

PERBANDINGAN EFEK TERAPI PIRASETAM DAN SITIKOLIN TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK

COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECTS PIRACETAM AND CITICOLINE TO IMPROVE COGNITIVE FUNCTION ON ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Munifah Wahyuddin, Arief Nurrochmad, Woro Harjaningsih

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Salah satu dampak yang ditimbulkan stroke berupa gangguan kognitif. Neuroprotektor seperti pirasetam dan stikolin merupakan obat yang dapat mengatur fungsi serebral dengan meningkatkan kemampuan kognitif pada otak yang menurun, namun penggunaannya masih kontroversial dan menjadi perdebatan berdasarkan penelitian ilmiah. Di beberapa Rumah sakit yang ada di Makassar, penggunaan kedua neuroprotektor ini yaitu piresetam dan sitikolin banyak digunakan pada pasien stroke iskemik. Tujuan penelitian ini Untuk mengetahui efek terapi pirasetam dan sitikolin terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik dilihat dari parameter (MoCA-Ina) *The Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan studi kohort. Metode pengambilan data dilakukan secara prospektif dimana pasien dikelompokkan dua kelompok, yaitu 35 pasien kelompok pirasetam dan 27 pasien kelompok sitikolin. Pengukuran efektivitas pirasetam dan sitikolin dilakukan sebelum dan sesudah (hari ke-7) pemberian terapi dengan menggunakan skala MoCA. Efek terapi dari pirasetam dan sitikolin ditandai dengan adanya peningkatan nilai MoCA.

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik yang mendapat terapi pirasetam selama 7 hari berdasarkan total domain menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif yang bermakna 0,000 ($p < 0,05$), tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna pada masing-masing domain kognitif. Pasien stroke iskemik yang mendapat terapi sitikolin berdasarkan total domain, menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif yang bermakna yaitu 0,000 ($p < 0,05$) dan pada domain orientasi 0,003 ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada domain pemikiran konseptual pada hari ke-7 pemberian terapi antara pirasetam $0,31 \pm 0,631$ dengan sitikolin $0,04 \pm 0,192$ dengan nilai signifikansi 0,033 ($p < 0,05$), sedangkan untuk (Δ MoCA) tidak ada perbedaan efek antara pirasetam dengan sitikolin dalam perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik dengan nilai signifikansi 0,217 ($p > 0,05$).

Kata Kunci: stroke iskemik, pirasetam, sitikolin, MoCA, fungsi kognitif

ABSTRACT

One of the impacts a stroke is cognitive impairment. Neuroprotector like pirasetam and stikolin is a drugs that can regulate cerebral function by improving the cognitive ability of the brain decreases, but its use is controversial and debated based on scientific research. In several hospitals in Makassar, both of neuroprotective sitikolin and piresetam widely used in patients with ischemic stroke.

This study aims to determine comparison of therapeutic effects pirasetam and sitikolin to improved cognitive function ischemic stroke patients seen from MoCA's (Montreal Cognitive Assessment) instrument. This study uses an observational with cohort design. Method of data collection was done prospectively which patients were grouped in two groups: 35 patients in the pirasetam and 27 patients in the sitikolin. Measuring the effectiveness pirasetam and sitikolin performed before and after (day 7) therapy using a scale MoCA. Therapeutic effects pirasetam and sitikolin characterized by an increase in the value of MoCA.

Analysis of statistic showed that ischemic stroke patients who received treatment for 7th days pirasetam based on total domains showed significant improvement in cognitive function were 0.000 ($p < 0.05$), but no significant difference in each domain of cognitive. Ischemic stroke patients who received sitikolin therapy based on the total domain, showed a significant improvement in cognitive function is 0.000 ($p < 0.05$) and the domain orientation 0.003 ($p < 0,05$). There is a significant difference in the domain of conceptual thought in the 7th day between therapy of pirasetam 0.31 ± 0.631 with sitikolin $0,04 \pm 0.192$ with a significance value of 0.033 ($p < 0.05$) and for Δ MoCA there is not difference effects between pirasetam and sitikolin to improving cognitive function of patients with ischemic stroke significance value of 0.217 ($p > 0,05$).

