

# Profil Penggunaan Neuroprotektor pada Pasien Stroke Iskemik di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta

Veronica Anggelita Putri<sup>1</sup>, Annisa Farida Muti<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional (ISTN)  
Jl. M.Kahfi II, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, DKI Jakarta 12630

\*email korespondensi: afmuti@yahoo.com

## ABSTRAK

Stroke merupakan suatu penyakit serebrovaskular yang terjadi secara tiba-tiba dan menyebabkan kerusakan neurologis. Stroke iskemik terjadi ketika pasokan darah ke suatu bagian otak tiba-tiba terganggu yang disebabkan oleh oklusi atau stenosis arteri yang dapat menyebabkan hipoperfusi sehingga mempengaruhi fungsi neurologis. Kasus stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling terjadi di dunia dengan persentase 85-87% dari semua kasus stroke. Neuroprotektor merupakan obat yang bertujuan untuk menyelamatkan jaringan yang terkena iskemia, membatasi area infark agar tidak meluas, memperlama *time window* dan mengurangi cedera reperfusi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan obat neuroprotektor pada pasien stroke iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Jakarta tahun 2016. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross sectional* dan pengambilan data menggunakan data sekunder secara retrospektif dari rekam medis pasien. Data penelitian dianalisis secara univariat dengan persentase (%) yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien berjenis laki-laki (68,75%), berusia 55-64 tahun (34,82%), memiliki nilai GCS 15-14/*compos mentis* (88,39%), merupakan serangan stroke pertama (82,14%) dan penggunaan obat neuroprotektor terbanyak adalah sitikolin (91,07%) dengan dosis sebesar 2 x 1.000 mg dan rute pemberian intravena (67,86%). Profil penggunaan neuroprotektor dalam penatalaksanaan terapi pada pasien stroke iskemik tentunya dapat berbeda, karena disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan klinis masing-masing pasien.

**Kata kunci:** neuroprotektor, rawat inap, stroke iskemik

## Profile of Neuroprotector Drugs in Ischemic Stroke Patients at RSPAD Gatot Soebroto Jakarta

### ABSTRACT

Stroke is a cerebrovascular disease that occurs suddenly and causes neurological damage. Ischemic stroke occurs when blood supply to a part of the brain is suddenly interrupted due to occlusion or arterial stenosis which can cause hypoperfusion that affects neurological function. Ischemic stroke cases are the most common type of stroke in the world with a percentage of 85-87% of all stroke cases. Neuroprotector is a drug that aims to save tissue affected by ischemia, limit the area of infarction so that it does not expand, prolong the time window and reduce reperfusion injury. This study aimed to analyze the profile of neuroprotector drugs in ischemic stroke patients at RSPAD Gatot Soebroto in 2016. This study was an observational-cross sectional study with retrospective data collection from medical records. Data were analyzed by univariate statistics (in percentage) and showed in frequency distribution tables. From 112 patients, it was found that majority of ischemic stroke patients was male (68.75%), has age 55-64 years old (34.82%), has GCS score 15-14/*compos mentis* (88.39%), has first ischemic stroke history (82.14%) and the most common neuroprotector drug was citicoline (91.07%) giving 1.000 mg twice daily in intravenous administration (67.86%).

**Keywords:** inpatient, ischemic stroke, neuroprotector

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan suatu penyakit serebrovaskular yang terjadi secara tiba-tiba dan menyebabkan kerusakan neurologis. Kerusakan neurologis tersebut dapat disebabkan oleh adanya sumbatan total atau parsial pada satu atau lebih pembuluh darah serebral sehingga menghambat aliran darah ke otak (Ikawati, 2011).

Menurut *American Heart Association* (AHA), prevalensi stroke mencapai angka 33 juta pasien di dunia pada tahun 2010. Stroke adalah penyebab kematian ke-5 di Amerika dengan angka penderita sebanyak 795.000 pasien/tahun dan pasien yang meninggal sebanyak 129.000 jiwa (AHA, 2015). Hampir setengah dari pasien stroke yang selamat mengalami kecacatan dari yang ringan sampai berat (Koton *et al.*, 2014).

Asia yang sebagian besar merupakan negara berkembang memiliki jumlah penderita stroke yang lebih banyak dibandingkan dengan negara maju (De Silva *et al.*, 2009). Peningkatan angka kejadian stroke dan penyakit kardiovaskular di Asia disebabkan perkembangan industri dan ekonomi serta gaya hidup yang tidak sehat. Akibatnya, angka kematian dan kecacatan stroke tertinggi berada di Asia (Kulshreshtha *et al.*, 2012). Jumlah penderita stroke di Indonesia menduduki urutan pertama di Asia. Oleh karena itu, stroke menjadi masalah yang sangat penting dan mendesak untuk bisa dicegah dan diobati dengan baik. Data sepuluh besar penyakit terbanyak di Indonesia tahun 2013 menunjukkan prevalensi kasus stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan adalah sebesar 7,0 per mill dan 12,1 per mill untuk yang terdiagnosis memiliki gejala stroke. Prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Sulawesi Utara (10,8%) dan terendah di provinsi Papua (2,3%). Provinsi Lampung memiliki angka kejadian sebanyak 42.815 orang (7,7%) (Kemenkes RI, 2013).

