

Efektivitas Penggunaan Asam Folat Dalam Memperbaiki Luaran Fungsional Pasien Stroke Iskemik Akut

The Effectiveness of Folic Acid in Improving Functional Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke

Ratih Rakasiwi¹, Zullies Ikawati^{1*}, Ismail Setyopranoto²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati; Email: zullies_ikawati@ugm.ac.id

Submitted: 31-05-2021

Revised: 30-06-2021

Accepted: 08-07-2021

ABSTRAK

Hiperhomositeinemia terjadi pada pasien stroke iskemik akut dan dapat memperburuk luaran terapi karena bersifat neurotoksik. Asam folat merupakan salah satu pilihan terapi yang dapat menurunkan kadar homosistein. Studi mengenai efektivitas asam folat pada pasien stroke iskemik akut masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan asam folat dalam membantu memperbaiki luaran fungsional dan mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut. Penelitian dilakukan secara observasional-analitik dengan desain kohort retrospektif. Dari 168 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, diperoleh 72 pasien menerima asam folat dan 96 pasien sebagai kelompok kontrol dimana tidak menerima asam folat selama rawat inap. Efektivitas penggunaan asam folat dalam membantu memperbaiki luaran fungsional diukur menggunakan skala *Modified Barthel Index* (MBI) dengan membandingkan perubahan skor MBI antara kedua kelompok ketika masuk rumah sakit dan ketika evaluasi pada minggu pertama perawatan. Perubahan skor MBI pada kelompok asam folat dan kelompok kontrol masing-masing sebesar $3,03 \pm 2,79$ dan $2,55 \pm 2,59$ ($p=0,343$) dengan rerata durasi rawat inap selama $7,12 \pm 1,44$ dan $7,46 \pm 1,84$ hari ($p=0,442$). Penggunaan asam folat selama pengamatan pada minggu pertama tidak signifikan secara statistik baik dalam membantu memperbaiki luaran fungsional maupun mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut. Penelitian lebih lanjut dengan intervensi dan pengamatan yang lebih lama hingga fase kronik (selama 3-6 bulan) perlu untuk dilakukan.

Kata kunci: asam folat; stroke iskemik akut; luaran fungsional; durasi rawat inap

ABSTRACT

Homocysteine levels were elevated among acute ischemic stroke (AIS) patients, it aggravated the outcome due to neurotoxic effect. Folic acid as one of therapeutic options can reduce homocysteine levels. Hence there were limited studies on acute ischemic stroke, this study was conducted to determine the effectiveness of folic acid in improving functional outcome and reducing duration of hospitalization patients with AIS. This was an analytical observational study using retrospective cohort design. The data from 168 patients, showed that 72 patients received folic acid during hospitalization while 96 patients as a control group. The effectiveness of folic acid in improving functional outcome was measured using the Modified Barthel Index (MBI) scale by comparing the change of MBI score between these two groups at admission and first week of hospitalization. The change of the MBI score in folic acid and control group were 3.03 ± 2.79 and 2.55 ± 2.59 ($p=0.343$) respectively, with the duration of hospitalization were 7.12 ± 1.44 and 7.46 ± 1.84 days ($p=0.442$). The use of folic acid in patient with AIS during first week hospitalization was not statistically significant either in improving functional outcome or reducing the duration of hospitalization. Further study with longer intervention until the chronic phase (3-6 months) is needed.

Keywords: folic acid; acute ischemic stroke; functional outcome; duration of hospitalization

PENDAHULUAN

Kecacatan merupakan salah satu dampak utama yang ditimbulkan akibat stroke. Proporsi disabilitas lansia usia ≥ 60 tahun berdasarkan

penyakit yang di derita dengan kategori ketergantungan total yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien disebabkan oleh stroke yaitu sebesar 13,9% (Kemenkes RI, 2018). Salah

satu tujuan terapi stroke adalah memperbaiki luaran fungsional dan mengurangi disabilitas jangka panjang sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien (Ikawati, 2018).

Salah satu terapi farmakologi yang digunakan untuk memperbaiki luaran fungsional pasien stroke adalah pemberian neuroprotektor, seperti pirasetam dan sitikolin. Pada era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dengan panduan Formularium Nasional (FORNAS) sebagai acuan dalam pengelolaan dan penggunaan obat di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia. Pirasetam dan sitikolin tidak tercantum di dalam FORNAS sehingga banyak tidak digunakan. Obat yang digunakan di fasilitas pelayanan kesehatan pada penyelenggaraan JKN wajib mengacu pada FORNAS (Menkes RI, 2018).

Pada kondisi stroke terjadi peningkatan kadar homosistein yang signifikan atau disebut sebagai hiperhomosisteinemia (Jia dkk., 2016), dimana kondisi ini dapat menyebabkan gangguan neurologi (Malouf dkk., 2008). Salah satu penyebab terjadinya peningkatan kadar homosistein ialah defisiensi asam folat (Hsu dkk., 2018).

