

## PENGARUH DOSIS STATIN TERHADAP KADAR LIPID PLASMA DAN *OUTCOME* FUNGSIONAL PADA PASIEN STROKE ISKEMIK

### *Studi pendahuluan*

Franz Julius H\*, Yuneldi Anwar\*, Darulikutni Nasution\*

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** High level of cholesterol is the risk factor for ischemic stroke. Early treatment with statins may reduce plasma lipid level and, therefore improve outcomes of acute ischemic stroke.

**Aim:** This study was performed to determine the effects of dosage of statin on the level of plasma lipid and functional outcome in ischemic stroke.

**Methods:** Randomized, control-group, pretest-posttest design was used in this study. The subjects was divided by 3 groups, the first used Simvastatin 10mg(A), the second used 20mg, and the third used Atorvastatin calcium 20mg, which of 12 patients for each group. The average of plasma lipid was measured three times, the first was before treatment, then followed in day 14th and 28th after treatment. To determine the difference of plasma lipid, before and after treatment, Anova test ( $p < 0,05$ ) was used. Outcome was measured with NIHSS ( $\leq 5$ =mild; 6-13=moderate;  $> 13$  severe) and mRS (1-2=good; 3-6=poor), and changes of outcome was determined by using the Wilcoxon test.

**Results:** From 6 samples obtained for each group so far, Simvastatin 20mg reduced total cholesterol ( $p=0,01$ ) and triglyceride level ( $p=0,0001$ ), Atorvastatin calcium 20mg reduced the total cholesterol ( $p=0,001$ ) and LDL level ( $p=0,007$ ). Atorvastatin calcium 20mg improved outcome in NIHSS and mRS score was significant ( $p=0,046$ ).

**Conclusion:** This preliminary study suggested that early treatment with atorvastatin calcium 20mg for stroke could reduce the plasma lipid level and improved functional outcome more significant than Simvastatin 10mg and 20mg.

**Keywords:** Dosage of statins, ischemic stroke, outcome, plasma lipid

#### **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Kadar kolesterol yang tinggi merupakan faktor resiko untuk stroke iskemik. Pemberian segera statin kemungkinan dapat menurunkan kadar lipid plasma sehingga akan menghasilkan *outcome* yang lebih baik pada pasien stroke iskemik akut.

**Tujuan:** Studi ini dilakukan untuk mengetahui adakah pengaruh dosis statin terhadap kadar lipid plasma dan *outcome* fungsional pada pasien stroke iskemik.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan *randomized*

*control-group pretest-posttest design*. Penelitian dilakukan terhadap 3 kelompok, yaitu pemberian Simvastatin 10mg(A), 20mg(B), dan Atorvastatin calcium 20mg(C), dengan jumlah 12 pasien per kelompoknya. Kadar lipid plasma diukur tiga kali, sebelum pengobatan, setelah pengobatan hari ke-14, dan ke-28. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar lipid plasma sebelum dan sesudah pengobatan pada ketiga kelompok digunakan uji Anova, dengan taraf signifikan  $p < 0,05$ .

*Outcome* dinilai dengan menggunakan NIHSS ( $\leq 5$ =stroke ringan; 6-13=sedang;  $> 13$ =berat) dan mRS (1-2=baik; 3-6=buruk), dan untuk melihat perubahan *outcome* tiap kelompok digunakan uji *Wilcoxon* ( $p < 0,05$ ).

**Hasil:** Dari 6 sampel yang berhasil dikumpulkan tiap kelompoknya, Simvastatin 20mg menurunkan secara bermakna rerata kadar total kolesterol ( $p=0,01$ ) dan trigliserida ( $p=0,0001$ ), Atorvastatin calcium 20mg menurunkan secara bermakna rerata kadar total kolesterol ( $p=0,001$ ) dan LDL ( $p=0,007$ ). Perubahan skor *outcome* NIHSS dan mRS yang bermakna terjadi pada kelompok yang diberikan Atorvastatin calcium 20 mg ( $p=0,046$ )

**Kesimpulan:** Studi pendahuluan ini menunjukkan bahwa penggunaan Atorvastatin calcium 20mg segera setelah serangan stroke iskemik, dapat menurunkan kadar lipid plasma dan perubahan *outcome* lebih bermakna dibandingkan Simvastatin 10mg dan 20mg.

