



Manfaat Pemberian Sitikoline Pada Pasien Stroke Non Hemoragik (SNH)

Taufiqurrohman, Merry Indah Sari
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Stroke merupakan penyakit terbanyak ketiga setelah penyakit jantung dan kanker serta merupakan penyakit penyebab kecacatan tertinggi di dunia. Stroke yang sering terjadi adalah stroke non hemoragik (SNH) yang diperkirakan 85-87% dari semua kasus. Tujuan dari penulisan laporan ini untuk mengetahui manfaat sitikoline pada pada pasien stroke non hemoragik. Pada kasus ini, seorang laki-laki berumur 69 tahun dengan keluhan lengan dan tungkai kanan tidak dapat digerakkan. Pasien juga mengeluh berbicara pelo, sulit menelan, dan suara tidak jelas. Pasien memiliki riwayat hipertensi serta memiliki kebiasaan merokok, minum kopi, dan goreng-gorengan. Hasil pemeriksaan fisik yaitu kesadaran kompos mentis, Glasgow Coma Scale (GCS) E4V5M6 = 15, tekanan darah 160/100 mmHg, kekuatan otot superior dekstra/sinistra 3/5, inferior 3/5, pemeriksaan nervus VII, IX, dan X ditemukan kelainan. Pemeriksaan Computed Tomography (CT) Scan kepala kesan infark *cerebri* di nukleus kaudatus kiri dan substansia alba periventrikular. Diagnosis klinis hemiparese dekstra dan parese nervus VII,IX,X e.c stroke non hemoragik, diberikan tata laksana umum dan khusus. Untuk tatalaksana umum yang bisa diberikan adalah *head up position*, pemberian oksigen, pemberian obat antihipertensi dan menjaga asupan cairan serta nutrisi. Sedangkan penatalaksanaan khusus adalah dengan farmakologi salah satunya sitikoline diberikan kepada pasien ini.

Kata kunci: sitikoline, SNH, stroke

The Benefit of Citicoline for Non Hemoragic Stroke Patient

Abstract

Stroke is the third most common disease after heart disease and cancer, and first cause of disability in the world. Stroke often occurs is a non-hemorrhagic stroke (SNH) estimated 85-87% of all cases. The aim of writing this report to understand the benefits sitikoline on the non-hemorrhagic stroke patients. In this case, A man aged 69 years with complaints of right arm and right leg could not be moved. Patients also complained her speech became slurred, nonfluent, and difficult in swallowing. The patient had a history of hypertension and smoking habits, drinking coffee, and fried foods. The physical examination is the consciousness of compost mentis, Glasgow Coma Scale (GCS) E4V5M6 = 15, blood pressure of 160/100 mmHg, superior muscle strength dekstra / sinistra 3/5, 3/5 inferior, examination nerves VII, IX and X disorder. Examination of Computed Tomography (CT) Scan the head impression of cerebral infarction in the left caudate nucleus and substantia alba periventrikular. Clinical diagnostics is hemiparesis dextra and paresis nerves VII, IX, X e.c stroke non-hemorrhagic, given the general and specific treatment. General treatment given is a head-up position, supplemental oxygen, administration of antihypertensive drugs, monitoring intake of fluids and nutrients. One of specific treatment given to these patient is citicoline drug.

Keywords: citicoline, SNH, stroke

Korespondensi : Taufiqurrohman, S.Ked., alamat Jl. Pelita I No. 37A, Labuhan Ratu, Bandar Lampung, HP 08978962233, e-mail taufiq.insect@gmail.com

Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit terbanyak ketiga setelah penyakit jantung dan kanker, serta merupakan penyakit penyebab kecacatan tertinggi di dunia.¹ Menurut *American Heart Association (AHA)*, pada tahun 2010 prevalensi stroke mencapai angka 33 juta pasien di dunia. Stroke adalah penyebab kematian ke-5 di Amerika dengan angka penderita sebanyak 795.000 pasien/tahun dan pasien yang meninggal sebanyak 129.000 jiwa.² Hampir setengah dari pasien stroke yang selamat mengalami kecacatan dari yang ringan sampai berat.³

