

BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 HASIL

Tabel 4.1 Pengelompokan berdasarkan jurnal

No.	Tipe Jurnal	Judul	Jumlah
1	Majalah Farmasi dan Farmakologi, Juli 2018,	Hubungan Antara Penggunaan Obat Atorvastatin Terhadap Perbaikan Klinis Pasien Stroke Iskemik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo	1
		http://dx.doi.org/10.20956/mff.v22i1.5689	
2	Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana Volume 02 Nomor 03, September 2017,	Peranan Obat Golongan Statin Terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta	1
		http://dx.doi.org/10.21460/bikdw.v2i3.71	
3	Neurona Vol. 28 No. 3, April 2011	Pengaruh Dosis Statin Terhadap Kadar Lipid Plasma dan Outcome Fungsional Pada Pasien Stroke Iskemik	1
4	International Journal of Stroke 0(0), Juni 2019,	Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview	1
		10.1177/1747493019873594	
5	BMC Medicine 17:67, Maret 2019,	Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis	1
		https://doi.org/10.1186/s12916-019-1298-5	

- 6 Journal of the Effect of Statin Therapy on 1
American Heart Outcomes of Patients with Acute
Association, Ischemic Stroke and Atrial
December 2019, Fibrillation
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013941>
- 7 Journal of the Impact of Increased Early Statin 1
American Heart Administration on Ischemic Stroke
Association, Juni Outcomes: A Multicenter Electronic
2016, Medical Record Intervention
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003413>
- 8 Current The Many Roles of Statins in 1
Neuropharmacology Ischemic Stroke
Vol. 12 No. 6,
September 2018,
[10.2174/1570159X12666140923210929](https://doi.org/10.2174/1570159X12666140923210929)
- 9 Clinical Early Outcome of Acute Ischemic 1
Neuropharmacology Stroke in Hyperlipidemic Patients
Vol. 33 No. 3 Under Atorvastatin Versus
May/June 2010 Simvastatin
[10.1097/WNF.0b013e3181d47863](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181d47863)
- 10 Internal and The Efficacy and Safety of High- 1
Emergency Medicine, Dose Statins in Acute Phase of
Maret 2017 Ischemic Stroke and Transient
<https://doi.org/10.1007/s11739-017-1650-8> Ischemic Attack: A Systematic
Review
-

4.2 PEMBAHASAN

Fenomena yang terjadi pada penyakit stroke di Amerika Serikat sekitar 800.000 orang mengalami penyakit stroke pada setiap tahun. Stroke adalah salah satu penyebab kematian nomor 5 di Amerika Serikat, menewaskan lebih dari 140.000 orang per tahun (sekitar 142.000) (Benjamin *et al*, 2018). Sedangkan penyakit stroke yang terjadi di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7,0 per mil pada tahun 2013 dan berdasarkan diagnosis dokter sebesar 10,9 per mil pada tahun 2018. Jadi, prevalensi stroke tertinggi berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun 2018 yaitu pada provinsi Kalimantan Timur sekitar 14,7 per mil dan kejadian stroke terendah pada provinsi Papua (RISKESDAS, 2018). Selain itu khususnya di Kalimantan Selatan sendiri prevalensi stroke dalam kurun waktu 12 bulan terakhir sebesar 9,7 per seribu penduduk (rentang 5,2-18,5 per seribu penduduk) (DINKES, 2015).

Dengan tingginya angka fenomena penyakit stroke yang terjadi, beberapa peneliti baik di luar negeri atau di Indonesia melakukan sebuah penelitian untuk mengetahui apakah tingginya angka penyakit stroke disebabkan pengobatan yang sebelumnya belum bisa mengurangi penurunan penyakit stroke pada pasien. Hal tersebut membuat beberapa peneliti di dunia melakukan riset tentang pengobatan alternatif lainnya seperti menggunakan terapi obat golongan statin pada pasien yang terkena stroke iskemik. Statin sendiri yang kita tahu adalah termasuk suatu golongan obat anti hiperlipidemia, apakah dapat mengobati pada pasien yang terkena stroke iskemik.

