

PROFIL PENGGUNAAN TERAPI PENCEGAHAN SEKUNDER PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

Hidayah Karuniawati¹⁾, Zullies Ikawati²⁾, Abdul Gofir³⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, ²⁾Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada,

³⁾Department of Neurology Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada

hk170@ums.ac.id, ikawati@yahoo.com, gofir@ugm.ac.id

ABSTRACT

Individuals who survive from the first ischemic stroke are at high risk of recurrent stroke, therefore, they need therapy to prevent the recurrent stroke. American Heart Association and Indonesian guidelines recommend continued use of antiplatelet, antihypertensive, and lipid lowering therapy after ischemic stroke to reduce the risk of recurrent stroke. The purpose of this study is to know the profil of use antiplatelet, antihypertensive, and lipid lowering therapy in ischemic stroke patient. This research was conducted with a retrospective observational study of patients who were hospitalized with ischemic stroke and collected data came from medical record patients. The Data are served in percentage of use antiplatelet, antihypertensive, and lipid lowering therapy. The number patients' medical record that have been observed were 165. The use of antiplatelet therapy, about 69% patients received antiplatelet and 31% patients did not receive its medicine, whereas use of antihypertensive, approximately 76% were given and 24% without antihypertensive. Furthermore, 44% of patients were given lipid lowering therapy and 56% no lipid lowering therapy. The proportion of patients dispensed all three recommended medicine classes was 33%.

Keywords : *profil, recurrent stroke, secondary prevention, antihypertensive therapy.*

1. PENDAHULUAN

Stroke masih menjadi masalah kesehatan yang utama. Di dunia, stroke merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker. Di Indonesia, terjadi kecenderungan peningkatan kasus stroke baik dalam kematian maupun kecacatan serta terjadinya stroke berulang. Data epidemiologi menyebutkan resiko terjadinya stroke berulang adalah 30% dan populasi yang pernah menderita stroke memiliki resiko serangan ulang sebesar 9 kali dibandingkan populasi normal (Misbach et al., 2011). Hasil penelitian yang sama dilakukan oleh Jacob, 2001 menyebutkan sekitar 25% orang yang sembuh dari stroke yang pertama akan mendapatkan stroke berulang dalam kurun waktu 1-5 tahun.

Sebagai upaya untuk mencegah terjadinya stroke berulang pada pasien yang sudah pernah mengalami stroke, *American Heart Association* dan Perhimpunan Dokter Spesialis Syaraf Indonesia (PERDOSSI) merekomendasi terapi pencegahan sekunder dengan cara modifikasi gaya hidup dan juga pemberian obat-obatan yang meliputi antiplatelet atau antikoagulan, antihipertensi, antidislipidemia (Adie, 2012; Dipiro et al., 2011; Furie et al., 2011; Lambert, 2011; Misbach et al., 2011).

Namun begitu, beberapa penelitian di Indonesia tentang stroke berulang menunjukkan angka kejadian stroke berulang yang masih relative tinggi, sebesar 52,8% pasien mengalami stroke iskemik berulang di Mayapada hospital (Jannah, 2014), sedangkan di

RS. Dr. H. Chasan Bosoerie Ternate tahun 2011 sebanyak 68 pasien dari 268 merupakan pasien stroke iskemik yang berulang. Berdasarkan uraian tersebut di atas maka diperlukan penelitian profil penggunaan terapi pencegahan sekunder pada pasien stroke iskemik, berapa persen pasien stroke iskemik yang sudah melewati masa akut atau sudah mengalami perbaikan setelah masa akutnya mendapatkan terapi pencegahan sekunder yaitu terpai antiplatelet, terapi antihipertensi, dan terapi antidislipidemia. Empat jenis antiplatelet yang sudah disetujui FDA untuk mencegah *vascular events* pada pasien stroke atau TIA adalah aspirin, triklipidin, clopidogrel dan kombinasi aspirin/dipyridamole. Obat-obatan ini telah terbukti menurunkan resiko stroke berulang, infark miokard atau kematian lebih dari 20% (Lambert, 2011). Terapi antihipertensi direkomendasikan untuk mencegah stroke berulang dan mencegah kejadian penyakit vaskuler yang lain pada pasien yang mengalami stroke iskemik atau TIA dan diberikan setelah fase akut stroke, baik yang sebelum stroke atau TIA dengan atau tanpa riwayat hipertensi (Sacco et al., 2006). Terapi statin direkomendasikan untuk mengurangi resiko stroke dan *cardiovascular events* pada pasien dengan stroke iskemik atau TIA yang mempunyai aterosklerosis, dengan LDL ≥ 100 mg/dl (2,59 mmol/L) dan pasien dengan atau tanpa *Coronary Heart Disease /CHD* (Lambert, 2011).

