

**PENGARUH RIWAYAT TERAPI CANDESARTAN PRASTROKE  
TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Dimaksudkan Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana  
Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

**LISE INSANI GULO**

**41130097**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2017

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH RIWAYAT TERAPI CANDESARTAN PRASTROKE  
TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**LISE INSANI GULO**

**41130097**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan DITERIMA  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 21 Juni 2017

Nama Dosen

Tanda Tangan

4. Dr.dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes, Sp.S  
(Dosen Pembimbing I/Ketua Tim/Penguji)
5. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S  
(Dosen Pembimbing II)
6. dr. Kriswanto Widy, Sp.S  
(Dosen Penguji)




Yogyakarta, 08 Juli 2017

Disahkan Oleh:

Dekan,

Wakil Dekan I Bidang Akademik,



  
Prof. Dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA



dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

### PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**PENGARUH RIWAYAT TERAPI CANDESARTAN PRASTROKE  
TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya tulis pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 26 Mei 2017



**(Lise Insani Gulo)**

41130097

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : **LISE INSANI GULO**

NIM : **41130097**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Fee Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PENGARUH RIWAYAT TERAPI CANDESARTAN PRASTROKE  
TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI  
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 21 Juni 2017

Yang menyatakan,



**Lise Insani Gulo**

## KATA PENGANTAR

Melalui kasih dan penyertaan Tuhan, penelitian ini dengan judul “Pengaruh Riwayat Terapi Candesartan Prastroke Terhadap Luaran Fungsional Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta” dapat penulis selesaikan dengan baik.

Penulis menyadari dalam penyusunan hasil penelitian ini masih banyak kendala yang dihadapi dan berkat dukungan dari berbagai pihak maka penulis dapat menghadapi kendala tersebut serta menyelesaikan skripsi ini dengan baik, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menjadi panutan dan teladan utama penulis dalam melakukan semua proses penelitian.
2. Ir. Henry Feriadi, M.Sc, PhD selaku Rektor Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.
3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin hingga penelitian ini terlaksana.
4. Dr.dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M.Kes, Sp.S selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan izin penelitian, mengarahkan dengan penuh kesabaran, meluangkan waktu dan memberikan motivasi yang membangun dalam penulisan penelitian ini.
5. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan memberikan bimbingan dengan kesungguhan, serta kesabaran.
6. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan membangun demi terselesaikannya penelitian ini.
7. dr. Maria Silvia Merry, M.Sc selaku dosen pembimbing akademik penulis yang sudah memberikan saran-saran membangun dan memberikan solusi terhadap kendala yang penulis alami.

8. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tempat pengambilan data khususnya kepada Direktur dan Wakil Direktur beserta jajarannya yang telah memberikan izin dan membantu penulis dalam pengumpulan data untuk penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Bapak Yuson yang telah memberikan waktu untuk mengurus segala keperluan administrasi kami di RS. Bethesda dan dengan tulus memberikan solusi bagi kendala kami.
10. Suster Mulat yang dengan sabar dan tulus mendukung kami dalam melakukan penelitian ini.
11. Para petugas Rekam Medis dan Informasi Kesehatan serta para perawat *Stroke Center* Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang sudah membantu penulis dalam pengambilan data.
12. Ibu Dewi dari Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit RS. Sardjito yang telah sabar membantu saya dan sabar menjelaskan hal-hal yang membingungkan saya.
13. dr. Arum Krismi, M.Sc, Sp.KK dan DR. dr. F.X. Wikan Indrarto, Sp.A selaku dosen penilai kelaikan etik dalam penelitian ini yang telah memberikan izin pelaksanaan penelitian ini.
14. DR. Martinus A. Gulo, M.Div dan Mariani Harefa, S.Th selaku orangtua dari penulis untuk doa yang tiada henti dan kasih tulus terhadap penulis, serta kepercayaan dan segenap usaha terbaik yang telah dilakukan dalam menopang proses penelitian ini.
15. Ricky Wijaya, S.Sn yang telah dengan sungguh berdoa demi berjalannya penelitian ini, membantu penyempurnaan ejaan tulisan, juga untuk kasih, teladan, dan waktu yang diluangkan untuk mendengar dan mengerti semua keluhan penulis serta nasihat yang diberikan.
16. Pinta Freshka Gulo, S.T., Christine Setiani Gulo, M.Sc., Lius Anugerah Gulo selaku saudara kandung penulis yang terus berdoa dan dengan sabar menerima setiap keluhan penulis serta menghibur penulis dan memberikan pandangan terbuka bagi penulis.

17. Rosa De Lima Renita Sanyasi, S.Ked yang telah dengan rendah hati mengarahkan dan memberikan masukan pada awal penyusunan proposal penelitian.
18. Teman- teman The Unexpected Company (Satrianti Totting, Angelica Olivia, Yemima Hardjito, Monica Stefani L., Enrieka Yosefina P., Niko Satrio N.) yang telah banyak membantu penulis dalam menyusun penelitian ini baik dalam hal akademis maupun dukungan moril yang telah diberikan.
19. Teman-teman penelitian Stroke (Satrianti Totting, Nickolas Enriyo J., Yemima Hardjito, Niko Satrio N., Andra Kurniawan, Adhi Setradian A.) atas dukungan dan motivasi yang telah diberikan.
20. Seluruh pengajar akademik dan pegawai di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
21. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu untuk doa, motivasi, dan dukungan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian ini hingga selesai.

