adalah luas lesi yang terjadi berhubungan dengan hasil akhir status fungsional termasuk fungsi motorik. Lesi yang lebih luas terutama yang meluas hingga ke korteks serebri pada regio yang sama mengakibatkan defisit berupa gangguan kognitif sehingga akan menghambat proses perbaikan fungsional. Tingkat kesadaran juga mempengaruhi *outcome* stroke iskemik hal ini telah dilakukan penelitian bahwa pada pasien yang mengalami penurunan kesadaran. Dimana didapatkan pasien

yang GCSnya saat onset terjadi stroke <11 memiliki perbaikan fungsional yang kurang baik di bandingkan dengan GCS >11 (Agustina, 2013). Pada penelitian ini bisa didapatkan hasil yang bias oleh luas lesi yang berbeda pada setiap sampel dan kelompok ini dikarenakan pada penelitian menggunakan skor siriraj dalam menentukan diagnosa. Untuk mengetahui luas lesi dibutuhkan pemeriksaan CT-Scan yang tidak dilakukan pada penelitian ini. Akan tetapi untuk usia dan penurunan kesadaran pada dua kelompok telah disetarakan sehingga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistika.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah peneliti menggunakan dosis 500 mg/hari per-oral selama 5 hari sesuai dengan protab rumah sakit padahal beberapa penelitian menyatakan bahwa walaupun dengan dosis 500 mg/hari dan 2000 mg/hari merupakan dosis yang lebih efektif dari pada dosis 1000mg/hari akan tetapi dosis 2000mg/hari merupakan dosis yang paling efektif dari pada dosis 500mg/hari walaupun perbedaan keduanya tidak signifikan secara statistik. Keterbatasan lainnya adalah peneliti melakukan penelitian ini menggunakan rekam medis tidak terjun sendiri ke lapangan sehingga pemeriksa cenderung merupakan orang yang berbeda-beda dan kemungkinan besar dengan skor MRC pun tidak luput pada subjektivitas pemeriksa yang berbeda-beda tersebut. Peneliti tidak terjun langsung dalam melakukan pemeriksaan karena idealnya adalah orang yang terbukti telah memiliki kompetensi atau seseorang yang ahli yang dapat melakukan setiap pemeriksaan, sedangkan peneliti belum memiliki bukti yang konkrit terhadap kompetensi tersebut.