2. KAJIAN LITERATUR

Terapi farmakologi dengan target penurunan tekanan darah dan lipid berpengaruh pada penurunan kejadian stroke berulang. Pemberian terapi pencegahan sekunder secara optimal dapat mencegah stroke berulang sebesar 80% (Prabhakaran and Chong, 2014). Menurut (Karuniawati et al., 2015) pemberian terapi pencegahan sekunder dan kepatuhan pasien

dalam menggunakan terapi pencegahan sekunder menurunkan angka kejadian stroke berulang. Pemberian antiplatelet menurunkan kejadian stroke berulang dari 68% menjadi 24%, terapi antihipertensi dari 69% menjadi 23%, pemberian terapi antidislipidemia 54% menjadi 29%.

3. METODE

1. Pendekatan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan kuantitatif deskriptif yang dilakukan secara retrospektif yaitu melihat gambaran persentase dari pemberian terapi pencegahan sekunder pada pasien stroke, apakah pasien mendapatkan terapi pencegahan sekunder atau tidak setelah melewati masa akut stroke.

2. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling

Populasi pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik di rumah sakit X. Data sampel diambil dari rekam medik pasien berdasarkan diagnosis dokter yang menyatakan pasien tersebut mengalami stroke iskemik. Pengambilan Sampel diambil dengan menggunakan metode *consecutive sampling*, yaitu data diambil dari semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan selama periode penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien stroke yang didiagnosis stroke iskemik semua umur, dan data yang ada di rekam medik lengkap, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien stroke hemoragik, *Transient Ischemic Attack* atau TIA. Selama periode penelitian ini data yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 165 rekam medik.

3. Sumber dan Pengolahan Data

Data diperoleh dari rekam medik mengenai data karakteristik responden, riwayat penyakit dan riwayat sosial, riwayat pengobatan pencegahan

sekunder (bukan terapi pada saat akut) yang meliputi terapi antiplatelet atau antikoagulan, terapi antihipertensi, terapi antidislipidemia, dan yang mendapatkan ketiga terapi tersebut.

Data pasien dibedakan berdasarkan pasien yang memperoleh dan tidak memperoleh terapi antiplatelet, terapi antihipertensi, dan terapi antidislipidemia, serta pasien yang mendapatkan ketiga terapi tersebut (antiplatelet, antihipertensi, dan

antidislipidemia) dan masing-masing dihitung persentasinya.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Secara teori ada beberapa faktor yang kemungkinan berpengaruh terhadap kejadian stroke baik dalam kategori yang bisa dimodifikasi atau tidak bisa dimodifikasi (Kimble et al., 2013). Gambaran dari karakteristik pasien dalam penelitian ini dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

| Kriteria | Jumlah | Prosentase |
|---------------------------|--------|------------|
| jenis kelamin | | |
| laki-laki | 84 | 51 |
| perempuan | 81 | 49 |
| Umur | | |
| ≥ 60 tahun | 78 | 47 |
| < 60 tahun | 87 | 53 |
| Tingkat Pendidikan | | |
| <SMA | 105 | 64 |
| ≥SMA | 60 | 36 |
| Indek Masa Tubuh | | |
| ≥ 30 | 22 | 13 |
| < 30 | 143 | 87 |
| Riwayat Keluarga | | |
| Ada | 50 | 30 |
| Tidak ada | 115 | 70 |
| Riwayat Hipertensi | | |
| ada | 135 | 82 |
| tidak | 30 | 18 |
| Riwayat dislipidemia | | |
| ada | 42 | 25 |
| tidak | 123 | 75 |
| Riwayat penyakit jantung | | |
| ada | 36 | 22 |
| tidak | 129 | 78 |
| Riwayat Diabetes Mellitus | | |
| ada | 45 | 27 |
| tidak | 120 | 73 |

| Riwayat merokok | | |
|-----------------|-----|----|
| ada | 24 | 15 |
| tidak | 141 | 85 |

