

Phenylpropanolamine sebagai faktor risiko stroke perdarahan

Phenylpropanolamine as a hemorrhagic stroke risk factor

Paryono*; Rusdi Lamsudin**; Pernodjo Dahlan***

*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

**Fakultas Kedokteran UII, Yogyakarta

***Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

*phenylpropanolamine,
stroke hemorrhagic,
risk factor*

Phenylpropanolamine (PPA) is widely used in common cold and appetite suppressant drugs. In a year, millions of phenylpropanolamine are consumed in United State and it is also the most commonly-used free drug. Since 1979, more than 30 cases of hemorrhagic stroke after the consumption of phenylpropanolamine had been reported. Walter et al. found that there is association between hemorrhagic stroke and the consumption of phenylpropanolamine as appetite suppressant drugs in women. However, so far there is no report in Indonesia yet. Objective this study was to understand if the using of phenylpropanolamine will increase the risk of hemorrhagic stroke. This is Case control study, All hemorrhagic stroke in men and women which were completed by Head CT Scan dan anamnesis data at neurological ward of Dr. Sardjito Hospital, Bethesda Hospital and PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta. Each case and control group was 70 subjects. The history of PPA was taken by interview. The univariate analysis of hemorrhagic stroke risk factors had been measured by using Mantel-Haenszel in order to get OR with CI 95% and the significant level. The multivariate analysis had been measured by using Logistik Regression in order to confirm the bias factor. All analysis had been done by using Software SPSS versi 7.5. The univariate analysis showed that the significant risk factors of hemorrhagic stroke are : age group of 65-7 years OR 2.89 (95%CI 1.5-4.62) $p=0.017$; three months of hypertension OR 2.159(95% CI 1.80-2.583) $p=0.005$; six months OR 4.098 (95%CI 1,27-13.15) $p=0.006$; 12 months OR 4.80 (95%CI 1.82-12.82) $p=0.000$; >24 months OR 25.64 (1.65-200) $p=0.000$; the increase of blood pressure during admission: moderate diastolic OR 3.37 (95%CI 1.03 - .12.04) $p=0.001$; severe diastolic OR 45.45 (95%CI 14.7-1428.5) $p=0.000$; moderate systolic OR 4.80 (95%CI 1.03-12.04) $p=0.000$; severe systolic OR 100 (95%CI 12.82-1000) $p=0.000$; the history of previous stroke OR 2.09 (95%CI 1.75-2.48) $p=0.006$. The multivariate analysis of 24 months hypertension showed significance, $p=0.002$, meanwhile the other risk factors showed no significant result, $p>0.05$. The conclusion of the study is that PPA is not significant as a hemorrhagic stroke risk factor. Other risk factors such as history of hypertension >24 months and moderate to severe diastolic have strong association as the hemorrhagic stroke risk factors.

ABSTRAK

*Kata kunci:
stem cells,
tumor otak,
glioma,
tropisme,
apoptosis.*

Phenylpropanolamine (PPA) umumnya terdapat dalam obat batuk pilek dan penghilang nafsu makan. Setiap tahun berjuta-juta dosis phenylpropanolamine dikonsumsi di Amerika Serikat dan merupakan salah satu obat bebas yang paling sering digunakan. Sejak tahun 1979 lebih dari 30 kasus telah dilaporkan terjadinya perdarahan intrakranial setelah mengkonsumsi phenylpropanolamine. Walter et al., telah melaporkan hubungan stroke perdarahan pada wanita dengan penggunaan phenylpropanolamine dalam obat penekan nafsu makan. Namun belum ada penelitian tersebut terhadap PPA yang beredar di Indonesia. Penelitian ini untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine meningkatkan risiko terjadinya stroke perdarahan. Rancangan penelitian ini menggunakan study kasus kontrol. Semua penderita stroke perdarahan baik laki-laki dan perempuan yang disertai hasil head-CT scan dan dilakukan anamnesis di Bangsal Saraf RSUP Dr. Sardjito, RS Bethesda, dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Dengan jumlah kasus dan kontrol masing-masing 73 orang. Riwayat penggunaan PPA dilakukan wawancara tentang penggunaan obat-obat yang mengandung PPA. Dilakukan analisis univariat masing-masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan test Mantel-Haenszel. Untuk menghitung faktor