Penulis menyadari terdapat banyak kekurangan dalam penelitian ini. Kritik dan saran terkait penulisan akan penulis terima demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak.

Yogyakarta, 26 Mei 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan .....	ii
Pernyataan Keaslian Skripsi.....	ii
Lembar Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	iv
Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	x
Daftar Gambar .....	xi
Abstrak.....	xii
Abstract.....	xiii
BAB I Pendahuluan .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	6
1.4 Tujuan Penelitian .....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
1.5.1 Pasien .....	7
1.5.2 Institusi.....	7
1.6 Keaslian Penelitian.....	7
BAB II Tinjauan Pustaka.....	11
2.1    Tinjauan Pustaka.....	11
2.1.1    Stroke .....	11
2.1.2    Hipertensi.....	20
2.1.3    Candesartan.....	28
2.1.4    Luaran Fungsional.....	31
2.2    Landasan Teori.....	33
2.3    Kerangka Teori .....	34
2.4    Kerangka Konsep.....	35
2.5    Hipotesis .....	35
BAB III Metode Penelitian .....	36



3.1	Desain Penelitian .....	36
3.2	Tempat Dan Waktu Penelitian .....	37
3.3	Populasi Dan Sampel .....	37
3.4	Instrumen Dan Bahan Penelitian.....	39
3.5	Variabel Dan Definisi Operasional .....	39
3.6	Pelaksanaan Penelitian.....	42
3.7	Etika Penelitian .....	42
3.8	Analisis Data .....	43
3.9	Jadwal Penelitian .....	44
BAB IV Hasil dan Pembahasan .....		45
4.1	Hasil Penelitian .....	45
4.1.1	Karakteristik Pasien .....	45
4.1.2	Analisis Hasil .....	49
4.2	Pembahasan.....	52
BAB V Kesimpulan dan Saran .....		60
Daftar Pustaka.....		61
Lampiran .....		66
Instrumen Penelitian .....		66

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian Penelitian.....	7
Tabel 2 Klasifikasi Hipertensi.....	22
Tabel 3 Definisi Operasional .....	40
Tabel 4 Analisis Data .....	43
Tabel 5 Jadwal Penelitian.....	44
Tabel 6 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....	46
Tabel 7 Faktor Prediktor Perbaikan Luaran Fungsional .....	49
Tabel 8 Sub Analisis Candesartan vs ARB Non- Candesartan.....	50
Tabel 9 Analisis Multivariat.....	51

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Kerangka Teori.....	34
Gambar 2 Kerangka Konsep .....	35
Gambar 3 Skema Dasar Penelitian Kohort Retrospektif.....	36
Gambar 4 Pelaksanaan Penelitian .....	42

©UKDWN

# PENGARUH RIWAYAT TERAPI CANDESARTAN PRASTROKE TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Lise Insani Gulo, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita

*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Stroke merupakan masalah neurologis yang menyebabkan kecacatan serta kematian yang tinggi, dimana faktor utama penyebabnya adalah hipertensi. *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) adalah salah satu obat pilihan utama untuk prevensi stroke pada pasien hipertensi. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk melihat apakah riwayat terapi candesartan prastroke dapat memperbaiki luaran fungsional pasien paska stroke iskemik.

**Metode:** Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode *kohort retrospektif*. Data diambil dari *Stroke Registry* dan rekam medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2014-2016, kemudian dianalisis secara univariat, dilanjutkan analisis bivariat menggunakan uji *chi-square test* dan uji-t independen, serta regresi logistik untuk analisis multivariat.

**Hasil:** Total jumlah sampel yang diambil pada penelitian adalah sebanyak 191 sampel dengan proporsi rentang usia terbanyak 61-70 tahun (30.9%) dan berjenis kelamin laki-laki (56.5%). Pasien dengan luaran fungsional baik (<2) adalah 79.6% dan luaran fungsional buruk ( $\geq 2$ ) sebanyak 20.4%. Analisis bivariat menunjukkan bahwa candesartan tidak mempengaruhi perbaikan luaran fungsional pasien (OR:1.806, 95%CI:0.591-5.519, p:0.294) dan tidak lebih baik daripada obat ARB yang lain (p=0.505, OR=1.472, 95% CI= 0.470-4.611). Hasil multivariat menyatakan jenis kelamin (OR:0.366, 95%CI:0.156-0.858, p:0.021), penurunan kesadaran (OR:0.107, 95%CI:0.021-0.549, p:0.007), kelemahan anggota gerak (OR:0.236, 95%CI:0.067-0.834, p:0.025), komorbid dislipidemia (OR:2.750, 95%CI:1.177-6.427, p:0.019) dan afasia (OR:0.342, 95%CI:0.107-1.100, p:0.072) mempengaruhi luaran fungsional pasien.

