

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik subyek penelitian

Pada periode penelitian dijumpai dijumpai 102 penderita stroke iskemik yang memenuhi kriteria penelitian, dari jumlah tersebut 2 penderita menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian sehingga hanya 100 penderita yang diikutsertakan dalam penelitian. Penderita selanjutnya dialokasikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (n=50) yang mendapat terapi standar stroke iskemik (asam asetil salisilat 2x160 mg, pirasetam 50 mg/KgBB/hari, fisioterapi, plasebo) dan kelompok perlakuan (n=50) mendapat terapi standar ditambah vitamin E peroral 400 IU mulai hari ke-1 sampai dengan hari ke-28 pengobatan. Selama penelitian dijumpai 8 penderita yang *lost to follow-up*, 3 penderita meninggal dunia (kelompok kontrol 2 orang dan kelompok perlakuan 1 orang) dan 5 penderita pulang paksa dan tidak dapat dilakukan kunjungan rumah oleh karena rumah berada di luar kota serta alamat rumah tidak jelas (kelompok kontrol 3 orang dan kelompok perlakuan 2 orang). Pada akhir penelitian dijumpai 92 orang yang melengkapi seluruh prosedur penelitian dan seluruhnya diikutsertakan dalam analisis.

Subyek penelitian terdiri atas 49 wanita dan 43 pria dengan rerata umur penderita wanita adalah 53,4 (SB=10,53) tahun, sedangkan rerata umur penderita pria kurang lebih sama yaitu 53,5 (SB=12,44) tahun. Karakterik subyek penelitian berdasarkan kelompok penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Kelompok		p
	Kontrol (n=46)	Perlakuan (n=46)	
Jenis kelamin; n(%)			
- Wanita	22 (23,9%)	27 (29,3%)	
- Pria	24 (26,1%)	19 (20,7%)	0,3*
Umur (tahun)	53,7 (11,64)	53,1 (11,27)	0,8 [§]
Sistolik (mmHg)	177,2 (31,25)	174,8 (30,24)	0,7 [†]
Diastolik (mmHg)	106,1 (16,80)	99,6 (11,54)	0,04 [†]
Faktor risiko			
- Tidak ada	3 (3,3%)	1 (1,1%)	
- Hipertensi (HT)	20 (21,7%)	19 (20,7%)	
- Diabetes Mellitus (DM)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
- Penyakit jantung	1 (1,1%)	3 (3,3%)	
- Kebiasaan merokok	2 (2,2%)	0 (0,0%)	
- HT dan DM	3 (3,3%)	7 (7,6%)	
- HT & penyakit jantung	0 (0,0%)	2 (2,2%)	
- HT & dislipidemia	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
- HT & merokok	11 (12,0%)	13 (14,1%)	
- HT, DM & penyakit jantung	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
- HT, DM & merokok	3 (3,3%)	1 (1,1%)	0,3

* Uji χ^2

§ Uji t-tidak berpasangan

† Uji Mann-Whitney

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan (29,3%) lebih banyak penderita wanita dibanding kelompok kontrol (23,9%), sebaliknya penderita pria lebih banyak dijumpai pada kelompok kontrol (26,1%) dibanding kelompok perlakuan (20,7%), akan tetapi tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada distribusi jenis kelamin penderita ($p=0,3$).

Rerata umur pada pada kelompok kontrol adalah 53,7 (SB=11,64) tahun, sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 53,1 (SB=11,27) tahun, secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,8$).

Rerata tekanan sistolik dan diastolik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan adalah dalam kategori hipertensi dimana berdasarkan kategori *Joint National Committee (JNC) 7* dikategorikan sebagai *stage 2 hypertension*. Kategori tekanan darah normal hanya dijumpai pada 1 kasus pada kelompok perlakuan, kategorik prehipertensi dijumpai pada 7 kasus yaitu 5 kasus pada kelompok kontrol dan 2 kasus pada kelompok perlakuan, sedangkan kategori hipertensi dijumpai pada sebagian besar penderita stroke iskemik yaitu 41 kasus pada kelompok kontrol dan 43 kasus pada kelompok perlakuan, secara statistik perbedaan distribusi tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,3$).

