

Efektivitas Terapi Statin pada Pasien Pasca Stroke Iskemik

(Effectiveness of Statin Therapy in Ischemic Post Stroke Patients)

Sunandar Ihsan¹, Mesi Leorita¹, Irma Yana Daud¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari 93232

Email: sunandarihsan@uho.ac.id

Article Info:

Received: 19 March 2020

Accepted: 7 April 2020

DOI:

10.33772/pharmauho.v6i

1.11532

Abstract

Hypercholesterolemia with >160 LDL level is a risk factor of ischemic stroke (cerebrovascular disease). Hypercholesterolemia with LDL level (low-density lipoprotein) <100 mg/dL can prevent stroke's recurrent with statin therapy. This study aims to determine effectiveness of achieving therapeutic targets from statin administration based on LDL levels after 1 month statin used. The study design was an analytic description with retrospective data collection. Significance difference of LDL level in the first and 1 month after statin therapy at stroke ischemic's patient.

Totals sample were 25 stroke ischemic's patients at RSU. Bahteramas Prov. Sultra in 2014-2015. Significance difference initial and 1 month statin therapy using the t test. The result shows that statin's therapy with simvastatin 20 mg and atorvastatin 20 mg. There was 96% patient had to lower LDL levels with statins therapy with a significant difference (p-value >0.05) in LDL level between first statins therapy and 1 month after therapy.

Keywords: hypercholesterolemia, LDL, statin, ischemic stroke

Abstrak

Hiperkolesterolemia yaitu kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) diatas 160 mg/dL merupakan faktor resiko tinggi terjadinya stroke iskemik. Penggunaan terapi statin pada pasien stroke iskemik dengan hiperkolesterolemia terbukti dapat menurunkan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) <100 mg/dL yang mencegah stroke berulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pencapaian target terapi dari pemberian statin berdasarkan kadar LDL setelah penggunaan statin 1 bulan. Jenis penelitian adalah analitik deskriptif dengan pengumpulan data secara retrospektif. Sampel penelitian berjumlah 25 pasien stroke iskemik di RSU Bahteramas tahun 2014-2015. Perbedaan kadar LDL di awal dan setelah 1 bulan terapi statin digunakan uji t. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan terapi statin pada penelitian ini yaitu simvastatin 20 mg dan atorvastatin 20 mg dimana terdapat 24 pasien (96%) yang mencapai target penurunan kadar LDL <100 mg/dL setelah 1 bulan terapi statin dengan perbedaan signifikan (p>0.05) dibanding saat awal terapi.

Kata kunci: hiperkolesterolemia, LDL, statin, stroke iskemik

1. Pendahuluan

Hiperlipidemia adalah salah satu faktor resiko terjadinya stroke iskemik yang ditandai dengan peningkatan kadar *low density lipoprotein*/LDL lebih dari normal 100 mg/dl^[1]. Peningkatan kadar LDL dapat menyebabkan aterosklerosis berupa pengerasan pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan

penyumbatan pada pembuluh darah dan memicu stroke terutama stroke iskemik yaitu berkurangnya pasokan darah ke otak akibat sumbatan. Kadar total kolesterol ≥ 240 , kadar LDL >160 mg/dL, kadar HDL <40 mg/dL dan trigliserida >200 mg/dL merupakan faktor resiko tinggi untuk terkena stroke^[1].

Mayoritas penyakit stroke adalah infark serebral dan sekitar 85% penderita dari stroke disebabkan oleh

stroke iskemik^[2]. Badan kesehatan dunia memprediksi bahwa kematian akibat stroke akan meningkat menjadi 8 juta di tahun 2030^[3]. Angka kejadian stroke di Amerika tahun 2013 mencapai 795.000 orang dimana 185.000 orangnya adalah stroke berulang. Di Amerika pada tahun 2010 sekitar 5 juta orang meninggal akibat stroke dimana stroke menjadi penyebab kematian tertinggi ketiga dan faktor risiko kambuhnya penyakit stroke setelah 5 tahun adalah 1 dari 5 orang^[2]. Indonesia berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2018, prevalensi stroke naik dari 7% tahun 2013 menjadi 10.9 % dimana yang tertinggi adalah umur diatas 75 tahun 50.2% dan umur 65-74 yaitu 45.3 % dengan perbedaan tipis antara jumlah penderita pada laki-laki yaitu 11% dan perempuan 10.9%^[4].

