

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 92 penderita Stroke iskemik, setelah dialokasikan secara acak 46 penderita masuk kedalam kelompok perlakuan dan 46 penderita lainnya masuk kedalam kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan tambahan vitamin E 400 IU per hari pada terapi standart, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan tambahan plasebo pada terapi standart. Masing-masing selama 4 minggu.

Subyek penelitian terdiri atas 49 wanita dan 43 pria. Pada kelompok perlakuan, wanita lebih banyak (29,3%) dibanding kelompok kontrol (23,9%), sebaliknya penderita pria lebih banyak dijumpai pada kelompok kontrol (26,1%) dibanding kelompok perlakuan (20,7%). Rerata umur pada kelompok kontrol adalah 53,7 (SB=11,64) tahun dan 53,1 (SB=11,27) tahun. Data mengenai jenis kelamin dan umur kurang lebih sama dengan penelitian epidemiologi mengenai stroke sebelumnya, dimana jenis kelamin, terutama pria dan usia diatas 50 tahun merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi pada sroke non hemoragik^{3,6}. Tidak didapatkan adanya perbedaan dalam hal jenis kelamin dan umur pada kedua kelompok.

Data mengenai riwayat penyakit sebelumnya yang berperan sebagai faktor resiko menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama yang didapatkan pada kedua kelompok, dimana didapatkan 21,7% pada kelompok kontrol, 20,7% pada kelompok perlakuan. Terdapat kombinasi hipertensi dengan faktor resiko lain seperti kebiasaan merokok sebesar 12% pada kelompok kontrol

dan 14,1% pada kelompok perlakuan, kombinasi antara hipertensi dengan DM sebesar 3,3% pada kelompok kontrol, 7,6% pada kelompok perlakuan. Sedangkan faktor risiko lain seperti penyakit jantung didapatkan sebesar 1,1% pada kelompok kontrol, 3,3% pada kelompok perlakuan. Hipertensi dari berbagai literatur dikatakan memang merupakan faktor risiko vaskular yang paling banyak didapatkan pada penderita stroke baik yang berdiri sendiri maupun bergabung dengan faktor risiko lain^{1,3}. Berbagai faktor risiko yang tampak pada subyek penelitian (hipertensi, DM, penyakit jantung, dislipidemia, merokok) memiliki efek terjadinya kerusakan endotel pembuluh darah serebral dan berisiko terjadi atau memperberat aterosklerosis pada pembuluh darah serebral sehingga meningkatkan risiko terjadinya stroke. Hasil penelitian oleh Leppala dan kawan-kawan mengenai stroke dan hubungannya dengan berbagai faktor risiko seperti tekanan darah, kolesterol dan antioksidan menunjukkan bahwa penderita stroke iskemik memiliki berbagai faktor risiko yang saling berhubungan satu dengan yang lain dan memperberat defisit neurologis pada penderita stroke, dapat mempengaruhi *outcome* post stroke. Hasil penelitian tersebut kurang lebih sama dengan hasil penelitian ini. Studi epidemiologi stroke di Toronto menyimpulkan bahwa hipertensi meningkatkan risiko terjadinya stroke 3 kali lipat dibanding faktor risiko lain, dan akan meningkat menjadi 9 kali lipat bila berkombinasi dengan DM, hiperkolesterolemia, dan kebiasaan merokok^{1,3}. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan faktor risiko yang bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Dari hasil pemeriksaan CT Scan kepala didapatkan bahwa sebanyak 29 responden (31,5%) dari kelompok kontrol dan 31 responden (33,7%) dari

kelompok perlakuan mengalami kelainan struktur otak yang berlokasi di daerah subkortikal. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Hasil rerata parameter kimia darah pada kedua kelompok masih dalam rentang yang normal. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam hal rerata parameter kimia darah antara kedua kelompok penelitian.

Pada keadaan iskemik, terjadi peningkatan produksi radikal bebas terutama selama reperfusi. Ketidak seimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan menimbulkan suatu stres oksidatif yang mempengaruhi fungsi serebral serta merusak sel neuron melalui mekanisme peningkatan peroksidasi lipid pada membran sel, kerusakan oksidatif DNA, kerusakan protein, serta induksi apoptosis dan nekrosis. Reperfusi yang dilakukan terhadap jaringan yang mengalami iskemik merupakan hal yang penting untuk mencegah kerusakan serebral, tetapi ternyata hal tersebut memiliki merugikan akibat pembentukan senyawa radikal bebas. Efek merusak dari stres oksidatif disertai dengan peningkatan kadar Kalsium dapat merusak sel melalui aktivasi protease, lipase, endonuklease yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel.

Pada penelitian *Alfa Tocopherol and Beta Caroten Study* (ATBC), pemberian vitamin E mengurangi infark serebral, tetapi meningkatkan resiko perdarahan subaraknoid. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Steiner dan kawan-kawan menyimpulkan bahwa pada kelompok yang mendapat kombinasi vitamin E 400 IU per hari dan aspirin menunjukkan adanya penurunan adhesi platelet yang signifikan pada penderita *Transient Ischemic Attack* dan stroke

iskemik dibanding bila hanya menerima aspirin saja. Sedangkan Van der Worp dan kawan-kawan pada penelitiannya menyimpulkan bahwa pemberian vitamin E akan mengurangi ukuran infark dan gangguan neurologis setelah iskemik yang diikuti dengan reperfusi. Pada beberapa penelitian, kadar vitamin E di plasma selama keadaan iskemik-reperfusi ternyata menurun. Pemberian vitamin E menyebabkan berkurangnya produksi ROS dan peroksidasi lipid setelah iskemik dan reperfusi. ^{16,34,36,37}.