**Kesimpulan:** Riwayat terapi candesartan prastroke tidak memperbaiki luaran fungsional pasien setelah stroke.

**Kata Kunci:** Stroke iskemik, *Angiotensin Receptor Blocker*, candesartan, luaran fungsional, proteksi neuron.

# THE EFFECT OF CANDESARTAN PRESTROKE USE ON FUNCTIONAL OUTCOME OF POST ISCHEMIC STROKE PATIENT IN BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Lise Insani Gulo, Rizaldy Taslim Pinzon, Esdras Ardi Pramudita

*The Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University Yogyakarta*

## ABSTRACT

**Background:** Stroke is a leading cause of death and disability, where the main risk factor is hypertension. Angiotensin Receptor Blocker (ARB) is the most common drug for stroke prevention in high-risk hypertensive patients. The purpose of this study was to see whether the candesartan prestroke use can improve the functional outcomes of post ischemic stroke patients.

**Methods:** The data was obtained from 191 retrospective observational studies. Data were collected from Stroke Registry and medical record at Bethesda Hospital Yogyakarta in 2014-2016, then analyzed univariat, followed by bivariate analysis using chi-square test and independent t-test, and logistic regression for multivariate analysis.

**Findings:** One hundred and ninety one samples were systematically reviewed to evaluate the effect of candesartan prestroke use on functional outcome of post ischemic stroke patient in Bethesda hospital Yogyakarta with the highest proportion of ages is in 61-70 years (30.9%) and were mostly male patients (56.5%). Patients with good functional outcomes (<2) were 79.6% and poor functional outcomes ( $\geq 2$ ) were 20.4%. The results of bivariate analysis showed that candesartan did not affect the improvement of clinical outcome (OR: 1.806, 95% CI: 0.591-5.519, p: 0.294), and also not better than other *angiotensin receptor blocker* (p=0.505, OR=1.472, 95% CI= 0.470-4.611). The multivariate analysis shows that sex (OR: 0.366, 95% CI: 0.156-0.858, p: 0.021), loss of consciousness (OR: 0.107, 95% CI: 0.021-0.549, p: 0.007), limb weakness (OR: 0.236, 95% CI: 0.067-0.834, p: 0.025), dyslipidemia comorbidity (OR: 2.750, 95% CI: 1.177-6.427, p: 0.019) and aphasia (OR: 0.342, 95% CI: 0.107-1.100, p: 0.072) affects the functional outcome.

**Conclusion:** The candesartan prestroke use did not improve the functional outcome of post ischemic stroke patient.

**Keywords:** Ischemic stroke, angiotensin receptor blocker, candesartan, functional outcome, neuron protection.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Cardiovascular disease* adalah penyebab utama terjadinya kematian dan juga kecacatan di dunia, walaupun banyak kejadian tersebut yang dapat dicegah seperti merokok, inaktivitas fisik, diet yang tidak sehat dan penggunaan alkohol yang tak terkendali. Kejadian CVD terus meningkat karena pencegahan yang tidak adekuat, dimana dapat dilihat bahwa pada tahun 2008 terdapat 7,3 juta orang mengalami kematian akibat serangan jantung dan 6,2 juta meninggal akibat stroke. Stroke merupakan salah satu masalah neurologis yang banyak terjadi dan memiliki angka kematian yang tinggi.

Tahun 2012 stroke masuk kedalam urutan kedua penyebab kematian setelah penyakit jantung iskemik dengan angka kematian pertahunnya yaitu 6,7 juta orang. Stroke adalah penyebab utama kematian di Indonesia pada pasien usia di atas lima tahun, yaitu 15,4% dari seluruh penyebab kematian, dimana usia rata-rata pasien stroke adalah 58,8 tahun dan prevalensi terjadinya lebih banyak pada masyarakat perkotaan yakni 0,022% dan pada masyarakat pedesaan sebesar 0,0017%. Stroke dapat disebabkan oleh adanya perdarahan dan dapat pula disebabkan oleh oklusi pembuluh darah otak yang kemudian menyebabkan terhentinya pasokan oksigen dan glukosa ke otak. Penelitian Kusuima (2009)

menunjukkan stroke perdarahan subaraknoid ditemukan pada 1,4% pasien, perdarahan intraserebral ditemukan pada 18,5% pasien dan stroke iskemik ditemukan pada 42,9% pasien. Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8,3 per1000 pada tahun 2007 menjadi 12,1 per1000 pada tahun 2013. Peningkatan prevalensi penyakit ini berjalan seiring peningkatan umur responden dan terjadi sama banyak pada laki-laki dan perempuan (Risikesdas, 2013; *Stroke Association*, 2015; WHO, 2011).

Hasil penelitian sporadis di 15 Kabupaten/Kota di Indonesia, yang dilakukan oleh Felly PS *et al* pada tahun 2011 sampai tahun 2012 dari Badan Litbangkes Kemkes, menunjukkan bahwa 17,7% kematian disebabkan oleh stroke dan 10,0% kematian disebabkan oleh *ischemic heart disease*. Faktor resiko utama dari kedua penyakit tersebut adalah hipertensi yang sampai saat ini masih merupakan tantangan besar di Indonesia. Hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer kesehatan, hal ini merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi, yaitu sebesar 25,8%. Hipertensi sering tidak menunjukkan gejala sehingga baru disadari bila telah terjadi gangguan organ seperti gangguan fungsi jantung atau stroke. Tidak jarang hipertensi ditemukan secara tidak sengaja pada waktu pemeriksaan kesehatan rutin atau datang dengan keluhan lain (Depkes, 2012).

