

**PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN
AMLODIPIN PRASTROKE TERHADAP LUARAN
FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh

NICKOLAS ENRIYO JAYABRATA

41130100

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA**

2017

**PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN
AMLODIPIN PRASTROKE TERHADAP LUARAN
FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

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



Disusun Oleh

NICKOLAS ENRIYO JAYABRATA

41130100

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA**

2017

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN AMLODIPIN PRASTROKE
TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI
RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

NICKOLAS ENRIYO JAYABRATA

41130100

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 3 Juli 2017

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr.dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes, Sp.S :
(Dosen Pembimbing I/Ketua Tim/Penguji)
2. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S :
(Dosen Penguji)

Yogyakarta, 3 Juli 2017

Disahkan Oleh:

DUTA WACANA

Dekan,

Wakil Dekan I Bidang Akademik,



Prof. dr. J. Willy Siagian, Sp.PA

dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN AMLODIPIN 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, 3 Juli 2017



(Nickolas Enriyo Jayabrata)

41130100

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **NICKOLAS ENRIYO JAYABRATA**

NIM : **41130100**

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

PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN AMLODIPIN 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, 3 Juli 2017

Yang menyatakan,


Nickolas Enriyo Jayabrata

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat, penyertaan, dan bimbingan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Riwayat Pengobatan Amlodipin Prastroke Terhadap Luaran Fungsional Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dari Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.

Berbagai pihak telah ikut berperan dalam setiap proses penyelesaian skripsi ini, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang tertulis di bawah ini:

1. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin hingga terlaksananya penelitian ini.
2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, M.Kes, Sp.S selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, dan arahan dalam penelitian ini.
3. dr. Kriswanto Widyono, Sp.S selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, dan arahan dalam penelitian ini.

4. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc, Sp.S sebagai dosen penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan arahan, ilmu, dan saran yang menyempurnakan penelitian ini.
5. Prof Dr. dr. Soebijanto, dr. Arum Krismi, M.Sc., Sp.KK, dan Dr. dr. Fx Wikan Indrarto, Sp.A selaku dosen penilai kelayakan etik penelitian yang telah memberikan izin penelitian.
6. Blasius Yogi Hantara dan Endang Riyanti selaku orang tua penulis, Bernadet Yovita dan Samuel Situmorang selaku kakak penulis, dan Putri Permatasari yang selalu memberi dukungan doa dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini tepat waktu.
7. Lise Insani Gulo, Adhi Setradian Anto Maria, Niko Satrio, Andra Kurniawan, Satrianti Totting, Fandry Tumiwa, Yemima Hardjito sebagai teman seperjuangan yang telah berbagi suka, duka, semangat dan arahan selama penelitian ini.
8. Luh Gede Ramonarie, Devina Saptika Setyono, Sammy, Yosaphat Aditya, Yoki Imamora, Linda Paramitha, Evan Boli, Yudha Pradipta, Goldi, Intan Dewantary sebagai keluarga, sahabat, kakak, adik yang selalu mendukung, menguatkan, mendorong, dan berbagi ilmu sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.
9. dr. Ida Ayu selaku dosen pembimbing akademik penulis yang sudah memberikan saran-saran dan motivasi demi kemajuan penelitian ini.

10. 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 penelitian ini.
11. Teman-teman angkatan 2013 Fakultas Kedokteran yang telah berjalan bersama dan berbagi suka duka dalam 4 tahun menjalani pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran UKDW.
12. Segenap dosen pengajar dan staff Fakultas Kedokteran UKDW yang telah memberikan ilmu yang sangat berharga sebagai proses yang penulis jalani selama masa pendidikan di Fakultas Kedokteran UKDW.
13. Yuson, Irun S.Si, Mulat A.Md, Yuliari yang telah membantu penulis selama pengambilan data.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses pembuatan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi masih banyak kekurangan, maka penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga dapat memberikan manfaat bagi pembaca serta menambah wawasan bagi yang membutuhkan.

Yogyakarta, Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	ii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Masalah Penelitian	6
1.3 Pertanyaan Penelitian	7
1.4 Tujuan Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Keaslian Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Tinjauan Pustaka	10
2.1.1 Stroke.....	10

2.1.2 Hipertensi.....	18
2.1.3 Calcium Channel Blocker.....	21
2.1.4 Amlodipin.....	24
2.1.5 Luaran fungsional stroke	26
2.1.6 Modified Rankin Scale	27
2.2 Landasan Teori.....	30
2.3 Kerangka Teori.....	33
2.4 Kerangka Konsep.....	34
2.5 Hipotesis.....	34
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Desain Penelitian.....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.3 Populasi dan Sampling.....	36
3.3.1 Populasi penelitian.....	36
3.3.2 Sampel penelitian.....	37
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	38
3.5 Sample size (Perhitungan Besar Sampel).....	40
3.6 Bahan dan Alat.....	41
3.7 Pelaksanaan Penelitian	42
3.8 Etika Penelitian.....	43
3.9 Analisis Data	44
3.10 Jadwal Penelitian.....	46