pengganggu digunakan analisis multivariat stepwise logistik regression dengan menggunakan Software SPSS versi 7.5. Dari hasil analisis univariat didapatkan faktor risiko stroke perdarahan yang signifikan adalah kelompok umur 65-74 tahun OR 2,89 (95%CI 1,05-4,62) $p = 0,017$; riwayat hipertensi 3 bulan OR 2,159 (95%CI 1,80-2,583) $p = 0,005$; 6 bulan OR 4,098 (95%CI 1,27-13,15) $p = 0,006$; 12 bulan OR 4,80 (95%CI 1,82-12,82) $p = 0,000$; >24 bulan OR 25,64 (1,65-200) $p = 0,000$; peningkatan tekanan darah saat masuk RS diastolik sedang OR 3,37 (95%CI 1,03-12,04) $p = 0,001$; diastolik berat OR 45,45 (95%CI 14,7-1428,5) $p = 0,000$; tekanan sistolik sedang OR 4,80 (95%CI 1,03-12,04) $p = 0,000$; tekanan sistolik berat OR 100 (95%CI 12,82-1000) $p = 0,000$; riwayat stroke sebelumnya OR 2,09 (95%CI 1,75-2,48) $p = 0,006$. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa riwayat hipertensi 24 bulan OR 166,6, $p = 0,002$. Faktor risiko yang lain menunjukkan $p > 0,05$. Simpulan penelitian ini adalah faktor risiko PPA tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan, riwayat hipertensi >24 bulan, tekanan darah diastolik sedang berat mempunyai hubungan yang kuat sebagai faktor risiko perdarahan.

Correspondence:

Paryono, email: paryono63@yahoo.co.id

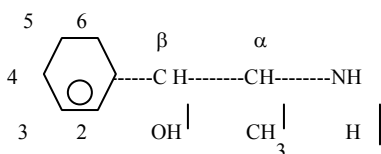
PENDAHULUAN

Menurut WHO MONICA Project (1995), stroke didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis fokal atau global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali akibat dari pembedahan atau kematian), tanpa tanda-tanda penyebab non vaskular, termasuk di dalamnya tanda-tanda perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral, iskemia atau infark serebri.¹

Gejala perdarahan intraserebral ditandai dengan adanya perdarahan spontan ke dalam jaringan otak.² Perdarahan intraserebral adalah perdarahan primer yang berasal dari pembuluh darah dalam parenkim otak dan bukan disebabkan oleh trauma.³

Faktor risiko yang paling banyak sebagai penyebab stroke perdarahan adalah hipertensi yaitu antara 24,6-68,5 persen.⁴ Faktor risiko lain adalah aneurisma, malformasi arteriovenosa, diskrasia darah, terapi antikoagulan, tumor otak yang tumbuh cepat, amiloidosis serebrovaskular, angitis granulomatosa dan vaskulitis lainnya, infark hemoragik, merokok, alkoholisme, obat-obat simpatomimetik (kokain, efedrin, pseudoefedrin dan phenylpropanolamin), ataupun idiopatik.^{5,6,7}

Phenylpropanolamine (PPA) dapat diklasifikasikan dalam agen sistem saraf otonom, simpatomimetik, dekongestan hidung, agen sistem saraf pusat dan anoreksia. Zat tersebut merupakan bahan yang digunakan dalam obat batuk pilek sebagai dekongestan hidung, penghilang nafsu makan dan membantu diet. Produk ini paling banyak dijual bebas. Struktur dasarnya adalah epinefrin.⁸



Farmakodinamik phenylpropanolamine secara tidak langsung sebagai simpatomimetik dengan lebih dominan efek adrenergik perifer seperti pada epinefrin, tetapi aksinya lebih lama dan lebih sedikit stimulasi sistem saraf pusat. Aksi phenylpropanolamine adalah menstimuli reseptor alfa adrenergik (eksitatori) dari otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi dan memucatnya mukosa hidung serta menekan pusat nafsu makan di sistem saraf pusat.