Keywords: ischemic stroke, pirasetam, sitikolin, MoCA, cognitive function

PENDAHULUAN

Stroke merupakan suatu penyakit serebrovaskuler 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). Stroke, yang juga dikenal dengan istilah

cerebrovascular accident atau *brain attack*, merupakan kerusakan mendadak pada peredaran darah otak dalam satu pembuluh darah atau lebih. Serangan stroke akan mengganggu atau mengurangi pasokan oksigen dan umumnya menyebabkan kerusakan yang serius atau nekrosis pada jaringan otak (Kowalak dkk., 2003).

Salah satu dampak yang ditimbulkan oleh stroke adalah kecacatan. Angka kecacatan akibat stroke cenderung meningkat. Kecacatan yang ditimbulkan dapat berupa gangguan motorik, otonom, sensorik maupun kognitif. Gangguan kognitif seringkali kurang diperhatikan oleh pasien, anggota keluarga, maupun tenaga medis yang merawat karena dampaknya tidak menonjol atau kurang bisa dikenali dibandingkan dengan gangguan neurologis yang lainnya. Namun, gangguan kognitif secara bermakna dapat mengganggu kualitas hidup pasien stroke.

Dampak gangguan kognitif pasca stroke iskemik berkisar antara 20- 30 % dan semakin meningkat resikonya, bahkan hingga 2 tahun pasca stroke. Gangguan kognitif pasca stroke termasuk dalam suatu kelompok gangguan kognitif yang disebut *vascular cognitive impairment* (VCI) yang terdiri dari gangguan kognitif ringan yang tidak mengganggu aktivitas sehari-hari (*vascular cognitive impairment no dementia*) sampai yang paling berat berupa demensia vaskuler. Gangguan kognitif dapat mengenai satu atau lebih domain kognitif seperti atensi, bahasa, memori, visospasial, dan fungsi eksekutif (Harms dkk., 2004).

Neuroprotektor merupakan obat yang dapat mengatur fungsi serebral dengan meningkatkan kemampuan kognitif pada otak yang menurun. Neuroprotektor ini telah banyak digunakan di berbagai negara, terutama di Indonesia. Obat-obat yang sering digunakan, yaitu pirasetam dan sitikolin (Keil dkk., 2006). Namun, penggunaan kedua obat ini masih menjadi perdebatan mengenai efektivitasnya.

Berbagai penelitian telah banyak dilakukan untuk mengetahui efektivitas kedua obat tersebut terhadap pasien stroke. Penelitian RCT (*Randomized Control Trial*) pada pasien stroke menunjukkan bahwa pemberian pirasetam tidak memberikan efek perbaikan neurologis pada pasien stroke (Alawneh dkk., 2008). Selain itu, hasil *systematic reviews* yang telah dilakukan menyatakan bahwa bukti yang tersedia dari literatur yang diterbitkan tidak mendukung penggunaan pirasetam dalam pengobatan demensia atau gangguan kognitif, meskipun diperoleh kesan adanya perubahan

global tetapi tidak ada perubahan benefit yang spesifik (Evans dan Flicker, 2001).

Sitikolin yang penggunaannya sebagai neuroprotektor juga telah banyak dilakukan penelitian terkait efektivitasnya. Review dari 13 *clinical trial* menyatakan bahwa penggunaan sitikolin pada stroke iskemik dan gangguan CNS meningkatkan fungsi neurologis dan dapat mempercepat penyembuhan pasien (Adibhatla dan Hatcher, 2005). *Analysis of clinical trials* yang telah dilakukan memperoleh hasil pada pengobatan dengan oral citicoline dalam 24 jam pertama setelah onset serangan pada pasien moderat hingga stroke berat dapat meningkatkan kemungkinan pemulihan lengkap pada 3 bulan (Davalos dkk., 2002). Selain itu, beberapa studi menilai efektivitas dan khasiat pengobatan sitikolin dalam pencegahan penurunan kognitif pascastroke. Dari *metanalysis* yang dilakukan pada salah satu domain fungsi kognitif, yaitu memori dengan gejala mulai dari kerusakan kognitif vaskular ringan, VAD (*vascular alzheimer disease*) hingga *dementia*. Hasil keseluruhan (884 pasien) menunjukkan bukti manfaat dari sitikolin pada memori dan perilaku, tetapi tidak pada perhatian. Ada peningkatan yang signifikan dalam perubahan kesan global dibandingkan dengan kelompok plasebo (Fioravanti dan Ann, 2006). Selain itu, diperoleh hasil bahwa efek obat kuat untuk perbaikan memori dengan terapi yang teratur. Hasil evaluasi neuropsikologi dalam kelompok dari 172 pasien yang menerima sitikolin selama 6 bulan kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok kasus dan kontrol diberikan sitikolin dalam waktu 24 jam dari onset stroke selama 6 minggu. Perbaikan fungsi kognitif yang bermakna secara statistik terlihat pada kelompok sitikolin yang diterapi pada 6 bulan dan 1 tahun setelah stroke pada domain kognitif perhatian, orientasi temporal, dan fungsi eksekutif (Sabin dan Gustavo, 2011).