Prevalensi hipertensi mengalami penurunan dilihat dari perbandingannya pada tahun 2007 di seluruh Indonesia dengan tahun 2013 yaitu sebesar 5,9% (dari 31,7% menjadi 25,8%), terjadi tertinggi di Kalimantan Selatan (39,6%) dan terendah di Papua Barat (20,1%) pada tahun 2007. Penurunan ini bisa terjadi

akibat berbagai macam faktor, seperti alat pengukur tensi yang berbeda dan masyarakat yang sudah mulai sadar akan bahayanya penyakit hipertensi, sedangkan secara khusus pada provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta terjadi peningkatan hipertensi dari 8,3% tahun 2007 menjadi 12,8% pada tahun 2013, dimana prevalensi pada perempuan dan pada penduduk di perkotaan cenderung lebih tinggi bila dibandingkan dengan pria dan penduduk pedesaan (Riskesdas, 2013).

Hasil penelitian deskriptif dengan teknik simple random sampling yang dilakukan oleh Rimporok *et al* pada bulan November 2012 bertempat di RSUP Prof.DR.R.D Kandou Manado dengan populasi pasien hipertensi rawat jalan di bagian poliklinik ginjal dan poliklinik interna berjumlah 73 orang memberikan informasi bahwa lebih dari setengah keseluruhan responden (79,5%) telah mengetahui bahwa hipertensi merupakan tekanan darah yang tinggi, namun hanya sebanyak 35 responden (47,9%) yang sudah mengetahui bahwa tekanan darah tinggi berhubungan dengan stroke sedangkan lebih dari setengah keseluruhan responden (52,1%) tidak mengetahui bahwa tekanan darah tinggi berhubungan dengan stroke, dimana hipertensi merupakan faktor resiko stroke yang paling konsisten dariberbagai penelitian terdahulu yang meningkatkan resiko terjadinya stroke dari 2 sampai 4 kali lipat (Rimporok *et al*, 2012).

Pengobatan pada hipertensi ditujukan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular, dikenal menjadi lima kelompok obat lini pertama yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi, yaitu: i. *Diuretic*, ii. *B-blocker*, iii. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor*, iv. *Angiotensin receptor*



*blocker*, v. Antagonis kalsium. Sedangkan kelompok obat lini kedua yaitu: i. Penghambat saraf adrenergik, ii. Agonis  $\alpha$ -2 sentral, dan iii. Vasodilator. Percobaan *multicenter, randomized trials*, dan uji hasil klinis baru-baru ini menunjukkan bahwa *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* muncul sebagai *superior drugs* untuk prevensi stroke pada pasien hipertensi beresiko tinggi dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Pemberian *angiotensin receptor blocker* sangat direkomendasikan bagi pasien yang bukan seorang *African Caribbean* dan bagi pasien dengan usia di bawah 55 tahun, akan tetapi pasien yang tidak masuk dalam kategori tersebut masih memiliki kemungkinan untuk mendapatkan terapi *angiotensin receptor blocker* dalam pilihan pertama terapinya. Terapi *angiotensin receptor blocker* juga akan diberikan kepada pasien yang tidak membaik melalui pemberian antihipertensi lain.

Studi *The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE)*, losartan menurunkan kejadian stroke 25% lebih rendah bila dibandingkan dengan atenolol untuk reduksi tekanan darah yang sama. Pada sebuah sub-studi percobaan LIFE, kejadian stroke kelompok perlakuan losartan pada pasien dengan *isolated systolic hypertension* adalah 40% lebih rendah daripada kelompok perlakuan atenolol, sedangkan studi *the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)* pada pasien hipertensi dengan resiko tinggi, insidensi stroke terjadi lebih tinggi pada pasien dengan perlakuan valsartan dibandingkan dengan kelompok pasien perlakuan amlodipin di tahap awal penelitian dan perbedaan ini dikaitkan dengan kontrol tekanan darah yang buruk oleh valsartan. Seiring dengan berjalannya studi dan perbedaan tekanan darah yang dipersempit, kejadian stroke

mengalami penurunan sehingga pada akhir penelitian kejadian stroke pada kelompok valsartan 25% lebih rendah daripada kelompok amlodipin, meskipun tekanan darah sistolik 1,7 mmHg lebih tinggi pada kelompok ini (Chrysant&Chrysant, 2006; Blood Pressure Association, 2008).

Pilihan obat golongan *angiotensin receptor blocker* memiliki efektivitas yang berbeda, hal ini diakibatkan oleh kandungan molekular yang terkandung pada tiap pilihan obatnya yang berbeda. Masing-masing obat dalam golongan *angiotensin receptor blocker* dapat mengikat domain reseptor yang berbeda dan memiliki mekanisme antagonis reseptor AT1 yang berbeda pula, serta sifat lipofilik mereka yang berbeda akan memberi pengaruh besar terhadap kemampuan penetrasi jaringan, disosiasi kinetik, waktu paruh biologis dan bioavailabilitas mereka.

