

PERANAN OBAT GOLONGAN STATIN TERHADAP LUARAN STATUS FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK BERULANG DI RUMAH SAKIT

THE ROLE OF STATINS THERAPY TO IMPROVES GOOD FUNCTIONAL OUTCOME IN RECURRENT ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT HOSPITAL

Alexxander¹⁾, Agung Endro Nugroho¹⁾, Rizaldi T Pinzon²⁾

1) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

2) Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta

ABSTRAK

Proporsi pasien yang menggunakan statin ketika pertama kali masuk rumah sakit dengan stroke iskemik berulang sangat meningkat dengan cepat. Tetapi masih menjadi kontroversi. Hal tersebut yang melatarbelakangi penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peranan terapi statin dengan luaran status fungsional pada pasien stroke iskemik berulang di rumah sakit Bethesda Yogyakarta.

Penelitian ini adalah penelitian analisis dengan metode *retrospective cohort* menggunakan data data rekam medis pasien. Sebagai sampel dipilih kelompok pasien stroke iskemik berulang, baik yang mendapat pengobatan dengan statin ataupun yang tidak mendapatkan pengobatan statin. Kemudian secara retrospektif diamati pengaruh penggunaan statin terhadap luaran status fungsional pasien. Jumlah subyek untuk masing masing kelompok adalah 77 pasien. Luaran baik ditandai dengan nilai mRS 0-3, sedangkan luaran buruk ditandai dengan 4-6. Lokasi penelitian adalah di rumah sakit Bethesda Yogyakarta.

Penggunaan statin pada pasien stroke iskemik berulang dapat memberikan luaran status fungsional yang baik di RS Bethesda Yogyakarta ($p = 0,022$; $RR=1,56$; $IK\ 95\% = 1,056 - 2,305$). Selain itu penelitian ini juga memberikan luaran sekunder yaitu variabel usia, GCS, dan kelemahan otot gerak memiliki hubungan bermakna terhadap luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang. Faktor prediktor untuk mendapatkan luaran status fungsional yang baik pada penelitian ini adalah pasien tanpa penggunaan antibiotik, GCS 13-15, penggunaan anti koagulan, pasien tanpa analgetik antipiretik, dan pasien dengan penggunaan anti platelet. Penggunaan statin pada pasien stroke iskemik berulang dapat memberikan luaran status fungsional yang baik di RS Bethesda Yogyakarta.

Kata kunci: statin, luaran status fungsional stroke iskemik, statin dan nilai mRS

ABSTRACT

The proportion of patients who were taking statins when they first entered the hospital with recurrent ischemic stroke increasing rapidly. But it is still a matter of controversy. This is the background of this research is done to identify the role of statin therapy to gain good outcomes of functional status in patients with recurrent ischemic stroke in Bethesda Hospital Yogyakarta.

This study is a retrospective cohort analysis method using the data of medical records of patients. As a selected sample group of recurrent ischemic stroke patients, both of which received treatment with statins or who do not get statin treatment. Then observed effect of statin use on the outcomes of the patient's functional status. The number of subjects for each group was 77 patients. Outputs well marked with mRS score 0-3, while bad outcomes are marked with 4-6. The location of research is in the Bethesda hospital in Yogyakarta.

The use of statins in patients with recurrent ischemic stroke can provide good functional status outcomes at Bethesda Hospital Yogyakarta ($p = 0.022$; $RR = 1.56$; $95\% CI = 1.056 to 2.305$). In addition, this study also provides the secondary outcome that age, GCS, and muscle weakness motion have related to the patient's functional outcomes of recurrent ischemic stroke. Predictors factors to get a good functional status outcomes in this study were patients without the use of antibiotics, GCS 13-15, the use of anti-coagulants, patients without antipyretic analgesics, and patients with the use of anti-platelet. The use of statins in patients with recurrent ischemic stroke can provide good functional outcome at Bethesda Hospital Yogyakarta.

Keywords: statins, ischemic stroke outcomes, predictor factors of good outcome in recurrent ischemic stroke, statins and mRS

PENDAHULUAN

Proporsi pasien yang menggunakan statin ketika pertama kali masuk rumah sakit dengan stroke sangat meningkat dengan cepat. Dan penggunaan statin sebagai *pretreatment* mempunyai hubungan yang bermakna dengan peningkatan luaran status fungsional ketika pasien keluar dari rumah sakit (Yoon dkk, 2004; Reeves dkk, 2008). Hal ini mendukung penggunaan statin dengan segera sebagai terapi

pada pasien – pasien setelah stroke dengan rata-rata lama masa rawatan 5 hari (Yoon dkk, 2004).

Ada juga penelitian dari beberapa sumber menyebutkan bahwa pasien dengan angka kolesterol tinggi di dalam darahnya ternyata memiliki resiko kematian lebih rendah serta memiliki luaran status fungsional yang lebih baik dibanding pasien dengan angka kolesterol normal. Hal ini menjadi jelas bahwa fenomena ini adalah hasil efek pleotropik dari

golongan statin selain efeknya dalam menurunkan angka kolesterol (Vauthey dkk., 2000; Dicker dkk., 1997; Amarenco, 2001).