**Kata kunci:** Dosis statin, lipid plasma, *outcome*, stroke iskemik

\*Departemen Neurologi FK Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik Medan

## PENDAHULUAN

Stroke sampai saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan yang utama serta merupakan penyebab kematian yang ketiga terbanyak di negara-negara maju, setelah penyakit jantung dan kanker dimana setiap tahunnya, lebih kurang 795.000 orang mengalami serangan stroke baru maupun berulang. Diperkirakan 610.000 merupakan serangan pertama dan 185.000 merupakan serangan berulang.<sup>1,2</sup>

Penelitian berskala cukup besar dilakukan oleh ASNA (*Asean Neurologic Association*) di 28 Rumah Sakit di seluruh Indonesia. Penelitian ini dilakukan pada penderita stroke akut yang dirawat di Rumah Sakit (*hospital based study*) dan dilakukan survei mengenai faktor-faktor risiko, lama perawatan dan mortalitas serta morbiditasnya. Hasilnya menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan profil usia di bawah 45 tahun cukup banyak yaitu 11,8%, usia 45-64 tahun berjumlah 54,7% dan di atas usia 65 tahun 33,5%.<sup>3</sup>

Penilaian yang akurat dan tepat dari *Activities of Daily Living* (ADL) pada pasien pasca stroke sangat penting untuk menilai *outcome* dari perawatan stroke. Kwon dkk melakukan penilaian disabilitas pada pasien pasca stroke dengan menilai *Barthel Index* (BI), *motor component of Functional Independence Measure* (M-FIM) dan *modified Rankin Scale* (mRS). Mereka mendapatkan hubungan erat antara BI, M-FIM dan mRS dalam menilai disabilitas pasien stroke secara umum.<sup>4</sup>

Variabilitas *outcome* pasien stroke yang besar memicu berbagai penelitian yang berupaya untuk mengidentifikasi faktor-faktor prediktor *outcome*. Sejumlah

prediktor untuk *outcome* fungsional yang telah diteliti pada berbagai studi sebelumnya mencakup usia, skor NIHSS (*National Institute Of Health Stroke Scale*) awal, tipe stroke, riwayat stroke dan disabilitas sebelumnya, penyakit jantung, demensia, status sosio-ekonomik, penanda keparahan stroke, demam, *undernutrition*, hiperglikemia, tempat rawatan.<sup>5-7</sup>

Suatu studi yang dilakukan Amarenco dkk, menyimpulkan bahwa pasien dengan stroke baru atau TIA tanpa diketahui ada tidaknya penyakit jantung, dosis 80 mg atorvastatin per hari akan menurunkan semua kejadian stroke dan cardiovascular. Sehingga hasil studi tersebut mendukung pemberian statin yang segera setelah suatu serangan stroke ataupun TIA.<sup>8</sup>

Kolesterol yang tinggi merupakan faktor resiko yang kuat untuk stroke iskemik sehingga pemberian penurun kolesterol pada pasien dengan resiko tinggi sangat bermanfaat karena dapat menurunkan iskemik dan kejadian kardiovaskular. Terapi dengan statin adalah efektif untuk pencegahan primer dan sekunder terjadinya stroke dan mungkin juga memiliki efek neuroprotektif.<sup>9</sup>