Phenylpropanolamine adalah suatu vasokonstriktor sehingga dapat menyebabkan pembuluh darah konstriksi atau mengecil, akibatnya aliran darah dalam tubuh sedikit dan tekanan pembuluh darah lebih tinggi. Hal ini dapat mengakibatkan ruptur pembuluh darah dan perdarahan tidak terkontrol. Jika hal ini terjadi di otak akan mengakibatkan stroke perdarahan, yaitu perdarahan di dalam otak. Perdarahan intraserebral terjadi dalam beberapa menit sampai beberapa jam setelah penggunaan obat-obat simpatomimetik, sebagian besar lokasinya terdapat di subkortikal.⁹

Lima puluh persen dari kasus yang dilaporkan mengalami *transient hypertension*, spasme dan dilatasi arteri intrakranial yang multifokal pada pemeriksaan angiografi. Meskipun akhir-akhir ini sering didapatkan adanya vaskulitis atau arteritis, tetapi tidak ada bukti histologis dan gambaran angiografi yang menunjukkan pengaruh dari phenylpropanolamine tetapi mungkin karena spasme multifokal akibat sekunder dari phenylpropanolamine. Pendapat ini didukung oleh penemuan yang sama yaitu adanya gambaran abnormal pada angiografi pada penggunaan obat-obat simpatomimetik, seperti efedrin, pseudoefedrin dan phenylpropanolamine.^{9,10,11,12,13,14,15}

Penggunaan dosis phenylpropanolamine 75 mg akan meningkatkan tekanan darah sistolik 31,14 mmHg dan diastolik 20,5 mmHg dengan melalui peningkatan tahanan pembuluh darah dan volume curah jantung.¹⁶

Berdasarkan hasil penelitian secara *randomized controlled trial* (RCT) disimpulkan bahwa penggunaan dosis phenylpropanolamine 150 mg (jumlah dari 2 kali makan) meningkatkan secara bermakna tekanan darah.¹⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine pada obat-obat flu di Indonesia dapat menyebabkan stroke perdarahan.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol (*case control study*), yaitu dengan membandingkan penderita stroke perdarahan dengan penderita bukan stroke. Pemilihan rancangan ini untuk membuktikan relevansi terjadinya suatu penyakit tertentu yang disebabkan karena adanya faktor tertentu dari individu tersebut.¹⁸ Pemilihan penelitian kontrol kasus mempunyai alasan yaitu peneliti memilih sampelnya dari kasus dan kontrolnya yang potensial, di mana hipotesisnya mengarah etiologi pada kedua kelompok, sedapat mungkin kasus dan kontrol mendekati sama, kecuali faktor risiko yang diteliti.¹⁹

Kasus diambil dari empat rumah sakit di Yogyakarta, yaitu RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda. Kasus diambil dari semua penderita yang didiagnosis sebagai stroke perdarahan intraserebral atau perdarahan subaraknoid dengan menggunakan CT scan kepala.

Kriteria terpakai adalah semua stroke perdarahan baik laki-laki maupun perempuan yang berumur lebih dari 34 tahun yang diagnosis ditegakkan dengan menggunakan CT scan kepala dan dirawat di tiga rumah sakit di Yogyakarta.

Kriteria tidak terpakai dalam penelitian ini adalah penderita stroke perdarahan yang tidak dapat dilakukan wawancara dalam 30 hari, trauma kepala, hematom epidural dan subdural, tumor intrakranial, kelainan darah, peminum alkohol, terapi trombolitik, munculnya gejala stroke pertama setelah dirawat selama 30 hari dan penderita yang menolak.

Ijin penelitian untuk setiap kasus diminta dari dokter yang merawat dan jika diijinkan maka peneliti melakukan wawancara tentang data yang diperlukan.

Kelompok kontrol diambil dari penderita bukan stroke yang dirawat di Bangsal Saraf di tiga RS di Yogyakarta tersebut di atas, baik yang masuk melalui UGD maupun Poliklinik Penyakit Saraf pada periode yang sama, baik laki-laki maupun perempuan yang selesai wawancara dalam waktu 30 hari dari kasus stroke untuk memperkecil perbedaan waktu kemungkinan terpapar phenylpropanolamine, kecuali penderita menolak dan mengalami gangguan kesadaran. Kriteria

tidak terpakai kelompok kontrol sama dengan kelompok kasus.