Alasan dilakukannya penelitian terhadap terapi golongan statin, dikarenakan obat golongan statin dari beberapa literatur terbukti secara signifikan dapat menurunkan risiko kematian serta memberikan luaran status fungsional yang lebih baik setelah mendapat serangan stroke. Hal ini dikarenakan adanya efek pleiotropik dari statin yang dapat meningkatkan fungsi endotel melalui penambahan produksi oksida nitrit dan anti oksidan serta efek antikoagulan

(Dewi & Merry, 2017). Selain adanya efek pleiotropik terdapat juga memiliki efek immunomodulator yang dianggap dapat meningkatkan outcome setelah stroke iskemik akut (Purnamasari dkk, 2018). Sedangkan alasan dipilihnya melakukan penelitian pada penyakit stroke iskemik, dikarenakan berdasarkan etiologinya stroke iskemik dapat terjadi sekitar (87%) dan stroke hemoragik bisa terjadi sekitar (13%) (Wittenauer & Smith, 2012). Jadi stroke iskemik bisa disebut sebagai jenis stroke yang paling umum atau sering terjadi dibandingkan stroke hemoragik.

4.2.1 Pola Penggunaan Obat Golongan Statin pada Pasien Stroke Iskemik

Berdasarkan tinjauan pustaka yang didapatkan, untuk obat golongan statin ini yang kita ketahui ada beberapa macamnya yaitu Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, dan Simvastatin. Dikarenakan peneliti ingin mengetahui macam obat dan dosis berapa saja yang digunakan untuk mengobati pasien yang terkena stroke iskemik, untuk mengetahui hal tersebut penelitian ini melakukannya dengan studi literatur dari beberapa jurnal. Jurnal yang didapatkan oleh peneliti dalam penelitiannya ada 10 jurnal yang dijadikan studi literatur.

Tabel 4.2 Pola Penggunaan Obat Statin

No.	Jurnal	Macam dan Dosis Obat			
		Atorvastatin (mg)	Simvastatin (mg)	Rosuvastatin (mg)	Pravastatin (mg)
1	Purnamasari et al (2018)	20 mg	-	-	-
2	Nugroho et al (2017)	10-20 mg	10-20 mg	-	-
3	Julius dkk (2011)	20 mg	10-20 mg	-	-
4	Milionis et al (2019)	Dosis tidak dijelaskan	Dosis tidak dijelaskan	Dosis tidak dijelaskan	Dosis tidak dijelaskan

5	Tramacere et al (2019)	80 mg	40 mg	5 mg dan 20 mg	40 mg
6	Choi et al (2019)	40 mg dan 80 mg	-	20 mg dan 40 mg	-
7	Flint et al (2016)	80 mg	80 mg	-	-
8	Zhao et al (2014)	10 mg dan 80 mg	10, 40, 80 mg	20 mg	10-20 mg
9	Lampl et al (2010)	40 mg dan 80 mg	Dosis tidak dijelaskan	-	-
10	Fang et al (2017)	80 mg	40 mg	20 mg	-

Pada Tabel 4.2 diatas peneliti merangkum pola penggunaan obat apa saja yang digunakan pada tiap jurnal. Diketahui pada tabel diatas dari 10 jurnal yang dijadikan studi literatur, hanya 4 macam obat yang sering dijadikan penelitian pada jurnal yaitu seperti Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, dan Pitavastatin. Untuk dosis yang diketahui yaitu Atorvastatin dengan dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg dan 80 mg; Simvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg, dan 80 mg; Rosuvastatin 5 mg, 20 mg, dan 40 mg; dan yang terakhir Pravastatin dengan dosis 10 mg, 20 mg, dan 40 mg. Ada satu macam obat yang selalu ada disetiap jurnal penelitian yaitu Atorvastatin, karena obat Atorvastatin ini diketahui pada beberapa jurnal menganggap sebagai terapi intensitas tinggi berkhaisat dapat mengobati stroke iskemik, berdasarkan pada studi literatur Choi et al (2019) menjelaskan pemberian statin dengan intensitas tinggi dapat mengurangi tingkat kematian pada pasien yang terkena stroke iskemik (Choi et al., 2019). Penggunaan statin dengan intensitas tinggi tersebut memang dari beberapa jurnal yang diteliti mengacu pada *Guideline on the Management of Blood Cholesterol* dari *American College of Cardiology* (2018) diterangkan bahwa pada pasien stroke iskemik dengan aterosklerosis dapat direkomendasikan dengan penggunaan terapi statin intensitas tinggi.