Beberapa studi menyatakan bahwa penggunaan statin akan meningkatkan luaran status fungsional setelah mendapat serangan stroke. Penggunaan statin dengan segera sebagai penurun kadar lipid dapat meningkatkan luaran status fungsional dan mengurangi resiko terjadinya stroke (Moonis dkk., 2005). Selain efek tersebut ternyata terdapat efek statin yang lain, dimana statin juga memiliki efek *immune modulatory* yang dianggap dapat meningkatkan luaran status fungsional setelah stroke iskemik akut (Yoon dkk., 2004). Mengonsumsi atorvastatin 1 hari setelah serangan stroke iskemik ternyata dapat meningkatkan luaran status fungsional pada hari ke-14 karena dapat mempengaruhi angiogenesis, neurogenesis dan sinaptogenesis dengan menginduksi peningkatan faktor endotel pembuluh darah (Moonis dkk., 2005).

Meskipun penggunaan statin begitu populer digunakan di rumah sakit akan tetapi masih terjadi kontroversi penggunaan statin secara spesifik pada stroke. Kontroversi tersebut yang melatarbelakangi penelitian lebih lanjut tentang pengaruh penggunaan statin terhadap luaran status fungsional pada pasien stroke iskemik berulang.

METODE

Penelitian ini termasuk penelitian observasional dengan metode kohort retrospektif menggunakan data sekunder dengan penelusuran terhadap data rekam medis pasien secara retrospektif. Sebagai subyek dipilih kelompok pasien stroke iskemik berulang, baik yang mendapat pengobatan dengan statin ataupun yang tidak mendapatkan pengobatan statin. Kemudian secara retrospektif diamati luaran status fungsional dari masing-masing kelompok. Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik di rumah sakit Bethesda Yogyakarta. Populasi terjangkau adalah bagian dari populasi target yang dapat terjangkau oleh peneliti yang dibatasi waktu dan tempat, yaitu seluruh penderita stroke iskemik

yang menjalani rawat inap di rumah sakit Bethesda Yogyakarta.

Jumlah pasien yang berhasil dikumpulkan adalah 154 pasien. Jumlah subyek penelitian ini memenuhi jumlah perhitungan besar sampel yaitu 120 subyek. Pada penelitian ini didapatkan 154 subyek yang memenuhi kriteria inklusi, dan dari 154 pasien stroke iskemik berulang dalam subyek, terbagi menjadi 2 kelompok pengamatan yaitu 77 pasien yang mendapatkan pengobatan statin dan 77 pasien yang tidak mendapatkan terapi statin.

Kriteria inklusi meliputi : pasien stroke iskemik yang menggunakan statin maupun tanpa menggunakan statin setelah perawatan di rumah sakit, umur diatas 18 tahun, tersedia data luaran status fungsional pasien saat meninggalkan rumah sakit, LDL, skala kelemahan otot gerak, dan GCS pasien stroke iskemik saat meninggalkan rumah sakit. Kriteria eksklusi meliputi: pasien yang hamil dan menyusui, pasien yang menggunakan *lipid lowering drug* selain dari golongan statin (fibrat, turunan asam nikotinat, penangkap asam empedu, suplemen minyak ikan, dan Ezetimib), pasien dengan data rekam medik kurang lengkap karena suatu alasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I menunjukkan Proporsi pasien dengan luaran fungsional yang baik lebih besar pada kelompok statin dibanding pada kelompok non-statin, dan perbedaannya bermakna. Proporsi pasien stroke iskemik berulang dengan kadar kolesterol dan kadar LDL juga lebih besar bermakna pada kelompok statin.

Proporsi usia pasien stroke iskemik berulang yang dibawah 55 tahun juga lebih besar bermakna pada kelompok statin dibanding pada kelompok non-statin, begitu juga dengan jenis kelamin wanita lebih besar bermakna pada kelompok statin. Variabel lain seperti komorbid, kelompok jumlah obat, GCS, kelemahan oto gerak, dan angka kematian di rumah sakit tidak menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna diantara kedua kelompok statin dan non-statin.

Tabel I. Karakteristik Umum Pasien Stroke Iskemik Berulang pada Kelompok Statin dan Kelompok Non-Statins di RS Bethesda Yogyakarta