Salah satu terapi untuk mencegah terjadinya stroke tersebut adalah mengurangi kadar kolesterol terutama LDL dengan statin yang mempunyai efek meningkatkan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan menurunkan *trigliserida* (TG)^[3,5]. Golongan obat statin dapat menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30% dalam darah dengan cara menghambat kerja HMG-CoA reduktase. Statin mengubah Asetil-CoA menjadi asam mevalonat sehingga menginduksi reseptor LDL menjadi berafinitas tinggi. Efek tersebut meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL plasma^[6].

Penurunan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dengan pengobatan statin akan menurunkan risiko stroke yang fatal^{[7],[8]}. Penggunaan statin juga terbukti mengurangi mortalitas dan berhubungan dengan perpanjangan survival pasien^[9]. Penggunaan statin pada 165 pasien selama 3 tahun terbukti efektif pada 72 pasien dengan tidak mengalami stroke berulang dan 93 pasien yang tidak mendapat terapi statin mengalami stroke berulang^[10]. Statin juga terbukti mengurangi risiko stroke dengan mengurangi kadar lipid dalam darah dan memberi luaran fungsional tubuh menjadi lebih baik pada stroke iskemik berulang^{[11],[12]}.

Penelitian tentang efektivitas terapi menggunakan statin telah banyak dilakukan namun hasil terapi tidak selalu menunjukkan keberhasilan terapi. Penelitian tentang manfaat statin, dari sejumlah 366 pasien, hanya 245 pasien stroke iskemik yang diberikan statin dapat mencapai target kadar LDL <100 mg/dL dan 121 pasien stroke iskemik tidak mencapai target^[13]. Penelitian yang sama juga dilakukan di Indonesia bahwa penggunaan statin memberi hasil luaran status fungsional yang baik dengan mencapai target LDL <100 mg/dl^[11]. Statin juga mencegah penyakit kardiovaskuler dengan penurunan plak aterosklerosis^[12]. Penelitian penggunaan statin yang tertunda menyebabkan meningkatnya risiko stroke iskemia^[8] dan salah satu

studi meta analisis menunjukkan penggunaan statin sebelum stroke mengurangi risiko terjadinya stroke termasuk penggunaan di rumah sakit^[5].

Oleh karena itu perlu dilakukan pemantauan terapi penggunaan statin terhadap penurunan kadar lipid terutama LDL agar dapat dijadikan sebagai ukuran keberhasilan terapi terutama untuk digunakan sebagai tolok ukur bagi pencegahan stroke berulang sehingga mengurangi mortalitas penderita stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pencapaian target terapi dari pemberian statin selama 1 bulan berdasarkan kadar LDL pasien.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat deskriptif dan pengumpulan data secara retrospektif dari data rekam medik pasien setelah stroke iskemik yang mendapat terapi statin selama tahun 2014 dan tahun 2015. Kriteria pasien adalah:

a. Kriteria Inklusi

1. Pasien pasca stroke iskemik yang mendapat terapi statin.
2. Usia ≥ 15 tahun.

b. Kriteria Eksklusi

1. Pasien tidak memiliki catatan LDL pada awal terapi dan 1 bulan terapi statin.
2. Rekam medik tidak lengkap.
3. Pasien hamil

Data penelitian disajikan secara deskriptif untuk menemukan persentase pasien yang mencapai target LDL dengan penggunaan statin. Selanjutnya dicari perbedaan proporsi kadar LDL awal dan setelah 1 bulan terapi statin pada seluruh pasien pasca stroke iskemik. Data dianalisis secara deskriptif dan untuk mengetahui perbedaan hasil terapi awal dan 1 bulan setelah terapi di gunakan uji t.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Terdapat 25 pasien pasca stroke iskemik yang mendapat terapi statin yang memenuhi kriteria. Karakteristik pasien ditentukan berdasarkan jenis kelamin, usia, pekerjaan dan suku untuk mengetahui proporsi kejadian pasien stroke iskemik yang dirawat di RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara karena terdapat banyak suku dengan kondisi geografis yang berbeda-beda dari asal suku-suku yang terdapat di Sultra dalam bentang daerahnya yang berbentuk kepulauan. Tabel 1 menggambarkan karakteristik pasien stroke yang dirawat di RSUD Bahteramas Prov. Sultra. Diketahui jenis kelamin termasuk usia

termasuk tingkat ekonomi mempengaruhi gaya hidup yang tidak sehat penyebab meningkatnya factor penyakit pembuluh darah yang salah satu parameternya adalah peningkatan kadar LDL pemicu kejadian stroke^[7,9,13-15].