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1. Hasil Penelitian.....	47
4.1.1. Data Karakteristik Pasien.....	48
4.1.2. Analisis Statistik	51
4.2. Pembahasan	56
4.3. Keterbatasan Penelitian	63
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
5.1. Kesimpulan.....	64
5.2. Saran.....	64
5.2.1. Praktik klinik.....	64
5.2.2. Penelitian selanjutnya	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	8
Tabel 2.	Klasifikasi Tekanan Darah	19
Tabel 3.	Definisi Operasional	38
Tabel 4.	Teknik Analisis Univariat	44
Tabel 5.	Teknik Analisis Bivariat	45
Tabel 6.	Teknik Analisis Multivariat	46
Tabel 7.	Jadwal Penelitian	47
Tabel 8.	Data Karakteristik Dasar	49
Tabel 9.	Analisis Bivariat	53
Tabel 10.	Analisis Multivariat	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur Kimia Amlodipin	26
Gambar 2.	Kerangka Teori	33
Gambar 3.	Kerangka Konsep	34
Gambar 4.	Rancangan Penelitian	36
Gambar 5.	Alur Penelitian	42

©UKDW

PENGARUH RIWAYAT PENGOBATAN AMLODIPIN PRASTROKE TERHADAP LUARAN FUNGSIONAL PASIEN STROKE ISKEMIK DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Nickolas Enriyo Jayabrata¹, Rizaldy Taslim Pinzon^{1/2}, Kriswanto Widyo², Esdras Ardi Pramudita³

1 Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, 2 Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, 3 Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: Di Indonesia stroke merupakan penyumbang angka kematian dan kecacatan yang tinggi di pelayanan kesehatan. Hipertensi merupakan faktor risiko stroke yang utama. *Calcium Channel Blocker* subtype *dihydropyridine* dapat memperbaiki luaran fungsional pasien apabila vasospasme serebral telah terjadi terkait dengan efek neuroprotektif. Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan CCB yang banyak digunakan di layanan kesehatan. Belum ada penelitian sebelumnya terkait pengobatan amlodipin prastroke dalam memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik.

Tujuan: Mengukur pengaruh riwayat pengobatan amlodipin prastroke terhadap perbaikan luaran fungsional pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Metode: Penelitian observasional dengan menggunakan metode kohort retrospektif. Penelitian ini menggunakan data register dan rekam medis sebanyak 134 pasien stroke iskemik serangan pertama yang masuk RS Bethesda dengan onset kurang dari 24 jam. Data yang diperoleh kemudian dianalisis univariat, dilanjutkan dengan analisis bivariat dengan uji chi-square dan multivariat dengan uji regresi logistik.

Hasil: Pada 134 subjek penelitian, pasien stroke iskemik yang memiliki riwayat pengobatan amlodipin prastroke sebanyak 77 pasien (57,5%). Pasien dengan riwayat pengobatan amlodipin prastroke lebih banyak memiliki luaran fungsional yang baik (52,2%) dibandingkan dengan luaran fungsional yang buruk (5,2%). Hasil analisis bivariat dengan uji chi-square menunjukkan bahwa riwayat pengobatan amlodipin prastroke berhubungan dengan luaran fungsional pasien stroke iskemik (OR: 5,405, 95%CI: 2,094-13,955, p: <0,001). Analisis multivariat dengan uji regresi logistik menunjukkan bahwa riwayat pengobatan amlodipin prastroke dapat memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik (OR: 4,866, 95%CI: 1,704-13,890, p: 0,003).

Kesimpulan: Riwayat pengobatan amlodipin prastroke memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik di RS Bethesda Yogyakarta.

Kata kunci: stroke iskemik, hipertensi, amlodipin, luaran fungsional, *modified Rankin Scale* (mRS)

THE CORRELATION BETWEEN PRE-STROKE AMLODIPINE TREATMENT AND THE FUNCTIONAL OUTCOMES OF ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Nickolas Enriyo Jayabrata¹, Rizaldy Taslim Pinzon^{1/2}, Kriswanto Widy², Esdras Ardi Pramudita³

1 Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, 2 Bethesda Hospital, Yogyakarta, 3 Panti Rapih Hospital, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: In Indonesia, stroke is among the most common case of mortality and morbidity rates in health facilities. Hypertension is a major risk factor of stroke. The Calcium Channel Blocker dihydropyridine subtype improve the patient's functional output if cerebral vasospasm has occurred, related to neuroprotective effects. Amlodipine is a CCB antihypertensive drug commonly found in health services. There has been no prior study of amlodipine treatment in improving functional outcomes of patients with ischemic stroke.

Objective: To measure the correlation between pre-stroke amlodipine treatment and the functional outcomes of ischemic stroke patients in Bethesda Hospital.

Methods: Observational studies using a retrospective cohort method. This study uses data registers and medical records as many as 134 ischemic stroke patients who admitted to Bethesda Hospital within less than 24 hours. The data were analyzed univariat, followed by bivariate analysis with chi-square and multivariate test with logistic regression test.