Masih banyak pasien – pasien stroke iskemik akut dan TIA yang diindikasikan untuk pemberian terapi penurun kolesterol tetapi tidak mendapatkan terapi untuk hal itu, sampai keluar dari rumah sakit. Sehingga diperlukan usaha yang lebih teliti atau khusus dengan memberikan perhatian yang lebih, terutama terhadap pasien – pasien dengan resiko tinggi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidupnya.<sup>10</sup>

Studi dari Pedersen dkk melakukan *follow-up* terhadap pasien-pasien dari *Scandinavian Simvastatin Survival Study of Cholesterol Lowering* secara acak dan menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi kolesterol serum sekitar 10% berhubungan dengan penurunan angka kejadian penyakit jantung iskemik.<sup>11</sup>

Menurut studi dari Bonetti dkk efek dari statin ternyata lebih dari sekedar sebuah obat penurun kadar lipid saja tetapi juga berpengaruh terhadap bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), fungsi endotel, efek antioksidan, antiinflamatori, mengaktifasi makrofag juga dalam sistem fibrinolisis.<sup>12</sup>

Studi dari Moonis dkk, menggunakan statin kurang dari atau selama 4 minggu akan dapat meningkatkan *outcome* dari stroke iskemik akut dalam waktu sekitar 90 hari, akan tetapi masih dibutuhkan lagi uji prospektif yang lebih besar untuk mengkonfirmasi dugaan tersebut.<sup>13</sup>

Proporsi pasien yang menggunakan statin ketika pertama kali masuk rumah sakit dengan stroke sangat meningkat dengan cepat. Dan penggunaan statin sebagai *pretreatment* mempunyai hubungan yang signifikan dengan peningkatan *outcome* fungsional ketika pasien keluar dari rumah sakit.<sup>14,15</sup> Hal ini mendukung penggunaan statin dengan segera sebagai terapi pada pasien - pasien setelah stroke dengan rata-rata lama masa rawatan 5 hari.<sup>14</sup>

Studi Lam dkk, mencoba membandingkan efek dari dosis atorvastatin yang berbeda terhadap plasma endothel pada pasien – pasien diabetes tipe 2 dengan dislipidemia. Ternyata studi tersebut mendapatkan bahwa dosis atorvastatin yang 20mg memiliki efek yang terbaik pada pengobatan dislipidemia pasien diabetes dibandingkan dengan dosis 10mg dan 40mg.<sup>16</sup>

Sementara itu Smilde dkk melakukan investigasi efek atorvastatin dosis tinggi terhadap kadar kolesterol LDL dan perkembangan atherosklerosis karotid dibandingkan dengan simvastatin, dan ternyata hasilnya menunjukkan terjadi penurunan yang lebih agresif terhadap kolesterol LDL dan pengurangan ketebalan dinding intima-media oleh atorvastatin dibandingkan dengan simvastatin.<sup>17</sup>

## **METODE**

### **Rancangan dan Pengambilan Sampel**

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen dengan *randomized control-group pretest-posttest design*. Penelitian dilakukan terhadap 3 kelompok, yaitu dengan pemberian Simvastatin 10mg, 20mg, dan Atorvastatin calcium 20mg, dengan jumlah masing-masing 12 pasien per kelompoknya.

Semua penderita stroke iskemik akut yang masuk ke ruang rawat inap neurologi (RA4) RSUP. H. Adam Malik Medan yang telah ditegakkan dengan anamnese, pemeriksaan neurologis dan pemeriksaan *CT scan* kepala yang diambil secara konsekutif yang memenuhi kriteria inklusi berupa kadar LDL kolesterol  $\geq$  100 mg/dL dan telah memberikan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian ini, serta tidak ada kriteria eksklusi berupa pasien dengan serangan stroke berulang, stroke iskemik dengan lokasi infark di batang otak serta mengalami gangguan menelan, stroke iskemik kardioembolisme berdasarkan kriteria TOAST, dan pasien stroke iskemik dengan penyakit hati yang didiagnosa berdasarkan anamnese pemeriksaan klinis dan laboratorium.