4.2.2 Evaluasi Terapi Penggunaan Statin

Pada jurnal pertama ini dari penelitian Purnamasari et al (2018) mengevaluasi obat Atorvastatin yang efektif dapat menurunkan kadar kolesterol total sebesar 25% tetapi atorvastatin ini tidak efektif untuk meningkatkan kadar HDL dan pada nilai LDL atorvastatin dianggap efektif menurunkan kadar kolesterol LDL sekitar 20%. Dijurnal ini didapatkan evaluasi mengenai interaksi atorvastatin dengan obat lain yaitu salah satunya interaksi dengan obat amlodipine. Dijelaskan bahwa apabila atorvastatin diberikan secara bersamaan kemungkinan akan terjadi interaksi, karena amlodipine dengan atorvastatin merupakan obat yang dimetabolisme dengan enzim yang sama yaitu pada sitokrom P450 CYP3A4. Jadi pemberian terapi statin ini perlu diperhatikan secara seksama kepada pasien yang menerima terapi obat lebih dari satu (Purnamasari et al., 2018).

Pada jurnal yang kedua dari Nugroho et al (2017) mengevaluasi bahwa penggunaan statin pada pasien stroke iskemik berulang dapat memberikan luaran status fungsional yang lebih baik. Dikarenakan statin dianggap 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. Jadi peneliti menganggap bahwa dijurnal ini menjelaskan, untuk penggunaan statin dapat sangat efektif jika terapi statin ini saja yang diberikan pada pasien stroke iskemik tanpa terapi lainnya, karena dengan adanya terapi penggunaan obat lain dianggap dapat mengurangi khasiat dari statin itu sendiri misalkan terjadi interaksi obat yang tidak diinginkan yang berbahaya bagi pasien (Nugroho et al., 2017).

Pada jurnal ketiga dari Julius dkk (2011) mengevaluasi bahwa penggunaan atorvastatin 20 mg setelah serangan stroke iskemik dapat menurunkan kadar lipid plasma khususnya kadar kolesterol LDL serta

perubahan *outcome* yang bermakna pada pasien dibandingkan dengan simvastatin 10 mg dan 20 mg. Hal tersebut diketahui dari lama pemberian obatnya, pada jurnal dijelaskan bahwa obat simvastatin dan atorvastatin ini dari awal pemberian, lanjut hari ke-14 dan terakhir sampai hari ke-28 diketahui kedua obat tersebut memang dapat menurunkan kadar lipid plasma dalam tubuh. Akan tetapi yang lebih signifikan terlihat penurunan kadar lipid plasma dari hari ke-14 sampai ke-28 adalah Atorvastatin dibandingkan Simvastatin (Franz Julius H, Yuneldi Anwar, 2011).

Pada jurnal keempat dari penelitian Milionis et al (2019) mengevaluasi statin sebagai penurun kada kolesterol LDL dianggap cocok untuk pencegahan stroke iskemik primer dan sekunder. Di dalam jurnal disebutkan dengan penggunaan statin kuat seperti atorvastatin dan rosuvastatin dengan dosis tinggi dapat mencapai pengurangan kolesterol LDL lebih dari 50%. Bukti lain yang tersedia juga menunjukkan bahwa sebagian besar manfaat yang diperoleh dengan menargetkan pada individu bebas penyakit kardiovaskular pada kardiovaskular risiko tinggi dapat mencapai target pengobatan rendah untuk kolesterol LDL pada pasien terkena stroke. Hasil evaluasi lain ditemukan bahwa pada pasien tidak terjadi pengurangan kadar kolesterol LDL yang mencukupi baik pemeriksaan secara laboratorium atau hasil klinis, maka dapat menambahkan agen penurun kolesterol LDL lainnya untuk membantu statin seperti ezetimibe dan inhibitor PCSK9 yang diyakini dapat mengurangi risiko stroke iskemik (Milionis et al., 2020).

Pada jurnal kelima ini dari penelitian Tramacere et al (2019) hasil evaluasi ditemukan bahwa statin untuk pencegahan sekunder pada pasien terkena stroke iskemik tampaknya tidak dapat memodifikasi semua stroke dan semua hasil penyebab kematian. Namun, statin tersebut dapat mengurangi kejadian risiko stroke iskemik berulang dan

kejadian penyakit kardiovaskular lainnya pada pasien dengan stroke sebelumnya. Hasil evaluasi terapi lain juga ditemukan dalam jurnal ini bahwa terapi statin menunjukkan kerentanan yang berbeda terhadap metabolisme oleh isoenzim yang berbeda dalam keluarga sitokrom CYP450. Jadi perlunya perhatian yang lebih dalam pemberian terapi statin kepada pasien, karena seperti obat-obatan dan makanan yang dimetabolismenya di enzim CYP450 kemungkinan besar terjadinya interaksi yang tidak diinginkan seperti efek samping obat dari obat statin (Tramacere et al., 2019).