Diperkirakan angka kematian akibat stroke sebanyak 24-38 orang setiap tahunnya di beberapa negara Uni Eropa, seperti Jerman, Itali, Inggris, Spanyol dan Perancis.³ Asia yang sebagian besarnya merupakan negara berkembang memiliki jumlah penderita yang lebih banyak dibandingkan dengan negara maju.⁴ Pada konferensi stroke internasional tahun 2008 juga didapatkan bahwa jumlah kasus di kawasan Asia terus meningkat.⁵

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.⁶ Berdasarkan data yang dikumpulkan oleh Yayasan Stroke Indonesia (Yastroki), 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.⁷

Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, prevalensi penyakit stroke di Indonesia meningkat seiring bertambahnya umur. Kasus stroke tertinggi yang terdiagnosis tenaga kesehatan terjadi pada usia >75 tahun (43,1%) dan terendah pada kelompok usia 15-24 tahun (0,2%). Prevalensi berdasarkan jenis kelamin yaitu lebih banyak pada laki-laki (7,1%) dibandingkan dengan perempuan (6,8%). Berdasarkan tempat tinggal, prevalensi di perkotaan lebih tinggi (8,2%) dibandingkan dengan daerah pedesaan (5,7%). Berdasarkan data 10 besar penyakit terbanyak di Indonesia tahun 2013, prevalensi kasus stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan 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%).⁸ Diperkirakan kasus stroke yang paling terjadi di dunia, adalah SNH dengan presentase 85-87% dari semua kasus stroke.⁹

Stroke atau yang dikenal juga dengan istilah gangguan peredaran darah otak (GPDO), disebut juga sebagai serangan otak (*brain attack*) ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah ke otak secara tiba-tiba yang dapat mengakibatkan terganggunya fungsi neurologis.^{1,10} Terdapat dua jenis utama stroke yaitu SNH dan stroke hemoragik. Stroke juga memiliki jenis ketiga yaitu, serangan iskemik transien atau *Transient Ischemic Attack* (TIA). TIA adalah stroke ringan yang berfungsi sebagai tanda peringatan awal stroke yang mungkin terjadi kembali. Stroke non hemoragik terjadi ketika pasokan darah ke suatu bagian otak tiba-tiba terganggu (iskemik) 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 (CBF) yang menyebabkan aliran ataupun asupan glukosa dan oksigen

berkurang sehingga mempengaruhi fungsi neurologis. Sedangkan stroke hemoragik terjadi bila arteri di otak pecah, menumpahkan darah ke dalam ruang yang mengelilingi sel-sel otak atau ketika aneurisma otak pecah.¹¹

Diperkirakan sebanyak 2 juta neuron mati setiap menit pada kasus stroke non hemoragik jika tidak diberikan terapi yang efektif. Berdasarkan hal tersebut didapatkan istilah "waktu adalah otak" yang berarti waktu sangat menentukan dalam pengobatan stroke. Prinsip terapi pada pasien dengan SNH adalah pembukaan pada sumbatan arteri. Selain itu, bisa diberikan terapi umum dan khusus. Terapi umum yang dapat diberikan adalah *head up position*, pemberian oksigen, pemberian obat antihipertensi, dan menjaga asupan cairan serta nutrisi. Sedangkan terapi khususnya adalah pemberian antiplatelet atau trombolitik rt-PA (*recombinant tissue Plasminogen Activator*), dan bisa diberikan obat neuroprotektor. Salah satu obat neuroprotektor yang sering digunakan pada kasus stroke adalah sitikoline.^{12,13}

Sitikoline merupakan obat neuroprotektor yang telah banyak diteliti dan digunakan untuk pengobatan berbagai gangguan neurologis termasuk SNH.^{7,8} Sitikoline aman digunakan dan mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada pasien SNH dan bisa digunakan untuk semua usia namun pada usia lansia efek pengobatannya mulai berkurang. Beberapa penelitian belum mengatakan secara pasti apakah sitikoline ini memiliki efek dalam pengobatan atau tidak.^{12,13} Namun salah satu penelitian di Italia menunjukkan peningkatan fungsi kognitif yang lebih baik pada pasien gangguan vaskuler di otak yang diberikan sitikoline.^{12,14}

Tujuan dari penulisan laporan ini untuk mengetahui manfaat sitikoline pada pasien SNH.