Berdasarkan patofisiologinya, terdapat dua jenis utama stroke yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi ketika pasokan darah ke suatu bagian otak tiba-tiba terganggu yang disebabkan oleh oklusi atau stenosis arteri. Oklusi ini disebabkan oleh trombosis dan emboli, yang semuanya dapat menyebabkan hipoperfusi yaitu pengurangan atau gangguan dalam aliran darah otak yang menyebabkan aliran ataupun asupan glukosa dan oksigen berkurang sehingga mempengaruhi fungsi neurologis. Stroke hemoragik terjadi bila arteri di otak pecah, menumpahkan darah ke dalam ruang yang mengelilingi sel-sel otak atau ketika aneurisma otak pecah (Kanyal, 2015). Kasus stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling terjadi di dunia dengan persentase 85-87% dari semua kasus stroke (Guo *et al.*, 2013).

Fungsi otak yang rusak tidak akan dapat membaik sepenuhnya. Gejala yang terjadi sangat bervariasi, ringan sampai berat, sementara sampai permanen, makin lama makin memberat dan gejala menetap. Pada beberapa penderita, gejala yang terjadi tidak dapat mencerminkan letak lesi (Rosjidi dan Nurhidayat, 2008). Pada pasien stroke iskemik, sekitar sepertiga jumlah pasien dapat kembali pulih setelah serangan. Secara umum, sepertiga bagian lesi bersifat fatal dan sepertiga sisanya dapat menyebabkan kecacatan jangka panjang. Akan tetapi, apabila pasien mendapat terapi yang tepat dalam waktu 3 jam setelah serangan, 33% diantaranya diperkirakan akan pulih dalam waktu 3 bulan (Ikawati, 2011).

Pengobatan pada pasien stroke iskemik dilakukan dengan dua pendekatan. Pertama, pengobatan medik untuk memulihkan sirkulasi otak di daerah yang terkena stroke (jika mungkin sampai keadaan sebelum sakit); dan kedua, pengobatan dengan menggunakan obat-obat yang dapat menghancurkan emboli atau thrombus pada pembuluh darah. Untuk menunjang prinsip terapi tersebut dilakukan pemberian trombolisis r-TPA (*recombinant-Tissue Plasminogen Activator*) intravena/ intraarterial pada <3 jam setelah stroke pertama, terapi reperfusion yaitu pemberian antikoagulan pada stroke iskemik akut

(heparin), obat-obat defibrinasi, neuroprotektor dan terapi neurointervensi (Soertidewi, 2009).

Neuroprotektor merupakan obat yang bertujuan untuk menyelamatkan jaringan yang terkena iskemia, membatasi area infark agar tidak meluas, memperlama *time window* dan mengurangi cedera reperfusion (Erkinjuntti, 2007). Banyak obat yang dianggap mempunyai efek neuroprotector antara lain penghambat kanal kalsium (nimodipine), antagonis presinaptik *Excitatory Amino Acid* (EAA) (fenitoin, libeluzole, prepentofilin), sitikolin, pentoksifilin dan pirasetam (Soertidewi, 2009). Pada pasien stroke iskemik, penggunaan neuroprotektor berbeda-beda tergantung kebijakan tiap rumah sakit dan masih menjadi perdebatan mengenai efektivitasnya (Wahyuddin *et al.*, 2013). Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk menganalisis penggunaan obat neuroprotektor pada pasien stroke iskemik di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta.

## METODOLOGI PENELITIAN

**Desain Penelitian.** Penelitian ini merupakan studi observasional jenis *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien stroke iskemik yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta tahun 2016.

**Populasi dan Sampel Penelitian.** Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang didiagnosis stroke iskemik yang menjalani rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto tahun 2016. Teknik sampling adalah *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien menggunakan obat neuroprotektor dan terdaftar rawat inap per 1 Januari sampai 31 Desember 2016. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap, tidak dapat dibaca dan rusak.