Pada jurnal penelitian keenam dari Choi et al (2019) hasil evaluasi menunjukkan bahwa terapi statin, khususnya terapi statin berintensitas tinggi dapat dikaitkan dengan penurunan risiko terjadinya kejadian klinis dan serebral yang merugikan, penurunan tingkat kematian, dan peningkatan kemungkinan hasil *outcome* fungsional yang menguntungkan dibandingkan dengan terapi tanpa statin pada pasien dengan stroke iskemik. Selain evaluasi terapi tersebut, didalam jurnal ditemukan adanya kekhawatiran bahwa terapi statin dapat meningkatkan risiko perdarahan intraserebral pada pasien yang lebih tua, yang menjalani terapi antikoagulan dan menjalani terapi revaskularisasi mungkin berisiko lebih tinggi. Jadi untuk pemberian terapi statin ini perlunya juga kita mengetahui umur dari pasien yang menerima terapi statin, karena dengan mengetahui kondisi si pasien, kita dapat menghindari efek samping yang tidak diinginkan seperti yang sudah dijelaskan dalam jurnal yaitu terjadinya risiko perdarahan intraserebral (Choi et al., 2019).

Pada jurnal ketujuh ini dari penelitian Flint et al (2016) hasil evaluasi terapi ditemukan bahwa dengan meningkatkan penggunaan statin awal dalam rawat inap stroke iskemik dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis, peningkatan kelangsungan hidup pasca stroke dan kemungkinan keluar ke rumah atau rehabilitasi, dan mengurangi

kemungkinan kerusakan neurologis di rumah sakit. Jadi, diketahui didalam jurnal ini bahwa dengan pemberian statin lebih awal pada pasien stroke iskemik yang baru masuk rawat inap dirumah sakit dikaitkan dengan peningkatan yang lebih besar dalam kelangsungan hidup pasien (Flint et al., 2016).

Pada jurnal yang kedelapan ini dari penelitian Zhao et al (2014) mengevaluasi terapi statin tidak hanya memberikan efek pleiotropic yang dapat menurunkan kolesterol, selain itu juga dapat meningkatkan fungsi endotel, memodulasi thrombosis, memperkecil kerusakan inflamasi, mereduksi stress oksidatif dan memfasilitasi angiogenesis. Jadi dapat diketahui bahwa di jurnal ini menjelaskan terapi statin tidak hanya memberikan efek pleiotropic sebagai penurun kolesterol. Di dalam jurnal juga menjelaskan perlunya penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas hubungan yang kompleks antara statin dan angiogenesis dalam proses pemulihan stroke, mekanisme statin untuk memfasilitasi peningkatan EPC (endothelial progenitor cell) pada stroke akut, dan jalur sinyal yang efektif untuk efek antitrombotik statin (Zhao et al., 2014).

Pada penelitian jurnal kesembilan dari Lampl et al (2010) hasil evaluasi terapi yang ditemukan bahwa pada pasien stroke iskemik yang diobati dengan atorvastatin memberikan hasil awal yang lebih baik dibandingkan pada mereka yang diobati dengan simvastatin, hal tersebut dikarenakan peningkatan konsisten dengan adanya efek pleiotropic dari obat atorvastatin yang dapat meningkatkan fungsi endotel (Lampl et al., 2010).

Selanjutnya pada jurnal yang terakhir kesepuluh dari penelitian Fang et al (2017) hasil evaluasi terapi yang didapatkan bahwa terapi statin intensitas tinggi dalam fase akut stroke iskemik mungkin secara signifikan mengurangi skor NIHSS (National Institutes of Health

Stroke Scale) dan meningkatkan hasil fungsional jangka pendek tanpa meningkatkan masalah keamanan (efek samping) terkait. NIHSS ini merupakan alat ukur kuantitatif untuk mengukur kecacatan stroke. Namun, manfaat statin pada stroke akut tetap tidak pasti dan merupakan masalah yang sangat penting bagi dokter klinis (Fang et al., 2017).