Asam folat terlibat dalam proses metilasi penting untuk pemeliharaan fungsi otak pada manusia dewasa hingga lanjut usia (Malouf dkk., 2008). Asam folat sebagai substrat pendonor gugus metil yang terlibat dalam proses metabolisme homosistein dapat menurunkan kadar total homosistein sebesar 20-25% (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Penurunan kadar homosistein sebesar 25% ini dikaitkan dengan penurunan 19% risiko terjadinya stroke (Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

Pemberian asam folat 400 µg/hari selama 6 dan 12 bulan secara signifikan dapat meningkatkan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer dengan *mild cognitive impairment* (MCI) (Ma dkk., 2016). Penelitian oleh Yukawa dkk., (2001), melaporkan bahwa pemberian terapi asam folat dapat memperbaiki gejala neuropati dalam 2 bulan penggunaan. Studi meta analisis menyatakan bahwa penggunaan vitamin B (asam folat atau vitamin B9, vitamin B12, dan vitamin B6) pada pasien stroke dapat mengurangi kejadian stroke berulang secara signifikan (Wang dkk., 2015).

Asam folat memiliki peran penting dalam proses metabolisme homosistein, tingginya kadar asam folat berkorelasi negatif dengan

kadar homosistein di dalam tubuh (Wang dkk., 2007). Penurunan kadar homosistein dikaitkan dengan perbaikan fungsi neurologi. Oleh karena itu, penggunaan terapi asam folat diduga memiliki potensi yang baik dalam menurunkan kadar homosistein sehingga dapat mencegah kerusakan neurologis yang lebih luas serta dapat membantu memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik akut. Perbaikan luaran fungsional yang dimaksud pada penelitian ini ialah berkurang atau hilangnya keluhan neurologis sehingga dapat memperbaiki kemampuan pasien stroke untuk melakukan aktivitas sehari-hari, yang dalam hal ini diukur menggunakan skala *Modified Barthel Index* (MBI) sebelum dan sesudah mendapatkan terapi.

Selain penurunan kemampuan fungsional, dampak lain yang dapat timbul akibat stroke ialah tingginya biaya pelayanan kesehatan selama masa rawat inap. Semakin lama pasien dirawat inap, maka semakin besar biaya yang harus dikeluarkan (Aulia dkk., 2017). Durasi rawat inap pasien stroke iskemik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya ialah tingkat keparahan penyakit. Pemberian tindakan dan terapi obat yang tepat dapat mengurangi keparahan penyakit dan memberikan capaian luaran terapi yang baik (Chang dkk., 2002). Sehingga, pemberian terapi asam folat pada pasien stroke iskemik diduga juga dapat mengurangi durasi rawat inap pasien di rumah sakit.

Saat ini, peresepan asam folat telah banyak diberikan pada pasien stroke iskemik akut, khususnya di RSUP Dr. Sardjito. Namun demikian, studi mengenai efektivitas penggunaan asam folat pada pasien stroke di Indonesia masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari penggunaan asam folat dalam memperbaiki luaran fungsional dan mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut.

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *retrospective cohort study* yang dilakukan di Instalasi Catatan Medik (ICM) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta secara *consecutive sampling* melalui penelusuran data catatan medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama

periode Januari 2018 - Oktober 2020. Pengambilan data dilakukan pada bulan November 2020 - Februari 2021.

Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dengan nomor KE/FK/0972/EC/2020.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian pada penelitian ini ialah pasien dengan diagnosa stroke iskemik akut yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode Januari 2018 - Oktober 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi pasien stroke iskemik akut yang mendapat dan tidak mendapat terapi asam folat selama rawat inap, berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan, berusia ≥ 20 tahun, lama rawat inap ≥ 6 hari serta memiliki data catatan medik yang lengkap dan dapat ditelusuri dari awal terapi sampai kondisi pasien membaik. Kriteria eksklusi meliputi pasien stroke iskemik akut dengan status keluar rumah sakit berupa pulang atas permintaan sendiri, dirujuk ke rumah sakit lain atau meninggal, pasien stroke iskemik akut dengan skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat masuk rumah sakit ≥ 16 , memiliki riwayat penyakit neurologis yang lain, seperti Alzheimer, Parkinson dan demensia, mendapatkan obat-obatan lain yang dapat memengaruhi luaran fungsional, seperti vitamin B12, mecobalamin, vitamin B6 dan neuroprotektan selama masa rawat inap, hamil dan menyusui serta memiliki riwayat dan/atau komorbid penyakit gagal ginjal kronik.

Berdasarkan data hasil pengambilan sampel, diperoleh sejumlah 168 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu terdiri dari 72 pasien yang menerima terapi asam folat dan 96 pasien sebagai kelompok kontrol yang tidak menerima terapi asam folat selama masa rawat inap.

Tahap Penelitian

Catatan medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi direkap menggunakan lembar pengumpul data. Pengamatan luaran fungsional pasien stroke iskemik akut menggunakan instrumen skala *Modified Barthel*

Index (MBI) yang tercatat di dalam catatan medik pasien.

Observasi Luaran Penelitian

Luaran primer penelitian ini ialah perbaikan luaran fungsional yang dinilai dari berkurang atau hilangnya keluhan neurologi pasien stroke iskemik akut berdasarkan hasil pengukuran menggunakan instrumen skala MBI, yaitu dengan membandingkan skor MBI ketika pasien masuk rumah sakit (MRS) dan ketika evaluasi pada minggu pertama pasien dirawat berdasarkan data pada rekam medik.