Dari karakteristik pada tabel 1 bisa dilihat bahwa proporsi kejadian stroke lebih banyak dialami oleh laki-laki sebanyak 51% daripada wanita 49%, dan 53% penderita berusia kurang dari 60 tahun serta 64% pasien stroke mempunyai tingkat pendidikan di bawah SMA. Penelitian yang dilakukan oleh Gomes dkk. (2014) menyebutkan bahwa dari 543 subyek penelitian, 51% adalah laki-laki dengan rata-rata umurnya adalah 74,7 tahun (range 22-99 tahun) dan juga penelitian yang dilakukan (Misbach, 2001) penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan dan profil usia dibawah 45 tahun sebesar 11,8%, usia 45-64 tahun 54,2%, dan usia diatas 65 tahun sebesar 33,5%.

Obesitas merupakan salah satu factor resiko terjadinya stroke (Dipiro et al., 2011), dari hasil penelitian ini hanya 13% pasien stroke yang mengalami obesitas.

Riwayat keluarga merupakan faktor resiko yang tidak bisa dirubah atau dimodifikasi. Sebuah penelitian yang dilakukan di Cina yang melibatkan 1657 kasus (724 aterotrombosis, 466 infark lakunar, dan 462 stroke hemoragik) dan 1664 kontrol yang diikuti selama sekitar 4,5 tahun memaparkan hasil bahwa adanya riwayat keluarga stroke akan meningkatkan resiko terjadinya stroke 2,37 kali (95% CI, 1,38-4,06; P = 0,01) dan resiko kejadian stroke berulang 2,45 kali (95% CI, 1,56-3,86; P < 0,0001) dibandingkan dengan subyek atau pasien yang tidak mempunyai riwayat keluarga stroke (Zhang et al., 2012). Peningkatan resiko pada pasien dengan riwayat keluarga dihubungkan dengan faktor genetik yaitu pada subyek dengan

riwayat keluarga stroke didapatkan ekspresi gen rs10757278GG dan rs10757274 pada kromosom 9p21.3. Subyek dengan ekspresi gen rs10757278GG mempunyai resiko lebih tinggi untuk terjadinya stroke berulang (RR 1,56 CI 1,15-2,12; P = 0,005) dan kematian akibat kardiovaskuler (RR 2,0; 95% CI. 1,26-3,18; P = 0,003). Riwayat keluarga stroke akan meningkatkan resiko stroke 2,37 kali pada subyek yang membawa 4 copy dari G-allele pada rs10757274 dan rs10757278, dan juga meningkatkan resiko stroke berulang 2,45 kali (Zhang dkk., 2012). Adanya riwayat keluarga stroke berhubungan dengan terjadinya stroke kemungkinan besar disebabkan faktor genetik dan kultur lingkungan atau faktor pola hidup misalnya asupan tinggi garam, asupan tinggi lemak, rendahnya aktifitas tubuh, dan status sosial ekonomi yang rendah.

Riwayat penyakit hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung, diabetes mellitus, penyakit karotis asimtomatis (stenosis karotis), *transient ischemic attack* (TIA) merupakan faktor resiko yang dapat dimodifikasi, artinya dapat diminimalkan untuk mencetuskan timbulnya stroke yaitu dengan mengontrol tekanan darah, kadar lipid darah, dan kadar gula darah dan sebaliknya akan semakin tinggi resiko terjadinya stroke jika tidak terkontrol. Pada penelitian ini sebanyak 82% pasien stroke mempunyai riwayat penyakit hipertensi, 25% mempunyai riwayat dislipidemia, 22% pasien stroke mempunyai riwayat penyakit jantung, dan 27% pasien mempunyai riwayat diabetes mellitus.