Penderita yang masuk kriteria mengisi formulir persetujuan. Selama mengisi semua subjek (kasus dan kontrol) diberi tahu bahwa penelitian dilakukan untuk mencari sebab dari stroke pada pasien tanpa secara khusus menyebut phenylpropanolamine atau faktor risiko lain. Kemudian dilakukan wawancara dengan kuesioner. Subjek yang tidak bisa berbahasa Indonesia harus menggunakan penerjemah. Wawancara dilakukan di rumah sakit tetapi bisa juga dilakukan di rumah.

Tahap pertama wawancara adalah menetapkan *focal time* untuk setiap kasus. Satuan waktunya dengan hari kalender dan ditandai dari *onset* gejala yang mendukung diagnosis stroke perdarahan dan menyebabkan penderita mencari pengobatan. Penentuan *focal time* ini sangat penting, sebab paparan phenylpropanolamine dibatasi oleh hubungan waktu (hanya paparan yang terjadi sebelum *focal time* yang relevan dianalisis). Beberapa pasien dengan perdarahan subaraknoid dan intraserebral mengalami nyeri kepala saat beberapa jam atau hari sebelum *onset* gejala yang mendorong mencari pengobatan.^{20,21}

Sebab dari nyeri kepala yang tidak diketahui mungkin disebabkan perdarahan kecil.²¹ Sehubungan dengan hal tersebut, untuk pasien dengan nyeri kepala seperti itu dimodifikasi *focal time* sebagai waktu *onset* dari nyeri kepala hebat. *Focal time* untuk setiap kontrol di *match* dalam hari dalam minggu dan waktu dari hari yang berhubungan *focal time* kasus. Dilakukan wawancara kontrol subjek dalam tujuh hari setelah tanggal ini.

Penelitian ini menggunakan kuesioner yang berisi data klinis, dan informasi obat dari semua subjek. Subjek ditanyakan untuk mengingat, informasi obat yang digunakan selama dua minggu sebelum *focal time*, subjek ditanyakan juga apakah mereka menggunakan obat-obat khusus aspirin, antikoagulan dan pil diet. Juga ditanyakan tentang obat, nama dagang dan mencatat kandungan phenylpropanolamine yang terdapat dalam bungkus.

Pada penelitian ini digunakan formulasi *unmatch case control study* dengan rumus sebagai berikut: diasumsikan bahwa proporsi penggunaan phenylpropanolamine pada kelompok kontrol adalah 30 persen, jadi $p_0 = 0,30$, $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$ dan $OR = 3$ maka $n = 73$. Sehingga jumlah sampel kasus 73 orang dan jumlah kontrol 73 orang.

Variabel tergantung adalah stroke perdarahan, variabel bebas meliputi: riwayat stroke sebelumnya, hipertensi, usia, jenis kelamin, hipokolesterolemia, merokok, peminum alkohol, phenylpropanolamine. Batasan variabel meliputi stroke perdarahan didefinisikan menurut WHO (1995) dengan pemeriksaan *head-CT scan*, riwayat stroke sebelumnya berdasarkan anamnesis dan gejala sisa, hipertensi didefinisikan bila tekanan

darah sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg. Hipokolesterolemia: < 140 mg/dl, merokok didefinisikan sebagai aktivitas menghisap rokok minimal 1 batang perhari, berhenti merokok apabila pada masa lampau pernah merokok dan sejak 1 bulan terakhir tidak merokok, dan termasuk tidak merokok apabila sebelum dan hingga saat ini tidak pernah merokok, riwayat minum alkohol: ringan bila < 1 kali/hr, sedang 1-2 kali/hr, berat > 2 kali/hr, sangat berat > 5 kali/hr, ^{22,23} definisi paparan PPA adalah penggunaan phenylpropanolamine sebelum *focal time*. Semua dilakukan analisis kecuali pertama kali. Penggunaan PPA yang pertamakali dianalisis jika penggunaannya dalam 24 jam sebelum *focal time* dan tidak menggunakan produk lain serupa selama 2 minggu sebelumnya. Untuk menjaga konsistensi group yang tidak terpapar ditetapkan bahwa subjek tersebut tidak menggunakan produk yang berisi PPA dalam waktu 1 bulan sebelum *focal time*.