Sampel minimal dihitung dengan menggunakan rumus Slovin, dimana jumlah populasi diketahui.

$$\text{Rumus Slovin: } n = \frac{N}{1+Ne^2}$$

Keterangan:

n = jumlah elemen atau anggota sampel minimal

N = jumlah elemen atau anggota populasi

e = error level (tingkat kesalahan)

**Perhitungan sampel minimal:**

$$n = \frac{N}{1+Ne^2} = \frac{156}{1+156.0,05^2} = \frac{156}{1+0,39} = \frac{156}{1,39} = 112,23 \approx 112 \text{ sampel}$$

**Analisis Data.** Data subyek penelitian diklasifikasikan berdasarkan demografi (jenis kelamin, usia) dan karakteristik klinis (nilai *Glasgow Coma Scale*, riwayat serangan stroke iskemik, kondisi keluar rumah sakit); sedangkan data penggunaan obat neuroprotektor dikaji meliputi jenis, dosis dan rute pemberian. Semua data

dianalisis secara univariat dengan persentase (%) yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Demografi Pasien

Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016 dengan jenis kelamin laki-laki memiliki persentase yang lebih besar, yaitu 77 pasien (68,75%) dibandingkan dengan perempuan yaitu 35 pasien (31,25%). Jenis kelamin merupakan faktor resiko yang tidak dapat diubah. Hormon testosteron pada laki-laki dapat meningkatkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) sehingga memicu peningkatan kadar kolesterol dalam darah, yang merupakan faktor terjadinya penyakit degeneratif seperti stroke (Watila *et al.*, 2010). Menurut pedoman yang dilansir oleh *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2011, perempuan memiliki hormon estrogen yang memiliki efek positif terhadap sirkulasi serebral, sehingga perempuan terlindungi dari stroke iskemik terutama tipe kardioemboli (Bushnell *et al.*, 2009; Goldstein *et al.*, 2011). Faktor resiko pada perempuan akan meningkat pada masa transisi menopause karena pada masa ini terjadi penurunan hormon estrogen sebanyak 60%. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan katabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan ambilan HDL (*High Density Lipoprotein*) hepatic yang merupakan faktor resiko aterosklerosis (Lisabeth & Bushel, 2012).

**Tabel 1.** Distribusi Jenis Kelamin Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Laki-Laki	77	68,75
Perempuan	35	31,25
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100,00</b>

Tabel 2 menunjukkan jumlah dan persentase pasien stroke iskemik tertinggi pada umur 55-64 yaitu 39 pasien (34,82%), dan terendah pada umur 15-24 tahun yaitu 1 pasien (0,89%). Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, prevalensi penyakit stroke di Indonesia meningkat seiring bertambahnya umur. Pertambahan umur akan menurunkan elastisitas arteri sehingga pembuluh darah berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku, akibatnya resiko hipertensi dan aterosklerosis meningkat. Kasus stroke tertinggi yang terdiagnosis tenaga kesehatan terjadi pada usia >75 tahun (43,1%) dan terendah pada kelompok usia 15-24 tahun (0,2%) (Kemenkes, 2013). Stroke sudah muncul pada kelompok usia muda yaitu 15-24 tahun dengan prevalensi sebesar 0,3% dan 25-34 tahun sebesar 0,4% dan meningkat tajam pada usia 45 tahun ke atas (Handayani, 2013).

Hadirnya stroke pada usia muda berhubungan dengan gaya hidup kaum muda pada akhir-akhir ini, seperti pola hidup yang mengkonsumsi makanan tinggi

lemak dan rendahnya aktivitas fisik. Kadar kolesterol di bawah 200 mg/dl dianggap aman, sedangkan di atas 240 mg/dl sudah berbahaya dan menempatkan seseorang pada risiko terkena penyakit jantung dan stroke (Debette *et al.*, 2011). Selain itu, konsumsi gula yang berlebihan alias menyukai makanan yang manis, kue-kue, camilan manis, sirup, kopi, coklat, dan sebagainya dapat menimbulkan penyakit diabetes dimana merupakan salah satu faktor risiko stroke pada dewasa muda. Penyakit diabetes ini jika ditambah dengan kadar kolesterol tinggi, trigliserida tinggi serta tekanan darah tinggi akan meningkatkan risiko terjadinya stroke empat kali lipat lebih besar (Nightingale *et al.*, 2008; Sitorus *et al.*, 2008). Merokok juga menjadi penyebab nyata kejadian stroke yang lebih banyak terjadi pada usia dewasa muda daripada usia tengah baya atau lebih tua. Perokok memiliki risiko tujuh kali terkena stroke dibandingkan dengan orang yang tidak merokok atau berhenti merokok (Lipska *et al.*, 2007; Bhat *et al.*, 2008)

**Tabel 2.** Distribusi Usia Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Usia	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
15 – 24 tahun	1	0,89
25 – 34 tahun	3	2,68
35 – 44 tahun	8	7,14
45 – 54 tahun	25	22,32
55 – 64 tahun	39	34,82
65 – 74 tahun	29	25,89
≥ 75 tahun	7	6,25
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100,00</b>

### Karakteristik Klinis Pasien

Tabel 3 menunjukkan GCS bervariasi dimana pasien stroke iskemik tidak harus ditandai dengan penurunan GCS. Pasien terbanyak dengan nilai GCS 15-14 yaitu 99 pasien (88,39%), diikuti nilai GCS 13-12 yaitu 11 pasien (9,82%), nilai GCS 9-7 yaitu 1 pasien (0,89%), dan nilai GCS 6-4 yaitu 1 pasien (0,89%).