Pasien dengan diabetes mellitus mempunyai resiko terjadinya stroke 1,5-

3 kali, berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas dibandingkan dengan pasien yang tidak mempunyai riwayat diabetes mellitus (Zavoreo, 2012). Kondisi hiperglikemi dapat meningkatkan keparahan stroke dan juga memperburuk outcome klinik dari stroke (Hewitt et al., 2012). Diabetes merupakan *independent risk factor* untuk *aterotrombotik brain infarction* pada semua umur. Walaupun ada hubungan yang sangat kuat antara hipertensi dan diabetes mellitus dan walaupun diabetes merupakan predisposisi pada penyakit arteri koroner, peningkatan kejadian stroke iskemik pada pasien diabetes belum jelas. Diabetes mungkin merupakan faktor resiko terjadinya *lacunar infarction*. Pada pasien diabetes mempunyai lebih banyak lesi pada lakunar. Pasien diabetes mempunyai kegagalan aliran darah cerebral dan juga kegagalan autoregulasi, *hyperviscosity*, terjadi disfungsi dari sel *endothelial*, *hypercoagulability*, peningkatan adesi platelet, kegagalan generasi *nitric oxide*, dan terjadinya peningkatan pembentukan radikal bebas. Pada kondisi diabetes mellitus, seperti insulin resisten dan hiperinsulinemia juga menyebabkan perubahan aterosklerotik pada pembuluh darah di ekstrakranial dan intrakranial (Helgason, 1988; Zavoreo, 2012).

Merokok merupakan faktor resiko kagori independen untuk stroke iskemik, dan bukti yang berkembang menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler termasuk stroke. Menghentikan merokok direkomendasikan pada seseorang yang mempunyai riwayat stroke atau TIA (Lambert, 2011).

Profil Pemberian Obat Antiplatelet

Persentase pemberian antiplatelet pada pasien stroke iskemik

dan jenis antiplatelet yang diberikan dapat dilihat di table 2.

Tabel 2. Pemberian Obat Antiplatelet

| Mendapatkan Antiplatelet | Jumlah | Persentase | Total Antiplatelet |
|--------------------------|--------|------------|--------------------|
| Aspilet | 96 | 58 | 69 |
| Clopidogrel | 13 | 8 | |
| Aspilet+Clopidogrel | 5 | 3 | |
| Tidak Mendapatkan | 51 | 31 | |
| Total Pasien | 165 | 100 | |

Sebanyak 69% pasien stroke mendapatkan terapi antiplatelet sebagai pencegahan stroke berulang, dengan 58% jenis antiplateletnya yaitu aspilet, hasil ini lebih rendah jika dibandingkan dengan penggunaan antiplatelet di Australia sebanyak 84,4% pasien stroke iskemik mendapatkan terapi antiplatelet sebagai pencegahan terjadinya stroke berulang (Sluggett et al., 2014), sedangkan di United Kingdom penggunaan antiplatelet sebanyak 75% (Ramsay et al., 2007). Guideline yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Syaraf Indonesia (PERDOSSI) merekomendasi pemberian terapi antiplatelet sampai 9 bulan setelah kejadian (Misbach et al., 2011).

Hasil dari uji statistic pada penelitian (Karuniawati et al., 2014) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian terapi antiplatelet terhadap kejadian stroke berulang dengan nilai $p = 0.000$. Pasien yang tidak mendapatkan terapi antiplatelet kemungkinan akan mengalami stroke yang berulang 6.755 kali dibandingkan pasien yang mendapatkan terapi antiplatelet.

Empat jenis antiplatelet yang sudah disetujui FDA untuk mencegah *vascular events* pada pasien stroke atau TIA adalah aspirin, triklopidin, clopidogrel dan kombinasi aspirin/dipyridamole. Obat-obatan ini

telah terbukti menurunkan resiko stroke berulang, infark miokard atau kematian lebih dari 20% (Lambert, 2011). Menurut *the American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) penggunaan antiplatelet merupakan *cornerstone* untuk pencegahan stroke berulang. (Wein, 2006).

Aspirin (acetylsalicylic Acid, ASA) relatif aman dan mudah digunakan. Aspirin menghambat cyclooxygenase-1 (COX-1) secara irreversibel pada platelet dengan menyebabkan proses asetilasi pada serine-529, dengan demikian akan mengblok tromboxan 2 (TXA2) dan produksi eicosanoid yang lain dari asam arakidonat. Triklolidin dan klopidogrel bekerja dengan menghambat agregasi platelet yang diperantarai dengan reseptor ADP (Wein, 2006).

Penelitian yang dilakukan Fatoni dan Gofir (2014) tentang perbandingan manfaat terapi antiplatelet kombinasi aspirin dan klopidogrel dengan aspirin tunggal pada stroke iskemik di RSUP Dr. Sardjito menyimpulkan bahwa kejadian stroke berulang 6 bulan setelah serangan stroke iskemik pertama, antara pasien yang mendapat terapi antiplatelet kombinasi aspirin-klopidogrel dan antiplatelet aspirin tunggal tidak berbeda bermakna secara statistik. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian The SPS3 Investigators (2012) yang menyatakan aspirin-klopidogrel tidak lebih baik daripada aspirin tunggal pada stroke lakunar. Dosis aspirin yang direkomendasikan sebagai terapi pencegahan sekunder dan untuk meminimalkan efek samping yaitu 75-150 mg/hari. Dosis di atas 150 mg/hari tidak ada keuntungannya, sedangkan dosis dibawah 75 mg tidak cukup efektif (Diener, 2002).