Dalam penggunaannya sebagai neuroprotektor pada pasien stroke iskemik, kebijakan tiap rumah sakit berbeda-beda. Di beberapa rumah sakit yang ada di Makassar, pirasetam merupakan neuroprotektor yang digunakan pada pasien stroke iskemik yang memiliki kesadaran penuh/ GCS 15 dengan atau tanpa *afasia*, sedangkan sitikolin digunakan pada

pasien stroke iskemik/ perdarahan yang mengalami penurunan kesadaran (GCS<15), akan tetapi kadangkala juga digunakan sitikolin pada pasien stroke iskemik yang memiliki kesadaran yang penuh/ GCS 15. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui neuroprotektor yang paling efektif pada pasien stroke iskemik yang memiliki kesadaran penuh/GCS 15 terutama yang berhubungan dengan fungsi kognitif pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan studi kohort. Metode pengambilan data dilakukan secara prospektif yaitu melakukan pengukuran fungsi kognitif kepada pasien stroke iskemik sebelum dan sesudah (hari ke-7) mendapat terapi pirasetam atau sitikolin yang dirawat di IGD dan di bangsal rawat inap di beberapa rumah sakit yang ada di Makassar periode Januari - Juli 2013. Efek terapi dari pirasetam dan sitikolin diketahui berdasarkan peningkatan nilai (MoCA-Ina) *The Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Stroke Iskemik

Pasien stroke iskemik yang diperoleh di beberapa rumah sakit yang ada di wilayah Makassar periode Januari-April dan Juni-Juli 2013 sebanyak 74 sampel. Sebanyak 62 sampel memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari kelompok pirasetam sebanyak 35 sampel dan kelompok sitikolin sebanyak 27 sampel, sedangkan 12 sampel masuk ke dalam kriteria eskresi. Hal ini disebabkan antara lain karena pasien stroke iskemik dengan afasia, pasien stroke iskemik yang berulang, pasien stroke iskemik dengan usia > 60 tahun, pasien stroke iskemik yang mengalami penurunan kesadaran, dan pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi *switch* neuroprotektor sebelum hari ke-7. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu pada saat pasien masuk ke UGD dan diagnosis stroke iskemik yang didukung dengan hasil *CT-Scan* dimasukkan menjadi sampel. Sebanyak 20 pasien pria (57%) dan 15 pasien wanita (42,9%) pada kelompok pirasetam dan 15 pasien pria

(55,6%) dan 12 pasien wanita (44,4%) pada kelompok sitikolin dengan rentan usia yang bervariasi. Pada kelompok pirasetam pasien dengan usia >55 tahun 16 pasien (45,7%) dan usia <55 tahun 19 pasien (54,3%), sedangkan pada kelompok sitikolin pasien dengan usia >55 tahun 12 pasien (44,4%) dan usia <55 tahun 15 pasien (55,6%). Pasien stroke iskemik yang menjadi sampel penelitian ini memiliki komorbid yang bermacam-macam, antara lain pada kelompok pirasetam, pasien dengan hipertensi 30 pasien (85,7%), DM 9 pasien (25,7%) dan dislipidemia 8 pasien (22,9 %). Pada kelompok sitikolin komorbid pasien stroke iskemik juga bermacam-macam, yaitu pasien dengan hipertensi 25 pasien (92,6%), pasien dengan DM sebanyak 6 pasien (22,2%) dan pasien dengan dislipidemia sebanyak 8 pasien (29,6%). Tingkat pendidikan yang paling banyak pada kelompok pirasetam didominasi pada tingkat pendidikan 7-12 tahun, yaitu 19 pasien (54,3%), kemudian tingkat pendidikan lebih dari 12 tahun sebanyak 10 pasien (28,6%) dan tingkat pendidikan 6 tahun sebanyak 7 pasien (20%). Tidak jauh berbeda dengan kelompok sitikolin, dimana tingkat pendidikan yang paling banyak didominasi pada tingkat pendidikan 7-12 tahun sebanyak 19 pasien (70,4%), tingkat pendidikan lebih dari 12 tahun sebanyak 5 pasien (18,5%) dan tingkat pendidikan 6 tahun sebanyak 3 pasien (11,1%).