Tabel 1. Karakteristik pasien stroke iskemik yang mendapat terapi statin di RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara

| No | Karakteristik Pasien | Kategori | Jumlah | (%) |
|----|----------------------|--------------|--------|-----------|
| 1 | Jenis Kelamin | Laki-laki | 10 | 40 |
| | | Perempuan | 15 | 60 |
| 2 | Usia (tahun) | 15-24 | 1 | 4 |
| | | 25-34 | 1 | 4 |
| | | 35-44 | 1 | 4 |
| | | 45-54 | 7 | 28 |
| | | 55-64 | 10 | 40 |
| | | 65-74 | 3 | 12 |
| | | ≥75 tahun | 2 | 8 |
| 3 | Pekerjaan | PNS | 2 | 8 |
| | | IRT | 11 | 44 |
| | | Wiraswasta | 7 | 28 |
| | | Pensiunan | 3 | 12 |
| | | Petani | 1 | 4 |
| | | Mahasiswa | 1 | 4 |
| | | Wawonii | 1 | 4 |
| 4 | Suku | Buton | 4 | 16 |
| | | Bugis | 2 | 8 |
| | | Jawa | 4 | 16 |
| | | Muna | 4 | 16 |
| | | Moronene | 1 | 4 |
| | | Tolaki | 9 | 36 |
| | | Wawonii | 1 | 4 |
| | | Total | | 25 |

Terdapat jumlah pasien perempuan lebih banyak yaitu 60% dibandingkan laki-laki 40% seperti yang ditemukan oleh Korompis dkk tahun 2013^[16] dan Kabi dkk tahun 2015^[17] di Sulawesi. Kejadian yang tinggi pada perempuan terkait dengan usia setelah menopause dan adanya penyakit penyerta seperti hipertensi gestasional, terbukti untuk usia pasien jumlah terbanyak adalah pada kelompok 55-64 tahun yaitu sebanyak 40%^[18,19]. Penderita stroke dengan usia >50 tahun lebih besar risiko untuk terjadinya stroke ulang yang disebabkan oleh kemunduran fungsi fisiologis tubuh yang menyebabkan penurunan aliran darah ke otak^[15]. Hal ini menyebabkan tiap penambahan usia tiga tahun pada usia 50 tahun, risiko stroke akan meningkat sebesar 11–20%^[20].

Dari segi pekerjaan, ibu rumah tangga adalah yang paling banyak terkena stroke. Hubungan antara tingginya hiperkolesterolemia pada ibu rumah tangga dengan kejadian stroke terkait dengan faktor

menopause dan faktor psikis pemicu stress akibat pekerjaan^[19] terutama pekerjaan malam hari bagi perempuan^[5]. Perlu dilakukan kajian lebih lanjut terkait hubungan stroke, hiperlipidemia dengan suku khususnya suku-suku yang ada di Sulawesi Tenggara karena suku Tolaki adalah yang paling banyak terkena stroke yaitu 36% dari total pasien. Sampai saat ini belum ada kajian yang melihat hubungan antara suku tertentu dengan tingkat kejadian stroke, namun di Indonesia setiap suku memiliki kebudayaan khas termasuk makanan khas yang akan mempengaruhi tingkat kesehatan terutama pemicu stroke.