Selanjutnya, untuk mengetahui efektivitas penggunaan asam folat dalam memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik akut dilakukan dengan membandingkan delta skor MBI antara kelompok pasien yang menerima terapi asam folat dan kelompok kontrol.

Luaran sekunder pada penelitian ini ialah durasi rawat inap pasien, yang didefinisikan sebagai lama waktu (dalam hari) pasien dirawat dari awal MRS karena diagnosis utama/kerja stroke iskemik akut sampai dengan pasien dinyatakan keluar rumah sakit (KRS) berdasarkan data catatan medik pasien

Analisis Data

Metode analisis yang digunakan untuk membandingkan rerata skor MBI pada saat MRS dan pada saat evaluasi di minggu pertama dari masing-masing kelompok penelitian ialah uji T-berpasangan atau alternatifnya uji *Wilcoxon*. Sedangkan untuk membandingkan rerata durasi rawat inap serta delta rerata dari skor MBI pada kedua kelompok penelitian ialah menggunakan uji T-tidak berpasangan atau alternatifnya uji *Mann Whitney*, dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Gambaran karakteristik subjek pada penelitian ini disajikan dalam Tabel I. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa perbedaan karakteristik yang dapat diamati pada kedua kelompok sampel tidak berbeda secara signifikan, yang berarti kedua kelompok sampel memiliki kondisi *baseline* yang sama.

Pada penelitian ini, pasien dengan jenis kelamin pria memiliki persentase lebih besar dibandingkan dengan pasien wanita. Hasil

Tabel I. Karakteristik Pasien Stroke Iskemik Akut di Bangsal Rawat Inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Januari 2018 – Oktober 2020

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Asam Folat n(%) Rerata ± SD (n = 72)	Tanpa Asam Folat n (%) Rerata ± SD (n = 96)	
Jenis Kelamin	Pria	40 (55,6)	11,000
	Wanita	32 (44,4)	
Status Merokok	Ya	29 (40,3)	10,445
Riwayat Stroke	Ya	23 (31,9)	10,715
Hipertensi	Ya	58 (80,6)	10,724
Diabetes Melitus	Ya	23 (31,9)	10,471
Gangguan Jantung	Ya	23 (31,9)	10,760
Atrial Fibrilasi	Ya	5 (6,9)	10,264
Hiperlipidemia	Ya	41 (56,9)	10,260
Fibrinolitik	Ya	0 (0)	-
Antiplatelet	Ya	67 (93,1)	20,500
Antikoagulan	Ya	3 (4,2)	20,518
Antihipertensi	Ya	58 (80,6)	10,506
Antidiabetes	Ya	22 (30,6)	10,943
Antidislipidemia	Ya	47 (65,3)	10,455
Usia (tahun)		59,17 ± 11,21	30,667
IMT (kg/m ²)		24,13 ± 3,83	40,510
TDS (mmHg)		159,51 ± 37,68	30,512
TDD (mmHg)		88,83 ± 18,25	30,959
Suhu (°C)		36,56 ± 0,29	40,144
Skor NIHSS		6,54 ± 4,12	40,591

serupa ditunjukkan pada sebuah *systematic review* oleh Appelros dkk., (2009) yang menyatakan bahwa prevalensi stroke pada pria 33% lebih tinggi dibandingkan pada wanita. Penelitian lain menyatakan angka kejadian stroke 1,25 kali lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita dan terus meningkat seiring bertambahnya usia baik pria maupun wanita (Martin-Schild dan Samai, 2015). Hal ini diduga berhubungan dengan kecenderungan merokok pada pria, dimana perokok memiliki resiko 1,61 kali lebih besar mengalami stroke dibandingkan dengan bukan perokok (95% CI, 1,34-1,93, P<0,001) (Pan dkk., 2019). Selain itu, hal ini juga dikaitkan dengan efek neuroprotektif dari hormon esterogen yang disekresi wanita sebelum fase menopause (Martin-Schild dan Samai, 2015).

Selain ras, genetik dan jenis kelamin, usia juga merupakan faktor resiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi (Ikawati, 2018). Rata-rata usia pasien stroke iskemik pada penelitian ini ialah 59,17 ± 11,21 tahun pada kelompok asam folat dan 59,80 ± 10,58 tahun pada kelompok

kontrol (p>0,05). Kejadian stroke meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu hingga mencapai dua kali lipat setiap pertambahan 10 tahun setelah usia 55 tahun (Setyopranoto dkk., 2019). Hasil RISKESDAS tahun 2013 menyebutkan bahwa prevalensi stroke pada usia lanjut lebih banyak dibandingkan dengan usia muda, yaitu sebesar 33% (55-64 tahun), 46,1% (65-74 tahun), dan 67% (≥75 tahun). Hasil tersebut memberikan gambaran bahwa seseorang dengan umur lebih tua memiliki resiko stroke iskemik lebih besar dibandingkan dengan usia muda. Hal ini berkaitan dengan peningkatan faktor risiko lain seperti adanya penyakit diabetes tipe 2, hipertensi, serta perubahan struktur dan fungsi endotel pembuluh darah yang mendasari terjadinya aterosklerosis seiring dengan bertambahnya usia (Setyopranoto dkk., 2019).