Efek Pirasetam dan Sitikolin Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik

Stroke dapat menyebabkan berbagai manifestasi defisit neurologi, tergantung pada letak lesi, ukuran area yang perfusinya tidak adekuat, dan jumlah aliran kollaral. 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).

Bagian tertentu otak mempunyai fungsi khusus, yaitu fungsi kortikal luhur. Pada fungsi kortikal luhur ini, terdapat berbagai komponen antara lain; kemampuan berbahasa, daya ingat, kemampuan visuospasial, emosi atau kepribadian dan kemampuan kognisi. Terjadinya penyumbatan di salah satu bagian lobus atau hemisfer menyebabkan terganggunya fungsi kortikal luhur, misalnya, jika terjadi penyumbatan di daerah hemisfer kiri dapat menyebabkan afasia (gangguan berbahasa), hemisfer kanan terganggunya kemampuan visuospasial dan jika penyumbatan terjadi di daerah lobus temporalis bagian bawah maka akan terjadi penurunan memori (Ginsberg dan Lionel, 2007). Pada tabel I menunjukkan nilai MoCA (beberapa fungsi kortikal luhur) awal pasien stroke iskemik sebelum mendapat terapi pirasetam dan sitikolin.

Berdasarkan tabel I terlihat bahwa nilai MoCA awal pada masing-masing kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Hal tersebut dapat diasumsikan bahwa kondisi awal kedua kelompok sama.

Penurunan fungsi kognitif terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Hasil studi

prognostik *Mild Cognitive Impairment* (MCI) mengenai evolusi MCI menyatakan bahwa kemampuan kognitif pada pasien dengan MCI dapat kembali normal atau stabil untuk beberapa waktu, tetapi hal ini dapat menjadi penanda suatu transisi antara perubahan kognitif pada penuaan normal dan gejala klinis awal demensia dan merupakan sindrom kognitif yang secara tidak langsung dinyatakan sebagai proses neurodegeneratif predemensia (Bullock, 2005).

Stroke merupakan salah satu penyebab terjadinya penurunan fungsi kognitif. Penelitian yang dilakukan Erkinjuntti (2007) menyatakan bahwa risiko penurunan fungsi kognitif meningkat setelah stroke dan 20-25% dari stroke menyebabkan demensia. Frekuensi demensia setelah stroke 4-6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan frekuensi demensia yang terjadi pada pasien dengan usia yang sama tetapi tanpa riwayat stroke. Penggunaan neuroprotektor bertujuan untuk menyelamatkan jaringan yang terkena iskemia, membatasi area infark agar tidak meluas, memperlama *time window*, dan mengurangi cedera reperfusi. Pada penelitian ini membandingkan efektivitas neuroprotektor yang digunakan yaitu pirasetam dan sitikolin terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik sebelum dan setelah mendapat terapi neuroprotektor pada hari ke-7.

Tabel I. Nilai MoCA awal (*baseline*) Pasien Stroke Iskemik yang Memperoleh Pirasetam dan Sitikolin di Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari- Juli 2013

Keterangan	Pirasetam Mean±SD	Sitikolin Mean±SD	P*
Total MoCA Awal	13,91±4,133	13,30±3,517	0,632
Fungsi Eksekutif	0,77±0,426	0,85±0,362	0,431
Kemampuan Konstruksi Visual	0,6±1,117	0,41±0,694	0,859
Perhatian dan Konsentrasi	1,91±0,781	2,04±0,940	0,441
Memori	0,26±0,701	0,33±0,679	0,462
Bahasa	3,26±1,358	3,19±1,272	0,959
Perhitungan	1,49±0,981	1,26±0,594	0,428
Pemikiran Konseptual	0,26±0,611	0,04±0,192	0,093
Orientasi	4,74±1,258	4,33±1,177	0,086