**Tabel 3.** Distribusi Nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Nilai GCS	Tingkat Kesadaran	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
15 – 14	<i>Compos mentis</i>	99	88,39
13 – 12	<i>Apatis</i>	11	9,82
11 – 10	<i>Delirium</i>	0	0
9 – 7	<i>Somnolen</i>	1	0,89
6 – 4	<i>Stupor</i>	1	0,89
3	<i>Coma</i>	0	0
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>100,00</b>

*Glasgow Coma Scale* (GCS) merupakan standar Internasional yang dipergunakan secara luas termasuk di Indonesia dan digunakan untuk menilai tingkat kesadaran pasien dengan menilai respon pasien terhadap pembukaan mata, fungsi verbal dan fungsi motorik terhadap berbagai stimulus. GCS mudah dan normatif, dipakai luas karena mudah pelaksanaannya, tidak hanya dokter yang dapat

melaksanakannya pemeriksaan itu, tetapi juga perawat yang terlatih. Pemeriksaannya juga dapat diulang-ulang dari waktu ke waktu sebagai sarana observasi. Kelebihan GCS adalah menggunakan angka-angka, jadi bila ada penurunan skor, dapat dianggap ada penurunan derajat kesadaran. Hal ini dapat dipakai sebagai prediksi kemungkinan sembuh tidaknya seorang pasien. Kekurangan GCS yaitu tidak dapat digunakan pada anak berumur dari 36 bulan (Pudjiastuti, 2011).

GCS disajikan dalam simbol E (*Eye*), V (*Verbal*), dan M (*Motoric*), selanjutnya nilai-nilai tersebut dijumlahkan. Nilai GCS yang tertinggi adalah 15 yaitu E4V5M6 dan terendah adalah 3 yaitu E1V1M1. Nilai GCS 15-14 (E4M5V5 atau E4M6V5) merupakan tingkat kesadaran *compos mentis* yaitu kesadaran normal, sadar sepenuhnya, dapat menjawab semua pertanyaan tentang keadaan sekelilingnya. Nilai GCS 13-12 (E3M5V4 atau E4M5V4) merupakan tingkat kesadaran *apatis* yaitu keadaan kesadaran yang segan untuk berhubungan dengan sekitarnya, sikapnya acuh tak acuh, *aphasia sensorik* (ketidakmampuan untuk mengerti pembicaraan orang lain, namun masih mampu mengeluarkan perkataan dengan lancar, walau sebagian diantaranya tidak memiliki arti). Nilai GCS 11-10 (E3M5V3) merupakan tingkat kesadaran menurun, respon psikomotor yang lambat, mudah tertidur, namun kesadaran dapat pulih bila dirangsang (mudah dibangunkan) tetapi jatuh tertidur lagi, mampu memberi jawaban verbal, hemiparesis sinistra/ dextra (lemah badan sebelah kiri/ kanan) (Hartwig *et al.*, 2010).

Tabel 4 menunjukkan pasien yang mengalami serangan stroke iskemik untuk pertama kali yaitu 92 pasien (82,14%), sedangkan pasien yang mengalami serangan stroke iskemik berulang yaitu 20 pasien (17,86%). Menurut Sari (2015), faktor yang memicu terjadinya serangan stroke berulang yaitu hipertensi, merokok dan stres. Hipertensi menyebabkan stroke berulang karena dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis sehingga terjadi gangguan aliran darah tubuh yaitu diameter pembuluh darah akan mengecil dan darah yang mengalir ke otak pun akan berkurang. Pengurangan aliran darah otak akan menyebabkan otak akan kekurangan suplai oksigen dan glukosa sehingga jaringan otak lama-lama akan mati. Rokok merupakan salah satu faktor terjadinya stroke berulang karena zat yang terkandung di dalamnya seperti nikotin, karbon monoksida, dan zat lainnya yang terkandung dalam rokok berpotensi menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah (Ghani *et al.*, 2016). Rokok juga dapat menyebabkan elastisitas pembuluh darah berkurang, sehingga meningkatkan pengerasan pembuluh darah arteri dan meningkatkan faktor pembekuan darah karena kadar fibrinogen darah yang tinggi. Stres dapat meningkatkan kekentalan darah yang akan berakibat pada tidak stabilnya tekanan darah. Akibat dari kekentalan darah yaitu aliran darah ke seluruh tubuh menjadi tidak lancar dan pasokan oksigen ke sel-sel tubuh menjada terhambat. Jika pembuluh darah menjadi tidak lentur dan tersumbat maka dapat meningkatkan resiko terjadinya serangan stroke (Yueniwati, 2014).