Pada penelitian ini populasi tersebut dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok A adalah pasien – pasien yang diberikan Simvastatin 10mg, kelompok B merupakan pasien – pasien yang diberikan Simvastatin 20mg, dan pasien yang diberikan Atorvastatin calcium 20mg dimasukkan ke dalam kelompok C. Pengelompokan ini dilakukan secara acak dan tersamar ganda.

### **Instrumen Penelitian**

Semua pasien stroke iskemik akut ditegakkan melalui *CT Scan* kepala dengan menggunakan *X-Ray CT System*, merk Hitachi seri W 450. Pembacaan hasil *CT scan* dilakukan oleh seorang ahli radiologi. Kemudian akan diambil darah vena setelah berpuasa selama lebih kurang 10 jam. Darah yang didapat kemudian diukur dengan menggunakan Roche/Hitachi Cobas C System – Cobas C 501, dengan metode *enzymatic-calorimetric*. Kemudian pengambilan darah diulang lagi pada hari ke-14 dan hari ke-28 setelah pemberian statin.

Untuk pengukuran *outcome*, penelitian ini menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) dengan skor  $\leq 5$  = stroke ringan, 6-13 = sedang,  $>13$  = berat, serta *modified Rankin Scale* (mRS) dengan nilai 1-2 dikatakan baik, dan nilai 3-6 dikatakan buruk. Pengukuran ini dilakukan dua kali yaitu pada hari ke-14 dan hari ke-28.

### **Analisa Statistik**

Data hasil penelitian akan dianalisa secara statistik dengan bantuan program komputer Windows *SPSS (Statistical Product and Science Service)*15. Untuk mengetahui perbedaan rerata kadar lipid plasma sebelum dan sesudah diberikan Simvastatin 10mg, 20mg dan Atorvastatin calcium 20mg pada hari ke-14 dan ke-28 digunakan uji Anova, dengan taraf signifikan  $p<0,05$ . Sementara untuk melihat perubahan *outcome* pada hari ke-14 dan ke-28 untuk masing – masing kelompok perlakuan digunakan uji Wilcoxon( $p<0,05$ ).

## HASIL

Jumlah penderita stroke iskemik yang diberikan statin dari bulan januari hingga february 2009 berjumlah 18 orang, yang terdiri dari 9 orang (50%) adalah laki-laki dan sisanya (50%) adalah perempuan, dimana yang berusia di kisaran 50-59 tahun sebanyak 9 orang (50%) dan yang berusia 60-69 tahun juga berjumlah 9 orang (50%). Dari populasi yang diperoleh, ternyata yang terbanyak adalah bersuku Toba yaitu 7 orang (38,9%), kemudian diikuti suku Karo sebanyak 6 orang (33,3%), Mandailing 2 orang (11,1%), Jawa, Melayu dan Nias masing-masing 1 orang (5,6%).

**Tabel 1. Gambaran karakteristik demografik masing-masing kelompok perlakuan**

Variabel	Total	Simvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 20 mg
Total (%)	18 (100)	6 (33,3)	6 (33,3)	6 (33,3)
Male (%)	9 (50)	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)
Age (%)				
40-49 th	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50-59 th	9 (50)	4 (22,2)	3 (16,7)	2 (11,1)
60-69 th	9 (50)	2 (11,1)	3 (16,7)	4 (22,2)
Suku				
Toba	7 (38,9)	1 (5,6)	2 (11,1)	4 (22,2)
Karo	6 (33,3)	2 (11,1)	3 (16,7)	1 (5,6)
Jawa	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Mandailing	2 (11,1)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Melayu	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Nias	1 (5,6)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
Aceh	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pendidikan				
SD	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)
SLTP	6 (33,3)	2 (11,1)	1 (5,6)	3 (16,7)
SLTA	7 (38,9)	2 (11,1)	4 (22,2)	1 (5,6)
Akademi	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0)
Sarjana	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)
Hipertensi	18 (100)	6 (33,3)	6 (33,3)	6 (33,3)

DM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Merokok	10 (55,6)	4 (22,2)	4 (22,2)	2 (11,1)
Peny. Jantung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Sementara itu 7 orang (38,9%) dari 18 orang sampel tingkat pendidikannya adalah SLTA, dan 6 orang (33,3%) pendidikannya SLTP, akademi dan sarjana masing – masing 2 orang (11,1%), kemudian tamatan SD berjumlah 1 orang (5,6%).