Sampai saat ini, belum ada data yang menyebutkan antiplatelet yang

paling bagus diantara antiplatelet yang lain. Pemilihan antiplatelet disarankan didasarkan secara individu pasien. Kombinasi aspirin dan *extended release* dipiridamol atau klopidogrel tunggal mungkin lebih menguntungkan dibandingkan dengan aspirin tunggal. Klopidogrel merupakan alternatif pada pasien yang alergi aspirin atau pasien dengan efek samping gastrointestinal. Pasien yang tidak mentoleransi efek samping dari dipiridamol akibat muncul sakit kepala, aspirin atau klopidogrel merupakan alternatif pengganti (Feldmann et al., 2011).

Profil Pemberian Obat Antihipertensi

Persentase pemberian obat antihipertensi tanpa melihat jenis obat antihipertensi yang diberikan pada pasien stroke iskemik dapat dilihat di table 3.

Tabel 3. Pemberian Obat Antihipertensi

| Mendapatkan | Jumlah | % |
|-------------------|--------|-----|
| Antihipertensi | 126 | 76 |
| Tidak mendapatkan | 39 | 24 |
| Total | 165 | 100 |

Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa sebanyak 76% pasien mendapatkan antihipertensi sebagai pencegahan stroke berulang, sedangkan penggunaan obat dengan tujuan yang sama di Australia sebanyak 81,1% (Sluggett et al., 2014) dan di United Kingdom sebanyak 75% (Ramsay et al., 2007).

Dari hasil uji bivariat/chi square pada penelitian (Karuniawati et al., 2015), pasien yang tidak menggunakan terapi antihipertensi paska stroke pertama mempunyai resiko mengalami stroke berulang sebesar 7,288 kali dibandingkan pasien yang menggunakan terapi antihipertensi paska stroke pertama dengan nilai $p = 0,000$.

Penelitian *randomized trial* menunjukkan bahwa regimen penurunan tekanan darah dapat menurunkan resiko

stroke diantara individu yang hipertensif maupun non hipertensif dengan riwayat stroke atau TIA. Terapi antihipertensi direkomendasikan untuk mencegah terjadinya stroke berulang dan mencegah kejadian vaskuler yang lain pada seseorang yang pernah mengalami stroke iskemik atau TIA dan pemberian dilakukan setelah masa akut stroke (*class I, level evidence A*). Karena keuntungannya pada pasien dengan atau tanpa riwayat hipertensi, rekomendasi pemberian antihipertensi harus dipertimbangkan untuk semua pasien stroke iskemik atau TIA (Sacco et al., 2006). Pemilihan jenis atau golongan antihipertensi bersifat individual dengan mempertimbangkan efek farmakologi, mekanisme aksi, dan pertimbangan karakteristik pasien (misalnya adanya gagal ginjal, penyakit jantung, dan diabetes mellitus) (Furie et al., 2011; Sacco et al., 2006).

Profil Pemberian Obat Antidislipidemia

Persentase pemberian obat antidislipidemia dan jenis obat antidislipidemia yang diberikan pada pasien stroke iskemik dapat dilihat di table 4. **Tabel 4. Pemberian Obat Antidislipidemia**

| Mendapat | Juml | Total |
|------------|------|---------------|
| kan | ah | Antidislipide |
| | % | mia |
| simvastati | 61 | 37 |
| n | | |
| Gemfibro | 8 | 5 |
| zil | | |
| Lain-lain | 3 | 2 |
| Tidak | | |
| mendapta | 93 | 56 |
| kan | | |
| | | 10 |
| Total | 165 | 0 |

Sebanyak 44% pasien mendapatkan terapi antidislipidemia, sedangkan di Australia, sebanyak 64,8% pasien paska stroke mendapatkan terapi

antidislipidemia (Sluggett et al., 2014) dan di United Kingdom sebanyak 80% (Ramsay et al., 2007).