**Tabel 4.** Distribusi Riwayat Stroke Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Riwayat Stroke	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Pertama	92	82,14
Berulang	20	17,86
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100,00</b>

Tabel 5 menunjukkan sebanyak 107 pasien (95,54%) keluar dalam keadaan membaik dan 5 pasien (4,46%) dalam keadaan meninggal. Pasien dalam keadaan kondisi keluar rumah sakit meninggal disebabkan oleh komplikasi atau penyakit penyerta lainnya. Lima kasus kematian dalam penelitian ini di antaranya **kasus 1** karena terjadi komplikasi berupa stroke infrak, edema serebri, DM type 2, bronkositopenia. Pasien datang dengan keluhan lemah anggota gerak bagian kanan. **Kasus 2** terjadi komplikasi berupa sesak nafas, pneumonia, hoponatermic. Pasien datang dengan keluhan sesak, badan kaku dan sangat berusaha untuk bernafas, mengalami penurunan kesadaran. **Kasus 3** terjadi komplikasi berupa pneumonia, stroke iskemik. Pasien datang dengan keluhan lemas pada kaki dan tangan kiri. **Kasus 4** terjadi komplikasi berupa leukositosis, sepsis, pneumonia. Pasien datang dengan keluhan pusing berputar, kelemahan pada sisi tubuh sebelah kiri. **Kasus 5** terjadi komplikasi berupa syok sepsis, emboli paru. Pasien datang dengan keluhan kelemahan pada anggota tubuh.

**Tabel 5.** Distribusi Kondisi Keluar Rumah Sakit Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Kondisi Keluar Rumah Sakit	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Membaik	107	95,54
Meninggal	5	4,46
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100,00%</b>

Penyebab kematian pada stroke pada umumnya disebabkan efek langsung pada kerusakan jaringan otak. Stroke yang terjadi pada batang otak bisa langsung mendepresi sistem respirasi yang dapat juga menyebabkan kematian. Penyebab kematian yang lain pada pasien stroke adalah disebabkan oleh komplikasi, pasien stroke bisa datang dengan komplikasi atau mengalami perburukan keadaan dimana hal ini dapat berpengaruh terhadap meningkatnya morbiditas dan mortalitas (Misbach dkk, 2011). Menurut Batubara dan Iqbal (2011), penyebab kematian terbesar pada pasien stroke adalah edema serebri sebesar 61,4%. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh kenaikan suhu tubuh yang nantinya berpengaruh terhadap *Blood Brain Barrier* (BBB) dengan meningkatkan permeabilitas BBB yang berakibat langsung (secara parsial dan komplit) dalam kejadian edema serebri. Kenaikan suhu juga nantinya dapat menyebabkan peningkatan *lactic acidosis* yang dapat mengakibatkan *neuronal injury* sehingga resiko terjadinya edema serebri semakin bertambah besar. Penyebab kematian terbesar lainnya pada pasien stroke adalah pneumonia aspirasi dan/ atau infeksi (22,7%) yang

dapat terjadi akibat adanya penurunan kekebalan tubuh pada pasien stroke akibat pembersihan debris atau komponen-komponen yang rusak akibat kejadian stroke yang melibatkan respon imunologis. Faktor yang berkontribusi pada terjadinya pneumonia pada stroke akut antara lain disfagia, kegagalan refleksi gag dan refleksi batuk, aspirasi dehidrasi, immobilisasi dan paresis otot-otot pernapasan. Aspirasi dapat terjadi karena adanya kegagalan refleksi pada pasien tersebut yang menyebabkan masuknya cairan ke dalam paru-paru.

### Penggunaan Obat Neuroprotektor

Terapi neuroprotektor diberikan pada 112 pasien yang terdiagnosis stroke iskemik di instalasi rawat inap RSPAD Gatot Soebroto tahun 2016 yang terdiri dari terapi tunggal sitikolin sebanyak 91,07% dan pirasetam 8,93% (Tabel 6).

**Tabel 6.** Distribusi Penggunaan Obat Neuroprotektor Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Obat Neuroprotektor	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Sitikolin	102	91,07
Pirasetam	10	8,93
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100,00%</b>

Penggunaan sitikolin sebagai pengobatan stroke iskemik akut disetujui di banyak negara. Penelitian oleh Wahyuddin *et al.* (2013) menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif berdasarkan parameter (MoCA-Ina) *The Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia yang bermakna berdasarkan total domain yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) pada pasien stroke iskemik yang mendapat terapi sitikolin. Suatu penelitian RCT menunjukkan adanya perbaikan neurologis pasien stroke iskemik sebelum dan setelah memperoleh terapi sitikolin berdasarkan parameter perbaikan NIHSS dengan nilai signifikansi  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) (Alhusni, 2013).