Kasus

Pasien Tn. S, laki-laki usia 69 tahun masuk Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tanggal 14 Mei 2016 dengan keluhan lengan dan tungkai kanan tidak dapat digerakkan sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan dirasakan mendadak saat pasien bangun tidur di pagi hari. Pasien juga mengeluh berbicara pelo



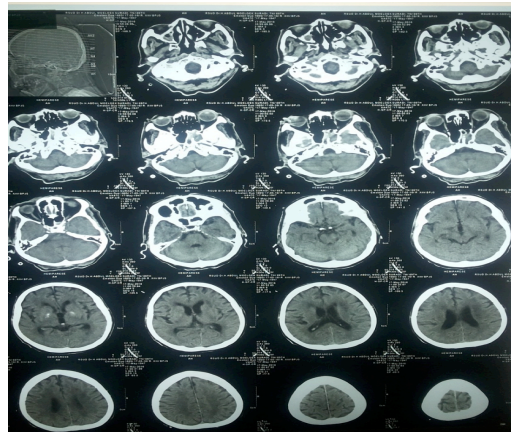
bersamaan dengan keluhan pada tangan dan tungkai kanan tersebut disertai sulit menelan. Suara tidak jelas namun masih dapat berbicara dan paham akan pembicaraan orang lain.

Keluhan lainnya seperti nyeri kepala, mual, muntah, gangguan buang air besar dan buang air kecil, serta pingsan disangkal oleh pasien. Pasien sempat dirawat di rumah sakit dekat rumahnya selama dua hari namun tidak membaik. Oleh karena itu keluarga pasien memindahkan pasien ke rumah sakit (RS) lain. Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 2 tahun lalu namun tidak rutin minum obat. Penyakit diabetes melitus, riwayat trauma, dan riwayat penyakit seperti ini sebelumnya disangkal. Pasien sering meminum kopi dan makan goreng-gorengan. Pasien memiliki kebiasaan merokok selama 10 tahun dan berhenti sekitar 4 tahun yang lalu.

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran komposmentis, *Glassgow Coma Scale* (GCS) E4V5M6 = 15. Pemeriksaan tanda-tanda vital didapatkan tekanan darah 160/100 mmHg, nadi 84x/menit reguler, *Respiration Rate* (RR) 20x/menit, suhu 37,1°C. Pada status generalis didapatkan batas jantung normal. Kekuatan otot ekstremitas superior dekstra/sinistra 3/5, inferior dekstra/sinistra 3/5. Pemeriksaan nervus fasialis (N.VII) tampak asimetris, wajah tertarik kekiri, sisi kanan lebih rendah, tertawa wajah tertarik ke kiri, meringis wajah tertarik ke kiri, mengembungkan pipi sisi kanan lebih rendah. Pemeriksaan nervus *glossopharyngeus* dan nervus vagus (N.IX dan N.X) ditemukan suara bindeng/nasal (+), posisi uvula deviasi ke sinistra dan palatum mole sisi kanan lebih rendah. Refleks menelan disfagia, Babinski (-/-), Chaddock (-/-), Schaefer (-/-), dan Gonda (-/-). Rangsang meningeal: kaku kuduk (-), tanda Burdzinsky I (-), tanda Burdzinsky II (-), tanda Kernigs (-), tanda Laseque (-). Penilaian dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) didapatkan nilai 9. Penghitungan menggunakan metode skor Siriraj didapatkan skor -5 (SNH) dan algoritma gajah mada dengan kesan SNH.

Pemeriksaan penunjang dilakukan pada tanggal 14 Mei 2016 dengan hasil elektrokardiogram dalam batas normal. Pemeriksaan darah lengkap didapatkan kadar hemoglobin 10,5 g/dL, leukosit $10,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, eritrosit 3,9 juta/ μL , trombosit $400 \times 10^3/\mu\text{L}$, Gula Darah Sewaktu (GDS) 145 mg/dL, ureum

34 mg/dL, kreatinin 0,80 mg/dL, kolesterol total 120 mg/dL, *High Density Lipoprotein* (HDL) 31 mg/dL, *Low Density Lipoprotein* (LDL) 87 mg/dL, trigliserida 83 mg/dL, asam urat 2,9 mg/dL, natrium 137 mmol/L, kalium 3,7 mmol/L, kalsium 8,9 mg/dL, dan klorida 105 mmol/L.