Hasil uji statistik dalam penelitian (Karuniawati et al., 2014) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian terapi antidislipidemia dengan kejadian stroke berulang dengan $p = 0,011$. Pasien yang tidak menggunakan terapi antidislipidemia mempunyai resiko stroke berulang sebesar 2,925 kali dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi antidislipidemia dan patuh menggunakannya atau patuh minum terapi antidislipidemia. Angka kejadian stroke berulang pada pasien yang tidak menggunakan terapi antidislipidemia adalah 54%, sedangkan angka kejadian stroke berulang yang menggunakan terapi antidislipidemia dan patuh menggunakannya, angka kejadian stroke berulang menurun menjadi 29%.

Profil Pemberian Ketiga Pencegahan Sekunder (Obat Antiplatelet, Antihipertensi, dan Antidislipidemia)

Persentase pemberian ketiga pencegahan sekunder yang diberikan pada pasien stroke iskemik dapat dilihat di table 5. **Tabel 5. Pemberian Ketiga Pencegahan Sekunder (Obat Antiplatelet, Antihipertensi, dan Antidislipidemia)**

| Mendapatkan | | |
|-------------------|-----|-----|
| ketiganya | 54 | 33 |
| Tidak mendapatkan | 111 | 67 |
| Total | 165 | 100 |

Dari 165 pasien, hanya 33% yang mendapat ketiga obat yaitu antiplatelet, antihipertensi, dan antidislipidemia sedangkan di Australia 52% pasien yang mendapatkan ketiga terapi yang direkomendasikan (Sluggett et al., 2014). Menurut (Karuniawati et al., 2014) pasien yang tidak mendapatkan ketiga obat tersebut angka kejadian stroke berulang sebesar 54%

sedangkan angka kejadian pasien yang mendapatkan ketiga obat tersebut sebanyak 25%.

5. KESIMPULAN

Dari 165 pasien yang diteliti, pasien yang mendapatkan terapi pencegahan sekunder berupa antiplatelet sebanyak 69%, pasien yang mendapatkan terapi antihipertensi 76%, sedangkan 44% mendapatkan terapi antidiislipidemia, dan 33% mendapatkan terapi ketiga pencegahan sekunder.

6. SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan juga melihat tren penggunaan terapi pencegahan sekunder serta pengaruh pencegahan sekunder terhadap kejadian stroke berulang dengan metode secara prospektif, serta perlu dilakukan penelitian tentang efektifitas profil masing-masing terapi dalam mencegah stroke berulang.

7. DAFTAR PUSTAKA

Adie, K., 2012. Clinical Guideline for Secondary Prevention Management in Stroke.

Diener, H.-C., 2002. Aspirin Therapy Should Be First-Line Treatment in Secondary Prevention of Stroke—Against. *Stroke* 33, 2138–2139. doi:10.1161/01.STR.0000023102.03179.30

Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, M., 2011. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 8th ed. McGraw-Hill Companies, New York.

Fatoni, R., Gofir, A., 2014. Perbandingan Manfaat Terapi Antiplatelet Kombinasi Aspirin dan Klopidoqrel dengan Aspirin Tunggal pada Stroke Iskemik di RSUP Dr.

Sardjito Yogyakarta. Univ. Gadjah Mada Yogyakarta.

Feldmann, E., Thijs, V., Csiba, L., 2011. Antiplatelets in secondary stroke prevention. *Natan Bornstein Departement Neurol. Tel-Aviv*. doi:10.3389/fneur.2011.00036

Furie, K.L., Kasner, S.E., Adams, R.J., Albers, G.W., Bush, R.L., Fagan, S.C., Halperin, J.L., Johnston, S.C., Katzan, I., Kernan, W.N., Mitchell, P.H., Ovbiagele, B., Palesch, Y.Y., Sacco, R.L., Schwamm, L.H., Wassertheil-Smoller, S., Turan, T.N., Wentworth, D., 2011. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42, 227–276. doi:10.1161/STR.0b013e3181f7d043

Gomes, F., Emery, P.W., Weekes, C.E., 2014. Abstract T P142: Mortality and Stroke Recurrence in Obese Stroke Patients: The Obesity Paradox in a London-Based Population. *Stroke* 45, ATP142–ATP142.