Dari seluruh sampel yang didapat sampai saat ini, semuanya memiliki riwayat penyakit hipertensi (100%), dan ada 10 orang (55,6%) yang memiliki riwayat kebiasaan merokok. Keseluruhan gambaran karakteristik dari sampel yang diperoleh dapat dilihat di Tabel 1.

**Tabel 2. Rerata kadar lipid plasma sewaktu masuk rumah sakit (MRS), hari ke-14 dan ke-28 pada ketiga kelompok perlakuan**

Variabel	Simvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 20 mg
<b>Total Cholesterol (mg/dL)</b>			
Awal MRS ( $p=0,899$ )	229 ± 20	233 ± 14	233 ± 17
Hari ke-14	219 ± 19	216 ± 15	206 ± 17
Hari ke-28	211 ± 20	204 ± 13	188 ± 16
<i>P</i> -value	0,297	0,01*	0,001*
<b>Triglycerides (mg/dL)</b>			
Awal MRS ( $p=0,837$ )	176 ± 26	185 ± 11	175 ± 45
Hari ke-14	159 ± 28	161 ± 13	145 ± 42
Hari ke-28	143 ± 28	137 ± 12	116 ± 42
<i>P</i> -value	0,131	0,0001*	0,089
<b>HDL (mg/dL)</b>			
Awal MRS ( $p=0,429$ )	50 ± 4	46 ± 10	45 ± 8
Hari ke-14	49 ± 4	44 ± 9	43 ± 7
Hari ke-28	47 ± 4	43 ± 9	41 ± 7
<i>P</i> -value	0,471	0,862	0,658
<b>LDL (mg/dL)</b>			
Awal MRS ( $p=0,259$ )	143 ± 18	150 ± 15	161 ± 19
Hari ke-14	138 ± 17	139 ± 15	133 ± 19
Hari ke-28	135 ± 18	134 ± 14	124 ± 16
<i>P</i> -value	0,705	0,193	0,007*

\* $p < 0,05$  ( uji Anova )

Pada tabel 2, kita dapat melihat hasil pengukuran kadar lipid plasma, dan berdasarkan uji statistik Anova, ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna dari seluruh kadar lipid plasma, baik itu total kolesterol ( $p=0,899$ ), trigliserida ( $p=0,837$ ), HDL ( $p=0,429$ ) maupun LDL ( $p=0,259$ ), sebelum diberikan statin atau sewaktu baru masuk rumah sakit pada ketiga kelompok perlakuan.

Dan setelah diberikan statin pada masing-masing kelompok, ternyata terjadi penurunan kadar total kolesterol yang bermakna setelah hari ke-28 pada kelompok yang diberikan Simvastatin 20mg( $p=0,01$ ) sekitar 13% (dari 233±14 menjadi

204±13) dan Atorvastatin 20mg( $p=0,001$ ) sekitar 19% (dari 233±17 menjadi 188±16).

Pemberian Simvastatin 20mg sampai pada hari ke-28, juga menurunkan kadar trigliserida secara bermakna ( $p=0,0001$ ) sekitar 26% (dari 185±11 menjadi 137±12) dan tidak terjadi pada kedua kelompok lainnya. Sementara itu tidak terjadi perubahan yang bermakna ( $p>0,05$ ) terhadap kadar HDL sampai hari ke-28 pada ketiga kelompok.