Gambar 1. CT Scan Tn.S

Hasil CT scan kepala didapatkan kesan infark cerebri di nukleus kaudatus kiri dan substansia alba periventrikular. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang maka diagnosis pada kasus ini adalah hemiparese dekstra dan parese nervus VII, IX, dan X *et causa* stroke non hemoragik.

Tatalaksana umum yang diberikan yaitu tirah baring dan pemantauan tanda vital. Pemberian medikamentosa infus ringer laktat 20 gtt/menit, *ceftriaxone* 1gr/12jam, amlodipin 1x10 mg, aspilet 1x 80mg, ranitidin 50 mg/12jam, vit B1 B6 B12 2x1 dan sitikolin 500 mg/hari. Pasien juga diberikan rehabilitasi berupa fisioterapi.

Pada hari ke-3 dirawat atau hari ke-7 pasien sakit, pasien dapat berbicara perlahan serta menggerakkan otot ekstremitas superior dan inferior dekstra dengan skor kekuatan otot menjadi 4. Tanda vital didapatkan tekanan darah 140/90 mmHg, nadi 88 x/menit reguler, RR 18 x/menit, dan suhu 36,9°C. Terapi yang diberikan masih sama.

Pada hari ke-6 dirawat atau hari ke-10 pasien sakit, pasien dapat berbicara cukup baik dan skor kekuatan otot menjadi 5. Tekanan darah 130/90 mmHg, nadi 88x/menit reguler, RR 18x/menit, dan suhu 37°C. Setelah itu pasien diizinkan pulang dengan skor NIHSS pulang adalah 2. Pasien diberikan terapi rawat jalan amlodipin 1x10 mg, aspilet 1x80 mg, dan vit B1 B6 B12 2x1.



Pembahasan

Sitikoline pertama kali ditemukan pada tahun 1955 oleh Kennedy beserta timnya. Sitikoline telah dipelajari di Eropa, Jepang, dan negara-negara lain dalam beberapa dekade. Sitikoline telah banyak dipelajari dan memiliki manfaat untuk kesehatan otak. Obat ini telah tersedia dan disetujui untuk pengobatan gangguan neurologis oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat. Sitikoline 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*).¹⁵ Sitikoline 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.¹⁵ Dalam beberapa uji klinis, sitikoline telah diberikan baik secara oral maupun intravena (IV).¹⁶

Salah satu tindakan untuk mencegah kerusakan sel otak akibat iskemik selain memperbaiki sirkulasi ke daerah yang infark juga bisa dengan menjaga keutuhan dan memperbaiki komponen membran sel itu sendiri. Adapun cara pencegahan lainnya dengan mencegah enzim fosfolipase yang berperan dalam pemecahan fosfolipid dan pembentukan asam arakhidonat serta mencegah pembentukan radikal bebas. Komponen membran sel diperbaiki berarti juga menurunkan kegiatan aktivitas fosfolipase sehingga menjaga keutuhan fosfolipid dan meningkatkan pembentukan fosfatidilkholin sebagai komponen dari sel membran.¹⁷

Sitikoline berfungsi meningkatkan sintesis fosfatidilkholin dan sfingomielin pada sel dengan kondisi iskemik serta menekan aktivitas fosfolipase A2. Aktivitas dari fosfolipase yang meningkat saat iskemik diakibatkan oleh lepasnya glutamat yang menstimulasi reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartat) di post sinaptik mengakibatkan peningkatan intraseluler Ca^{++} sehingga terjadi hidrolisis dari fosfolipid serta lepasnya asam lemak bebas. Selanjutnya sitikoline dalam

proses metabolismenya akan membentuk kolin, dimana kolin nantinya akan diubah menjadi *glutation*. *Glutation* adalah salah satu antioksidan endogen primer dalam tubuh yang berperan sebagai sistem pertahanan sel otak terhadap serangan radikal bebas. Reduksi jumlah antioksidan *glutation* memang ditemukan pada serebral yang iskemik. Proses metabolisme asam arakhidonat pada kondisi iskemik menstimulasi pembentukan radikal bebas serta menekan kegiatan dari antioksidan endogen.¹⁷