Beberapa komorbid penyakit yang diamati pada penelitian ini diantaranya ialah hipertensi, diabetes, gangguan jantung, atrial fibrilasi, dan hiperlipidemia. Tekanan darah yang tidak terkontrol merupakan salah satu

faktor resiko stroke iskemik yang paling umum terjadi (Soliman dkk., 2018). Pernyataan tersebut sejalan dengan hasil pada penelitian ini yang menunjukkan bahwa hipertensi merupakan penyakit penyerta yang paling sering terjadi diantara penyakit penyerta lainnya (diabetes, gangguan jantung, atrial fibrilasi dan hiperlipidemia) dengan presentase 80,6% pada kelompok asam folat dan 77,1% pada kelompok kontrol. Rata-rata tekanan darah sistolik pada saat pasien MRS ialah $159,51 \pm 37,68$ mmHg pada kelompok asam folat dan $170,19 \pm 34,46$ pada kelompok kontrol ($p > 0,05$).

Hipertensi dapat memicu pembentukan aterosklerosis, lipohialinosis, hipertrofi dan remodeling otot polos pembuluh darah arteri serebral, penurunan aliran darah ke otak serta disfungsi barorefleksi arteri. Perubahan mekanis inilah yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya oklusi pada pembuluh darah serebral (Yu dkk., 2011). Penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg berhubungan dengan penurunan resiko stroke sebesar 40%-50% pada usia <60 tahun, 30%-40% pada usia 60-69 tahun dan 20%-30% pada usia ≥ 70 tahun (Lawes dkk., 2004). Selain itu, terdapat *evidence* yang kuat bahwa penggunaan terapi antihipertensi pada penderita hipertensi dapat mengurangi resiko terjadinya stroke, tanpa memandang usia, jenis kelamin, atau etnis (Yu dkk., 2011). Sebaliknya, penghentian terapi antihipertensi berhubungan dengan peningkatan 28% resiko stroke (Breekveldt-Postma dkk., 2008).

Adanya penyakit penyerta lain seperti diabetes, hiperlipidemia, gangguan jantung dan atrial fibrilasi juga dapat meningkatkan resiko terjadinya serangan stroke iskemik. Pada penelitian ini, terdapat 31,9%; 56,9%; 31,9%; dan 6,9% pasien dari kelompok terapi asam folat yang memiliki penyakit penyerta diabetes melitus, hiperlipidemia, gangguan jantung dan atrial fibrilasi secara berturut-turut. Sedangkan pada kelompok kontrol terdapat masing-masing 38,5%; 66,7%; 35,4%; dan 13,5% pasien yang memiliki penyakit penyerta tersebut.

Sebuah penelitian *The Greater Cincinnati Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS)* menyatakan bahwa penderita diabetes dengan usia <65 tahun memiliki resiko lebih dari 5 kali lipat mengalami stroke iskemik (Khoury dkk., 2013). *National Stroke Association* (2018), peningkatan kadar gula darah yang tidak

terkontrol dapat menyebabkan peningkatan deposit lemak pada dinding pembuluh darah sehingga dapat memicu terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil maupun besar termasuk pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak. Adanya aterosklerosis pada pembuluh darah otak sangat beresiko mengakibatkan timbulnya serangan stroke.

Pada penelitian ini, didapatkan lebih dari 50% pasien memiliki penyakit penyerta hiperlipidemia. Peningkatan kadar kolesterol juga dikaitkan dengan peningkatan resiko stroke iskemik, utamanya pada saat kadar kolesterol total > 240 mg/dL (Abid dkk., 2012). Namun demikian, resiko stroke dapat diturunkan pada sejumlah populasi pasien dengan pemberian terapi *HMG-CoA reductase* (statin), dimana setiap penurunan 1 mmol/L LDL-C dikaitkan dengan penurunan 17% kejadian stroke (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborator, 2005).

Seperti halnya diabetes, gangguan jantung juga berkontribusi pada terjadinya serangan stroke. Beberapa penelitian melaporkan bahwa sepertiga dari pasien stroke memiliki penyakit penyerta gangguan jantung (Setyopranoto dkk., 2019). Pernyataan tersebut sesuai dengan hasil pada penelitian ini, yaitu terdapat 31,9% dan 38,5% pasien yang memiliki penyakit penyerta gangguan jantung pada kelompok terapi asam folat dan kelompok kontrol secara berturut-turut ($p > 0,05$). Salah satu gangguan jantung yang menjadi faktor resiko penting dari stroke ialah atrial fibrilasi (AF), pasien dengan AF memiliki resiko stroke 4-5 kali lipat lebih tinggi (Son dkk., 2017). Disritmia pada kondisi AF menyebabkan terjadinya disfungsi kontraktile dan stasis darah di atrium kiri, hal ini selanjutnya dapat memicu pembentukan trombus dan embolisasi ke otak (Kamel dkk., 2016).

Gambaran Penggunaan Asam Folat pada Pasien Stroke Iskemik Akut

Tujuan utama penatalaksanaan terapi stroke iskemik akut ialah mengurangi mortalitas, morbiditas serta angka kecacatan pasien (PERDOSSI, 2011). Beberapa obat telah banyak digunakan untuk tujuan memperbaiki luaran fungsional guna mengurangi angka kecacatan pasien stroke iskemik, seperti penggunaan agen neuroprotektor (sitikolin dan pirasetam) dan asam folat.