3.2. Karakteristik Penyakit Penyerta Selain Hiperkolesterolemia

Karakteristik penyakit penyerta pasien pasca stroke iskemik dilihat berdasarkan variasi penyakit. Data penyakit penyerta digunakan untuk mengetahui penyakit yang diderita pasien pasca stroke iskemik selain hiperkolesterolemia dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Penyakit Penyerta penderita stroke iskemik di RSUD Bahteramas tahun 2014-2015

| No | Penyakit Penyerta | Jumlah | Persentase (%) |
|----|--------------------------|--------|----------------|
| 1 | Hipertensi | 21 | 84 |
| 2 | Diabetes Melitus | 3 | 12 |
| 3 | Hidrosepalus | 2 | 8 |
| 4 | Hemiparesis | 6 | 24 |
| 5 | HHD | 3 | 12 |
| 6 | Penyakit Jantung Koroner | 1 | 4 |
| 7 | Atrofi Serebri | 3 | 12 |
| 8 | Edema Serebri | 1 | 4 |

Sumber: Rekam medis tahun 2015

Ket: Satu pasien memiliki lebih dari satu penyakit penyerta

Hipertensi adalah penyakit penyerta terbanyak yaitu pada 21 pasien atau 84%. Hipertensi menyebabkan risiko stroke meningkat seiring dengan peningkatan tekanan darah dan terjadi pada stroke perdarahan maupaun infark^[21]. Selain itu dalam penelitian ini terdapat penyakit saraf lain yang mengiringi stroke iskemik yaitu atrofi serebri (12%), edema serebri (4%) dan hemiparesis (24%). Semakin banyaknya penyakit penyerta dapat meningkatkan risiko kejadian stroke^[7,9]. Yang menarik adalah tingkat kejadian penyakit penyerta lebih banyak terjadi pada

perempuan sebagai ibu rumah tangga yaitu 61,5%, yang juga ditemukan pada penelitian di Solo^[22] dan di RSUD UNDATA Palu^[23]. Diabetes menjadi faktor risiko stroke berdasarkan pada mekanisme rusaknya pembuluh darah karena adanya trombus menyebabkan tersumbatnya aliran darah^[9,20,24]. Dalam *American College of Cardiology/ACC* dan *American Heart Association/AHA* diabetes melitus adalah faktor utama terapi statin untuk dislipidemia terutama umur 40 – 75 tahun dengan kadar LDL 79 – 189 mg/dL (1.81 – 4.89 mmol/L)^[1].

3.3. Gambaran Penggunaan Statin Pada Pasien Pasca Stroke Iskemik

Terapi pengobatan statin merupakan hal yang penting ketika pengaturan pola hidup tidak memberikan hasil yang signifikan dalam mencapai target terapi kolesterol LDL <100 mg/dL. Terapi penggunaan statin dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 3. Gambaran Penggunaan Obat Statin Pasien Pasca Stroke Iskemik di RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2014-2015

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah | (%) |
|-----------------------------------|--------------|-----------|------------|
| Anti hiper-kolesterolemia tunggal | Atorvastatin | 2 | 8 |
| | Simvastatin | 23 | 92 |
| Jumlah Terapi | | 25 | 100 |

Sumber: Rekam medis tahun 2015

Jenis statin yang digunakan dalam penelitian ini adalah simvastatin dan atorvastatin yang bekerja menghambat enzim HMG-CoA reduktase yang ada dihati sehingga menurunkan kolesterol total, LDL dan trigliserid^[1]. Simvastatin adalah terapi statin intensitas rendah yang digunakan sebagai pilihan terapi awal atau pasien risiko rendah dengan kadar statin 160 mg/dL (4,14 mmol/L). Untuk atorvastatin dikelompokkan pada *high-intensity statin therapy* dengan dosis 40 - 80 mg dan juga masuk pada kelompok *moderate-intensity statin therapy* dengan dosis 10 – 20 mg^[1].

Penggunaan statin pada pasien stroke memang terbukti mencegah perburukan penyakit sehingga statin digunakan hamper semua pada pasien stroke^[8,11,12]. Pada pasien stroke dengan penyakit penyerta DM atau pasien dengan lebih dari dua risiko penyakit *atherosclerosis cardiovascular disease/ASCVD*, *National Lipid Asociation/NLA* merekomendasikan *high-intensity statin therapy* atau

moderate-intensity statin therapy dengan target terapi < 100 mg/dL atau paling baik < 70 mg/dL^[1].

Penggunaan statin terbukti mereduksi angka kejadian stroke berulang hanya 29% dibanding yang tidak menggunakannya terjadi pada 54% pasien atau 2,92 kali potensi terjadi pada pasien yang tidak menggunakan statin^[8,11,12].