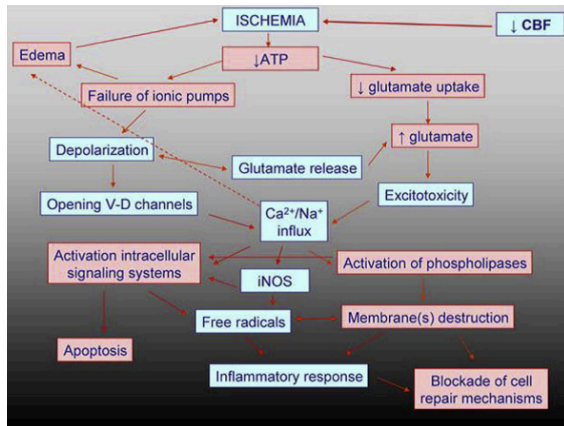
Pemberian sitikoline berguna sebagai neuroproteksi pada iskemik karena sifatnya sebagai bahan pengadaan kardiopilin dan sfingomielin, sumber fosfatidilkholin serta stimulasi sintesis *glutation* sebagai antioksidan endogen dan menjamin keseimbangan aktivitas neurotransmisi Na^+K^+ -ATPase antar sel di sistem saraf pusat (SSP). Pemberian sitikoline pada hewan percobaan menunjukkan pengurangan edema serta meminimalkan pemecahan fosfolipid sehingga menekan pemecahan asam lemak bebas terutama asam arakhidonat. Dengan mencegah pelepasan asam arakhidonat berarti juga mencegah proses inflamasi. Dari penjelasan di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan sitikoline pada penderita stroke memiliki efek sebagai neuroprotektor serta mencegah radikal bebas yang diakibatkan oleh iskemik.¹⁷

Sitikoline juga memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan otak akut dan meningkatkan pemulihan fungsional pada model binatang yang stroke, bahkan ketika diberikan beberapa jam setelah kejadian iskemik. Karena fosfatidilkolin dalam sitikoline bisa menggenerasi biosintesis fosfolipid membran, yang terdegradasi selama iskemia otak oleh asam lemak dan radikal bebas. Selain itu, sitikoline telah terbukti mengembalikan aktivitas ATPase mitokondria dan membran Na^+/K^+ ATPase, untuk menghambat aktivasi fosfolipase A2, dan untuk mempercepat reabsorpsi edema serebral.^{12,18}

Dengan demikian sitikoline, bertindak di beberapa tingkat kaskade iskemik, dan serangkaian efek perbaikan otak yang telah dilaporkan (Gambar 2). Seperti yang ditunjukkan oleh tes toksikologi, sitikoline adalah obat yang aman tanpa efek kolinergik sistemik signifikan dan merupakan obat yang bisa ditoleransi. Karakteristik farmakologis dan mekanisme aksi sitikoline menunjukkan bahwa



obat ini dapat diindikasikan untuk pengobatan penyakit pembuluh darah cerebral, cedera kepala dari berbagai tingkat keparahan, dan gangguan kognitif dengan penyebab yang berbeda-beda. Sitikoline telah dipelajari secara ekstensif dalam uji klinis pada sukarelawan dan lebih dari 11.000 pasien dengan berbagai gangguan neurologis, termasuk SNH. Dalam semua studi ini, Sitikoline memiliki efek samping minimal yang sama dengan plasebo.^{12,18}