Omelsartan dapat terikat kuat pada reseptor AT1 dan menyebabkan *inverse agonist* yang menyebabkan penurunan aktivitas reseptor AT1, sedangkan losartan mencegah penginduksian angiotensin II namun tidak mencegah *mechanical stretch* terinduksi. Induksi *mechanical stretch* dapat menyebabkan stres mekanik yang secara langsung dapat mengaktivasi reseptor AT1, hal ini akan memicu terjadinya hipertrofi jantung, akan tetapi candesartan yang memiliki grup *carboxyl* mampu menurunkan proses hipertrofi jantung. Kiya *et al* (2011) dalam penelitian eksperimentalnya turut mendukung hipotesis bahwa grup *carboxyl* yang dimiliki oleh beberapa obat pada golongan *angiotensin receptor blocker*, secara khusus yang dimiliki oleh omelsartan dan candesartan memiliki peran penting dalam menentukan kekuatan ikatan dan efek *inverse agonist* obat dari golongan

antihipertensi ini terhadap reseptor AT1, akan tetapi ia menegaskan bahwa masih terdapat kontroversi mengenai apakah semua obat pada golongan ini memiliki efek molekular yang baik juga. Villapol (2014) juga menyatakan bahwa kesulitan logistik menyebabkan perbandingan masing- masing obat *angiotensin receptor blocker* dalam kondisi percobaan atau kondisi klinis yang sama, serta penentuan senyawa yang paling efektif dari golongan ini terhadap pengobatan gangguan kardiovaskular dan metabolik tertentu sulit dipahami. Kurangnya studi banding klinis dan eksperimental membuat pemilihan obat *angiotensin receptor blocker* yang paling efektif dalam pengobatan gangguan otak menjadi lebih sulit (Miura *et al*, 2006; Kiya *et al*, 2011; Villapol & Saavedra, 2014).

## **1.2 Rumusan Masalah**

- 1.2.1 Stroke menyebabkan tingginya angka mortalitas dan morbiditas di dunia dan terus meningkat karena sulitnya upaya prevensi.
- 1.2.1 Jenis obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* yang paling efektif belum diteliti.

## **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Apakah riwayat terapi candesartan prastroke memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik di rumah sakit Bethesda Yogyakarta?

## **1.4 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini ditujukan untuk mengukur adanya pengaruh dari riwayat terapi candesartan prastroke terhadap perbaikan luaran fungsional pasien stroke iskemik ketika keluar dari rumah sakit.

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Pasien

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran prognosis pasien stroke iskemik dengan riwayat terapi candesartan sehingga pasien mendapat penanganan yang lebih baik.

### 1.5.2 Institusi

Penelitian ini diharapkan akan memperkaya sumber pengetahuan dan menjadi acuan pembuatan penelitian mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana selanjutnya.

## 1.6 Keaslian Penelitian

Tabel 1 Keaslian Penelitian

Nama dan Tahun Penelitian	Judul	Sampel	Metode Penelitian	Hasil
Else Charlotte Sandset <i>et al</i> (2011)	<i>The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke</i> (SCAST)	Total 2029 pasien (1017 candesartan dan 1012 placebo) dari 146 pusat di sembilan negara Eropa utara.	<i>Kohort prospektif</i> dengan menggunakan <i>double-blind</i> randomisasi (placebo-kontrol). Pasien berusia lebih dari 18 tahun dengan stroke akut dan tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih termasuk dalam 30 jam setelah onset gejala. Analisis hasil fungsional menggunakan <i>Scandinavian Stroke Scale score</i> pada 7 hari pertama dan <i>Barthel index</i> pada 6 bulan <i>follow up</i> .	Analisis hasil fungsional mengacu pada resiko buruknya keluaran pada kelompok pemberian candesartan. Tekanan darah secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan pemberian candesartan dibandingkan dengan kelompok plasebo selama masa pengobatan 7 hari.

Nobukazu Miyamoto (2012)	<i>Benefits of Prestroke Use of Angiotensin Type 1 Receptor Blockers on Ischemic Stroke Severity</i>	Total 151 pasien setelah mengeksklusi 336 pasien.	<i>Kohort retrospektif dengan menggunakan modified Rankin scale (mRS).</i>	Pasien memilikiluaran fungsional yang lebih baik pada pasien dengan terapi ARB prastroke.
Konstantinos Tziomalos (2014)	<i>Angiotensin receptor blockers improve functional outcome and reduce all-cause mortality in patients discharged after acute ischemic stroke</i>	Total 313 pasien stroke iskemik akut.	<i>Kohort prospektif dengan menggunakan modified Rankin scale (mRS).</i>	Setelah 1 tahun, skor mRS pada pasien yang mendapat terapi ARB saja atau dengan kombinasi obat antihipertensi lain adalah $1.7 \pm 2.0$ dan $2.9 \pm 2.5$ pada pasien yang tidak menggunakan ARB. ARB tampaknya memiliki efek menguntungkan terhadap luaran fungsional dan semua penyebab kematian pada pasien stroke iskemik akut.
Else Charlotte Sandset et al (2015)	<i>Effects of Blood Pressure-Lowering Treatment in Different Subtypes of Acute Ischemic Stroke</i>	Total 1725 pasien stroke iskemik	<i>Kohort prospektif dengan menggunakan Cox proportional hazard models untuk mengukur gabungan vascular end point dan mRS untuk mengukur luaran fungsional</i>	Candesartan memperbaiki luaran fungsional pasien, akan tetapi efektivitasnya juga tergantung pada sub tipe stroke iskemik pasien. Luarannya fungsional lebih baik pada pasien dengan sub tipe <i>total anterior circulation</i> dan <i>partial anterior circulation</i> daripada <i>lacunar infarction</i>