Tabel II. Gambaran Dosis Penggunaan Asam Folat pada Pasien Stroke Iskemik Akut di Bangsal Rawat Inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Januari 2018 – Oktober 2020

Nama Obat	Dosis	n (%)
Asam Folat (n = 72)	2 x 400 mcg	15 (20,83)
	3 x 400 mcg	2 (2,78)
	1 x 1 mg	3 (4,17)
	2 x 1 mg	30 (41,67)
	3 x 1 mg	22 (30,56)

Pada penelitian ini membahas mengenai efektivitas penggunaan asam folat dalam memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik akut. Pada Tabel II dapat diketahui dosis asam folat yang digunakan pada pasien stroke iskemik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berbeda-beda, dimana dosis 1 mg tiap 12 jam merupakan dosis yang paling sering digunakan (41,67%). Tidak ada aturan standar mengenai dosis penggunaan asam folat pada pasien stroke. Pada beberapa penelitian sebelumnya mengenai penggunaan asam folat untuk pencegahan stroke juga didapatkan dosis yang bervariasi, yaitu pada rentang 0,4-5,0 mg/hari (Hsu dkk., 2018; Tian dkk., 2017). Penelitian oleh Tian dkk., (2017) menyatakan bahwa suplementasi asam folat dengan dosis < 2 mg/hari dapat menurunkan resiko stroke pada pasien dengan penyakit jantung secara signifikan (RR = 0,78; 95% CI : 0,68-0,89; P = 0,01).

Selain asam folat, pasien juga mendapatkan terapi obat lain dalam penanganan stroke iskemik akut, di antaranya antiplatelet, antikoagulan, antihipertensi, antidiabetes, antidislipidemia. Terapi farmakologi lain yang diberikan kepada pasien stroke iskemik akut tersaji dalam Tabel I.

Salah satu terapi farmakologi pada pasien stroke iskemik akut ialah pemberian fibrinolitik. Pada penelitian ini tidak terdapat pasien yang menerima terapi fibrinolitik, hal ini disebabkan karena pasien tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menerima terapi fibrinolitik, dimana salah satu penyebab yang paling umum ialah awitan stroke terjadi > 3 – 4,5 jam sejak diagnosa stroke iskemik ditegakkan atau sudah melewati *golden periode*.

Efektivitas Terapi Asam Folat

Stroke iskemik merupakan tipe stroke yang paling sering terjadi pada populasi lansia yaitu sekitar 60-70% dari semua tipe stroke,

dengan tingkat kekambuhan dan kematian yang tinggi (Yuan dkk., 2018). Beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar homosistein yang tinggi merupakan faktor resiko independent dari terjadinya stroke iskemik. Homosistein berpartisipasi dalam stress oksidatif yang kemudian dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskular dan menurunkan elastisitas dinding arteri. Selain itu, homosistein dapat menyebabkan peningkatan adhesi dan agregasi trombosit serta produksi trombin, sehingga dapat memicu terbentuknya trombus aterosklerotik (Markišić dkk., 2017). Homosistein bersifat neurotoksik dan berhubungan dengan terjadinya kerusakan pada otak (Obeid dan Herrmann, 2006). Kondisi homosisteinemia atau tingginya kadar homosistein di dalam darah secara signifikan berhubungan dengan luaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (Zhong dkk., 2014).

Proses metabolisme homosistein membutuhkan kofaktor antara lain vitamin B12, vitamin B6 dan asam folat, yang apabila terjadi defisiensi maka dapat memengaruhi aktivitas enzim dan proses metabolisme homosistein sehingga kadarnya dalam tubuh dapat meningkat. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar homosistein dengan kadar vitamin B12, vitamin B6 dan asam folat di dalam tubuh (Toole dkk., 2004). Asam folat sebagai substrat pendonor gugus metil yang terlibat dalam proses metabolisme homosistein dapat menurunkan kadar total homosistein sebesar 20-25% (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Penurunan kadar homosistein sebesar 25% ini dikaitkan dengan penurunan 19% risiko terjadinya stroke (Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

Salah satu tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui efektivitas penggunaan asam folat dalam memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik akut. Luaran fungsional

pada penelitian ini diukur menggunakan skala MBI, yaitu dengan membandingkan skor MBI ketika pasien masuk rumah sakit (sebelum mendapat terapi) dan ketika evaluasi di minggu pertama pasien dirawat (sesudah mendapat terapi) pada masing-masing kelompok penelitian. Rerata skor MBI pada kedua kelompok penelitian disajikan pada Tabel 3. Berdasarkan hasil analisis statistik, pada kedua kelompok penelitian menunjukkan adanya peningkatan skor MBI yang signifikan pada evaluasi di minggu pertama pasien dirawat, yaitu dengan peningkatan skor MBI dari $9,29 \pm 4,10$ menjadi $12,32 \pm 4,94$ ($p < 0,05$) pada kelompok asam folat dan $9,61 \pm 4,26$ menjadi $12,17 \pm 5,40$ pada kelompok kontrol ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa baik pemberian terapi standar dengan atau tanpa penambahan asam folat selama perawatan minggu pertama dapat memperbaiki luaran fungsional secara signifikan.