Results: In 134 patients, ischemic stroke patients who had a history of treatment of pre-stroke amlodipine were 77 patients (57.5%). Patients with a history of pre-stroke amlodipine treatment had more good functional outcomes (52.2%) than with poor functional outcomes (5.2%). The result of bivariate analysis with chi-square test showed that the history of pre-stroke amlodipine treatment was related to functional outcome of ischemic stroke patients (OR: 5.405, 95% CI: 2.094-13,955, p: <0.001). Multivariate analysis with logistic regression test showed that the use of pre-stroke amlodipine could improve functional outcomes of patients with ischemic stroke (OR: 4,866, 95% CI: 1,704-13,890, p: 0.003).

Conclusion: The use of pre-stroke amlodipine improves the functional outcome of ischemic stroke patients in Bethesda Hospital Yogyakarta.

Keywords: Ischemic stroke, hypertension, amlodipine, functional outcomes, modified Rankin Scale (mRS)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Terjadinya transisi epidemiologi yang sejalan dengan transisi demografi dan transisi teknologi di Indonesia dewasa ini telah mengakibatkan perubahan pola penyakit dari penyakit infeksi ke Penyakit Tidak Menular (PTM) yang meliputi penyakit degeneratif dan *man made diseases* yang merupakan faktor utama masalah morbiditas dan mortalitas (Rahajeng & Tuminah, 2009). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), tahun 2015, sebanyak 68% kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit tidak menular. Empat penyakit tidak menular yang utama antara lain, penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit paru kronik, dan diabetes yang berada pada sepuluh besar penyebab kematian tertinggi, salah satunya adalah stroke.

Setiap tahun, lima belas juta orang di dunia menderita stroke. Dari jumlah tersebut, 6,7 juta diantaranya meninggal dunia sedangkan 5 juta lainnya mengalami disabilitas permanen (WHO, 2015). Pada tahun 2014, penyakit kardiovaskular dan stroke merupakan penyebab terbanyak kematian di Amerika. Lebih dari 750.000 orang di Amerika meninggal karena penyakit kardiovaskular dan stroke. Jumlahnya pun semakin bertambah dari tahun-tahun sebelumnya (Heron, 2016).

Jumlah penderita penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan diperkirakan lebih dari 1,2 juta orang, sedangkan berdasarkan diagnosis atau gejala diperkirakan lebih dari 2,1 juta orang (Kemenkes RI, 2013). Yayasan stroke Indonesia (2012) memperkirakan setiap tahunnya terdapat 500.000 penduduk Indonesia terkena serangan stroke. 25% atau 125.000 orang dari jumlah kasus tersebut meninggal dunia. Sisanya diperkirakan sembuh atau mengalami cacat, baik yang ringan maupun berat. Data Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta (2016) menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian tertinggi dari seluruh kematian yang disebabkan oleh penyakit tidak menular di rumah sakit.

Stroke adalah penyakit yang disebabkan karena terganggunya suplai darah menuju otak. Terganggunya suplai darah tersebut dapat disebabkan karena pecahnya pembuluh darah atau adanya penyumbatan. Hal ini menyebabkan berkurangnya suplai oksigen serta nutrisi lainnya sehingga terjadi kerusakan pada jaringan otak. (WHO, 2016).

Faktor risiko terjadinya stroke dibedakan menjadi dua yaitu yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain, usia, jenis kelamin, ras dan keturunan, serta riwayat serangan stroke. Faktor risiko yang dapat diubah adalah hipertensi, gaya hidup seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebih, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta asupan makanan seperti makanan yang tinggi lemak (*American Stroke Association*, 2016). Penelitian O'Donnell *et al.*, (2010) pada 2.337 pasien stroke iskemik dan 663 pasien stroke perdarahan di 22 negara

menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko stroke yang utama. Profil faktor risiko pasien stroke di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2011 hingga 2015 juga menunjukkan hal yang sama bahwa hipertensi dan dislipidemia merupakan faktor risiko stroke yang utama (Pinzon *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian Grassi *et al.*, (2007), terdapat bukti yang kuat terkait penurunan tekanan darah yang tinggi terhadap pencegahan stroke, tanpa memerhatikan usia, jenis kelamin, maupun etnis. Studi meta-analisis dari sembilan uji komparatif acak yang dilakukan oleh Staessen *et al.* pada tahun 2001 menemukan bahwa penurunan 1 sampai 3 mmHg tekanan darah sistolik akan mengurangi risiko stroke sebanyak 20-30%. Selain itu, berdasarkan usia pada tahun 2002 dan 2003 telah dianalisis oleh *Prospective Studies Collaboration* dan juga *Asia Pasific Cohort Studies Collaboration*, menunjukkan bahwa penurunan 10 mmHg tekanan darah sistolik berkaitan dengan 35% pengurangan risiko stroke pada subjek usia 60-69 tahun (Lawes *et al.*, 2003; Lawes *et al.*, 2004).