Helgason, C., 1988. Blood glucose and stroke. *Am. Heart Assoc. Stroke Assoc.*

Hewitt, J., Castilla Guerra, L., Fernandez-Moreno, M., Carmen, A.D., Sierra, C., 2012. Diabetes and Stroke Prevention: A Review. *Stroke Res. Treat.* 2012, e673187. doi:10.1155/2012/673187

Jacob G., 2001. *Stroke, Clinical Trials Research Unit. Aucland New Zeland.*

Jannah, R., 2014. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Resiko Terjadinya Stroke Iskemik Berulang di Unit Neuroscience Center Mayapada Hospital.

Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A., 2015. SECONDARY PREVENTION TO REDUCE THE OCCURRENCE OF RECURRENT STROKE ON ISCHEMIC STROKE. *J. Manag. Pharm. Pract.* 5, 14–21.

Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A., 2014. Pengaruh Pencegahan Sekunder Terhadap Kejadian Stroke Berulang pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD. DR. Moewardi Surakarta. Tesis Univ. Gadjah Mada Jogjakarta.

Kimble, K., Alldredge, B., Corelli, R.L., Ernst, M.E., Guglielmo, B.J., Jacobson, P.A., Kradjan, W.A., Williams, B.R., 2013. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*, tenth. ed. Wolters Kluwers Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.

Lambert, M., 2011. AHA/ASA Guideline on Prevention of Recurrent Stroke, Practice Guideline. *Am. Heart Assoc. Stroke Assoc.* 83 (8).

Misbach, J., 2001. pandangan umum mengenai stroke dalam: rasyid A Soertidewi L editor. *Units stroke: manajemen stroke secara komprehensif*. Balai Penerbit Jkt.

Misbach, J., Lamsudin, R., Allah, A., Basyiruddin, Suroto, Alfa, A.Y., 2011. *Guideline Stroke Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)*.

Prabhakaran, S., Chong, J.Y., 2014. Risk factor management for stroke prevention. *Contin. Minneap. Minn* 20, 296–308. doi:10.1212/01.CON.0000446102.82420.64

Ramsay, S., Whincup, P., Wannamethee, S., 2007. Missed opportunities for secondary prevention of cerebrovascular disease in elderly British men from 1999 to

2005: a population-based study. *J Public Health Oxf* 251–257.

Sacco, R.L., Adams, R., Albers, G., Alberts, M.J., Benavente, O., Furie, K., Goldstein, L.B., Gorelick, P., Halperin, J., Harbaugh, R., Johnston, S.C., Katzan, I., Kelly-Hayes, M., Kenton, E.J., Marks, M., Schwamm, L.H., Tomsick, T., 2006. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 113, e409–e449.

Sluggett, J.K., Caughey, G.E., Ward, M.B., Gilbert, A.L., 2014. Use of secondary stroke prevention medicines in Australia: national trends, 2003-2009. *Med. J. Aust.* 201, 54–57.

The SPS3 Investigators, 2012. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N. Engl. J. Med.* 367, 817–825. doi:10.1056/NEJMoa1204133

Wein, T., 2006. Antiplatelet Therapy: Preventing Recurrent Stroke.

Zavoreo, I., 2012. TripleH(hypertension,hyperlipidemia, hyperglycemia)andstroke 114, No. 3, 269-275.

Zhang, W., Chen, Y., Liu, P., Chen, J., Song, L., Tang, Y., Wang, Y., Liu, J., Hu, F.B., Hui, R., 2012. Variants on chromosome 9p21.3 correlated with ANRIL expression contribute to stroke risk and recurrence in a large prospective stroke