Karakteristik	Kategori	n (%)	Statin n= 77	Non- Statin n=77	p
Luaran Status Fungsional	Baik (mRS 1-3)	64	39	25	0,022
	Buruk (mRS 4-6)	90	38	52	
Kelompok Usia	< 55tahun	36 (23,38)	23	13	0,021
	55-65 tahun	44 (28,57)	24	20	0,140
	> 65 tahun	74 (48,05)	30	44	
Jenis Kelamin	Laki-Laki	98 (63,64)	42	56	0,019
	Perempuan	56 (36,36)	35	21	
Kelompok Kolest. Total	Normal (\leq 200 mg/dL)	96 (62,34)	28	68	< 0,001
	Tinggi ($>$ 200 mg/dL)	58 (37,66)	49	9	
Kelompok LDL	Normal (\leq 100 mg/dL)	41 (26,62)	7	34	< 0,001
	Tinggi ($>$ 100 mg/dL)	113 (73,38)	70	43	
Komorbid					
Hipertensi	Ya	112 (72,73)	60	52	0,148
	Tidak	42 (27,27)	17	25	
Diabetes Mellitus	Ya	50 (32,47)	24	26	0,731
	Tidak	104 (67,53)	53	51	
Gangguan Jantung	Ya	21 (13,64)	9	12	0,481
	Tidak	133 (86,36)	68	65	
Kelompok Jumlah Obat	Sedikit (\leq 5 Obat)	120 (77,92)	65	55	0,052
	Banyak ($>$ 5 Obat)	34 (22,08)	12	22	
Nilai GCS	13 - 15	117 (75,97)	63	54	0,135
	3 - 12	37 (24,03)	14	23	
Kelemahan Otot Gerak	Normal	46 (29,87)	22	24	0,424
	Kelemahan Kanan	40 (25,97)	18	22	
	Kelemahan Kiri	41 (26,62)	25	16	
	Kelemahan Kanan & Kiri	27 (17,53)	12	15	
Kematian di rumah sakit		19 (12,34)	6	13	0,086

mRS : *modified Rankin Scale*.

LDL : *Low Density Lipoprotein*.

GCS : *Glasgow Coma Scale*.

Analisis menggunakan *chi-Square*, bermakna jika $p < 0,05$.

Tabel II. Karakteristik Subyek Penelitian (Data Numerik Rerata dan Simpang Baku) Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

Karakteristik	Rata-rata \pm simpang baku
Usia (tahun)	64,86 \pm 10,93
Kadar Kolesterol Total (mg/dL)	192,32 \pm 48,09
Kadar LDL (mg/dL)	129,99 \pm 43,40
Jumlah Obat	9 \pm 4
Lama Rawat Inap	9,37 \pm 5,81

Stroke dikenal sebagai penyakit yang sering terjadi pada lansia dan dengan bertambahnya usia maka risiko stroke iskemik juga meningkat, ditunjukkan meningkatnya 2

kali lipat lebih tinggi setiap dekadenya setelah usia 55 tahun (Goldstein dkk., 2011). Pada penelitian ini serupa dengan penelitian Goldstein, dimana persentase penderita stroke iskemik kelompok usia < 55 tahun adalah 2,06 kali lipat lebih tinggi dibanding kelompok usia > 65 tahun.

Tingginya kadar LDL merupakan faktor risiko penyebab stroke iskemik, selain hipertensi, hiperglikemi, hipertemia, usia lanjut dan keparahan stroke. Setelah serangan stroke iskemik didapatkan tingginya LDL, menurunnya FCR (*Fractional Catabolic Rate*) LDL, dan meningkatnya FCR HDL (Pamela, 2008). Hal ini juga terbukti dari penelitian ini bahwa dari keseluruhan penderita stroke iskemik berulang memiliki kadar rata-rata LDL sebesar 129,99 mg/dL, dan dari 154 subyek penelitian sebagian besar memiliki kadar LDL diatas normal (Tabel II).

Tabel II juga menggambarkan lama rawat inap rata-rata pasien stroke iskemik berulang di RS Bethesda pada subyek penelitian ini adalah 9 hari. Penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Arboix dkk (2010), dimana rentang rawat inap pasien stroke iskemik antara 10 - 12 hari. Kematian yang

terjadi selama masa perawatan di rumah sakit pada subyek penelitian ini adalah 19 orang (12,34%) dan data ini tidak jauh berbeda juga dengan data pada penelitian Arboix dkk (2010), dengan angka *in-hospital mortality* sebesar 11,9 %.

Statin vs Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang

Pada tabel III menggambarkan bahwa jumlah pasien stroke iskemik berulang yang menggunakan statin lebih banyak yang memberikan luaran status fungsional baik sedangkan pasien yang tidak mendapat terapi statin cenderung memberikan luaran status fungsional buruk. Terdapat hubungan antara pemberian statin pada pasien stroke iskemik berulang terhadap luaran status fungsional yang baik (nilai mRS 0-3), dengan nilai kebermaknaan adalah 0,022. Hal ini menjawab apa yang menjadi hipotesis penelitian ini dimana hipotesis menyebutkan pemakaian statin pada pasien stroke iskemik berulang dapat memberikan luaran status fungsional yang baik ditandai dengan nilai mRS \leq 3, di rumah sakit Bethesda Yogyakarta.

Tabel III. Hasil Analisis Bivariat Chi-Square Melihat Pengaruh Statin terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Baik		Buruk		RR	(IK 95%)	p
	n	%	n	%			
Kelompok Pasien							
Statin	39	50,6	38	49,4	1,56	(1,056 - 2,305)	0,022
Non Statin	25	32,5	52	67,50			
Jenis Statin							
Atorvastatin	10	41,7	14	58,3	0,761	(0,447 - 1,298)	0,289
Simvastatin	29	54,7	24	45,3			
Dosis Statin							
Atorvastatin 20 mg	6	42,9	8	57,1	1,07	(0,41 - 2,83)	1,00
Simvastatin 20 mg	0	0	3	100,0	0,55	(0,08 - 3,75)	0,558
Simvastatin 10 mg	29	58,0	21	42,0	1,45	(0,65 - 3,21)	0,322
Atorvastatin 10 mg	4	40,0	6	60,0			