Eighth Joint National Committee (JNC 8) pada tahun 2014 memaparkan beberapa golongan obat anti hipertensi pada orang dewasa, antara lain *Thiazide-type diuretic*, *Calcium Channel Blocker* (CCB), *Angiotensin-Converting Enzym inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), dan *β -Blocker*. Pada keadaan serangan stroke akut, *Calcium Channel Blocker* (nimodipin) telah diakui dalam berbagai panduan dapat memperbaiki keluaran fungsional pasien apabila vasospasme serebral telah terjadi. Pandangan akhir-akhir ini menyatakan bahwa hal ini terkait dengan efek neuroprotektif dari nimodipin (PERDOSSI, 2011).

Hasil dari studi meta-analisis oleh Angeli *et al.* (2004) terhadap 13 penelitian dengan subjek sebanyak 103.793 orang menunjukkan bahwa CCBs lebih efisien mengurangi risiko stroke pada pasien dengan hipertensi esensial dibandingkan dengan penggunaan obat lain, walaupun tidak dijelaskan bagaimana proses yang melatarbelakangi hal tersebut. Dengan metode *placebo-controlled trials*, CCBs secara signifikan mengurangi insidensi stroke dan risiko stroke berkurang karena penggunaan CCBs namun tidak pada penggunaan ACEi yang dikombinasikan dengan *diuretics* atau *β -Blockers* (Verdecchia *et al.*, 2005). Baines (2004) dengan studi meta-analisisnya terhadap 13 percobaan terkait insidensi stroke pada pasien dengan pengobatan *calcium channel blockers* dan obat anti hipertensi lainnya menyatakan bahwa pasien yang mengonsumsi CCB berisiko 10% lebih rendah terkena stroke dibandingkan dengan obat anti hipertensi lain. *Calcium channel blockers* berkaitan dengan 24% risiko stroke setelah rata-rata periode pengobatan selama 4 tahun, sedangkan obat anti hipertensi lainnya berkaitan dengan 27% risiko stroke (Baines, 2004). Penelitian Chen *et al.*, (2013) memberikan analisis bahwa CCBs menurunkan risiko stroke lebih baik dibandingkan plasebo maupun *β -blockers*, namun tidak memberikan efek yang berbeda dibanding ACEi dan *diuretics*.

Beberapa studi menyatakan bahwa penggunaan *calcium channel blocker* akan meningkatkan luaran fungsional setelah mendapat serangan stroke. *Calcium channel antagonist* menjadi strategi yang potensial dalam penanganan stroke. Hal tersebut dikarenakan efek dari CCBs yang dapat meningkatkan aliran darah otak sebagai akibat dari vasodilatasi yang ditimbulkan serta efek neuroproteksi yang dimiliki oleh CCBs

(Kobayashi, 1998). Penelitian Gelmers *et al.* (1988) menunjukkan bahwa pasien dengan stroke iskemik akut mendapat manfaat yang lebih banyak dari pemberian nimodipine dibandingkan dengan yang tidak diberikan nimodipine. Studi Heeley, *et al.*, (2014) di China memberikan kesimpulan bahwa pemberian *calcium channel blockers* sedini mungkin akan meningkatkan *outcome* paska stroke, dalam hal ini mengurangi risiko kematian serta ketergantungan pada orang lain. Penggunaan CCB dan β -blockers sebelum seseorang terkena stroke tidak berhubungan dengan kematian yang terjadi 30 hari setelah terkena stroke (Sundboll *et al.*, 2015). Pada penelitian yang berbeda, penggunaan *calcium channel blockers* saat setelah pulang dari rumah sakit tidak menghambat pemulihan, menurunkan risiko kematian, serta meningkatkan kemampuan fungsional (Dowlatshahi *et al.*, 2006).

Berbeda dengan penelitian yang sudah disebutkan diatas, beberapa studi berikut tidak mendukung pernyataan bahwa CCB akan memberikan efek yang menguntungkan terhadap luaran stroke. VENUS mengemukakan hasil penelitiannya terhadap 454 pasien stroke bahwa setelah 3 bulan *follow-up* pasien dengan pengobatan *nimodipine* memiliki *outcome* yang lebih buruk dibandingkan dengan plasebo (Horn *et al.*, 2001). Review yang juga dilakukan oleh Horn pada tahun 2001 terhadap 47 penelitian menyatakan bahwa tidak ada efek antara *calcium antagonists* dengan *outcome* yang buruk dan juga dengan kematian, bahkan pada grup penelitian-penelitian yang tidak di publish Horn menyatakan secara statistik ditemukan efek negatif yang signifikan ditimbulkan oleh penggunaan *calcium antagonists*.