3.4. Perbedaan Kadar LDL Awal Dan 1 Bulan Setelah Terapi Statin

Pemeriksaan kadar LDL (*Low density lipoprotein*) awal sebelum terapi sangat mempengaruhi proses pemberian terapi pengobatan pada pasien pasca stroke iskemik. Setiap penurunan konsentrasi 50% kadar LDL (*Low density lipoprotein*) awal terapi berhubungan dengan rata-rata penurunan mortalitas penyakit kardiovaskular. Hal ini didukung oleh penelitian meta analisis mengenai pengobatan stroke dengan antihiperkolesterolemia menunjukkan bahwa setiap penurunan kadar LDL <100 mg/dL menghasilkan penurunan serangan stroke berulang pada pasien sebanyak 42% dari konsentrasi awal^[25]. Menurut *National Heart, Lung, and Blood Institute's (NHLBI) National Cholesterol Education Program (NCEP)* tahun 2004 untuk pasien dengan risiko sangat tinggi maka target kadar lipid adalah < 70 mg/dL atau 1,81 mmol/L^[1].

Kadar kolesterol LDL (*Low density lipoprotein*) darah pasien harus dievaluasi dalam waktu 4-8 minggu setelah memulai terapi pengobatan antihiperkolesterolemia. Pengambilan data kadar LDL (*Low density lipoprotein*) awal pasien dan kadar LDL setelah 1 bulan terapi bertujuan untuk melihat rata-rata nilai penurunan kadar LDL (*Low density lipoprotein*) darah pasien pasca stroke iskemik dengan penggunaan antihiperkolesterolemia golongan statin^[1]. Nilai rata-rata penurunan kadar LDL (*Low density lipoprotein*) darah pasien pasca stroke iskemik pada saat awal terapi dan setelah 1 bulan terapi pengobatan antihiperkolesterolemia tunggal dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Nilai Rata-Rata Penurunan kolesterol LDL Pasien Yang Menggunakan Statin di RSUD Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2014-2015.

| Kelompok Terapi Statin | N | Rerata ±s.b | Perbedaan Rerata | IK 95% | P |
|------------------------|----|-------------|------------------|-----------|---------|
| LDL Awal Terapi | 25 | 149,6±23,1 | | | |
| LDL 1 Bulan Terapi | 25 | 83,6±13,9 | 66,0±18,5 | 73,6±58,3 | < 0,001 |

Ket: N: Jumlah Terapi, P: Probabilitas,

S.b.: Simpangan Baku, IK: Interval Kepercayaan

Dalam penelitian ini didapatkan kadar lipid terdapat 24 pasien atau 96% yang mencapai target kadar lipid < 100 mg/dL, sedangkan yang tidak mencapai target terapi atau kadar ≥ 100 mg/dL adalah 1 pasien (4%). Pasien yang tidak mencapai target terapi adalah pasien yang memiliki > 1 penyakit penyerta yaitu hipertensi, diabetes melitus dan penyakit jantung serta umur 89 tahun. Adanya penyakit penyerta dapat menyulitkan pencapaian target terapi bagi pasien stroke karena kompleksitas penyakit^[13,20,24].

nggi adalah 210 mg/dL terdapat pada pasien dengan usia 89 tahun dengan penyerta hipertensi, DM dan hemiparesis. Hipertensi dan DM serta umur diatas 75 tahun adalah risiko tinggi pasien stroke sehingga menurut ACC/AHA pasien menerima *high intensity-statin therapy* yaitu atorvastatin dosis 40 – 80 mg^[1,11]. Pada pasien dengan faktor risiko tinggi pemberian dosis 20 mg menyebabkan kadar lipid pasien tetap tinggi sehingga harus diberikan yang *high intensity-statin therapy* untuk menurunkan kadar LDL < 50%^[1]. Oleh karena itu pada pasien tersebut yaitu dengan kadar lipid 210 mg/dL tersebut sebaiknya diberikan atorvastatin dosis minimal 40 mg.

Dari hasil pengamatan terjadi penurunan kadar LDL dengan rata-rata penurunan kadar kolesterol LDL sebesar 66.00 ± 18.48 mg/dL setelah 1 bulan terapi. Berdasarkan nilai $p < 0,001$ maka terdapat perbedaan bermakna kadar LDL setelah 1 bulan terapi. Hal ini menunjukkan secara umum terjadi pencapaian target terapi yaitu < 100 mg kadar LDL untuk rata-rata pasien, dengan catatan terdapat 1 orang yang tidak mencapai target terapi.