Hanya Atorvastatin calcium 20 mg yang dapat menurunkan kadar kolesterol LDL secara bermakna sampai hari ke-28 ( $p=0,007$ ) dengan penurunan sekitar 23% (dari 161±19 menjadi 124±16).

Dan hanya pada kelompok yang diberikan Atorvastatin calcium 20mg juga yang terjadi perubahan *outcome* yang bermakna ( $p=0,046$ ) baik dengan pengukuran NIHSS maupun mRS, dimana ada 4 orang (66,67%) yang mengalami perubahan nilai *outcome*-nya. Untuk melihat perubahan *outcome* fungsional yang terjadi pada masing – masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3. Perubahan *outcome* pada ketiga kelompok perlakuan**

Outcome	Perubahan	n(%)	P
Simvastatin 10 mg	NIHSS	Berubah	2(33,33)
		Tetap	4(66,67)
	mRS	Berubah	1(16,67)
		Tetap	5(83,33)
Simvastatin 20 mg	NIHSS	Berubah	2(33,33)
		Tetap	4(66,67)
	mRS	Berubah	2(33,33)
		Tetap	4(66,67)
Atorvastatin 20 mg	NIHSS	Berubah	4(66,67)
		Tetap	2(33,33)
	mRS	Berubah	4(66,67)
		Tetap	2(33,33)

\* $p < 0,05$  ( uji Wilcoxon )

## PEMBAHASAN

Kolesterol yang tinggi merupakan faktor resiko yang kuat untuk terjadinya stroke iskemik sehingga pemberian obat penurun kolesterol pada pasien dengan resiko tinggi sangat bermanfaat untuk mengurangi angka kejadian baru dan ulangan dari penyakit stroke iskemik.

Menurut *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*, target penurunan kolesterol untuk resiko tinggi seperti stroke iskemik ataupun TIA adalah kadar kolesterol LDL < 100 mg/dL.

Salah satu obat atau agen penurun kolesterol yaitu statin atau penghambat *HMG-CoA* reduktase merupakan suatu zat yang didapat dari jamur yang bersifat kompetitor kuat terhadap *HMG-CoA* reduktase, suatu enzim yang mengontrol biosintesis kolesterol. Dan pada penelitian ini, statin yang digunakan adalah atorvastatin dan simvastatin.

Berdasarkan hasil yang diperoleh ternyata Atorvastatin calcium 20 mg dapat menurunkan kadar kolesterol LDL yang bermakna meskipun baru dikonsumsi selama 4 minggu dan hampir mencapai target jika dibandingkan dengan penggunaan Simvastatin baik dengan dosis 10 mg maupun yang 20 mg. Ini didukung dengan keadaan kadar lipid plasma awal masuk rumah sakit seluruh pasien pada masing-masing kelompok perlakuan yang homogen atau tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik yang merupakan salah satu kelebihan dari penelitian ini.

Hasil sementara penelitian ini mendukung studi yang dilakukan Lam dkk,<sup>17</sup> yang membandingkan dosis statin terhadap keadaan dislipidemia pada pasien diabetes tipe 2, yang ternyata studi tersebut mendapatkan juga bahwa dosis atorvastatin 20mg memiliki efek yang terbaik pada pengobatan dislipidemia dibandingkan dengan dosis 10mg dan 40mg.

Begitu juga dengan studi yang dilakukan Smilde dkk,<sup>18</sup> yang membandingkan Atrovastatin 80mg dengan Simvastatin 40mg terhadap kadar kolesterol LDL dan ketebalan tunika intima-media yang juga ternyata atorvastatin 80mg memiliki efek penurunan kadar kolesterol LDL yang lebih agresif dibandingkan simvastatin 40mg.