Banyaknya kontroversi terhadap penggunaan CCBs menjadi latar belakang peneliti melakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh riwayat pengobatan amlodipin prastroke terhadap luaran fungsional pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

1.2 Masalah Penelitian

- 1.2.1 Stroke merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi dan penyebab utama kecacatan fisik.
- 1.2.2 Tingginya angka ketergantungan pasien paska stroke membuat penyedia layanan kesehatan berusaha untuk memperbaiki luaran fungsional yang sangat menentukan tingkat ketergantungan dengan memberikan obat yang tepat terhadap faktor predileksi stroke.
- 1.2.3 Hipertensi merupakan faktor risiko stroke yang utama dan termasuk dalam faktor risiko yang dapat dikendalikan.
- 1.2.4 Terdapat beberapa golongan obat anti-hipertensi dan beberapa diantaranya diduga memberikan efek yang positif terhadap luaran fungsional stroke, salah satunya adalah obat amlodipin.
- 1.2.5 Sejauh ini masih banyak kontroversi terkait pengaruh pengobatan amlodipin terhadap luaran fungsional pasien stroke.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Apakah riwayat pengobatan amlodipin prastroke dapat memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta?

1.4. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh riwayat pengobatan amlodipin prastroke terhadap perbaikan luaran fungsional pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi bagi perkembangan ilmu kedokteran klinis di bidang neurologi, karena penelitian terkait riwayat pengobatan amlodipin prastroke terhadap luaran fungsional pasien stroke iskemik masih kontroversial.

1.5.2 Manfaat bagi pasien

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pasien serta masyarakat awam untuk memperluas wawasan ilmu kesehatan terkait obat anti-hipertensi yang dapat memengaruhi prognosis stroke iskemik.

1.5.3 Manfaat bagi institusi pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi institusi pendidikan dalam memperkaya sumber penelitian melalui topik penelitian yang baru serta publikasi penelitian.

1.5.4 Manfaat bagi rumah sakit dan tenaga kesehatan

Penelitian ini dimaksudkan untuk menjadi studi prognostik yang diharapkan dapat menjadi kajian dalam penanganan sekaligus pencegahan stroke.

1.6 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Metode	Subjek	Hasil
Gelmers, 1988	Prospektif	186	Analisis dari kelompok pasien dengan skor base-line Mathew antara 35-65 menunjukkan respons yang sangat baik terhadap pengobatan <i>nimodipine</i> . ($p = 0,003$)
Horn, 2001	Prospektif	454	Dengan metode <i>randomized, double-blind, placebo-controlled trials</i> tidak ada efek dari <i>nimodipine</i> yang ditimbulkan. Setelah 3 bulan follow up, sebanyak 32% ($n=71$) pasien dari kelompok pengobatan dengan <i>nimodipine</i> justru memperlihatkan luaran yang buruk dibandingkan dengan <i>placebo</i> yang hanya 27% ($n=62$) (OR = 1,2; 95% CI 0,9-1,6).
Verdecchia, 2005	Meta-analisis	179.122	Melalui percobaan kontrol plasebo, CCBs mengurangi insidensi stroke ($P<0,001$) dan risiko stroke berkurang oleh penggunaan CCBs ($p = 0,041$).

Dowlatshahi, 2006	Kohort retrospektif	1545	Pasien yang menggunakan CCB saat setelah pulang dari rumah sakit memiliki tingkat mortalitas 6 bulan selanjutnya sebesar 2,5%, sedangkan tanpa CCB sebesar 5,5% (OR 0,38; 95% CI 0,17-0,88). Pasien yang menggunakan CCB hingga 6 bulan berikutnya juga meningkatkan angka Stroke Impact Scale-16 dibandingkan dengan pasien yang tidak meneruskan pengobatan CCB ($p = 0,032$).
Chen, 2013	Meta-analisis	273.543	CCBs secara signifikan menurunkan insidensi stroke dibandingkan dengan plasebo (OR = 0,68; 95% CI 0,61–0,75; $p < 0,00001$), dan CCBs yang dibandingkan dengan β -Blockers kombinasi diuretics (OR = 0,89; CI 0,83-0,95; $p = 0,00007$).
Heeley, 2014	Prospektif	6.414	Seiring dengan berjalannya terapi, 3 hingga 12 bulan tidak ada perbedaan luaran antara beberapa obat anti-hipertensi, namun pada bulan ke-12 <i>calcium channel blockers</i> mengurangi risiko ketergantungan (OR = 0,78; $p = 0,001$) serta kematian (OR = 0,66; $p < 0,001$).

Berdasarkan tabel yang ditampilkan di atas terlihat bahwa hasilnya bervariasi. Penelitian-penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya pun lebih terfokus kepada pengaruh calcium channel blocker terhadap insidensi stroke, bukan terhadap luaran setelah stroke terjadi. Penelitian ini berbeda dari penelitian-penelitian yang sudah ada sebelumnya karena penelitian ini terfokus pada pengaruh riwayat pengobatan amlodipin prastroke terhadap luaran fungsional, ras yang berbeda (mongoloid) dan pengamatan dilakukan pada pasien stroke iskemik di RS Bethesda Yogyakarta.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Riwayat pengobatan amlodipin prastroke memperbaiki luaran fungsional pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

5.2. Saran

5.2.1. Praktik klinik

Diharapkan para klinisi dan tenaga kesehatan lainnya dapat menentukan obat untuk seorang pasien sesuai dengan pertimbangan yang menyeluruh, mulai dari kebutuhan pasien, kemampuan pasien, studi klinis, studi praklinis, hingga efek yang akan ditimbulkan terkait prognosis dan outcome.