- population. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 14–21. doi:10.1161/STROKEAHA.111.625442
- Adie, K., 2012. Clinical Guideline for Secondary Prevention Management in Stroke.
- Diener, H.-C., 2002. Aspirin Therapy Should Be First-Line Treatment in Secondary Prevention of Stroke—Against. *Stroke* 33, 2138–2139. doi:10.1161/01.STR.0000023102.03179.30
- Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, M., 2011. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 8th ed. McGraw-Hill Companies, New York.
- Fatoni, R., Gofir, A., 2014. Perbandingan Manfaat Terapi Antiplatelet Kombinasi Aspirin dan Klopidoqrel dengan Aspirin Tunggal pada Stroke Iskemik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Univ. Gadjah Mada Yogyakarta.
- Feldmann, E., Thijs, V., Csiba, L., 2011. Antiplatelets in secondary stroke prevention. Natan Bornstein Departement Neurol. Tel-Aviv. doi:10.3389/fneur.2011.00036
- Furie, K.L., Kasner, S.E., Adams, R.J., Albers, G.W., Bush, R.L., Fagan, S.C., Halperin, J.L., Johnston, S.C., Katzan, I., Kernan, W.N., Mitchell, P.H., Ovbiagele, B., Palesch, Y.Y., Sacco, R.L., Schwamm, L.H., Wassertheil-Smoller, S., Turan, T.N., Wentworth, D., 2011. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42, 227–276. doi:10.1161/STR.0b013e3181f7d043
- Gomes, F., Emery, P.W., Weekes, C.E., 2014. Abstract T P142: Mortality and Stroke Recurrence in Obese Stroke Patients: The Obesity Paradox in a London-Based Population. *Stroke* 45, ATP142–ATP142.
- Helgason, C., 1988. Blood glucose and stroke. *Am. Heart Assoc. Stroke Assoc.*
- Hewitt, J., Castilla Guerra, L., Fernandez-Moreno, M., Carmen, A.D., Sierra, C., 2012. Diabetes and Stroke Prevention: A Review. *Stroke Res. Treat.* 2012, e673187. doi:10.1155/2012/673187
- Jacob G., 2001. Stroke, Clinical Trials Research Unit. Aucland New Zeland.
- Jannah, R., 2014. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Resiko Terjadinya Stroke Iskemik Berulang di Unit Neuroscience Center Mayapada Hospital.
- Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A., 2015. SECONDARY PREVENTION TO REDUCE THE OCCURRENCE OF RECURRENT STROKE ON ISCHEMIC STROKE. *J. Manag. Pharm. Pract.* 5, 14–21.
- Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A., 2014. Pengaruh Pencegahan Sekunder Terhadap Kejadian Stroke Berulang pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD. DR. Moewardi Surakarta. Tesis Univ. Gadjah Mada Jogjakarta.
- Kimble, K., Alldredge, B., Corelli, R.L., Ernst, M.E., Guglielmo, B.J., Jacobson, P.A., Kradjan, W.A., Williams, B.R., 2013. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*, tenth. ed. Wolters Kluwers Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Lambert, M., 2011. AHA/ASA Guideline on Prevention of Recurrent Stroke, Practice

Guideline. Am. Heart Assoc. Stroke Assoc. 83 (8).

Misbach, J., 2001. pandangan umum mengenai stroke dalam: rasyid A Soertidewi L editor. Units stroke: managemen stroke secara komprehensif. Balai Penerbit Jkt.

Misbach, J., Lamsudin, R., Allah, A., Basyiruddin, Suroto, Alfa, A.Y., 2011. Guideline Stroke Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).

Prabhakaran, S., Chong, J.Y., 2014. Risk factor management for stroke prevention. *Contin. Minneap. Minn* 20, 296–308. doi:10.1212/01.CON.0000446102.82420.64

Ramsay, S., Whincup, P., Wannamethee, S., 2007. Missed opportunities for secondary prevention of cerebrovascular disease in elderly British men from 1999 to 2005: a population-based study. *J Public Health Oxf* 251–257.

Sacco, R.L., Adams, R., Albers, G., Alberts, M.J., Benavente, O., Furie, K., Goldstein, L.B., Gorelick, P., Halperin, J., Harbaugh, R., Johnston, S.C., Katzan, I., Kelly-Hayes, M., Kenton, E.J., Marks, M., Schwamm, L.H., Tomsick, T., 2006. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American

Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 113, e409–e449.

Sluggett, J.K., Caughey, G.E., Ward, M.B., Gilbert, A.L., 2014. Use of secondary stroke prevention medicines in Australia: national trends, 2003-2009. *Med. J. Aust.* 201, 54–57.

The SPS3 Investigators, 2012. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N. Engl. J. Med.* 367, 817–825. doi:10.1056/NEJMoa1204133

Wein, T., 2006. Antiplatelet Therapy: Preventing Recurrent Stroke.

Zavoreo, I., 2012. TripleH(hypertension,hyperlipidemia, hyperglycemia)andstroke 114, No. 3, 269-275.

Zhang, W., Chen, Y., Liu, P., Chen, J., Song, L., Tang, Y., Wang, Y., Liu, J., Hu, F.B., Hui, R., 2012. Variants on chromosome 9p21.3 correlated with ANRIL expression contribute to stroke risk and recurrence in a large prospective stroke population. *Stroke J. Cereb. Circ.* 43, 14–21. doi:10.1161/STROKEAHA.111.625442