Data pada Tabel 1 juga menunjukkan bahwa sebagian besar penderita stroke iskemik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan mempunyai riwayat penyakit maupun kebiasaan yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya stroke iskemik. Hipertensi merupakan penyakit yang terbanyak dijumpai baik pada kelompok kontrol (21,7%) maupun kelompok perlakuan (20,7%). Selain itu juga tampak bahwa sebagian besar penderita yang mempunyai riwayat hipertensi juga mempunyai kebiasaan merokok, pada kelompok kontrol adalah 12,0% dan kelompok perlakuan adalah 14,1%. Kombinasi adanya riwayat hipertensi dan DM juga dijumpai pada penderita stroke iskemik yang menjadi subyek penelitian pada kelompok kontrol (3,3%) dan kelompok perlakuan (7,6%).

Lokasi kelainan otak berdasarkan hasil pemeriksaan CT scan penderita stroke iskemik pada saat masuk untuk dirawat di RS. Dr. Kariadi Semarang ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Lokasi lesi berdasarkan pemeriksaan CT scan kepala

Lokasi kelainan	Kelompok	
	Kontrol (n=46)	Perlakuan (n=46)
Normal	2 (2,2%)	4 (4,3%)
Kortikal	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Subkortikal	29 (31,5%)	31 (33,7%)
Campuran	15 (16,3%)	8 (8,7%)
$\chi^2 = 5,86$	Df=3	p=0,1

Data hasil pemeriksaan CT scan menunjukkan tidak dijumpai adanya kelainan dijumpai 2 kasus pada kelompok kontrol dan 4 kasus pada kelompok perlakuan. Lokasi kelainan yang terbanyak dijumpai adalah daerah subkortikal yaitu 29 kasus pada kelompok kontrol dan 31 kasus pada kelompok perlakuan. Lokasi campuran kortikal dan subkortikal dijumpai pada 15 kasus pada kelompok kontrol dan 8 kasus pada kelompok perlakuan. Lokasi kelainan di daerah kortikal dijumpai pada 3 kasus hanya pada kelompok perlakuan. Secara statistik tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada hasil CT scan antara kedua kelompok penelitian (p=0,1).

Hasil pemeriksaan laboratorium darah penderita stroke iskemik saat masuk untuk dirawat di RS. Dr. Kariadi Semarang ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan laboratorium darah pada subyek penelitian

Variabel	Kelompok				p
	Kontrol		Perlakuan		
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Hemoglobin (g/dL)	13,5	(1,46)	12,9	(2,31)	0,2*
Leukosit (sel/mm ³)	10.200,7	(3.172,15)	9.408,5	(3.303,58)	0,2*
Trombosit (sel/mm ³)	284.413,0	(85.324,63)	323.434,8	(75.755,06)	0,02 [§]
Hematokrit (%)	40,2	(4,23)	38,9	(5,07)	0,2 [§]
GDS (mg/dL)	165,1	(85,32)	160,3	(105,60)	0,6*
Gula darah puasa (mg/dL)	118,7	(50,57)	124,0	(60,14)	0,6*
Gula darah pp (mg/dL)	144,4	(60,85)	148,2	(73,86)	0,8*
Kolesterol (mg/dL)	192,6	(58,96)	196,6	(67,74)	0,8 [§]
Trigliserida (mg/dL)	103,8	(41,23)	138,0	(99,76)	0,1*
LDL (mg/dL)	123,2	(40,58)	124,2	(36,51)	0,9 [§]
HDL (mg/dL)	34,8	(8,54)	40,0	(20,43)	0,4*

*Uji Mann-Whitney

§Uji t-tidak berpasangan

Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata parameter kimia darah pada penderita stroke iskemik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan masih dalam rentang normal. Selain jumlah trombosit, seluruh parameter kimia darah penderita stroke iskemik pada kelompok kontrol tidak berbeda secara bermakna dengan penderita stroke iskemik pada kelompok perlakuan. Rerata jumlah trombosit penderita kelompok perlakuan adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol ($p=0,02$), akan tetapi nilainya masih dalam rentang normal

4.2 Skor Orgogozo

Derajat stroke berdasarkan skor Orgogozo penderita stroke iskemik di RS.

Dr. Kariadi Semarang ditampilkan pada Tabel 4.