Pengembangan lebih lanjut untuk register stroke karena akan sangat bermanfaat untuk kepentingan studi bahkan operasional rumah sakit karena dapat digunakan dengan mudah sesuai dengan kebutuhannya.

Pencatatan data rekam medis perlu dievaluasi lebih lanjut guna kepentingan studi, karena tidak semua data yang seharusnya tercatat dapat dibaca dengan jelas di rekam medis.

5.2.2. Penelitian selanjutnya

Penelitian selanjutnya disarankan membandingkan dosis amlodipin, antara 5 mg dan 10 mg terkait hubungannya dengan luaran fungsional pasien stroke iskemik. Penelitian selanjutnya juga disarankan agar menggunakan studi eksperimental untuk melihat efek obat secara langsung atau paling tidak menggunakan metode kohort prospektif, agar dapat dilakukan *follow-up* secara langsung kepada pasien, serta dapat menilai secara langsung perkembangan luaran fungsional yang dinilai menggunakan skala lain selain mRS karena mRS sudah sangat sering digunakan dalam penelitian di RS Bethesda Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

- Angeli, F., Verdecchia, P., Reboldi, G., Gattobigio, R., Bentivoglio, M., Staessen, J., & Porcellati, C. (2004). *Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: A meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects*. *American Journal of Hypertension*, 17(9), 817–822.
- Appelros, P., Stegmayr, B., & Terent, A. (2009). *Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review*. *Stroke*, 40(4), 1082–1090. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
- Bhardwaj, V., Nehra, S., Bansal, A., & Saxena, S. (2015). *The Effect Of Amlodipine In Ameliorating The Hypobaric Hypoxia Induced Neuronal Damages And Dysfunction*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(7). [http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(7\).2770-80](http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(7).2770-80)
- Caplan, L.R. (2000). *Caplan's Stroke: A Clinical Stroke Approach*. Butterworth-Heinemann Limited. Michigan University.
- Chen, G. J., & Yang, M. S. (2013). *The Effects of Calcium Channel Blockers in the Prevention of Stroke in Adults with Hypertension: A Meta-Analysis of Data from 273,543 Participants in 31 Randomized Controlled Trials*. *PLoS ONE*, 8(3).
- Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta. (2016). *Stroke Menduduki Urutan Pertama Kematian Penyakit Tidak Menular*. From <http://www.dinkes.jogjaprov.go.id/dinkes/baca-upacara-hkn-stroke-menduduki-urutan-pertama-penyebab-kematian-penyakit-tidak-menular#> [Accessed 25 November 2016]
- Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., & Davis, S. M. (2008). *Stroke*. *The Lancet*, 371(9624), 1612–1623.
- Dowlatsahi, D., Fang, J., Kawaja, M., & Hakim, A. (2006). *Use of calcium channel blockers after stroke is not associated with poor outcome*. *Journal of Neurology*, 253(11), 1478–1483
- Elliott, W. J., & Ram, C. V. S. (2011). *Calcium Channel Blockers*. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(9), 687–689.
- Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., et al. (2006). *Epidemiology of Aphasia Attributable to First Ischemic Stroke: Incidence*,

- Severity, Fluency, Etiology, and Thrombolysis. Stroke, 37(6), 1379–1384.*
<http://doi.org/10.1161/01.str.0000221815.64093.8c>
- Fitzsimmons, B., M. (2007). *Cerebrovascular Disease: Ischemic Stroke. In: Brust, J., C., M., ed. CuORent Diagnosis & Treatment in Neurology.* USA: McGraw-Hill, 100-125.
- Gaciong, Z., Siński, M., & Lewandowski, J. (2013). *Blood Pressure Control and Primary Prevention of Stroke: Summary of the Recent Clinical Trial Data and Meta-Analyses. CuORent Hypertension Reports, 15(6), 559–574.*
- Gelmers, H. J., Gorter, K., de Weerd, C. J., & Wiezer, H. J. A. (1988). *A Controlled Trial of Nimodipine In Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine, 318(4), 203–207.*
- Gilman, A. G. (2012). *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi.* (J. Hardman & L. Limbird, Eds.) (10th ed., Vol. 2). Jakarta: EGC.
- Grassi G, Arenare F, Trevano FQ, Dell’Oro R, Mancia AG. (2007). *Primary and secondary prevention of stroke by antihypertensive treatment in clinical trials. CuOR Hypertens Rep., 9(4), 299–304.*
- Hammond, C. (2008). *Cellular and molecular neurophysiology (3rd ed.).* Amsterdam: Elsevier/Academic Press.
- Harsono. (2007). *Penyakit Serebrovaskular (CVD). In Kapita Selekt Neurologi (2nd ed., pp. 421–437). essay, Gadjah Mada University Press.*
- Hauser, S. L., Josephson, S. A., English, J. D., & Engstrom, J. W. (2010). *HaORison's neurology in clinical medicine (2nd ed.).* New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division.
- Heeley, E. L., Wei, J. W., Wang, J.-G., Arima, H., Huang, Y., Wong, L. K. S., & Anderson, C. S. (2014). *Comparative Effects of Antihypertensive Drugs on Stroke Outcome in China. International Journal of Stroke, 9(SA100), 113–118.*
- Heron, M. (2016). *Deaths: Leading Causes for 2014. National Vital Statistics Reports, 65(5), 2–95.*
- Horn, J., & Limburg, M. (2001). *Calcium Antagonists for Ischemic Stroke : A Systematic Review. Stroke, 32(2), 570–576.*
- Horn, J., & Limburg, M. (2008). *Calcium antagonists for acute ischemic stroke. The Cochrane Collaboration: pp.2-7*