Sitikolin merupakan bentuk vitamin B kolin yang dapat ditemukan pada semua sel. Obat ini berfungsi mencegah kerusakan otak (neuroproteksi) dan membantu pembentukan membran sel di otak (neurorepair). Sitikolin memainkan peranan penting dalam perbaikan neuron dengan mendukung energi yang diproduksi di neuron. Hal ini pada gilirannya mendukung perbaikan dan pemeliharaan membran sel, pembentukan bahan kimia, dan propagasi impuls listrik. Semua ini sangat diperlukan untuk mendukung fungsi yang lebih luas dari otak seperti memori, motorik, fungsi kognitif, berpikir, dan proses pengambilan keputusan (Doijad *et al.*, 2012).

Sitikolin berfungsi dalam metabolisme fosfolipid, sebagai prekursor fosfatidilkolin yang merupakan komponen utama membran sel terutama otak dan asetilkolin yaitu neurotransmitter yang penting untuk fungsi kognitif. Sitikolin diduga bermanfaat dalam terapi stroke dengan cara memperbaiki kerusakan membran saraf lewat sintesis fosfatidilkolin, memperbaiki aktivitas saraf kolinergik dengan cara meningkatkan produksi asetilkolin dan mengurangi akumulasi asam lemak di

daerah kerusakan saraf (Hartwig *et al.*, 2010; Doijad *et al.*, 2012).

Sitikolin aman digunakan dan mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada pasien stroke iskemik serta bisa digunakan untuk semua usia, namun pada usia lansia efek pengobatannya mulai berkurang (Setyopranoto, 2011; Overgaard, 2014). Sitikolin memiliki efek samping minimal yang sama dengan plasebo (Sahota & Savitz, 2011; Overgaard, 2014). Adapun efek samping yang dimiliki oleh sitikolin meliputi reaksi hipersensitifitas yaitu ruam kulit, insomnia, sakit kepala, pusing, kejang, mual, anoreksia, diplopia, perubahan tekanan darah sementara dan malaise (Frans, 2010).

Penggunaan pirasetam sebagai neuroprotektor untuk pasien stroke iskemik masih banyak digunakan di Indonesia. Penelitian oleh Wahyuddin *et al.* (2013) untuk mengetahui efek terapi pirasetam dan sitikolin terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik berdasarkan parameter (MoCA-Ina) *The Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif yang bermakna berdasarkan total domain yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ) tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna pada masing-masing domain kognitif, pada pasien stroke iskemik yang mendapat terapi pirasetam. Penelitian lain menyatakan bahwa pirasetam tidak mempengaruhi *outcome* jika diberikan dalam 12 jam dari onset serangan. Pada penelitian RCT (*Randomized Control Trial*) yang dilakukan pada pasien stroke iskemik menunjukkan pemberian pirasetam tidak memberikan efek perbaikan neurologis pada pasien stroke (Alawneh *et al.*, 2008).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, pirasetam bekerja di level neuronal dan vaskular. Pada level neuronal, pirasetam memodulasi neurotransmisi pada kisaran sistem transmitter (termasuk kolinergik dan glutaminergik). Pada level vaskular, pirasetam meningkatkan deformabilitas eritrosit yang merupakan elastisitas dan kemampuan sel darah merah melewati mikrovaskuler tanpa mengalami perubahan bentuk dan fungsi. Dengan meningkatkan deformabilitas eritrosit maka akan mempermudah aliran darah melewati pembuluh darah otak yang kecil sehingga dapat memperbaiki keadaan iskemia, menghalangi vasospasme, dan memfasilitasi mikrosirkulasi (Praja *et al.*, 2013).

Pirasetam dapat digunakan untuk pengobatan degenerasi saraf dan untuk mengobati kecanduan alkohol, pembekuan, koagulasi, gangguan vasospastik alzheimer dan pikun demensia, depresi dan stroke iskemia akut dalam 7 jam pertama dari onset stroke. Profil farmakokinetika yang dimiliki pirasetam dapat dikatakan baik karena bioavailabilitas pirasetam hingga 100% dimana konsentrasi puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 30-40 menit dengan waktu paruh 5-6 jam (Zulkarnain, 2008). Efek samping dari pirasetam yaitu insomnia, mengantuk, penurunan berat badan, *nervousness*, depresi, diare dan *rash*. Pirasetam tidak boleh diberikan pada pasien disfungsi hepatic atau kerusakan ginjal parah (Rahajeng, 2007).

Profil penggunaan obat neuroprotektor meliputi dosis, frekuensi dan rute pemberian dalam penelitian ini

bervariasi yaitu sitikolin dengan dosis 2 x 1.000 mg (iv) sebanyak 67,86%, sitikolin dengan dosis 2 x 500 mg (iv) sebanyak 20,54%, sitikolin dengan dosis 3 x 500 mg (iv) sebanyak 2,68%, pirasetam dengan dosis 3 x 3.000 mg (iv) sebanyak 5,36%, pirasetam dengan dosis 4 x 3.000

mg (iv) 3,57% (Tabel 7). Hasil bervariasi juga ditunjukkan pada penelitian Syifa (2010), Wulandari (2011), Praja (2013), Vitta (2015) dan Muthmainnah (2016) yang juga dilakukan di beberapa rumah sakit di Indonesia.