Gambar 2. Mekanisme kerja sitikoline.¹²

Pada kasus ini pasien diberikan obat antihipertensi dan antitrombolitik. Anti hipertensi digunakan sebagai penanganan tekanan darah. Penanganan hipertensi dapat mengurangi kerusakan di sekitar daerah iskemik hingga kondisi klinis pasien stabil. Pemberian anti hipertensi ini juga merupakan salah satu strategi untuk mencegah stroke dan mengurangi risiko kekambuhan pada stroke iskemik dan perdarahan.¹⁹ Sedangkan antitrombolitik digunakan untuk menghambat terbentuknya agregasi trombosit sehingga pembentukan thrombus terhambat (terutama sering pada sistem arteri) dan oklusi di arteri terbuka.¹¹

Pada kasus ini diberikan dosis sitikoline 500 mg secara IV. Hal ini sesuai dengan penelitian yang mengatakan hasil pada pasien stroke yang diberikan 500 atau 2000 mg /dosis sitikoline pada fase *trial* 24 jam kemudian secara acak kepada pasien stoke menunjukkan hasil neurologis yang baik dibandingkan dengan yang tidak diberikan perlakuan dan tidak ada efek samping.^{12,20} Sitikoline pada kasus ini diberikan secara IV obat yang dimasukkan melalui satu pembuluh darah langsung bereaksi menuju sel dan jaringan,

sehingga efeknya lebih cepat dan kuat dibandingkan secara oral.²¹

Berdasarkan salah satu penelitian, pasien stroke yang diberikan sitikoline menunjukkan hasil berupa aktivitas motorik yang membaik dibandingkan dengan pemberian placebo.²² Pada percobaan lain yang hanya melibatkan stroke sedang-berat dengan uji klinis *double blind* didapatkan hasil yang baik dengan menggabungkan skor NIHSS, mRS (The Modified Ranking Scale), dan Barthel Indeks. Pemberian sitikoline secara signifikan menunjukkan hasil yang baik pada bulan ke 3 *follow up* pasien.^{12,23} Pemberian sitikoline juga menunjukkan perubahan ukuran volume infark yang mengecil pada pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*).^{12,24} Hal ini disebabkan sitikoline yang memiliki efek sebagai perlindungan dan perbaikan otak dari cedera iskemik yang diuji pada pasien SNH.^{12,25} Hal ini juga sesuai dengan kasus ini dimana kondisi pasien berangsur-angsur mengalami perbaikan secara motorik maupun secara NIHSS pada hari ke-6 pasien dirawat. Pada awal masuk pasien hemiparase dekstra dengan kekuatan otot 3 dan dengan skor NIHSS adalah 9. Setelah mendapatkan terapi selama 6 hari di RS kekuatan otot pasien kembali normal dan skor NIHSS terakhir adalah 2.

Pasien juga mendapatkan terapi vitamin B1, B6, dan B12. Berdasarkan penelitian, vitamin B6, vitamin B12, dan asam folat merupakan zat gizi yang memiliki peran penting dalam membantu metabolisme asam amino. Asam amino merupakan nutrisi penting dalam neurotransmitter. Vitamin B6 yang tinggi menunjukkan skor kognitif baik pada penderita gangguan vaskular.²⁶ Vitamin B6 memiliki mekanisme proteksi vaskular dan saraf yang hingga kini belum diketahui bagaimana prosesnya secara pasti.²⁷ Sedangkan dengan pemberian vitamin B1 pada salah satu penelitian dilaporkan hasil CT *scan* yang baik dengan pengecilan lesi dan didapatkan hasil neurologis yang baik seperti motorik dan sensorik pasien.²⁸ Berdasarkan panduan AHA juga direkomendasikan pemberian terapi berupa pemberian vitamin B1, B6, dan B12 karena aman, efisien, dan murah dibandingkan obat lain yang bisa mencegah terjadinya stroke.²⁹

Simpulan



Seorang laki-laki usia 69 tahun dengan keluhan lengan dan tungkai kanan tidak dapat digerakkan. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien ini di diagnosa klinis hemiparesis dekstra dan paresis nervus VII,IX,X e.c SNH. Stroke atau yang dikenal dengan istilah GPDO disebut juga serangan otak (*brain attack*) ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah ke otak secara tiba-tiba sehingga dapat mengakibatkan terganggunya fungsi neurologis. Pasien mendapatkan terapi sitikoline sebagai obat neuroprotektor. Sitikoline berfungsi mencegah kerusakan otak (neuroproteksi) dan membantu pembentukan membran sel di otak (*neurorepair*). Manfaat sitikoline pada pasien ini bisa dilihat dari perbaikan motorik dan neurologis berdasarkan penilaian NIHSS.