- Horn, J., Haan, R. J. D., Vermeulen, M., & Limburg, M. (2001). *Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS) : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Stroke*, 32(2), 461–465.
- Inatomi, Y., Yonehara, T., Omiya, S., Hashimoto, Y., Hirano, T., & Uchino, M. (2008). *Aphasia during the Acute Phase in Ischemic Stroke*. *Cerebrovascular Diseases*, 25(4), 316–323. <http://doi.org/10.1159/000118376>
- Indiyarti, R. (2009). Perbandingan kadar gula darah sewaktu pada kedua jenis stroke. *Jurnal Kedokteran Trisakti*, 23(4).
- Kawai, H., Deguchi, S., Deguchi, K., Yamashita, T., Ohta, Y., Shang, J., *et al.*, (2011). *Synergistic benefit of combined amlodipin plus atorvastatin on neuronal damage after stroke in Zucker metabolic rat*. *Brain Research*, 1368, 317–323. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.046>
- Laska, A. C., Hellblom, A., Murray, V., Kahan, Y., & Arrin, M. V. (2001). *Aphasia in acute stroke and relation to outcome*. *Journal of Internal Medicine*, 249, 413–422.
- Law, M. R., MoORis, J. K., & Wald, N. J. (2009). *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. *Bmj*, 1-19
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. (2004). *Blood pressure and stroke: an overview of published reviews*. *Stroke*, 35(4), 1024–1033.
- Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, *et al.* (2003). *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region*. *J Hypertens*, 21(4), 707–716.
- Lee, S.-A., Choi, H.-M., Park, H.-J., Ko, S.-K., & Lee, H.-Y. (2014). *Amlodipin and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipin-based versus other antihypertensive therapy*. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(3), 315. <http://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.3.315>
- Lee, Y. J., Park, H.-H., Koh, S.-H., Choi, N.-Y., & Lee, K.-Y. (2011). *Amlodipin besylate and amlodipin camsylate prevent cortical neuronal cell death induced by oxidative stress*. *Journal of Neurochemistry*, 119(6), 1262–1270. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07529.x>
- Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, *et al.* (2006). *ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker vs*

angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension. 48(3):374–384.

- Lip, G. Y. H., & Hall, J. E. (2007). *Comprehensive hypertension*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
- Lukic-Panin, V., Kamiya, T., Zhang, H., Hayashi, T., Tsuchiya, A., Sehara, Y., *et al.* (2007). *Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. Brain Research, 1176, 143–150.* <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.07.038>
- Mancia, G., Facchetti, R., Parati, G., & Zanchetti, A. (2012). *Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis, and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. Circulation, 126(5), 569–578.*
- Mason, R. P., Leeds, P. R., Jacob, R. F., Hough, C. J., Zhang, K.-G., Mason, P. E., & Chuang, D.-M. (2001). *Inhibition of Excessive Neuronal Apoptosis by the Calcium Antagonist Amlodipin and Antioxidants in Cerebellar Granule Cells. Journal of Neurochemistry, 72(4), 1448–1456.* <http://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.721448.x>
- Mogi, M., Iwai, M., Chen, R., Iwanami, J., Ide, A., Tsukuda, K., *et al.* (2006). *Amlodipine Treatment Reduces Stroke Size in Apolipoprotein E-Deficient Mice. American Journal of Hypertension, 19(11), 1144–1149.* <http://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.04.009>
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., *et al.* (2016). *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association. American Heart Association, e85–e114.*
- Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Libby, P., Thompson, P. D., Ghali, M., Garza, D., *et al.* (2004). *CAMELOT Study: Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. Jama, 292(18), 2217.* <http://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>
- O'donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., *et al.* (2010). *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet, 376(9735), 112–123.*
- Pedersen, P. M. C. B., Vinter, K., & Olsen, T. S. (2003). *Aphasia after Stroke: Type, Severity and Prognosis. Cerebrovascular Diseases, 17(1), 35–43.* <http://doi.org/10.1159/000073896>