Pada tabel di atas disampaikan beberapa penelitian terdahulu yang meneliti hubungan pemberian *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dengan luaran

fungsional pasien stroke Iskemik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Konstantinos Tziomalos (2014) dikatakan bahwa ARB tampaknya memiliki efek menguntungkan terhadap luaran fungsional pasien, hal ini dapat dilihat dari hasil mRS yang mereka dapatkan yakni  $1.7 \pm 2.0$  pada pasien yang mendapat terapi ARB saja atau dengan kombinasi obat antihipertensi lain dan  $2.9 \pm 2.5$  pada pasien yang tidak menggunakan ARB setelah pengamatan selama satu tahun. Pada tahun 2012, hasil penelitian dari Nobukazu Miyamoto menyatakan bahwa ARB memberikan efek protektif pada otak melalui mekanisme tambahan selain daripada penurunan tekanan darah tinggi itu sendiri, namun hal yang berbeda muncul pada penelitian Sandset *et al* (2011) dimana dipaparkan bahwa analisis hasil fungsional mengacu pada resiko buruknya keluaran kelompok pemberian candesartan bila dibandingkan dengan kelompok placebo. Sandset *et al* (2015) kembali melakukan penelitian dan menyatakan bahwa terapi candesartan memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik meski kejadiannya berbeda untuk tiap sub tipe stroke iskemik.

Penelitian-penelitian dengan hasil yang bervariasi di atas mendorong peneliti melakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat apakah terapi *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) memperbaiki luaran fungsional pasien pasca stroke iskemik dengan menggunakan metode *kohort retrospektif*. Penelitian kali ini berbeda dari penelitian-penelitian terdahulu karena akan dilaksanakan pada tempat yang berbeda yakni di RS Bethesda Yogyakarta, meskipun metode *kohort retrospektif* yang peneliti gunakan telah dipakai oleh peneliti sebelumnya yaitu pada penelitian Nobukazu Miyamoto tahun 2012. Peneliti melakukan pengukuran

luaran fungsional dengan menggunakan *modified Rankin scale* (mRS) yang pernah digunakan oleh Nobukazu Miyamoto (2012) dan juga oleh Konstantinos Tziomalos (2014) dalam penelitiannya yang berjudul *Angiotensin receptor blockers improve functional outcome and reduce all-cause mortality in patients discharged after acute ischemic stroke*, namun dengan metode *kohort prospektif*. Penelitian ini juga akan difokuskan untuk mengamati apakah candesartan berreperan dalam perbaikan luaran fungsional pasien stroke iskemik karena hal ini belum dibahas lebih jauh pada penelitian-penelitian di atas dan masih ada perdebatan mengenai peran candesartan dalam perbaikan status fungsional pasien stroke iskemik, sehingga penelitian ini merupakan hal yang kontroversial dan layak untuk diteliti. Peneliti berharap penelitian ini akan berarti bagi tatalaksana pasien stroke di kemudian hari.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Penggunaan terapi candesartan sebelum terjadinya stroke tidak mempengaruhi perbaikan klinis pasien setelah stroke.

#### **5.2 Saran**

##### **5.2.1 Praktek Klinik**

Klinisi dapat mempertimbangkan pemilihan obat antihipertensi yang lebih tepat bagi pasien agar terapi menjadi optimal dan prognosis pasien lebih baik.

##### **5.2.2 Penelitian Selanjutnya**

Penelitian mengenai terapi candesartan masih kontroversial melihat banyaknya penelitian yang saling bertentangan, jenis subtype stroke iskemik mungkin perlu diperhatikan. Peneliti selanjutnya juga dapat mencari tahu mengapa komorbiditas dislipidemia dapat memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik.



