

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 100 penderita *stroke iskemik* fase akut, setelah dialokasikan secara acak 50 penderita masuk kedalam kelompok perlakuan dan 50 penderita lainnya masuk kedalam kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan tambahan asam askorbat 200 mg intravena/hari pada terapi standar, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan tambahan plasebo pada terapi standar. Masing-masing kelompok diberi terapi tambahan selama 7 hari.

Subyek penelitian terdiri atas 48 wanita dan 52 pria. Pada kelompok perlakuan, penderita pria lebih banyak (28%) dibanding wanita (22%), sebaliknya penderita wanita lebih banyak dijumpai pada kelompok kontrol (26%) dibanding pria (24%). Rerata umur pada kelompok kontrol adalah 54,7 (SD=9,64) tahun dan kelompok perlakuan adalah 57,1 (SD=8,75) tahun. Data mengenai jenis kelamin dan umur kurang lebih sesuai dengan penelitian epidemiologi mengenai *stroke* sebelumnya, dimana jenis kelamin, terutama pria dan usia lanjut merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi pada *stroke*.¹⁴ Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal jenis kelamin maupun umur pada kedua kelompok.

Data mengenai riwayat penyakit sebelumnya yang berperan sebagai faktor risiko menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama yang didapatkan pada kedua kelompok, dimana didapatkan 11% pada kelompok kontrol dan 24% pada kelompok perlakuan. Terdapat kombinasi hipertensi dengan faktor risiko lain seperti kebiasaan merokok sebesar 10% pada kelompok kontrol dan 9%

pada kelompok perlakuan, kombinasi antara hipertensi dengan DM sebesar 5% pada kelompok kontrol dan 4% pada kelompok perlakuan. Hipertensi merupakan faktor risiko vaskular yang paling banyak didapatkan pada penderita stroke baik yang berdiri sendiri maupun bergabung dengan faktor risiko lain.³⁹ Berbagai faktor risiko yang tampak pada subyek penelitian (hipertensi, DM, penyakit jantung, dislipidemia, merokok) memiliki efek terjadinya kerusakan endotel pembuluh darah otak dan meningkatkan risiko terjadinya atau memperberat aterosklerosis pada pembuluh darah otak sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya *stroke*. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan faktor risiko yang bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Dari hasil pemeriksaan CT Scan kepala didapatkan sebanyak 8 responden (8%) dari kelompok kontrol dan 9 responden (9%) dari kelompok perlakuan mengalami kelainan struktur otak yang berlokasi di daerah *kortikal*, 40 responden (40%) dari kelompok kontrol dan 43 responden (43%) dari kelompok perlakuan mengalami kelainan struktur otak yang berlokasi di daerah *subkortikal*, 1 responden (1%) dari kelompok kontrol dan 3 responden (3%) dari kelompok perlakuan mengalami kelainan struktur otak yang berlokasi di daerah batang otak, 1 responden (1%) dari kelompok kontrol dan 4 responden (4%) dari kelompok perlakuan mengalami kelainan struktur otak yang tersebar di berbagai lokasi di otak (campuran). Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan distribusi lokasi kelainan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi lokasi kelainan berdasarkan CT scan kepala pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan adalah sama. Hal ini penting karena bila terdapat perbedaan yang bermakna pada distribusi lokasi kelainan

berdasarkan CT scan kepala antara kedua kelompok dapat mempengaruhi status neurologis.

Walaupun terdapat beberapa perbedaan rerata parameter kimia darah yang bermakna pada kedua kelompok, namun hasil rerata tersebut masih dalam rentang yang normal. Adapun perbedaan rerata parameter kimia darah yang bermakna pada kedua kelompok tersebut antara lain: rerata kadar GD 2 kelompok kontrol lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok perlakuan ($p=0,03$), dan rerata kadar LDL plasma penderita pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna dibanding rerata kadar LDL pada kelompok kontrol ($p=0,02$). Karier utama dari kolesterol dan trigliserida dalam plasma adalah LDL. Walaupun mekanismenya belum diketahui, LDL dapat menginfiltrasi lapisan intima arteri dan mengalami oksidasi secara lokal. LDL yang teroksidasi akan mengaktifkan ekspresi faktor adhesi sel endotel. Proses ini akan menginduksi monosit untuk melekat pada endotel, selanjutnya mereka akan diaktifkan kedalam makrofag secara berkelompok melalui sitokin yang telah dioksidasi oleh LDL yang teroksidasi. Akumulasi LDL yang telah teroksidasi dalam makrofag dan sisa LDL yang teroksidasi dalam dinding pembuluh darah akan berkembang dalam sel busa, selanjutnya kedalam lapisan lemak. Proses tersebut menunjukkan lesi aterosklerosis. Menurut teori, kelemahan LDL terhadap oksidasi *in vivo* dapat diketahui melalui oksidasi *ex vivo*, dimana LDL yang telah diisolasi dari binatang maupun manusia dioksidasi *in vitro* oleh oksidan. Jika asam askorbat dapat mengurangi inisiasi oksidan atau mengoksidasi oksidan dengan cepat, maka proses oksidasi LDL dapat dihambat.⁷