*Uji *Man-Whitney*

Tabel II. Nilai MoCA Pasien Stroke Iskemik Setelah Hari ke-7 Pemberian Pirasetam dan Sitikolin di Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari- Juli 2013

Keterangan	Pirasetam Mean±SD	Sitikolin Mean±SD	P
Total MoCA Akhir	14,69±4,51	14,14±3,549	0,612
Fungsi Eksekutif	0,77±0,426	0,85±0,362	0,431
Kemampuan Konstruksi Visual	0,66±1,136	0,44±0,801	0,688
Perhatian dan Konsentrasi	2,03±0,923	2,15±0,949	0,552
Memori	0,43±0,85	0,52±0,7	0,305
Bahasa	3,34±1,327	3,26±1,163	0,699
Perhitungan	1,51±1,011	1,33±0,62	0,552
Pemikiran Konseptual	0,31±0,631	0,04±0,192	0,033*
Orientasi	4,89±1,323	4,78±1,219	0,46

*Berdasarkan uji *Mann-Whitney*

Nilai MoCA yang diperoleh setelah pemberian pirasetam dan sitikolin tersaji pada tabel II. Berdasarkan tabel II pada penelitian ini diketahui perbandingan kedua neuroprotektor setelah pemberian terapi hari ke-7 untuk total MoCA akhir tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok yang mendapat terapi pirasetam dengan kelompok yang mendapat sitikolin. Hal ini ditunjukkan dari hasil statistik dengan nilai signifikansi $p > 0,05$. Pada domain pemikiran konseptual terlihat adanya perbedaan secara bermakna antara kelompok pirasetam dengan kelompok sitikolin dengan nilai signifikansi 0,033 ($p < 0,05$). Dalam hal ini kelompok pirasetam lebih efektif memperbaiki fungsi kognitif untuk domain pemikiran konseptual dibandingkan kelompok sitikolin. Hal ini disebabkan pada kelompok pirasetam, tingkat pendidikan lebih dari 12 tahun lebih banyak dibandingkan pada kelompok sitikolin. Pada domain pemikiran konseptual yaitu berfikir abstrak merupakan fungsi intelektual tinggi yang membutuhkan pemahaman (komprehensi) dan pertimbangan (Lumbantobing, 2012).

Efek Pirasetam Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik

Penggunaan pirasetam sebagai neuroprotektor untuk pasien stroke iskemik masih banyak digunakan di Indonesia. Penelitian mengenai pemberian pirasetam untuk rehabilitasi pasien afasia pasca stroke dan untuk aktivasi aliran darah memperoleh hasil bahwa pirasetam meningkatkan rehabilitasi/ *recovery* dari fungsi bahasa pasien pasca stroke dan

meningkatkan aktivasi aliran darah secara signifikan (Kessler dkk., 2000). Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa pirasetam tidak mempengaruhi *outcome* jika diberikan dalam 12 jam dari onset serangan. Pada penelitian RCT (*Randomize Control Trial*) yang dilakukan pada pasien stroke iskemik, menunjukkan pemberian pirasetam tidak memberikan efek perbaikan neurologis pada pasien stroke (Alawneh dkk., 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Mahapatra dkk. (2008) menunjukkan bahwa pirasetam diketahui mempunyai efek terhadap aliran darah otak dengan menurunkan adhesi, agregasi dan deformabilitas eritrosit sehingga memperbaiki perfusi darah ke otak. Pada tabel III menunjukkan nilai MoCA pasien stroke iskemik sebelum dan sesudah mendapat terapi pirasetam.

Berdasarkan tabel III terlihat untuk total nilai MoCA adanya perubahan yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian pirasetam dengan nilai signifikansi $p < 0,05$, sedangkan untuk masing-masing domain kognitif sebelum dan sesudah pemberian terapi pirasetam pada pasien stroke iskemik tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Hasil *systematic reviews* yang telah dilakukan menyatakan bahwa, penggunaan pirasetam tidak menunjukkan perbaikan dalam pengobatan demensia atau gangguan kognitif meskipun diperoleh kesan adanya perubahan global tetapi tidak ada perubahan benefit yang spesifik (Evans dan Flicker, 2001). Hasil penelitian RCT menunjukkan adanya perbaikan neurologis pasien stroke iskemik sebelum dan setelah

memperoleh terapi pirasetam berdasarkan parameter perbaikan NIHSS yaitu $11,50 \pm 3,963$ menjadi $10,20 \pm 4,262$ dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ (0,000) (Alhusni, 2013).