Nilai kebermaknaan $p < 0,05$

Pengaruh Variabel Lain terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang

Hasil analisis bivariat terhadap faktor usia pada tabel IV menggambarkan bahwa usia juga memiliki pengaruh terhadap luaran status fungsional pasien, dimana semakin bertambah usia maka resiko pasien mendapatkan luaran status yang buruk semakin banyak begitu sebaliknya. Goldstein dkk. (2011) menyatakan bahwa dengan bertambahnya usia maka risiko stroke iskemik juga meningkat, ditunjukkan meningkatnya 2 kali lipat lebih tinggi setiap dekadanya setelah usia 55 tahun. Yoon dkk (2004) dalam penelitiannya juga menyebutkan bahwa faktor yang memiliki hubungan terhadap luaran status fungsional baik adalah usia yang semakin muda ($p < 0,001$).

Selain usia, tabel IV juga menunjukkan bahwa variabel kadar kolesterol total memiliki nilai kebermaknaan dibawah 0,05. Pada variabel kadar kolesterol total beda rerata antara kelompok dengan luaran status fungsional yang baik dengan kelompok dengan luaran status fungsional yang buruk memiliki perbedaan yang bermakna ditandai dengan nilai $p = 0,032$.

Pada tabel V dapat dilihat bahwa semakin rendah kesadaran pasien maka semakin

buruk prognosinya, pada kelompok dengan nilai GCS 3-12 didapatkan 86,8% pasien memberikan luaran status fungsional yang buruk. Nilai GCS memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional ditandai dengan nilai kebermaknaan $< 0,001$. Pada variabel kelemahan otot gerak Sebagai pembanding adalah kelompok pasien dengan kelemahan otot kanan dan kiri, dan semua kelompok memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien ditandai dengan nilai $p < 0,005$.

Tabel VI menunjukkan bahwa kelompok pasien yang menggunakan statin dan kadar LDL nya dalam rentang normal justru 71,4% memberikan luaran status fungsional yang buruk, sedangkan pasien dengan terapi statin meskipun kadar LDL > 100 mg/dL sebanyak 52,9% memberikan luaran status fungsional yang baik. Hal ini diduga bahwa peran statin pada pasien stroke iskemik lebih dominan pada efek neuroprotektif dalam kerangka perbaikan luaran status fungsional dibanding efeknya sebagai *lipid lowering agent*, perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang memadai untuk memperkuat hipotesa ini.

Tabel IV. Perbandingan Rerata Pasien Stroke Iskemik Berulang dengan Luaran Status Fungsional Baik dan Pasien dengan Luaran Status Fungsional Buruk di RS Bethesda Yogyakarta

Variabel	Rerata ± s.b.		P
	Luaran Status Fungsional Baik n = 64	Luaran Status Fungsional Buruk n = 90	
Usia (tahun)	60,73 ± 9,05	67,80 ± 11,24	< 0,001
Kolesterol Total (mg/dL)	202,41 ± 49,26	185,14 ± 46,18	0,032
LDL (mg/dL)	137,90 ± 46,15	124,37 ± 40,66	0,056
Jumlah Obat	7,69 ± 3,48	10,23 ± 3,90	< 0,001

LDL : *Low Density Lipoprotein*

Analisis dengan menggunakan *t-test* dengan nilai kebermaknaan $p < 0,05$.

Tabel V. Hasil Analisis Bivariat *Chi-Square* Melihat Pengaruh Berbagai Variabel terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	p
	Baik		Buruk				
	n	%	n	%			
Usia							
< 55 tahun	21	58,3	15	41,7	1,877	(1,212 - 2,907)	0,006
55-65 tahun	20	45,5	24	54,5	1,462	(0,915 - 2,337)	0,117
> 65 Th	23	31,1	51	68,9			
Jenis Kelamin							
Perempuan	27	48,2	29	51,8	1,277	(0,880 - 1,852)	0,205
Laki-laki	37	37,8	61	62,2			
Nilai GCS							
13 - 15	59	50,9	57	49,1	3,866	(1,675 - 8,920)	< 0,001
3 - 12	5	13,2	33	86,8			
Kelemahan Otot Gerak							
Normal	28	60,9	18	39,1	5,478	(1,839 - 16,322)	< 0,001
Kel. Ot. Ger. Kanan	14	35,0	26	65,0	3,150	(1,000 - 9,923)	0,028
Kel. Ot. Ger. Kiri	19	46,3	22	53,7	4,171	(1,366 - 12,739)	0,002
Kel. Ot. Ger. Kanan & Kiri	3	11,1	24	88,9			
Kadar Kolesterol Total							
Normal (≤ 200 mg/dL)	38	39,6	58	60,4	0,883	(0,605 - 1,288)	0,522
Tinggi (> 200 mg/dL)	26	44,8	32	55,2			
Kadar LDL							
Normal (≤ 100 mg/dL)	13	31,7	28	68,3	0,703	(0,429 - 1,150)	0,135
Tinggi (> 100 mg/dL)	51	45,1	62	54,9			

p (nilai kebermaknaan), bermakna jika $p < 0,05$

RR (Risiko Relatif)

IK (Interval Kepercayaan)

Tabel VI. Analisis Bivariat Terhadap Variabel Kelompok Statin dan Kadar LDL Terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	p
	Kelompok Statin						
	Baik		Buruk				
n	%	n	%				
Kadar LDL							
Normal							
(≤ 100 mg/dL)	2	28,6	5	71,4	0,357	(0,065 - 1,964)	0,263
Tinggi							
(> 100 mg/dL)	37	52,9	33	47,1			

Pengaruh Komorbid terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang.