## DAFTAR PUSTAKA

- Alabama Pharmacy Association (2015) *Hypertension: the silent killer: update JNC-8 guideline recommendations*. Retrieved from [https://c.ymcdn.com/sites/aparx.site-ym.com/resource/resmgr/CEs/CE\\_Hypertension\\_The\\_Silent\\_K.pdf](https://c.ymcdn.com/sites/aparx.site-ym.com/resource/resmgr/CEs/CE_Hypertension_The_Silent_K.pdf) [Accessed 15 Desember 2016]
- Alexander, MR. (2016) *Hypertension*. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/241381-overview#a2> [Accessed 15 Desember 2016]
- American Heart Association (2016) *Learn more stroke warning signs and symptoms*. Retrieved from [http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/WarningSigns/Learn-More-Stroke-Warning-Signs-and-Symptoms\\_UCM\\_451207\\_Article.jsp#.WKDGwW8rLIW](http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/WarningSigns/Learn-More-Stroke-Warning-Signs-and-Symptoms_UCM_451207_Article.jsp#.WKDGwW8rLIW) [Accessed 15 Desember 2016]
- Brunton, LL., Parker, KL., Blumenthal, DK. & Buxton, ILO. eds. (2011) *Goodman & Gilman: manual farmakologi dan terapi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Centers for Disease Control and Prevention (2017) *Types of stroke*. Retrieved from [https://www.cdc.gov/stroke/types\\_of\\_stroke.htm](https://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm) [Accessed 1 Februari 2017]
- Chavakis, T., Bierhaus, A., Nawroth, PP. (2004) RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Elsevier*, volume 6, 13: pp.1219-1225.
- Chrysant, SG. (2005) Angiotensin receptor blockers provide better stroke protection than angiotensin converting enzyme inhibitors: a hypothesis with clinical and experimental support. *Hippokratia*, 9 (3): pp.99-105.
- Chrysant, SG. & Chrysant, GS. (2006) The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*, 8: pp.261-268.
- Finkel, R., Clark, MA., Cubeddu, LX., Harvey, RA. & Champe, PC. eds. (2013) *Farmakologi: ulasan bergambar edisi ke-4*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Fischer, U., Rothwell, PM. (2011) Blood pressure management in acute stroke: does the scandinavian candesartan acute stroke trial (SCAST) resolve all of the unanswered questions?. *Stroke*, 2011;42: pp.2995-2998
- Föex, P., Sear, JW. (2004) Hypertension: pathophysiology and treatment. *BJA Education*, volume 4, 3:71-75.
- Gailey, RS. (2006) Predictive outcome measures versus functional outcome measures in the lower limb amputee. *American Academy of Orthotists and Prosthetists*, volume 18, 1S: pp.51-60.
- Ganong, WF. (2011) Penyakit kardiovaskular: penyakit vaskular. In: McPhee, SJ. & Ganong, WF. eds. *Patofisiologi penyakit: pengantar menuju kedokteran klinis edisi ke-5*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Gargano, JW. & Reeves, MJ. (2007) Sex Differences in Stroke Recovery and Stroke-Specific Quality of Life: Results From a Statewide Stroke Registry. *Stroke*, volume 38: pp. 2541-2548.
- Gleiter, CH., Mörike, KE. (2002) Clinical Pharmacokinetics of Candesartan. *Clinical Pharmacokinetics*, volume 41, 1: pp.7-17.
- Gray, V., Rice, CL., Garland, SJ. (2012) Factors That Influence Muscle Weakness Following Stroke and Their Clinical Implications: A Critical Review. *Physiotherapy Canada*, volume 64, 4: pp.415-426.
- Guyton, AC. (2012) *Guyton: fisiologi manusia dan mekanisme penyakit edisi ke-3*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hipertensi the silent killer. (2015) Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia.
- Kikuchi, K., Tanchaen, S., Ito, T., Yamashita, YM., Miura, N., Kawahara, K., Maruyama, I., Murai, Y., Tanaka, E. (2013) Potential of the Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Telmisartan, Irbesartan, and Candesartan for Inhibiting the HMGB1/RAGE Axis in Prevention and Acute Treatment of Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, volume 14: pp.18899-18924.
- Kusuima, Y., Venketasubramanian, N., Kiemas, LS., Misbach, J. (2009) Burden of stroke in indonesia. *World Stroke Organization International Journal of Stroke*, volume 4, oktober 2009: pp.379-380.
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R. (2008) Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *The Lancet* volume 370, 9602: pp.1829–1839.

- Martono, H., Kuswardani, RAT.(2009) Strok dan penatalaksanaannya oleh internis. In: Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. eds. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jakarta: Internal Publishing, pp.892-898.
- Maas, MB., Lev, MH., Ay, H., Singhal, AB., Greer, DM., Smith, WS., Harris, GJ., Halpern, EF., Koroshetz, WJ., Furie, KL. (2012) The Prognosis for Aphasia in Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, volume 21, Issue 5: pp.350-357.
- Min, LS., Duncan, PW., Dew, P., Keighley, J. (2005) Sex Differences in Stroke Recovery. *Preventing Chronic Disease Public Health Research, Practice, And Policy*, volume 2, 3: pp.1-11.
- Miyamoto, N., Tanaka, Y., Ueno, Y., Tanaka, R., Hattori, N., Urabe, T. (2012) Benefits of prestroke use of angiotensin type 1 receptor blockers on ischemic severity. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, volume 21, 5 (July): pp.363-368.
- Mutia, L., Pamungkas, KA., Anggraini, D. (2015) Profil penderita ulkus dekubitus yang menjalani tirah baring di ruang rawat inap RSUD arifin achmad provinsi riau periode januari 2011-desember 2013. *JOM FK*, volume 2, 2 Oktober 2015.
- Ng, YS., Astrid, S., Silva, DAD., Tan, MLD., Tan, YL., Chew, E. (2013) Functional Outcomes after Inpatient Rehabilitation in a Prospective Stroke Cohort. *Proceedings of Singapore Healthcare*, Volume 22, Number 3: pp.175-182.
- Papademetriou, V., Farsang, C., Elmfeldt, D., Hofman, A., Lithell, H., Olofsson, B., Skoog, I., Trenkwalder, P., Zanchetti, A. (2004) Stroke prevention with angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 44, 6: pp. 1175-1180.
- Pelisch, N., Hosomi, N., Ueno, M., Masugata, H., Murao, K., Hitomi, H., Nakano, D., Kabori, H., Nishiyama, A., Kohno, M. (2009) Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *HHS Public Access Author Manuscript*, volume 33, 2, pp:161.
- Persky, RW., Turtzo, LC., McCullough, LD. (2010) Stroke in Women: Disparities and Outcomes. *Curr Cardiol Rep*, volume 12, 1: pp.6-13.
- Pickering, TG. & Ogedegbe, G. (2011) Epidemiology of hypertension. In: Fuster, V., Walsh, RA., Harrington, RA., Hunt, SA., King, SB. & Nash, IS. *et al.* eds. *Hurst's: the heart 13<sup>th</sup>ed*. China: The McGraw- Hill Companies, pp. 1533-1537.