Berdasarkan hasil pengamatan dan wawancara kepada pasien stroke iskemik, ternyata onset serangan stroke sangat berpengaruh terhadap proses penyembuhan pasien. Beberapa pasien stroke iskemik kelompok pirasetam yang onset strokenya lebih dari 24 jam, kondisi fisik pasien keluar rumah sakit tidak ada perbedaan sebelum pasien masuk rumah sakit. Misalnya saja pasien datang dengan kelumpuhan salah satu anggota gerakannya tetapi onset serangan strokenya telah lebih dari 24 jam, maka saat pasien keluar rumah sakit kondisi fisiknya tetap sama, begitu juga dengan pasien stroke iskemik dengan *afasia*. Berbeda halnya dengan pasien yang datang ke rumah sakit dengan onset serangannya ± 1 hari, kondisi fisik setelah keluar rumah sakit mengalami perbaikan.

Efek Sitikolin Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik

Penggunaan sitikolin sebagai pengobatan stroke iskemik akut disetujui di banyak negara. Review dari 13 uji klinik menyatakan bahwa penggunaan sitikolin pada stroke iskemik dan gangguan CNS meningkatkan fungsi neurologis dan dapat mempercepat penyembuhan pasien (Adibhatla dan Hatcher, 2005). Dalam *Analysis of Clinical Trials* yang telah dilakukan memperoleh hasil pada pengobatan dengan oral sitikolin dalam 24 jam pertama setelah onset serangan pada pasien dengan moderat hingga stroke berat dapat meningkatkan kemungkinan pemulihan lengkap pada 3 bulan (Davalos dkk., 2002).

Dalam penelitian ini, efektivitas sitikolin diketahui dengan cara menilai fungsi kognitif pasien sebelum dan sesudah mendapat terapi dengan menguji setiap domain fungsi kognitif. Hasil dari setiap domain kognitif tersaji dalam tabel IV.

Tabel III. Nilai MoCA Pasien Stroke Iskemik Sebelum dan Sesudah Pemberian Pirasetam di Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari- Juli 2013

Keterangan	Mean \pm SD		P
	Awal	Akhir	
Total Nilai MoCA	13,91 \pm 4,133	14,69 \pm 4,510	0,000*
Fungsi Eksekutif	0,77 \pm 0,426	0,77 \pm 0,426	1,000
Konstruksi Visual	0,6 \pm 1,117	0,66 \pm 1,136	0,414
Perhatian dan Konsentrasi	0,191 \pm 0,781	2,03 \pm 0,923	0,206
Memori	0,26 \pm 0,701	0,43 \pm 0,850	0,059
Bahasa	3,26 \pm 1,358	3,34 \pm 1,327	0,257
Perhitungan	1,49 \pm 0,981	1,51 \pm 1,011	0,705
Pemikiran Konseptual	0,26 \pm 0,611	0,31 \pm 0,631	0,157
Orientasi	4,74 \pm 1,358	4,89 \pm 1,323	0,132

*Bermakna berdasarkan uji t berpasangan

Tabel IV. Nilai MoCA Pasien Stroke Iskemik Sebelum dan Sesudah Mendapat Terapi Sitikolin di Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari- Juli 2013

Keterangan	Mean \pm SD		P
	Awal	Akhir	
Total Nilai MoCA	13,30 \pm 3,517	14,14 \pm 3,549	0,000*
Fungsi Eksekutif	0,85 \pm 0,362	0,85 \pm 0,362	1,000
Konstruksi Visual	0,41 \pm 0,694	0,44 \pm 0,801	0,317
Perhatian dan Konsentrasi	2,04 \pm 0,94	2,15 \pm 0,949	0,083
Memori	0,33 \pm 0,679	0,52 \pm 0,700	0,059
Bahasa	3,19 \pm 1,272	3,26 \pm 1,163	0,414
Perhitungan	1,26 \pm 0,594	1,33 \pm 0,62	0,317
Pemikiran Konseptual	0,1 \pm 0,316	0,04 \pm 0,192	1,000
Orientasi	4,33 \pm 1,177	4,78 \pm 1,219	0,003*

*Bermakna berdasarkan uji Wilcoxon

Berdasarkan tabel IV dapat diketahui bahwa pasien stroke iskemik sebelum dan sesudah pemberian sitikolin terdapat perbaikan pada fungsi kortikal luhur/ kognitif dengan nilai $p < 0,05$ (0,000) yang bermakna secara statistik. Selain itu, pada fungsi domain orientasi juga terdapat perbaikan fungsi kognitif sebelum dan sesudah pemberian sitikolin dengan nilai $p < 0,05$ (0,003) yang juga bermakna secara statistik.