Pada penelitian ini (Tabel VII) komorbid hipertensi memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional ditunjukkan dengan nilai signifikansi sebesar 0,018. Penelitian yang dilakukan Reeves dkk (2008), menyebutkan juga bahwa ada hubungan yang bermakna antara hipertensi dengan luaran status fungsional pasien stroke ditandai dengan nilai $p = 0,0003$.

Faktor komorbid diabetes mellitus pada penelitian ini meski memiliki pengaruh terhadap luaran status fungsional pasien stroke berulang, akan tetapi secara statistik hubungan tersebut tidak bermakna ditandai dengan nilai $p = 0,939$. Hal ini juga sesuai dengan apa yang diteliti oleh Reeves dkk (2008), bahwa diabetes tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan luaran status fungsional pasien stroke iskemik ditandai dengan nilai $p = 0,27$.

Gangguan jantung meskipun merupakan komorbid yang mempengaruhi luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang akan tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara faktor komorbid gangguan jantung dengan luaran status fungsional pasien ($p = 0,544$). Pada penelitian Reeves dkk (2008), justru didapatkan data bahwa pasien dengan komorbid gangguan jantung, sebesar 52,2% justru memberikan luaran status fungsional yang baik, dengan nilai kebermaknaan adalah 0,01.

Pengaruh Komedikasi terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang

Data menunjukkan bahwa rata-rata pasien mendapatkan 9 jenis obat yang berbeda. Jika variabel jumlah jenis obat yang diterima

pasien dianalisis lebih lanjut dan dibedakan menjadi dua kelompok seperti yang tertera pada tabel VIII, maka didapatkan data bahwa kelompok pasien yang menerima pengobatan kurang dari sama dengan lima jenis obat cenderung mendapatkan luaran status fungsional yang buruk sedangkan pasien yang mendapatkan jenis obat lebih dari lima jenis obat memberikan luaran yang baik. Hal ini dimungkinkan karena komorbid yang diderita oleh pasien segera mendapatkan penanganan yang tepat sehingga progresifitas penyakit pasien bisa segera dihambat. Jumlah jenis obat yang yang diterima pasien memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional yang baik, dengan nilai kebermaknaan sebesar 0,007.

Tabel VII. Analisis Bivariat Faktor Komorbid terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

Komorbid	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	p
	Baik		Buruk				
	N	%	n	%			
Hipertensi							
Ya	53	47,3	59	52,7			
Tidak	11	26,2	31	73,8	0,553	(0,321 – 0,954)	0,018
Diabetes Mellitus							
Ya	21	42,0	29	58,0			
Tidak	43	41,3	61	58,7	0,984	(0,661 – 1,466)	0,939
Gangguan Jantung							
Ya	10	47,6	11	52,4			
Tidak	54	40,6	79	59,4	0,853	(0,521 – 1,397)	0,544

Nilai kebermaknaan $p < 0,05$

Tabel VIII. Analisis Bivariat Chi-Square Faktor Jumlah Jenis Obat yang Diterima Pasien terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

Variabel	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	p
	Baik		Buruk				
	N	%	n	%			
Jumlah Obat							
Sedikit (≤ 5 Obat)	43	35,8	77	64,2	0,346	(0,158 – 0,759)	0,007
Banyak (> 5 Obat)	21	61,8	13	38,2			

Nilai kebermaknaan $p < 0,05$

Tabel IX. Analisis Bivariat Chi-Square Faktor Komedikasi Utama terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	<i>p</i>
	Baik		Buruk				
	N	%	n	%			
Anti Platelet							
Ya	55	45,8	65	54,2	1,731	(0,957 – 3,133)	0,043
Tidak	9	26,5	25	73,5			
Anti Koagulan							
Ya	24	58,5	17	41,5	1,654	(1,156 – 2,366)	0,010
Tidak	40	35,4	73	64,6			
Perlindungan CNS (Central Nervous System)							
Ya	50	40,7	73	59,3	0,900	(0,578 – 1,402)	0,649
Tidak	14	45,2	17	54,8			