Selanjutnya, untuk mengetahui pengaruh penggunaan terapi asam folat dalam membantu memperbaiki luaran fungsional, maka dilakukan perbandingan rerata perubahan atau delta skor MBI pada kedua kelompok penelitian. Perbedaan rerata perubahan skor MBI pada kedua kelompok disajikan pada Tabel IV. Berdasarkan hasil analisis deskriptif didapatkan kelompok pasien yang menerima terapi asam folat memiliki rerata perubahan skor MBI lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol, yaitu dengan rerata perubahan pada masing-masing kelompok sebesar $3,03 \pm 2,79$ dan $2,55 \pm 2,59$. Namun demikian, berdasarkan hasil analisis statistik, rerata perubahan skor MBI pada kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa efek perbaikan luaran fungsional dari penggunaan asam folat pada kondisi stroke iskemik akut selama perawatan pada minggu pertama tidak signifikan secara statistik.

Penelitian sebelumnya oleh Yuan dkk., (2018) mengenai efek penggunaan mecobalamin terhadap luaran fungsional pada pasien stroke iskemik dengan hipertensi tipe H yang diukur menggunakan skala *Barthel Index* (BI) dan NIHSS menunjukkan bahwa penggunaan mecobalamin selama 2 hari, 4 dan 8 minggu belum memberikan efek perbaikan luaran fungsional yang signifikan ($p > 0,05$). Efek yang signifikan pada kedua metode penilaian luaran fungsional ditunjukkan setelah

penggunaan mecobalamin selama 3 dan 6 bulan ($p < 0,05$).

Hasil serupa ditunjukkan pada penelitian oleh Markišić dkk., (2017) yang menyatakan bahwa peningkatan konsentrasi serum vitamin B12 berhubungan dengan perbaikan luaran fungsional pasien stroke iskemik akut yang diukur menggunakan skala *Barthel Index* (BI), *Modified Rankin Scale* (mRS) dan NIHSS pada pengamatan bulan ke 3 dan ke 6 pasca serangan stroke. Markišić dkk., (2017) juga menyatakan bahwa penurunan kadar homosistein pada pasien stroke iskemik tidak berhubungan dengan luaran fungsional yang dicapai.

Oleh karena itu, diduga pada penelitian ini penggunaan asam folat selama kurang lebih satu minggu pasca serangan stroke juga belum cukup mencapai onset untuk memberikan efek perbaikan luaran fungsional yang lebih baik. Untuk mengetahui efektivitasnya pada penggunaan jangka panjang (3-6 bulan) seperti pada penelitian sebelumnya, maka diperlukan penelitian lebih lanjut.

Tercapainya target terapi pasien stroke iskemik akut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya kondisi demografi pasien (usia dan jenis kelamin), penyakit penyerta/komorbid, keparahan penyakit, dan terapi farmakologi lain yang diterima pasien (Aguila dkk., 2019). Di antara faktor-faktor tersebut, Aguila dkk., (2019) menyatakan bahwa tingkat keparahan stroke merupakan variabel yang paling kuat berkorelasi dengan tercapainya target luaran terapi. Keparahannya stroke yang diukur menggunakan skala NIHSS secara independen berhubungan dengan penurunan fungsi neurologis selama rawat inap dan mortalitas pada hari ke 7, 30 dan 1 tahun pasca serangan (Bhaskar dkk., 2017). Pasien dengan skor baseline NIHSS ≥ 16 diprediksi memiliki probabilitas kematian yang tinggi atau kecatatan yang parah, sedangkan skor ≤ 6 diprediksi memiliki probabilitas pemulihan yang baik (Adams dkk., 1999).

Luaran sekunder pada penelitian ini ialah durasi rawat inap pasien di rumah sakit. Rerata durasi rawat inap kelompok pasien yang menerima terapi asam folat dan kelompok kontrol masing-masing ialah selama $7,12 \pm 1,44$ hari dan $7,46 \pm 1,84$ hari. Berdasarkan hasil analisis statistik, didapatkan nilai $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi asam folat tidak secara signifikan dapat mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut di

Tabel III. Rerata Skor *Modified Barthel Index* Terapi Asam Folat dan Tanpa Asam Folat pada Pasien Stroke Iskemik Akut

	Asam Folat (n = 72)		Tanpa Asam Folat (n = 96)	
	Saat MRS	Saat Evaluasi Minggu I	Saat MRS	Saat Evaluasi Minggu I
Rerata skor <i>Modified Barthel Index</i>	9,29 ± 4,10	12,32 ± 4,94	9,61 ± 4,26	12,17 ± 5,40
Signifikansi Statistik	p = 0.000 < 0.05*		p = 0.000 < 0.05*	

Uji *Wilcoxon* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$); MRS : Masuk Rumah Sakit

Tabel IV. Perubahan Skor *Modified Barthel Index* pada Saat Masuk Rumah Sakit dan pada Saat Evaluasi Minggu Pertama pada pasien Stroke Iskemik Setelah Mendapatkan Terapi Asam Folat

Kelompok Sampel	Rerata Perubahan Skor <i>Modified Barthel Index</i> ± SD	Sig.
Asam Folat (n = 72)	3,03 ± 2,79	p=0,343
Tanpa Asam Folat (n = 96)	2,55 ± 2,59	

Uji *Mann-Whitney* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$)

Tabel V. Durasi Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut

Kelompok Sampel	Rerata Durasi Rawat Inap ± SD	Sig.
Asam Folat (n = 72)	7,12 ± 1,44	p=0,442
Tanpa Asam Folat (n = 96)	7,46 ± 1,84	