Hasil yang diperoleh ini didukung dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sabin dan Gustavo (2011) mengenai evaluasi neuropsikologi dari 172 pasien yang menerima sitikolin selama 6 bulan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok kasus dan kontrol diberikan sitikolin dalam waktu 24 jam dari onset stroke selama 6 minggu. Perbaikan fungsi kognitif yang bermakna secara statistik terlihat pada kelompok sitikolin yang diterapi pada 6 bulan dan 1 tahun setelah stroke pada domain kognitif perhatian, orientasi temporal, dan fungsi eksekutif. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh ICTUS (*International Citicholine Trial in Acute Stroke*) menyatakan bahwa sitikolin masih memberikan manfaat pada stroke akut dengan dosis 2×1000 mg intravena selama 3 hari dan dilanjutkan dengan oral 2×1000 mg selama 3 minggu (Misbach dkk., 2011). Selain itu, hasil penelitian RCT menunjukkan adanya perbaikan neurologis pasien stroke iskemik sebelum dan setelah memperoleh terapi sitikolin berdasarkan parameter perbaikan NIHSS dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ (0,000) (Alhusni, 2013).

Dari hasil yang diperoleh pada masing-masing kelompok pirasetam dan sitikolin menunjukkan adanya perubahan yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian terapi dimana nilai signifikansi $p < 0,05$. Pada tabel III dan IV disajikan suatu perbandingan efektivitas kedua obat sebelum dan setelah terapi pirasetam dan sitikolin (Δ MoCA).

Tabel V. Perbandingan Nilai Δ MoCA Pasien Stroke Iskemik Setelah Mendapat Terapi Pirasetam dan Sitikolin di Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari- Juli 2013

Keterangan	Pirasetam	Sitikolin
Mean \pm SD	0,77 \pm 0,973	0,93 \pm 0,781
P*		0,217

*Berdasarkan Uji Mann-Whitney

Berdasarkan tabel V terlihat tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok pirasetam dengan kelompok sitikolin. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi 0,217 ($p > 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan efek antara pirasetam dengan sitikolin terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik. Akan tetapi, penggunaan sitikolin lebih baik diberikan pada pasien stroke iskemik dalam perbaikan fungsi kognitifnya.

Berdasarkan tabel V terlihat adanya perubahan yang bermakna pada domain orientasi pasien stroke iskemik sebelum dan sesudah mendapat terapi sitikolin, sedangkan pirasetam untuk masing-masing domain tidak ada perubahan yang bermakna setelah pemberian terapi. Hasil penelitian yang telah dilakukan 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 ($p > 0,05$).

Dalam menilai fungsi kognitif pasien banyak hal yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Pada penelitian ini, pasien stroke iskemik yang diukur fungsi kognitif awalnya pada saat masuk IGD, dimana suasana dan kondisi sekitar yang demikian sangat mungkin mempengaruhi hasil penelitian. Selain itu, pasien stroke iskemik yang masuk rumah sakit pada umumnya melewati 24 jam setelah serangan stroke. Dalam penelitian ini tidak melihat lokasi dan luas infark pasien stroke iskemik, yang mana lokasi dan luas infark ini sangat berpengaruh terhadap fungsi kognitif. Pengamatan yang dilakukan juga sangat singkat karena keterbatasan waktu, dan banyaknya pasien yang berasal dari luar kota yang tidak memungkinkan untuk mengikuti perkembangan kesehatan pasien.