Demikian juga halnya dengan pengaruh penggunaan statin yang segera setelah kejadian stroke iskemik terhadap *outcome* pasien, pada penelitian ini penggunaan Atorvastatin calcium 20 mg ternyata mempunyai hubungan yang signifikan dengan peningkatan *outcome* fungsional sampai pada minggu ke-4 atau hari ke-28 jika dibandingkan dengan penggunaan Simvastatin 10mg dan 20mg. Hasil ini mendukung hasil dari penelitian Moonis dkk<sup>14</sup> yang menggunakan statin kurang dari empat minggu dapat meningkatkan *outcome* dari stroke iskemik akut dalam waktu 90 hari.

Akan tetapi studi ini masih merupakan studi pendahuluan, dan hasil ini masih merupakan hasil yang sementara, sehingga masih membutuhkan jumlah sampel yang lebih banyak lagi untuk mengkonfirmasi hasil sementara ini dan ini jugalah yang menjadi salah satu kelemahan studi ini, disamping penilaian *outcome* yang sebaiknya menggunakan waktu yang lebih lama lagi seperti yang dilakukan studi sebelumnya.

## KESIMPULAN

Studi pendahuluan ini menunjukkan bahwa penggunaan Atorvastatin calcium 20mg segera setelah serangan stroke iskemik ternyata dapat menurunkan kadar lipid plasma khususnya kadar kolesterol total dan kolesterol LDL serta perubahan



outcome yang bermakna setelah hari ke-28 jika dibandingkan dengan Simvastatin 10mg dan 20mg.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, Simone G, Ferguson B, Flegal K. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update : A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 21-181.
3. Misbach J. Pandangan Umum Mengenai Stroke. Dalam : Rasyid A, Soertidewi L, editor. *Unit Stroke. Manajemen Stroke Secara Komprehensif*. Balai Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta; 2007. Hal. 1-9
4. Kwon S, Hatzema AG, Duncan PW, Lai SM. Disability Measures in Stroke. *Stroke* 2004; 35: 918-923.
5. Johnston KC, Connors J, Wagner DP, Knaus WA, Wang XQ, Haley C. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke. *Stroke* 2000; 31: 448-455.
6. Glader E, Stegmayr B, Johansson L, Asberg KH, Wester PO. Differences in Long-Term Outcome Between Patients Treated in Stroke Units and in General Wards. *Stroke* 2001; 32: 2124-2130.
7. Uchino K, Billheimer D, Cramer SC. Entry Criteria and Baseline Characteristics Predict Outcome in Acute Stroke Trials. *Stroke* 2001; 32: 909-916.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355 :549-559.
9. Navi BB, Segal AZ. The Role of Cholesterol and Statins in Stroke. *Current Cardiology Reports* 2009; 11: 4-11.
10. Mullard AJ, Reeves MJ, Jacobs BS, Kothari RU, Birbeck GL, Maddox K, et al. Lipid Testing and Lipid-Lowering Therapy in Hospitalized Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. *Stroke* 2006; 37: 44-49.
11. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-Up Study of Patients Randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of Cholesterol Lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-262.
12. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin Effects Beyond Lipid Lowering-Are they Clinically Relevant. *European Heart Journal* 2003; 24: 225-248.
13. Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage B, Fisher M. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Acute Ischemic Stroke Outcome. *Stroke* 2005; 36: 1298-1300.
14. Yoon SS, Dambrosia J, Chalela J, Ezzeddine M, Warach S, Haymore J, et al. Rising Statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Medicine* 2004; 2: 4-10
15. Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, Mullard AJ, Jacobs BS, Majid A. Effect of Pretreatment With Statin on Ischemic Stroke Outcomes. *Stroke* 2008; 39: 1779-1785.
16. Lam HC, Chu CH, Wei MC, Keng HM, Lu CC, Sun CC, et al. The Effects of Different Doses of Atorvastatin on Plasma Endothelin-1 Levels in Type 2 Diabetic Patients with Dyslipidemia. *Biol Med* 2006; 231: 1010-1015.
17. Smilde TJ, Wissen van S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.