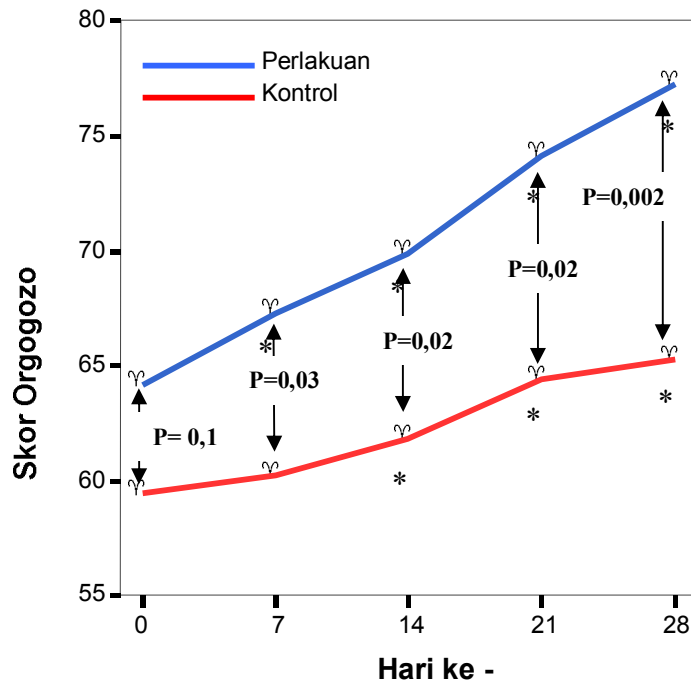
Tabel 4. Perubahan skor Orgogozo subyek penelitian hari ke-0 sampai hari ke-28

Hari ke-	Kelompok						p*
	Kontrol			Perlakuan			
	Rerata	SB	Median	Rerata	SB	Median	
0	59,5	(15,32)	60	64,6	(17,60)	65	0,1
7	60,2	(15,38)	60	67,3	(17,75)	70	0,03
14	61,8	(16,71)	65	69,9	(18,03)	72,5	0,03
21	64,5	(17,80)	65	74,1	(18,72)	75	0,02
28	65,3	(17,96)	67,5	77,3	(17,75)	80	0,002

*Uji Mann-Whitney

Data pada Tabel 4 menunjukkan pada saat masuk untuk dirawat, rerata skor Orgogozo kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna. Data pada Tabel 4 juga menunjukkan setelah diberikan terapi, skor Orgogozo kelompok kontrol maupun perlakuan meningkat. Secara statistik dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada rerata Skor Orgogozo setelah hari ke-7, 14, 21 dan 28 baik pada kelompok kontrol ($p < 0,05$) maupun pada kelompok perlakuan ($p < 0,05$), dimana hal ini menunjukkan adanya perbaikan gejala klinis setelah pemberian terapi standar stroke iskemik maupun terapi standar ditambah Vitamin E 400 IU, akan tetapi peningkatan skor Orgogozo pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Pada hari ke-7 tampak skor Orgogozo kelompok perlakuan lebih tinggi 7 skor, hari ke-14 lebih tinggi 8 skor, hari ke 21 lebih tinggi 10 skor dan hari ke-28 lebih tinggi 12 skor dibanding kelompok kontrol. Rerata skor Orgogozo kelompok perlakuan pada hari ke-7, 14, 21 dan 28 lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol (nilai p dapat dilihat pada Tabel 4).

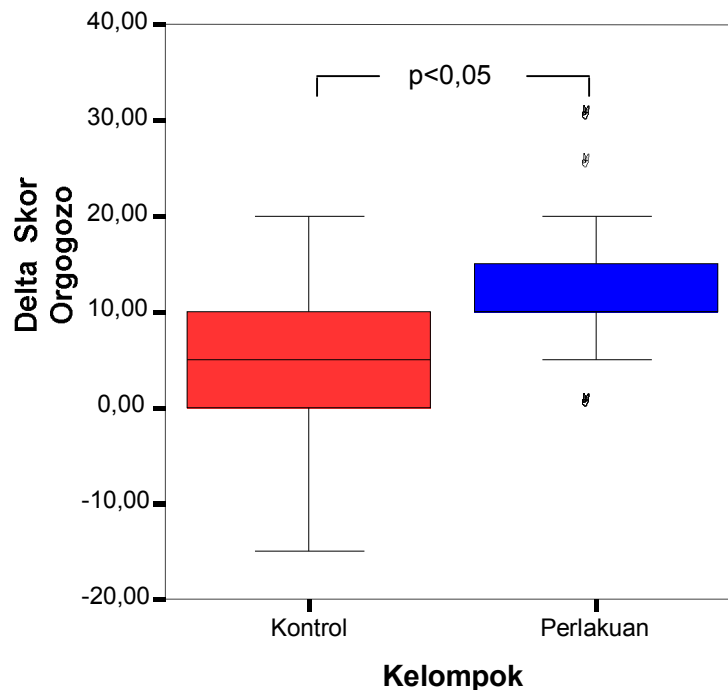
Perubahan skor Orgogozo dari hari ke-0 (saat masuk RS. Dr. Kariadi Semarang) sampai dengan hari ke-28 pengobatan ditampilkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan Skor Orgogozo dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-28 pengobatan. Tanda * menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna terhadap nilai hari ke-0 (*baseline*)