Daftar Pustaka

- Dinata CA, Safrita Y, Sastri S. Gambaran faktor risiko dan tipe stroke pada pasien rawat inap di bagian penyakit dalam rsud kabupaten solok selatan periode 1 Januari 2010-31 Juni 2012. *J Kes Andalas*. 2013; 2(2): 57-61.
- American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. Dallas: American Heart and Stroke Association; 2015.
- Koton S, Schneider ALC, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014; 312(3):259-68.
- De Silva DA, Woon FP, Chen CL, Chang HM, Wong MC. Family history of vascular disease is more prevalent among ethnic south asian ischemic stroke patients compared to matched ethnic chinese patients. *J Stroke*. 2009; 40(4):163-4.
- Ramadany AF, Pujarini LA, Candrasari A. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian stroke iskemik Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010. *Biomedika*. 2013; 5(2):11-6.
- Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A, Keenan NL. Stroke in South Asia: a systematic review of epidemiologic literature from 1980 to 2010. *Neuroepidemiology*. 2012; 38(3):123-9.
- Yayasan Stroke Indonesia [internet]. Indonesia: Yayasan Stroke Indonesia; 2012 [diakses tanggal 5 Oktober 2016]. Tersedia dari: <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=341>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. RISKESDAS Tahun 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
- Guo Y, Li P, Guo Q, Kexin S, Yan D, Du S, et al. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke. *Trop J Pharm Res*. 2013; 12(6): 1097-105.
- Axanditya B, Kustiowati E, Partiningrum DL. Hubungan faktor risiko stroke non hemoragik dengan fungsi motorik [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2014.
- Kanyal N. The science of ischemic stroke: pathophysiology & pharmacological treatment. *Int J Pharm Res Rev*. 2015; 4(10):65-84.
- Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J Stroke Cerebrovasc Disease*. 2014; 23(7):1764-69.
- Setyopranoto I. Stroke: gejala dan penatalaksanaan. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2011; 38(4): 247-50.
- Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:131-7.
- Doijad RC, Pathan AB, Pawar NB, Baraskar SS, Maske VD, Gaikwad SL. Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination. *Asian J Biomedical and Pharm Sci*. 2012; 2(12): 15-20
- Qureshi I, Endres JR. Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. *Nat Med J [internet]*. 2010 [diakses tanggal 26 Agustus 2016]; 2(6). Tersedia dari: <http://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2010-06/citicoline-novel-therapeutic-agent-neuroprotective-neuromodulatory>



17. Purba JS. Efek terapi sitokoline terhadap perbaikan struktur dan fungsi membran sel otak pada penderita stroke. *Medicinus*. 2009; 22(2):55-7.
18. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics*. 2011; 8(3):434-51.
19. Sari IM. Rasionalitas penggunaan obat antihipertensi pada penderita stroke di instalasi rawat inap RSUD dr. M. Ashari Pemalang tahun 2008. [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2009.
20. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(12):2592-7.
21. Katzung, BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. Edisi ke-10. USA: McGraw-Hill. 2007.
22. Maldonado VC, Pérez, Escario JA. Effects of CDP choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci*. 1991; 103:15-8.
23. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooled analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002; 33(12):2850-7.
24. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000; 48(5):713-22.
25. Dávalos A, Alvarez SJ, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebocontrolled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012; 380(9839): 349–57
26. Triantari R. Hubungan asupan vitamin B6, vitamin B12, asam folat, aktivitas fisik dan kadar homosistein dengan status kognitif lansia [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
27. Cui R, Iso H, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A. Dietary folate and vitamin b6 and b12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. 2010; 41(6):1285-9.
28. Blum A, Olidia M, Rosen G, Simsolo C. Immediate recovery of an “ischemic stroke” Following treatment with intravenous thiamine (vitamin B1). *IMAJ*. 2014;16:518–19
29. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD , et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006; 113(24):873-923.