Nilai kebermaknaan $p < 0,05$

Tabel X. Analisis Bivariat Chi-Square Faktor Komedikasi Tambahan terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Luaran Status Fungsional				RR	(IK 95%)	<i>p</i>
	Baik		Buruk				
	N	%	n	%			
Anti Hipertensi							
Ya	29	43,9	37	56,1	1,105	(0,760 – 1,607)	0,604
Tidak	35	39,8	53	60,2			
Anti Diabetik Oral							
Ya	12	37,5	20	62,5	0,880	(0,538 – 1,440)	0,601
Tidak	52	42,6	70	57,4			
Sediaan Insulin							
Ya	3	17,6	14	82,4	0,396	(0,140 – 1,126)	0,034
Tidak	61	44,5	76	55,5			
Obat Kardiovaskuler							
Ya	10	38,5	16	61,5	0,856	(0,538 – 1,544)	0,725
Tidak	54	42,2	74	57,8			
Sedatif							
Ya	12	40,0	18	60,0	0,954	(0,587 – 1,549)	0,847
Tidak	52	41,9	72	58,1			
Antibiotik							
Ya	11	16,2	57	83,8	0,262	(0,149 – 0,462)	<0,001
Tidak	53	61,6	33	38,4			
Anti Pirai							
Ya	4	44,4	5	55,6	1,074	(0,504 – 2,287)	1,000
Tidak	60	41,4	85	58,6			
Diuretik							
Ya	6	24,0	19	76,0	0,534	(0,259 – 1,100)	0,052
Tidak	58	45,0	71	55,0			
Anti Fungi							
Ya	1	16,7	5	83,3	0,392	(0,065 – 2,366)	0,402
Tidak	63	42,6	85	57,4			

p (nilai kebermaknaan), bermakna jika $p < 0,05$

RR (Risiko Relatif)

IK (Interval Kepercayaan)

Baik, jika mRS 1-3

Buruk, jika mRS 4-6

Tabel X. (Lanjutan) Analisis Bivariat *Chi-Square* Faktor Komedikasi Tambahan terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

	Luaran Status Fungsional				RR (IK 95%)	p	
	Baik		Buruk				
	n	%	n	%			
Anti Psikosis							
Ya	7	36,8	12	63,2	0,873	(0,469 – 1,624)	0,656
Tidak	57	42,2	78	57,8			
Anti Kejang							
Ya	5	20,8	19	79,2	0,459	(0,206 – 1,024)	0,025
Tidak	59	45,4	71	54,6			
Anti Vertigo							
Ya	9	56,2	7	43,8	1,411	(0,875 – 2,277)	0,208
Tidak	55	39,9	83	60,1			
Analgetik/Antipiretik							
Ya	15	25,4	44	74,6	0,493	(0,305 – 0,795)	0,001
Tidak	49	51,6	46	48,4			
Anti Alergi							
Ya	7	38,9	11	61,1	0,928	(0,503 – 1,711)	0,807
Tidak	57	41,9	79	58,1			
Suplemen							
Ya	34	35,4	62	64,6	0,685	(0,474 – 0,988)	0,047
Tidak	30	51,7	28	48,3			
Obat Gangguan Pencernaan							
Ya	21	31,8	45	68,2	0,651	(0,431 – 0,984)	0,034
Tidak	43	48,9	45	51,1			
Obat Gangguan Pernafasan							
Ya	8	16,3	41	83,7	0,306	(0,158 – 0,591)	< 0,001
Tidak	56	53,3	49	46,7			

p (nilai kebermaknaan), bermakna jika $p < 0,05$

RR (Risiko Relatif)

IK (Interval Kepercayaan)

Baik, jika mRS 1-3

Buruk, jika mRS 4-6

Penggunaan antiplatelet pada penelitian ini memberikan pengaruh terhadap luaran status fungsional pasien, dimana nilai kebermaknaan antara pasien dengan antiplatelet dengan tanpa antiplatelet adalah sebesar 0,043. Sesuai Tabel IX, pasien stroke iskemik berulang yang tidak mendapat terapi antiplatelet sebesar 73,5% memberikan luaran buruk. Adams dkk (2008) yang menyebutkan meski jumlah data penelitian tergolong sedikit tapi antiplatelet bermakna secara statistik dalam mengurangi angka kematian dan menurunkan luaran status fungsional yang buruk saat aspirin diberikan 48 jam setelah serangan stroke iskemik.

Penggunaan antikoagulan mempunyai hubungan yang bermakna terhadap luaran

status fungsional pasien $p=0,01$. Pada penelitian ini kelompok yang menggunakan antikoagulan 58,5% nya memberikan luaran baik, dan sebaliknya pasien yang tidak mendapatkan terapi antikoagulan 64,6% nya memberikan luaran buruk. Hasil penelitian terbaru mengungkapkan bahwa untuk pasien > 50 tahun pemberian antikoagulan akan sangat memberikan keuntungan dalam hal memperlambat terjadinya perburukan saraf dan terjadinya emboli berulang, sehingga penggunaan antikoagulan lebih diprioritaskan untuk mencegah *cardioembolic stroke*, dimana hal ini sering terjadi pada pasien stroke iskemik dengan komorbid gangguan jantung terutama *atrial fibrillation*, sedangkan pada pasien diluar

kondisi tersebut, faktor keamanan dan efikasi antikoagulan masih *negative dan inconclusive* (AHA/ASA, 2013).