Sama halnya dengan data pada Tabel 4, pada Gambar 1 menunjukkan bahwa rerata Skor Orgogozo pada kedua kelompok terapi mengalami peningkatan, dimana hal ini berarti baik terapi standar maupun penambahan vitamin E pada terapi standar sama-sama memberikan perbaikan klinis penderita stroke iskemik, akan tetapi peningkatan lebih besar dijumpai pada kelompok yang mendapat tambahan vitamin E 400 IU (kelompok perlakuan). Pada Gambar tampak pada kelompok perlakuan peningkatan skor Orgogozo yang bermakna ($p \leq 0,05$) sudah terjadi pada hari ke-7 terapi, akan tetapi pada kelompok kontrol baru tampak pada hari ke-14.

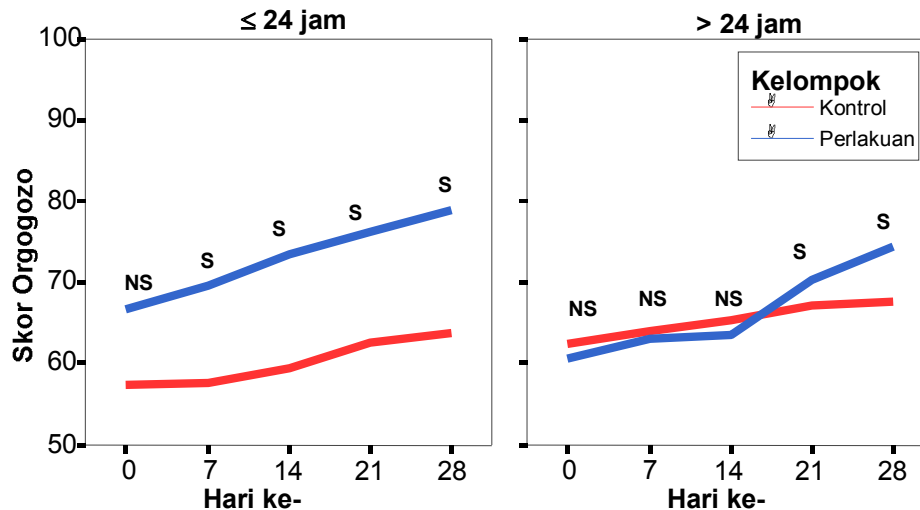
Delta perubahan skor Orgogozo dari hari ke-0 dan hari ke-28 ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Delta perubahan Skor Orgogozo subyek penelitian hari ke-0 sampai dengan hari ke-28 pengobatan

Gambar 2 menunjukkan delta peningkatan skor pada kelompok perlakuan adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol. Delta peningkatan skor Orgogozo kelompok perlakuan 12,7 (SB=7,65), kelompok kontrol 5,8 (SB=7,40), $p < 0,05$. Gambar 2 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol walaupun sebagian besar penderita mengalami peningkatan, tampak juga adanya penderita yang tidak mengalami peningkatan Skor Orgogozo setelah 28 hari pengobatan bahkan ada penderita yang justru mengalami penurunan. Sedangkan pada kelompok perlakuan tidak tampak yang mengalami penurunan.

Perubahan skor Orgogozo berdasarkan kategori awitan stroke iskemik \leq 24 jam atau $>$ 24 jam ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Perubahan skor Orgogozo berdasarkan awitan terjadinya stroke iskemik. S=signifikan ($p \leq 0,05$). NS=tidak signifikan ($p > 0,05$) dibanding dengan kelompok kontrol pada hari yang sama.

Gambar 3 menunjukkan pada pasien dengan awitan terjadinya stroke iskemik \leq 24 jam pemberian tambahan vitamin E menyebabkan peningkatan skor Orgogozo pada hari ke-7 pengobatan dan skor Orgogozo terus menunjukkan perbaikan secara bermakna dibanding kelompok kontrol sampai dengan hari ke-28 pengobatan. Pada kelompok dengan awitan $>$ 24 jam tampak pada kelompok yang mendapat vitamin E peningkatan skor Orgogozo baru meningkat setelah hari ke-21 pengobatan dan terus meningkat sampai dengan hari ke-28 pengobatan, lebih tinggi dibanding kelompok kontrol, akan tetapi tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna antara skor Orgogozo antara kelompok perlakuan dengan kontrol.