Pada pengukuran skor Orgogozo mulai hari pertama perawatan hingga hari ke 28 perawatan, tampak adanya peningkatan rerata skor Orgogozo baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan (Tabel 4 dan Gambar 1). Pada kelompok kontrol peningkatan skor mulai tampak bermakna setelah hari ke 14 perawatan, sedangkan pada kelompok perlakuan peningkatan skor sudah tampak setelah hari 7 perawatan. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi standar yang diberikan pada kelompok kontrol memberikan perbaikan skor Orgogozo penderita SNH, tetapi peningkatan skor lebih besar tampak pada kelompok perlakuan yang mendapat Vitamin E 400 IU. Gambar 1 menunjukkan bahwa pemberian tambahan Vitamin E 400 IU memberikan manfaat waktu perbaikan yang lebih cepat dibandingkan standar. Delta perubahan skor Orgogozo pada Gambar 2 menunjukkan bahwa sebagian besar penderita pada kelompok kontrol setelah hari ke 28 perawatan mengalami peningkatan skor, tetapi beberapa diantaranya memiliki skor yang tidak meningkat atau malah menurun. Sedangkan pada kelompok perlakuan tidak mengalami penurunan skor Orgogozo.

Menurut Bruno AA yang meneliti mengenai perbaikan motorik pada stroke, perbaikan motorik dapat terjadi pada fase awal setelah onset stroke dan

perbaikan motorik akan mencapai fase *plateau* setelah 3-6 bulan kemudian. Pada fase awal serangan stroke, perbaikan fungsional dapat terjadi dan dipengaruhi oleh berbagai hal, diantaranya proses patologi pada *penumbra-ischemic metabolic injury*, edema, dan penanganan tekanan darah, dengan *time frame* yang relatif singkat pada lesi neuron yang bersifat reversibel ini yang terjadi pada beberapa minggu pertama setelah onset.

Mengacu pada hasil penelitian sebelumnya oleh De Deyn PP yang membedakan derajat berat stroke berdasarkan nilai *cut-off-point* skor Orgogozo yaitu ringan bila skor ≥ 55 dan sedang-berat bila < 55 , maka penderita SNH pada kedua kelompok penelitian masih termasuk dalam satu kategori yang sama, yaitu kategori stroke ringan, sehingga pada keadaan seperti ini nilai perbaikan defisit neurologis secara spontan adalah tinggi. Hal yang sama terjadi pada subyek penelitian ini pada kedua kelompok, dimana beratnya defisit neurologis pada onset stroke dan faktor luasnya lesi merupakan beberapa faktor yang ikut mempengaruhi perbaikan motorik penderita. Pada kedua kelompok penelitian ini, tampak adanya peningkatan motorik berdasarkan skor Orgogozo dengan rerata skor yang tidak atau belum mencapai maksimal pada kelompok kontrol maupun perlakuan pada akhir penelitian (65,3 vs 77,3), sehingga diduga walaupun terdapat peningkatan skor Orgogozo, perbaikan klinis motorik yang ada mungkin belum tampak secara nyata. Perbaikan klinis motorik mungkin akan semakin nyata bila pemberian terapi dan penilaian skor dilanjutkan hingga bulan ke 6.

Dalam hal hubungan antara onset stroke dengan skor Orgogozo pada Gambar 3, maka pada kelompok perlakuan dengan onset kurang dari 24 jam mengalami peningkatan skor Orgogozo yang bermakna setelah hari ke 7 dan terus

memberikan peningkatan skor secara bermakna hingga hari ke 28 perawatan. Peningkatan skor kelompok perlakuan ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol baik pada kelompok kontrol dengan onset kurang dari 24 jam maupun dengan onset lebih dari 24 jam. Pada kelompok perlakuan dengan onset lebih dari 24 jam, peningkatan skor Orgogozo secara bermakna tampak setelah hari ke 14. Keadaan ini diperkirakan berhubungan dengan beberapa faktor, diantaranya adalah adanya peranan fisioterapi yang diberikan pada saat hari pertama perawatan dan dapat berkaitan dengan kemampuan serebral mengatasi *reperfusion injury*, dimana radikal bebas berperan dalam proses tersebut, yang terjadi sejak awal onset stroke, dimana kemampuan tersebut dapat diintervensi dari luar tubuh seperti dengan pemberian obat-obatan, termasuk vitamin E ataupun interaksi antara vitamin E dengan obat-obatan lain yang tidak diukur pada penelitian ini. Hasil ini mirip dengan hasil yang didapat oleh Clark WM dan Bruno AA.

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar vitamin E dan vitamin C pada subyek penelitian. Asupan diet terutama vitamin E dan C diduga akan berpengaruh terhadap hasil penelitian, sehingga dianggap perlu untuk mendapatkan informasi mengenai asupan vitamin E dan C subyek penelitian selama 4 minggu. Rerata asupan diet pada keseluruhan subyek penelitian untuk vitamin E 1,7 mg/hari, sedangkan vitamin C 41 mg/hari. Asupan vitamin E dan C ini masih dibawah angka *Recommended Daily Dietary Allowances (RDA)*, dimana untuk vitamin E adalah 10 mg/hari, sedangkan vitamin C adalah 70 mg/hari^{42,43}. Asupan diet vitamin E dan C pada subyek penelitian ini tidak berbeda diantara

kelompok kontrol dan perlakuan, sehingga faktor asupan diet dianggap tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Analisis multivariat terhadap perubahan skor Orgogozo pada hari ke 28 pada kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan bahwa setelah dilakukan *adjustment* terhadap faktor-faktor yang berpengaruh terhadap perubahan skor orgogozo ternyata pemberian vitamin E 400 IU tetap merupakan faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan skor Orgogozo.