Tabel X menunjukkan bahwa tidak semua faktor komedikasi memiliki hubungan terhadap luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang. Penggunaan insulin pada subyek penelitian memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien, ditandai dengan nilai kebermaknaan 0,034. Sebanyak 82,4% pasien yang mendapatkan insulin memberikan luaran status fungsional yang buruk. Hal ini bukan berarti dimaknai secara lugas bahwa insulin memperburuk kondisi pasien, akan tetapi penderita diabetes mellitus dengan nilai GDS maupun GDP yang sangat tinggi diatas normal berisiko tinggi mengalami hipertensi disebabkan meningkatnya viskositas darah, sedangkan hipertensi sendiri merupakan faktor prediktor yang sangat penting dalam menentukan luaran status fungsional pasien seperti yang sudah penulis bahas pada pembahasan mengenai komorbid hipertensi. Hal ini sesuai dengan AHA/ASA (2013), yang merekomendasikan agar memonitor kadar gula darah sewaktu antara 140 – 180 mg/dL, dikarenakan hiperglikemi yang tidak terkontrol dan terjadi dalam jangka waktu lama terkait erat dengan luaran status fungsional yang buruk (*Class IIa; Level of evidence C*).

Tabel X juga menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik pada pasien stroke iskemik berulang memiliki hubungan terhadap luaran status fungsional pasien. Hal ini bukan berarti antibiotik memperburuk kondisi pasien, tapi terlebih pada infeksi yang menyertai pasien cenderung memperburuk luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang, adanya infeksi yang terjadi ditandai dengan klinisi yang memberikan sediaan antibiotik pada subyek penelitian ini.

Pada penelitian yang penulis lakukan, variabel komedikasi obat anti kejang memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang ($p = 0,025$). Pasien yang mendapatkan terapi anti kejang 79,2% mendapatkan luaran status fungsional yang buruk. Kejadian kejang berdampak pada komplikasi *neurological illness*,

dan *neurological illness* berbanding lurus dengan perburukan luaran status fungsional pasien stroke iskemik. (AHA/ASA, 2013), meskipun demikian penggunaan obat anti kejang sebagai profilaksis tidak direkomendasikan (*Class III; Level of Evidence C*).

Pemberian sediaan analgetik/antipiretik pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang, ditandai dengan nilai $p = 0,001$. Pasien yang mendapat sediaan analgetik 74,6% memberikan luaran status fungsional yang buruk. Antipiretik dapat digunakan untuk mengatasi demam. Pada pasien stroke peningkatan suhu dapat disebabkan oleh efek sentral akan tetapi hal ini lebih sering disebabkan karena infeksi sekunder.

Pemberian suplemen pada penelitian ini memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien, ditunjukkan dengan nilai $p = 0,047$. Sebesar 64,6% pasien yang mendapatkan terapi suplemen memiliki luaran fungsional yang buruk, sedangkan 51,7% pasien yang tidak menerima suplemen memiliki luaran fungsional yang baik. Hal ini bisa dimungkinkan karena perburukan fungsi neurologik pasien yang disebabkan kurangnya gizi sudah terjadi sebelum pasien mendapatkan suplemen selama perawatan di rumah sakit Bethesda Yogyakarta.

Pemberian obat gangguan pencernaan memiliki hubungan yang bermakna terhadap luaran status fungsional pasien, ditandai dengan nilai $p = 0,034$. Sebesar 68,2% pasien yang mendapat obat gangguan pencernaan mendapat luaran status fungsional yang buruk. Penggunaan obat gangguan pencernaan terkait dengan perubahan patofisiologis traktus gastrointestinal pada pasien stroke iskemik. Setelah serangan stroke iskemik dapat terjadi perubahan spektrum klinis pada traktus gastrointestinal (GI) mencakup perdarahan GI, penundaan pengosongan GI, dan disfungsi kolorektal (Belladonna M, 2010).

Penggunaan obat gangguan pernafasan pada penelitian ini sebesar 83,7% pasien stroke iskemik berulang yang mendapatkan obat gangguan pernafasan memberikan luaran status fungsional yang buruk, sedangkan 53,3% subyek yang tidak mendapatkan obat gangguan

pernafasan memberikan luaran status fungsional yang baik $p < 0,001$. Meskipun klinisi mengambil tindakan medis untuk mengatasi gangguan pernafasan pasien dengan intervensi obat akan tetapi kecepatan perburukan penyakit lebih cepat dibanding efek perbaikan dari intervensi obat itu sendiri.

Kekuatan Hubungan Faktor Prediktor Terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang

Pada penelitian ini variabel yang memiliki nilai $p < 0,05$ adalah kelompok pasien, usia, komorbid hipertensi, nilai GCS, kelemahan otot gerak, obat antiplatelet, obat anti koagulan, insulin, antibiotik, anti kejang, analgetik/antipiretik, suplemen, obat gangguan pencernaan, dan obat gangguan pernafasan.

Tabel XI Hasil analisis regresi logistik didapatkan faktor prediktor yang paling berpengaruh terhadap luaran status fungsional yang baik pada pasien stroke iskemik berulang adalah variabel antibiotik, dalam arti pasien tanpa indikasi infeksi atau tanpa penggunaan antibiotik merupakan faktor prediktor utama untuk memperoleh luaran status fungsional yang baik, hal ini terkait dengan insiden infeksi yang memperburuk luaran status fungsional pasien.