Uji *Mann-Whitney* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$)

rumah sakit. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Rasyid dan Soertidewi (2007) yang menyatakan hanya seperlima pasien stroke yang di rawat selama kurang dari 7 hari. Pada umumnya durasi rawat inap pasien stroke iskemik berkisar antara 7-10 hari (Pinzon dan Asanti, 2010). Beberapa faktor yang dapat memengaruhi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut ialah tingkat keparahan stroke dan jumlah komorbid. Pasien dengan kategori nilai NIHSS awal berat memiliki rerata durasi rawat inap yang lebih panjang dibandingkan kategori ringan dan sedang. Selain itu, pasien dengan 3 jenis komorbid juga memiliki rerata durasi rawat inap yang lebih panjang dibandingkan pasien tanpa komorbid (Roza, 2010).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain penelitian hanya dilakukan di salah satu rumah sakit dengan total sampel 168 pasien, sehingga hasil yang dipresentasikan kemungkinan kurang menggambarkan kondisi yang sesungguhnya, penelitian dilakukan secara retrospektif melalui

penelusuran catatan medik pasien, sehingga terdapat beberapa data dan faktor-faktor perancu yang tidak dapat diteliti dan dikontrol oleh peneliti yang kemungkinan dapat memengaruhi hasil penelitian. Selain itu, pengamatan pada penelitian ini hanya dilakukan hingga minggu pertama penggunaan obat, sehingga tidak diketahui efektivitasnya pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, saran untuk penelitian selanjutnya penelitian dapat dilakukan secara prospektif dengan intervensi dan pengamatan yang lebih lama hingga fase kronik (selama 3-6 bulan).

KESIMPULAN

Penggunaan terapi asam folat tidak berpengaruh signifikan secara statistik dalam memperbaiki luaran fungsional ($p=0,343$) dan mengurangi durasi rawat inap pasien stroke iskemik akut ($p=0,442$).

DAFTAR PUSTAKA

Abid, N., Khan, S.A., dan Taseer, I.U.H., 2012. Frequency of Hyperlipidemia in Patients

- Presenting with Ischemic Stroke. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, **6**: 423–428.
- Adams, H.P.Jr., Davis, P.H., Leira, E.C., Chang, K.C., Bendixen, B.H., Clarke, W.R., dkk., 1999. Baseline NIH Stroke Scale Score Strongly Predicts Outcome After Stroke: A Report of The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, **53**: 126–131.
- Aguila, N.P.T., Carrera, C., Muiño, E., Cullell, N., Cárcel-Márquez, J., Gallego-Fabrega, C., dkk., 2019. Clinical Variables and Genetic Risk Factors Associated with the Acute Outcome of Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Journal of Stroke*, **21**: 276–289.
- Appelros, P., Stegmayr, B., dan Terént, A., 2009. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke*, **40**: 1082–1090.
- Aulia, D., Ayu, S.F., dan Nefonafartilova, N., 2017. Analisis Perbandingan Biaya Langsung (Direct Cost) dan Biaya Tidak Langsung (Indirect Cost) pada Pasien Stroke Di Rumah Sakit. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, **2**: 82–88.
- Bhaskar, S., Stanwell, P., Bivard, A., Spratt, N., Walker, R., Kitsos, G.H., dkk., 2017. The Influence of Initial Stroke Severity On Mortality, Overall Functional Outcome and In-Hospital Placement at 90 Days Following Acute Ischemic Stroke: A Tertiary Hospital Stroke Register Study. *Neurology India*, **13**: 1252–1259.
- Breekveldt-Postma, N.S., Penning-van Beest, F.J.A., Siiskonen, S.J., Falvey, H., Vincze, G., Klungel, O.H., dkk., 2008. The Effect of Discontinuation of Antihypertensives on The Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke. *Current Medical Research and Opinion*, **24**: 121–127.
- Chang, K.-C., Tseng, M.-C., Weng, H.-H., Lin, Y.-H., Liou, C.-W., dan Tan, T.-Y., 2002. Prediction of Length of Stay of First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*, **33**: 2670–2674.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborator, 2005. 2005 Efficacy and Safety of Cholesterol Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90.056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. *Lancet*, **366**: 1267–1278.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005. Dose-Dependent Effects of Folic Acid on Blood Concentrations of Homocysteine: A Meta-Analysis of The Randomized Trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82**: 806–812.
- Homocysteine Studies Collaboration, 2002. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*, **288**: 2015.
- Hsu, C.-Y., Chiu, S.-W., Hong, K.-S., Saver, J.L., Wu, Y.-L., Lee, J.-D., dkk., 2018. Folic Acid in Stroke Prevention in Countries without Mandatory Folic Acid Food Fortification: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Stroke*, **20**: 99–109.
- Ikawati, Z., 2018. *Tatalaksana Terapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Jia, J., Wang, A., Wang, J., Wu, J., Yan, X., Zhou, Y., dkk., 2016. Homocysteine and Its Relationship to Asymptomatic Carotid Stenosis in a Chinese Community Population. *Scientific Reports*, **6**: 37361.
- Kamel, H., Okin, P.M., Elkind, M.S.V., dan Iadecola, C., 2016. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*, **47**: 895–900.
- Kemenkes RI, 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Kemenkes RI, Jakarta.
- Khoury, J.C., Kleindorfer, D., Alwell, K., Moomaw, C.J., Woo, D., Adeoye, O., dkk., 2013. Diabetes Mellitus: A Risk Factor for Ischemic Stroke in a Large Biracial Population. *Stroke*, **44**: 1500–1504.
- Lawes, C.M.M., Bennett, D.A., Feigin, V.L., dan Rodgers, A., 2004. Blood Pressure and Stroke: An Overview of Published Reviews. *Stroke*, **35**: 776–785.
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Song, A., Liu, H., Xu, W., dkk., 2016. Folic Acid Supplementation Improves Cognitive Function By Reducing The Levels of Peripheral Inflammatory Cytokines in Elderly Chinese Subjects with MCI. *Scientific Reports*, **6**: 37486.
- Malouf, R., Grimley Evans, J., dan Areosa Sastre, A., 2008. Folic Acid With or Without Vitamin B12 for Cognition and Dementia, dalam: The Cochrane Collaboration (Ed.), *The Cochrane Database of Systematic*