Terjadinya penurunan dan delta skor NIHSS yang lebih besar pada kelompok perlakuan dimungkinkan oleh peranan asam askorbat sebagai antioksidan, dimana ia akan mereduksi radikal bebas dengan mendonasikan 2 elektron dari sebuah ikatan ganda antara karbon ke 2 dan 4 molekul karbon, sehingga dapat mencegah teroksidasinya senyawa lain. Melalui proses tersebut maka asam askorbat akan mereduksi inisiasi ROS untuk menghambat peroksidasi lipid, juga mencegah pembentukan nitrosamin sebagai pembentuk spesies nitrogen reaktif, sehingga proses kerusakan seluler tidak berlanjut.

Dari berbagai penelitian diketahui bahwa perbaikan status fungsional penderita stroke akan tampak nyata pada 3 bulan pertama dan mencapai tingkat maksimal dalam 6 bulan setelah awitan dan hanya sedikit perubahan yang terjadi setelah interval waktu ini. Dikatakan pada penelitian terdahulu bahwa reorganisasi fungsi neurologis terjadi dalam waktu 3-6 bulan setelah awitan stroke, sedangkan perubahan diluar waktu itu adalah tidak berarti.²⁷ 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.

Mengacu hasil penelitian *Bravata DM* dkk⁴⁰ yang membedakan derajat berat stroke menjadi: ringan (0-10), sedang (11-20), dan berat (> 20), maka sebagian besar penderita *stroke iskemik* fase akut pada kedua kelompok penelitian termasuk dalam satu kategori yang sama, yaitu kategori *stroke* sedang, sehingga pada keadaan seperti ini diharapkan nilai perbaikan defisit neurologis secara spontan cukup baik. Hal yang sama terjadi pada kedua kelompok subyek penelitian ini, dimana beratnya defisit neurologis pada awitan *stroke* dan faktor

luasnya lesi merupakan beberapa faktor yang ikut mempengaruhi perbaikan status neurologis penderita. Pada kedua kelompok penelitian ini tampak adanya penurunan skor NIHSS dengan rerata skor yang belum mencapai maksimal pada kelompok kontrol maupun perlakuan pada akhir penelitian (16,7 vs 14,6). Namun demikian perbaikan status neurologis akan tampak nyata secara klinis apabila penurunan skor NIHSS terjadi pada tingkat kesadaran dan kemampuan berbahasa.

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar asam askorbat dan tokoferol terhadap subyek penelitian. Asupan diet terutama asam askorbat dan tokoferol diduga akan berpengaruh terhadap hasil penelitian, sehingga dianggap perlu untuk mendapatkan informasi mengenai asupan asam askorbat dan tokoferol subyek penelitian selama 2 minggu. Asupan asam askorbat dan tokoferol subyek penelitian diperoleh dari jawaban kuesioner survey diet. Rerata asupan diet pada keseluruhan subyek penelitian untuk asam askorbat 59,6 mg/hari sedangkan tokoferol 2,6 mg/hari. Asupan asam askorbat dan tokoferol ini masih dibawah angka RDA, dimana untuk asam askorbat adalah 100-200 mg/hari sedangkan tokoferol adalah 10 mg/hari.⁸ Asupan diet asam askorbat dan tokoferol pada subyek penelitian ini tidak berbeda diantara kelompok kontrol dan perlakuan, sehingga faktor asupan diet dianggap tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Hasil perhitungan RRR terhadap kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan bahwa terapi standar dapat mencegah 92% kejadian skor NIHSS berat, sedangkan penambahan asam askorbat pada terapi standar dapat mencegah 100% kejadian skor NIHSS berat. Hal ini menggambarkan baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan termasuk dalam kategori “selalu mempunyai manfaat

klinis”, akan tetapi penambahan asam askorbat dapat meningkatkan manfaat klinis terapi standar.

Nilai NNT yang merupakan nilai ekonomis menunjukkan bahwa penambahan asam askorbat pada terapi standar *stroke iskemik* fase akut memiliki nilai ekonomis yang baik, dimana setiap mengobati 1 pasien dengan penambahan asam askorbat 200 mg intravena/hari selama 7 hari maka kita akan memperoleh tambahan 1 pasien yang terhindar dari skor NIHSS yang berat.