4. Kesimpulan

1. Semua pasien pasca stroke iskemik di RSU Bahteramas mendapat monoterapi statin yaitu simvastatin 20 mg dan atorvastatin 20 mg.
2. Pasien pasca stroke di RSU Bahteramas yang mencapai target terapi LDL < 100 mg/dL (optimal) selama 1 bulan yaitu sebanyak 24 pasien (96%).
3. Terdapat perbedaan bermakna ($p > 0.05$) penurunan kadar LDL pasien pada awal terapi dan 1 bulan setelah terapi menggunakan simvastatin 20 mg dan atorvastatin 20 mg.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kami ucapkan kepada pihak rumah sakit umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara yang telah mengizinkan kami melakukan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Marie A. Chisholm-Burns. Pharmacotherapy Principles & Practice. Fourth Edi. Marie A. Chisholm-Burns, Terry L. Schwinghammer, Barbara G. Wells, Patrick M. Malone, Jill M. Kolesar JTD, editor. McGraw-Hill Companies, Inc. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2016.
2. Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: Progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. Clinical Chemistry. 2010.
3. American Heart Association. Impact of Stroke (Stroke statistics). American Heart Association. 2017.
4. RISKESDAS. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018;
5. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: A systematic review. Journal of Stroke. 2015.
6. Katzung. Basic and Clinical Pharmacology 12th edition (2012). Critical Care Quarterly. 2012.
7. Hankey GJ. Stroke. The Lancet. 2017.
8. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. Journal of the American College of Cardiology. 2010.
9. Yermaneni S, Kleindorfer DO, Sucharew H, Alwell K, Moomaw CJ, Flaherty ML, et al. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study. International Journal of Stroke. 2017;
10. Kurniawati H, Ikawati Z, Gofir A. Pencegahan Sekunder untuk Menurunkan Kejadian Stroke Berulang pada Stroke Iskemik. Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPPF). 2015;
11. Alexxander A, Nugroho AE, Pinzon RT. Peranan Obat Golongan Statin Terhadap Luaran Status Fungsional Pasien Stroke Iskemik Berulang Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana. 2017;
12. Dewi IP, Merry MS. Peranan Obat Golongan Statin. Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana. 2017;
13. Martin SS, Gosch K, Kulkarni KR, Spertus JA, Mathews R, Ho PM, et al. Modifiable factors associated with failure to attain low-density lipoprotein cholesterol goal at 6 months after acute myocardial infarction. American Heart Journal. 2013;
14. Association AH. Heart disease, stroke and research statistics at-a-glance. AHA Website. 2016 akses tanggal 25 maret 2020;

15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;
16. Korompis F, Tjitrosantoso H, Goenawi LR. Studi Penggunaan Obat Pada Penderita Diare Akut Di Instalasi Rawat Inap Blu Rsup Prof . Dr . R . D . Kandou. Studi Penggunaan Obat Pada Penderita Diare Akut Di Instalasi Rawat Inap Blu Rsup Prof Dr R D Kandou. 2013;
17. Kabi GYCR, Tumewah R, Kembuan Mahn. Gambaran Faktor Risiko Pada Penderita Stroke Iskemik Yang Dirawat Inap Neurologi Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2012 - Juni 2013. *e-CliniC*. 2015;
18. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke*. 2009;
19. Poorthuis MHF, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJM. Female-and male-specific risk factors for stroke a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2017;
20. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2017.
21. Renna R, Pilato F, Profice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;
22. Puspaningrum YV, Sudaryanto A, Ambarwati R. Hubungan Antara Status Gizi Dan Mobilitas Dengan Risiko Terjadinya Dekubitus Pada Pasien Stroke di Rumah Sakit Umum Daerah DR. Moewardi Surakarta. Hubungan Antara Status Gizi Dan Mobilitas Dengan Risiko Terjadinya Dekubitus Pada Pasien Stroke Di Rsud Dr Moewardi Surakarta. 2013;
23. Santi N, Ikawati Z, Satibi S. Analisis Efektivitas Dan Biaya Penggunaan Sitikolin Dan Pirasetam Pada Pasien Stroke Iskemik Di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*. 2013;
24. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes mellitus: A risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;
25. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*. 2000;



© 2020 by the authors; This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)