- Reviews. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, hal. 1–29.
- Markišić, M., Pavlović, A.M., dan Pavlović, D.M., 2017. The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke. *BioMed Research International*, **2017**: 1–6.
- Martin-Schild, S. dan Samai, A., 2015. Sex Differences in Predictors of Ischemic Stroke: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, **11**: 427.
- Menkes RI, 2018. *Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 54 Tahun 2018 Tentang Penyusunan Dan Penerapan Formularium Nasional Dalam Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan*. Kemenkes RI, Jakarta.
- Obeid, R. dan Herrmann, W., 2006. Mechanisms of Homocysteine Neurotoxicity in Neurodegenerative Diseases With Special Reference to Dementia. *Federation of European Biochemical Societies*, **580**: 2994–3005.
- Pan, B., Jin, X., Jun, L., Qiu, S., Zheng, Q., dan Pan, M., 2019. The Relationship Between Smoking and Stroke: A Meta-Analysis. *Medicine*, **98**: e14872.
- PERDOSSI, 2011. Guideline Stroke Tahun 2011 1–132.
- Pinzon, R. dan Asanti, L., 2010. *AWAS STROKE! Pengertian, Gejala, Tindakan, Perawatan, Dan Pencegahan*. Penerbit Andi, Yogyakarta.
- Rasyid, A. dan Soertidewi, L., 2007. *Unit Stroke: Manajemen Stroke Secara Komprehensif*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta.
- Roza, R., 2010. Lama Hari Rawat Pasien Stroke di RSCUPN Cipto Mangunkusumo dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi. *CRID-TROPHID*, Departement Neurology, Universitas Indonesia.
- Setyopranoto, I., Bayuangga, H.F., Panggabean, A.S., Alifaningdyah, S., Lazuardi, L., Dewi, F.S.T., dkk., 2019. Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region, Indonesia. *Stroke Research and Treatment*, **2019**: 1–8.
- Soliman, R.H., Oraby, M.I., Fathy, M., dan Essam, A.M., 2018. Risk Factors of Acute Ischemic Stroke in Patients Presented to Beni-Suef University Hospital: Prevalence and Relation to Stroke Severity at Presentation. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, **54**: 1–9.
- Son, M.K., Lim, N.-K., Kim, H.W., dan Park, H.-Y., 2017. Risk of Ischemic Stroke After Atrial Fibrillation Diagnosis: A National Sample Cohort. *PLoS ONE*, **12**: 13.
- Tian, T., Yang, K.-Q., Cui, J.-G., Zhou, L.-L., dan Zhou, X.-L., 2017. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Med Sci*, **354**: 379–387.
- Toole, F.J., Malinow, M.R., dan Chambless, L.E., 2004. Lowering Homocysteine in Patients with Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. *ACC Current Journal Review*, **13**: 20–21.
- Wang, L., Cui, W., Nan, G., dan Yu, Y., 2015. Meta-Analysis Reveals Protective Effects of Vitamin B on Stroke Patients. *Translational Neuroscience*, **6**: 150–156.
- Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., Li, J., Mao, G., Huo, Y., dkk., 2007. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Stroke Prevention: A Meta-Analysis. *The Lancet*, **369**: 1876–1882.
- Yu, J.-G., Zhou, R.-R., dan Cai, G.-J., 2011. From Hypertension to Stroke: Mechanisms and Potential Prevention Strategies: Hypertension and Stroke Prevention. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **17**: 577–584.
- Yuan, M., Wang, B., dan Tan, S., 2018. Mecobalamin and Early Functional Outcomes of Ischemic Stroke Patients With H-Type Hypertension. *REV ASSOC MED BRAS*, **64**: 428–432.
- Yukawa, M., Naka, H., Murata, Y., Katayama, S., Kohriyama, T., Mimori, Y., dkk., 2001. Folic Acid-Responsive Neurological Diseases in Japan. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **47**: 181–187.
- Zhong, C., Lv, L., Liu, C., Zhao, L., Zhou, M., Sun, W., dkk., 2014. High Homocysteine and Blood Pressure Related to Poor Outcome of Acute Ischemia Stroke in Chinese Population. *PLoS ONE*, **9**: e107498.