**Tabel 7.** Regimen Dosis Obat Neuroprotektor Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSPAD Gatot Soebroto Tahun 2016

Obat Neuroprotektor	Dosis (per kali)	Frekuensi (per hari)	Rute Pemberian	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Sitikolin	1 000 mg 500 mg	2x	iv	76	67,86
		2x	iv	23	20,54
		3x	iv	3	2,68
Pirasetam	3.000 mg	3x	iv	6	5,36
		4x	iv	4	3,57
		<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>100</b>

Keterangan. iv = intravena

Misbach dkk. (2011) menetapkan bahwa sitikolin sampai saat ini masih memberikan manfaat pada stroke akut dengan dosis 2-3 kali sehari 250-1000 mg. Penggunaan pirasetam pada stroke iskemik dengan dosis pemberian pertama 12 gr per infus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3000 mg bolus intravena per 6 jam atau 12 gr/24 jam drip kontinyu sampai dengan hari ke-4. Penelitian yang dilakukan oleh ICTUS (*International Citicholine Trial in Acute Stroke*) menyatakan bahwa sitikolin masih memberikan manfaat pada stroke akut dengan dosis 2x1000 mg intravena selama 3 hari dan dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg selama 3 minggu (Misbach *et al.*, 2011). Alhusni (2013) melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara terapi pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke iskemik dengan parameter NIHSS dengan nilai signifikansi 0,288 ( $p > 0,05$ ).

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien berjenis laki-laki (68,75%), berusia 55-64 tahun (34,82%), memiliki nilai GCS 15-14/*compos mentis* (88,39%), merupakan serangan stroke pertama (82,14%) dan penggunaan obat neuroprotektor terbanyak adalah sitikolin (91,07%) dengan dosis sebesar 2 x 1.000 mg dan rute pemberian intravena (67,86%).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alawneh J, Clathwrthy P, Morris R, Warburton E. (2008). Clinical Evidence: Stroke Management, Neuroprotective Agents. *British Medical Journal*, 140(2), 1-5.
- Alhusni EAY. (2013). *Perbandingan Efektivitas Pirasetam Dan Sitikolin Pada Pasien Stroke Iskemik Di Bangsal Rawat Inap RSUD Undata Palu*. Thesis, Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2015). *Heart Disease and Stroke Statistics 2015 Update: A*

- Report from The American Heart Association*. Dallas: American Heart and Stroke Association.
- Batubara RN, Iqbal KM. (2011). Penyebab Mortalitas pada Pasien Stroke Fase Akut di RSUP. HAM Medan Januari-Desember 2011. *e-jurnal Fakultas Kedokteran USU*, 1(1). Accessed on December 7, 2019 from <https://jurnal.usu.ac.id/index.php/ejurnal/fk/article/view/1299/683>
- Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, *et al.* (2008). Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke*, 39(9), 2439-2443. <https://dx.doi.org/10.1161/2FSTROKEAHA.107.510073>
- Bushnell CD, Johnston DC, Goldstein LB. (2009). Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity: Comparison of the NIH Stroke Scale and The Canadian Neurological Scale. *Stroke*, 32(3), 656-60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.3.656>
- Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud A, Metso A, Leys D, *et al.* (2011). Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*, 124(14), 1537-1544. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.000125>
- De Silva DA, Woon FP, Chen CL, Chang HM, Wong MC. (2009). Ethnic South Asian Ischaemic Stroke Patients Have a Higher Prevalence of a Family History of Vascular Disease Compared to Age, Gender and Diabetes-Matched Ethnic Chinese Subjects. *Journal of The Neurological Sciences*, 285(1-2), 118-20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.013>
- Doijad RC, Pathan AB, Pawar NB, Baraskar SS, Maske VD, Gaikwad SL. (2012). Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2(12), 15-20.
- Erkinjuntii T. (2007). Vascular Cognitive Deterioration and Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 24 Suppl 1, 189-94. <https://doi.org/10.1159/000107395>