Statin memiliki hubungan bermakna terhadap luaran status fungsional yang baik saat variabel tersebut berdiri sendiri, akan tetapi terapi statin tidak memiliki hubungan bermakna

saat dianalisis multivariat dengan faktor-faktor prediktor yang lainnya. Meskipun dibanding faktor-faktor prediktor yang lain tidak memiliki hubungan yang bermakna tetapi pemberian statin secara klinis memberikan perbaikan pada luaran status fungsional pasien stroke iskemik berulang. Statin mampu memberikan perbaikan terhadap luaran status fungsional melalui mekanisme yang berbeda dari jalur penurunan kadar LDL dalam darah, mekanisme tersebut meliputi perbaikan *cerebral collateral supply*, efek neuroprotektif secara langsung, efek stabilisasi plak, menginduksi angiogenesis, neurogenesis, dan sinaptogenesis (Arboix, 2010). Hal ini pun juga dibuktikan dalam penelitian ini bahwa dari kelompok statin yang memberikan luaran status fungsional baik sebagian besar memiliki kadar LDL diatas 100 mg/dL.

Kolesterol merupakan substansi esensial yang diperlukan pada membran sel dan tingginya kolesterol memberikan efek neuroprotektif melalui peningkatan enzim gamma-glutamyltransferase. Enzim ini memiliki peranan penting dalam proses *uptake* dan *transport* asam amino dan menurunkan efek neurotoksik dari *excitotoxic amino acids*, dan hal ini bisa memperlambat proses kerusakan serebral (Arboix, 2010). Mekanisme lain adalah statin mempengaruhi pada system *nitric oxide* (NO) serebral, NO dihasilkan oleh endothelial NO-synthase (e-NOS) yang merupakan pelindung saat terjadinya iskemik serebral (Greisenegger, 2004).

Tabel XI. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik Variabel Yang Memiliki Pengaruh Bermakna terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta

Variabel	Koefisien	p	RR	(IK 95%)
Antibiotik	2,320	< 0,001	10,176	(3,495 -29,626)
GCS	1,767	0,003	5,850	(1,842 – 18,579)
Antikoagulan	1,003	0,042	2,728	(1,036 – 7,180)
Analgetik/antipiretik	0,997	0,047	2,711	(1,012 – 7,263)
Antiplatelet	0,926	0,092	2,524	(0,860 – 7,406)
Usia 55 - 65 Tahun	0,002	0,997	1,002	(0,382 – 2,632)
Obat Pencernaan	-1,108	0,044	0,330	(0,113 – 0,969)
Hipertensi	-1,247	0,019	0,287	(0,101 – 0,814)
Usia < 55 Tahun	-1,280	0,027	0,278	(0,089 – 0,866)

Nilai kebermaknaan $p < 0,05$

RR (Risiko Relatif)

IK (Interfal Kepercayaan)

KESIMPULAN

Penggunaan statin pada pasien stroke iskemik berulang dapat memberikan luaran

status fungsional yang lebih baik di rumah sakit Bethesda Yogyakarta ($p = 0,022$; $RR = 1,56$; $IK\ 95\% = 1,056 - 2,305$).

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, H.P., Mark, J.A., Deepak, L.B., Lawrence, B., Anthony, F., Robert, L.G., dkk. 2008, 'Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists', *Stroke*, **38(5)**:1655-711.
- Amarenco, P. 2001. 'Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction', *Neurology*, **57**:S35-S44.
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Bacells M, Masson J. 2010, 'Pretreatment with statin improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?'. *BMC Neurology*, **10**:47
- Belladonna, M. 2010. 'Perubahan Patofisiologis Tractus Gastrointestinal Pada Stroke Iskemik'. [Http://www.scribd.com/doc/45236930/Perubahan-Patofisiologis-Tractus-Gastrointestinal-Pada-Stroke-Iskemik](http://www.scribd.com/doc/45236930/Perubahan-Patofisiologis-Tractus-Gastrointestinal-Pada-Stroke-Iskemik).
- Dyker, A.G., Weir, C.J., Lees, K.R. 1997. 'Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study', *BMJ*, **314**:1584-1588.
- Goldstein, L.B., Cheryl, D.B., Robert, J.A., Lawrence, J.A., Lynne, T.B., Seemant, C., dkk. 2011, Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professional From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, **42**:517.
- Greisenegger, S., Müllner, M., Tentschert, S., Lang, W., Lalouschek, W. 2004, 'Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events', *J Neurol Sci*, **221**:5-10.
- Moonis, M., Kane, K., Schwiderski, U., Sandage, B.W., Fisher, M.. 2005, 'HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Acute Ischemic Stroke Outcome', *Stroke*, **36**:1298-1300.
- Reeves, M..J, Gargano, J.W., Luo, Z., Mullard, A.J., Jacobs, B.S., Majid, A., dkk. 2008, 'National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators: Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes', *Stroke*, **39**:1779-85.
- Vauthey, C., de Freitas, G.R., Van, M.G., Devuyst, G., Bogousslavsky, J. 2000, 'Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels'. *Neurology*, **23**:1944-9.
- Yoon, S.S., Dambrosia, J., Chalela, J., Ezzeddine, M., Warach, S., Haymore, J. 2004, 'Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome', *BMC Medicine*, **2**:4-7.