Distribusi penderita stroke iskemik yang skor Orgogozonya meningkat dan yang tetap atau menurun ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Perubahan skor Orgogozo pada subyek penelitian dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-28 pengobatan

Skor Orgogozo	Kelompok	
	Kontrol n (%)	Kasus n (%)
Tidak meningkat - turun	17 (18,5)	5 (5,4)
Meningkat	29 (31,5)	41 (44,6)
$\chi^2= 8,60$	Df=1	p=0,003

Data pada Tabel 5 menunjukkan bahwa jumlah kasus yang tidak mengalami peningkatan-menurun skor Orgogozonya lebih besar pada kelompok kontrol yaitu 17 kasus dibanding dengan kelompok perlakuan yang hanya 5 kasus. Jumlah kasus yang skor Orgogozo meningkat lebih besar pada kelompok perlakuan yaitu 44 kasus dibanding 29 kasus pada kelompok kontrol. Secara statistik perbedaan distribusi tersebut adalah bermakna ($p=0,003$).

Hasil perhitungan *Relative Risk Reduction* (RRR) diperoleh nilai RRR= 70,6% dimana hal ini menunjukkan pemberian tambahan Vitamin E 400 IU pada terapi standar memberikan penurunan risiko relatif untuk tidak mengalami peningkatan/penurunan skor Orgogozo adalah sebesar 70,6%. Berdasarkan kategori besarnya RRR, dimana $RRR > 50\%$ dikatakan mempunyai manfaat klinis. Besarnya *Absolute Risk Reduction* (ARR) adalah sebesar 26,1 %. Besarnya nilai *Number Needed to Treat* (NNT) adalah $3,8 \approx 4$, dimana hal ini menunjukkan nilai ekonomis dari penambahan vitamin E pada terapi standar stroke iskemik, dimana hanya diperlukan memberikan terapi pada 4 pasien untuk mencegah terjadinya skor Orgogozo yang tidak meningkat atau justru menurun. Semakin kecil nilai NNT menunjukkan nilai ekonomisnya yang semakin besar.

Untuk menyingkirkan adanya pengaruh diet penderita berupa adanya ketidakseimbangan pada asupan diet yang mengandung vitamin C ataupun E antara ke-2 kelompok penelitian dilakukan penilaian asupan diet penderita yang ditampilkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Asupan diet vitamin C dan E pada subyek penelitian

Asupan Diet	Kelompok		p
	Kontrol Rerata (SB)	Perlakuan Rerata (SB)	
Asupan vitamin C (mg/hari)	39,5 (22,42)	42,5 (25,67)	0,6*
Asupan vitamin E (IU/hari)	1,8 (1,46)	1,6 (1,36)	0,6 [§]

*Uji *t*-tidak berpasangan

[§]Uji Mann-Whitney

Data pada Tabel 6 menunjukkan bahwa rerata asupan vitamin C perhari pada kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibanding kelompok kontrol akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,6$). Dilain pihak asupan vitamin E pada kelompok kontrol sedikit lebih tinggi pada kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan, akan tetapi perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,6$).

Untuk mengetahui pengaruh variable-variabel lain yang dapat mempengaruhi perubahan skor Orgogozo maka dilakukan uji multivariat dengan uji *Generalized Estimating Equation* (GEE). Hasil uji GEE ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Analisis multivariat regresi terhadap perubahan skor Orgogozo pada hari ke-28 pada subyek penelitian (*General Estimating Equation*)

Variabel	Koefisien β	SE koefisien β	95% CI	P
Perlakuan	9,71	3,64	2,58 s/d 16,83	0,008
Tekanan diastolik	0,16	0,12	-0,08 s/d 0,41	0,2
Jumlah trombosit	- 0,01	0,02	-0,06 s/d 0,029	0,5
Jumlah faktor risiko	- 0,9	2.35	-5,33 s/d 3,49	0,7

Data pada Tabel 7 menunjukkan bahwa variabel yang berpengaruh secara bermakna terhadap terjadinya peningkatan skor Orgogozo pada hari ke-28 pengobatan adalah pemberian penambahan vitamin E 400 IU pada terapi standar stroke iskemik ($p=0,08$).

Pada akhir penelitian tidak didapatkan adanya subyek penelitian yang mengalami efek samping akibat pemberian vitamin E 400IU/hari selama 4 minggu baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.