- Frans DS. (2010). *Farmakologi Klinik Citicoline*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Ghani L, Mihardja LK, Delima. (2016). Faktor Resiko Dominan Penderita Stroke di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 44(1), 49-58.
- Goldstein LB, Cheryl DB, Robert JA, Lawrence JA, Lynee TB, Seemant C. (2011). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professional From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 42, 517-584. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238>
- Guo Y, Li P, Guo Q, Kexin S, Yan D, Du S, et al. (2013). Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke-A Mini Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(6), 1097-1105. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v12i6.35>
- Handayani F. (2013). Angka Kejadian Serangan Stroke pada Wanita Lebih Rendah daripada Laki-laki. *Jurnal Keperawatan Medical Bedah*, 1(1), 75-79.
- Hartwig MS, Wilson LM., Price SA. (2010). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Volume 1. Edisi 6. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Ikawati, Z. (2011). *Farmakoterapi Sistem Saraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Kanyal N. (2015). The Science of Ischemic Stroke: Pathophysiology & Pharmacological Treatment. *International Journal of Pharma Research & Review*, 4(10), 65-84.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Koton S, Schneider ALC, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. (2014). Stroke Incidence and Mortality Trends in US communities, 1987 to 2011. *Journal of the American Medical Association*, 312(3), 259-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7692>
- Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A, Keenan NL. Stroke in South Asia: A Systematic Review of Epidemiologic Literature from 1980 to 2010. *Neuroepidemiology*, 38(3), 123-9. <https://doi.org/10.1159/000336230>
- Lipska K, Sylaja PN, Sarma PS, Thankappan KR, Kutty VR, Vasana RS, et al. (2007). Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(9), 959-963. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjnnp.2006.106831>
- Lisabeth L, Bushnell C. (2012). Stroke Risk in Women: The Role of Menopause and Hormone Therapy. *Lancet Neurology*, 11, 82-91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70269-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70269-1)
- Misbach J, Rusdi L, Amiruddin A, Basyiruddin A, Suroto, Adelina Y, et al. (2011). *Guideline Stroke*. Jakarta: Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
- Muthmainnah. (2016). *Studi Penggunaan Neuroprotektan pada Pasien Stroke Iskemik (Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo)*. Skripsi, Program Studi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang, Malang.
- Nightingale AL, Farmer RD. (2004). Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke*, 35(7), 1574-1578. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000129789.58837.e4>
- Overgaard K. (2014). The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 23(7), 1764-69. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.020>
- Praja SD, Hasmono D, Syifa N. (2013). Studi Penggunaan Obat Neuroprotektan Pada Pasien Stroke Iskemik (Penelitian di RUMAS Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang). *Jurnal Farmasi Indonesia*, 10(2), 147-9. <http://dx.doi.org/10.30595/pji.v10i2.796>
- Pudjiastuti RD. (2011). *Penyakit Pemicu Stroke*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Rahajeng B. 2007. *Drug-related Problems pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Rawat Inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya Periode 1 September-30 Oktober 2006*. Thesis, Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Rosjidi CH, Nurhidayat S. (2008). *Buku Ajar Perawatan Cedera Kepala dan Stroke*. Yogyakarta: Ardana Meia.
- Sahota P, Savitz SI. (2011). Investigational Therapies for Ischemic Stroke: Neuroprotection and Neurorecovery. *Neurotherapeutics*, 8(3), 434-51. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>
- Sari, IP. (2015). Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Terjadinya Stroke Berulang Pada Penderita Pasca Stroke. *Jurnal Akademika Baiturrahim*, 5(2), 7-14.
- Setyopranoto I. (2011). Stroke: Gejala dan Penatalaksanaan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 38(4), 247-50.
- Sitorus RJ. (2008). Faktor-Faktor Risiko Yang Mempengaruhi Kejadian Stroke Pada Usia Muda Kurang Dari 40 Tahun (Studi Kasus Di Rumah Sakit Di Kota Semarang). <http://eprints.undip.ac.id/6482/>
- Soertidewi, L. (2009). *Buku Modul Induk Neurovaskular*. Jakarta: Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
- Sugiyono. (2010). *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Penerbit CV Alfabeta Bandung.
- Suyatna FD. (2010). *Farmakologi Klinik Citicoline*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- 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. Thesis, Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Taufiqurrohman, Sari MI. (2016). Manfaat Pemberian Sitikoline Pada Pasien Stroke Non Hemoragik (SNH). *J Medula Unila*, 6(1), 165-171.
- Vitta, R. (2015). *Studi Penggunaan Neuroprotektan pada Pengobatan Stroke Iskemik di RSUD Sidoarjo*. Skripsi, Fakultas Farmasi, Unika Widya Mandala, Surabaya.
- Wahyuddin M, Nurrochmad A, Harjaningsih W. (2013). Perbandingan Efek Terapi Pirasetam dan Dan Sitikolin Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 3(4), 255-62.
- Watila MM, Nyandaiti YW, Bwala SA, Ibrahim A. (2010). Gender Variation Risk Factors and Clinical Presentation of Acute Stroke, Northeastern Nigeria. *Journal of Neuroscience and Behavioural Health*, 3(3), 38-43.
- Wulandari AR. (2011). *Pengaruh Terapi Pirasetam dan/ atau Sitikolin pada Kemampuan Motorik Penderita Stroke di RSD dr. Soebandi Jember dengan Parameter GCS*. Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember.
- Yueniwati Y. (2014) *Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular dan Variasi Genetika*. Malang: Universitas Brawijaya Press
- Zulkarnain. (2008). Stroke Iskemik Pasca Terapi Fibrinolitik. *Jurnal Kardiologi Indonesia*, 29(1).