- Perdossi. (2011). Guideline Stroke Tahun 2011. Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Bagian Ilmu Penyakit Saraf RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, Fakultas Kedokteran UR.
- Petrea, R. E., Beiser, A. S., Seshadri, S., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., & Wolf, P. A. (2009). *Gender Differences in Stroke Incidence and Poststroke Disability in the Framingham Heart Study*. *Stroke*, 40(4), 1032–1037. <http://doi.org/10.1161/strokeaha.108.542894>
- Pinzon, R. T., Adnyana, K. S. G., & Sanyasi, R. D. L. R. (2016). *Profil Epidemiologi Stroke: Gambaran Tentang Pola Demografi, Faktor Risiko, Gejala Klinik, dan Luaran Klinis Pasien Stroke*. Yogyakarta: Betha Grafika.
- Price, S.,A., Wilson, L. (2002). *Cerebrovascular Diseases*. In: Price, S.,A., Wilson, L., M, eds. *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes*. USA: Elsevier Science, 1105-1132.
- Rahajeng, E., Tuminah, S. (2009). *Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia*. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12), 580–586.
- Riset Kesehatan Dasar. (2013). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. *From <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Rikesdas%202013.pdf> [Accessed 25 November 2016]*
- Ruff, C. T. (2012). *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. *Circulation*, e588–e590.
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, B., Culebras, A., et al. (2013). *An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *AHA/ASA Expert Consensus Document*, 2064–2089.
- Schaefer, P. W., Huisman, T. A. G. M., Sorensen, A. G., Gonzalez, R. G., & Schwamm, L. H. (2004). *Diffusion-weighted MR Imaging in Closed Head Injury: High Correlation with Initial Glasgow Coma Scale Score and Score on Modified Rankin Scale at Discharge*. *Radiology*, 233(1), 58–66. <http://doi.org/10.1148/radiol.2323031173>
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. (2001). *Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta analysis*. *Lancet*, 358(9290), 1305–1315.
- Sundbøll, J., Schmidt, M., Horváth-Puhó, E., Christiansen, C. F., Pedersen, L., Bøtker, H. E., & Sørensen, H. T. (2015). *Impact of preadmission treatment with calcium*

- channel blockers or beta blockers on short-term mortality after stroke: a nationwide cohort study. BMC Neurology, 15(1).*
- Toklu, H., Deniz, M., Yuksel, M., Uysal, M. K., & Sener, G. (2009). *The Protective Effect of Melatonin and Amlodipin Against Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Brain Injury In Rats. Marmara Medical Journal, 22(1), 034–044.*
- Tziomalos, K., Giampatzis, V., Bouziana, S. D., Spanou, M., Papadopoulou, M., Kazantzidou, P., *et al.* (2015). *Effects of Different Classes of Antihypertensive Agents on the Outcome of Acute Ischemic Stroke. The Journal of Clinical Hypertension, 17(4), 275–280.* <http://doi.org/10.1111/jch.12498>
- Verdecchia, P., Reboldi, G., Angeli, F., Gattobigio, R., Bentivoglio, M., Thijs, L., *et al.* (2005). *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. Hypertension, 46(2), 386–392.*
- Wang, J.G., Li, Y., Franklin, S. S., & Safar, M. (2007). *Prevention of Stroke and Myocardial Infarction by Amlodipine and Angiotensin Receptor Blockers: A Quantitative Overview. Hypertension, 50(1), 181–188.* <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.089763>
- Wang, J.G. (2009). *A combined role of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in stroke prevention. Vascular Health and Risk Management, 593–602*
- Weimar, C. (2004). *Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia: Development and External Validation of Prognostic Models. Stroke, 35(1), 158–162.* <http://doi.org/10.1161/01.str.0000106761.94985.8b>
- Weir, C. (2003). *The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. Qjm, 96(1), 67–74.* <http://doi.org/10.1093/qjmed/96.1.67>
- Wilkinson, I. M. S., & Lennox, G. (2005). *Essential neurology* (4th ed.). Malden, MA: Blackwell Pub.
- World Health Organization. (2016). *Stroke, Cerebrovascular accident. From* http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/ [Accessed 10 Desember 2016]
- World Heart Federation. (2016). *Stroke. Retrieved. From* <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke/> [Accessed 22 November 2016]

- Yamagata, K., Ichinose, S., & Tagami, M. (2004). *Amlodipine and Carvedilol Prevent Cytotoxicity in Cortical Neurons Isolated from Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats*. *Hypertension Research*, 27(4), 271–282. <http://doi.org/10.1291/hypres.27.271>
- Yamal J-M, Oparil S, Davis BR, Alderman MH, Calhoun DA, Cushman WC, Fendley HF, Franklin SS, Habib GB, Pressel SL, Probstfield JL, Sastrasin S, for the ALLHAT Collaborative Research Group (2014). *Stroke Outcomes Among Participants Randomized To Chlorthalidone, Amlodipine Or Lisinopril In Allhat*, *Journal of the American Society of Hypertension*, doi: 10.1016/j.jash.2014.08.003.
- Yayasan Stroke Indonesia. (2016). *Stroke Penyebab Kematian Urutan Pertama di Rumah Sakit Indonesia*. From <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=276> [Accessed 10 Desember 2016]

©UKDW