KESIMPULAN

Pasien stroke iskemik yang mendapat terapi pirasetam selama 7 hari berdasarkan total domain menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif berdasarkan peningkatan nilai MoCA $13,91 \pm 4,133$ menjadi $14,69 \pm 4,510$ dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), tetapi tidak pada masing-masing domain kognitif. Pasien stroke iskemik yang mendapat terapi sitikolin selama 7

hari berdasarkan total domain menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif berdasarkan peningkatan nilai MoCA 13,30±3,517 menjadi 14,141±3,549 dengan nilai signifikansi 0,000 (p<0,05) dan untuk domain orientasi adanya perbaikan yang bermakna 4,33±1,177 menjadi 4,78±1,219 dengan nilai signifikansi 0,003 (p<0,05). Terdapat perbedaan yang signifikan

pada domain pemikiran konseptual pada hari ke-7 pemberian terapi antara pirasetam 0,31±0,631 dengan sitikolin 0,04±0,192 dengan nilai signifikansi 0,033 (p<0,05) sedangkan untuk Δ MoCA tidak ada perbedaan efek antara pirasetam dan sitikolin dalam perbaikan fungsi kognitif pasien stroke iskemik dengan nilai signifikansi 0,217 (p>0,05).

DAFTAR PUSTAKA

- Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F., 2005, Cytidine 5-Diphosphocholine (CDP-choline) in Stroke and other CNS disorder, *Journal Neurochemistry Res.*, **70**: 133-139.
- Alawneh, J., Clathwrthy, P., Morris R., Warburton E., 2008, Clinical Evidence: Stroke Management, Neuroprotective Agents, *British Medical Journal* **140**(2): 1-5.
- Alhusni, E. A.Y., 2013, 'Perbandingan Efektivitas Pirasetam Dan Sitikolin Pada Pasien Stroke Iskemik Di Bangsal Rawat Inap RSUD Undata Palu', *Tesis*, M.Sc., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Bullock, R., 2005, *Mild Cognitive Impairment Medical Progress*, Oxfords University Press, pp: 336-338.
- Davalos A., J. Castillo, Jose A. S., Julio J. S., Joan M., Sonia L., dkk. 2002, Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis Of Clinical Trials, *Journal of American Heart Assosiation*, **33**:2850-2857.
- Erkinjuntii T., 2007., Vascular Cognitive Deterioration and Stroke., *Cerebrovascular Disseassa*, 24 Suppl **1**:189-94.
- Evans, G. J., Flicker, L., 2001, Piracetam for dementia or cognitive impairment (Review), *The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*, John Wiley & Sons, London. UK.
- Fioravanti, M., Ann E. B., 2006, Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment, *Clinical Interventions in Aging*, **1**(3): 247-251.
- Ginsberg, Lionel, 2007. Lecture Notes Neurology, EGC, Jakarta. hal.50-58.
- Harms, H., Halle, E., Maisel, A., 2004, Post Stroke Infection, Diagnosis, Prediction, Prevention and Treatment to Improves Patients Outcome, *Europe Neurology Review*, **63**: 40-52.
- Ikawati, Z., 2011, *Farmakoterapi Sistem Saraf Pusat*, Bursa Ilmu, Yogyakarta, hal. 145-167.
- Keil, U., Scherping, I., Hauptman, S., Schuessel, K., Eckert, A., Muller, W, E., 2006, Piracetam Improves Mitochondrial Dysfunction Following Oxidative Stress, *British Journal Pharmacol*, **147** (2): 199-208.
- Kessler, J., Theil, A., Karbe, H., Heiss, W., D., 2000, Piracetam Improves Activated Blood Flow and Facilitates Rehabilitation of Poststroke Aphasic Patient, *American Heart Association*, **31**: 2112.
- Kowalak, J. P., William, W., Brenna, M., 2003, *Professional Guide To Pathophysiology*, Diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Renata Komalasari, Anastasia O. T. dan Monica Ester, EGC, Jakarta.
- Lumbantobing, S.M., 2012, *Neurologi Klinik Pemeriksaan Fisik dan Mental*, FK UI, Jakarta, hal: 152-193.
- Mahapatra, A. K., Agrawal, D., Kumar, R., 2008, Review Article: Minor Head Injury, *Indian Journal of Neurotrauma (IJNT)*, **5** (2): 59-62
- Misbach, J., Rusdi L., Amiruddin, A., Basyiruddin, A., Suroto, Adelina, Y., dkk., 2011, *PERDOSSI Guideline Stroke*, Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Jakarta, hal: 81.
- Rosjidi, C., H., Nurhidayat, S., 2008, *Buku Ajar Perawatan Cedera Kepala dan Stroke*, Ardana Meia: Yogyakarta, Hal: 143-188.
- Sabin, J. A., Gustavo C. R., 2011., Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke., *American Heart Association.*, Stroke; **42**.