- Rimporok, S., Winifred, K., Kembuan, MAHN.(2012) *Gambaran tingkat pengetahuan tentang hipertensi sebagai faktor resiko stroke dan kepatuhan mengkonsumsi obat anti hipertensi pada penderita hipertensi di RSUD PROF. DR.R.D.kandou manado*. Skripsi, Universitas Sam Ratulangi Manado.
- [RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar. (2013) Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Sacco, RL., Kasner, SE., Broderick, JP., Caplan, LR., Connors, JJ., Culebras, A., Elkind, MSV., George, MG., Hamdan, AD., Higashida, RT., Hoh, BL., Janis, LS., Kase, CS., Kleindorfer, DO., Lee, JM., Moseley, ME., Peterson, ED., Turan, TN., Valderrama, AL., Vinters, HV. (2013) An update definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the american heart association/ american stroke association. *Stroke*, 44: pp.2064-2089.
- Sandset, EC., Bath, PMW., Boysen, G., Jatuzis, D., Korv, J., Luders, S., Murray, GD., Richter, PS., Roine, RO., Terent, A., Thijs, V., Berge, E. (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet*, volume 377, 9767: pp.741-750.
- Sandset, EC., Jusufovic, M., Sandset, PM., Bath, PMW., Berge, E. (2015) Effects of blood pressure-lowering treatment in different subtypes of acute ischemic stroke. *Stroke*, 46: pp.877-879.
- Seltzer, A., Bregonzio, C., Armando, I., Baiardi, G., Saavedra, JM. (2004) Oral administration of an AT1 receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Elsevier*, volume 1028, pp:9-18.
- The Internet Stroke Center (2017) *Ischemic stroke*. Retrieved from <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/ischemic-stroke/> [Accessed 12 Februari 2017]
- Tsao, JW., Hemphill, JC., Johnston, SC., Smith, WS., Bonovich, DC. (2005).Initial Glasgow Comma Scale Score Predicts Outcome Following Thrombolysis for Posterior Circulation Stroke. *Arch Neurol*, volume 62,7: pp.1126-1129.
- Tsung, A., Tohme, S, Billiar, TR. (2014) High-mobility group box-1 in sterile inflammation. *Journal of Internal Medicine*, volume 276, 5: pp.425-443.
- Tziomalos, K., Bouziana, S., Spanou, M., Papadopoulou, M., Giampatzis, V., Kazantzidou, P., Dourliou, V., Kostaki, S., Savopoulos, C., Hatzitolios, A. (2014) Angiotensin receptor blockers improve functional outcome and reduce all-cause mortality in patients discharged after acute ischemic stroke. *Journal of The American Society of Hypertension*, volume 8, 4 Suppl: e139.

- Villapol, S., Saavedra, JM. (2014) Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *American Journal of Hypertension*, volume 28, 3: pp. 289-299.
- Wang, JG., Li, Y., Franklin, SS., Safar, M. ( 2007) Prevention of Stroke and Myocardial Infarction by Amlodipine and Angiotensin Receptor Blockers: A Quantitative Overview. *Hypertension*, volume 50: pp. 181-188.
- World Health Organization (2004). *Atlas of Heart Disease and Stroke: Global Burden of Stroke*. Retrieved from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/) [Accessed 29 Mei 2017]
- World Health Organization (2011). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control: Global Burden of Stroke*. Retrieved from: [file:///C:/Users/ASUS/Favorites/Downloads/9789241564373\\_eng.pdf](file:///C:/Users/ASUS/Favorites/Downloads/9789241564373_eng.pdf) [Accessed 29 Mei 2017]
- World Health Organization (2016) *Stroke, Cerebrovascular accident*. Retrieved from [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/) [Accessed 27 November 2016]
- World Heart Federation (2016) *Stroke*. Retrieved from <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke/> [Accessed 7 Februari 2017]
- Yayasan Stroke Indonesia (2016) *Stroke penyebab kematian urutan pertama di rumah sakit Indonesia*. Retrieved from <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=276> [Accessed 10 Desember 2016]
- Zeltzer, L.(2008) *Modified rankin scale*. Retrieved from <http://www.strokengine.ca/assess/mrs/> [Accessed 15 Desember 2016]