Penderita yang masuk penelitian diperiksa oleh peneliti kemudian diagnosis ditegakkan setelah ada hasil konfirmasi dari dokter ahli yang didukung hasil pemeriksaan CT *scanning* kepala. Kelompok kontrol diambil dari penderita baru yang didiagnosis bukan stroke yang dirawat di bangsal yang sama dengan kelompok kasus, usia lebih dari 30 tahun serta memenuhi kelompok kontrol. Pada kelompok kasus dan kontrol dilakukan wawancara untuk mencari adanya faktor risiko stroke perdarahan dan riwayat penggunaan phenylpropanolamine pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan fisik dan neurologis serta laboratorium. Wawancara dan pemeriksaan tekanan darah dilakukan oleh residen Ilmu Penyakit Saraf.

Dilakukan analisis statistik univariat masing masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan cara λ^2 (*chi squares*). Sedangkan untuk menghitung faktor pengganggu, secara simultan dan menyeluruh digunakan analisis *multivariate stepwise logistik regression*.¹⁸

HASIL

Kelompok kasus penderita stroke perdarahan yang masuk dalam penelitian ini sebanyak 73 orang, dan kelompok kontrol sebanyak 73 orang. Kedua kelompok dirawat di bangsal RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda Yogyakarta. Waktu penelitian dimulai dari bulan September 2001 hingga bulan Juni 2002 (10 bulan). Diagnosis stroke ditegakkan berdasarkan *head-CT scan*. Kelompok kontrol terdiri atas *low back pain* (LBP), tetraparesis, paraparesis, iskialgia, vertigo, epilepsi .

Anamnesis diperoleh dari pasien. Karakteristik kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 1.

Pada kelompok kasus terbanyak pada kelompok umur 55–64 th (41,1%) dan paling sedikit pada kelompok umur 35–44 th (12,3%). Sedangkan pada kelompok kontrol terbanyak pada kelompok umur 45–55 th dan terkecil pada kelompok umur 65–74 th. Frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih besar (69,9%), baik pada kelompok kasus (67,1%) dan kelompok kontrol (72,6%) (Tabel 1).

Untuk status perkawinan yang paling banyak adalah status menikah (92,5%). Janda (2,1%), duda (3,4%) dan tidak kawin (2,1%). Distribusi tempat pengambilan kasus dan kontrol paling banyak berasal dari RSUP Dr. Sardjito (67,1%), RS Bethesda (20,5%) dan RS PKU Muhammadiyah (12,3%).

Diagnosis untuk kelompok kontrol dari yang terbanyak adalah LBP (84,9%), *space occupying process*

Tabel 1. Karakteristik data kelompok kasus dan kontrol

Variabel	Kasus N=73	%	Kontrol N=73	%	Jumlah Total	%
Jenis kelamin						
1. laki	49	67,1	53	72,6	102	69,9
2. perempuan	24	32,9	20	27,4	44	30,1
Umur (th)						
1. 35 – 44	9	12,3	27	37	36	24,7
2. 45 – 54	19	26	16	21,9	35	24
3. 55 – 64	30	41,1	24	32,9	54	37
4. 65 – 74	15	20,5	6	8,2	21	14,4
Status perkawinan						
1. kawin	68	93,2	67	91,8	135	92,5
2. janda	2	2,7	1	1,4	3	2,1
3. duda	2	2,7	3	4,1	5	3,4
4. tidak kawin	1	1,4	2	2,7	3	2,1
Tempat sampel						
1. RSS	49	67,1	49	67,1	98	67,1
2. PKU	9	12,3	9	12,3	18	12,3
3. Bethesda	15	20,5	15	20,5	30	20,5
Diagnosis						
1. ICH	73	100			73	50
2. LBP			62	84,9	62	42,5
3. Iskialgia			2	2,7	2	1,4
4. Para paresis			1	1,4	1	0,7
5. Tetra paresis			3	4,1	3	2,1
6. SOP			3	4,1	3	2,1
7. Vertigo			1	1,4	1	0,7
8. Epilepsi			1	1,4	1	0,7
Kesadaran						
1. Sadar	73	100	73	100	146	100
2. tidak sadar						
Tekanan sistolik						
1. < 139	5	6,8	61	83,6	66	45,2
2. 140 – 159	5	6,8	3	4,1	8	5,5
3. 160 – 179	23	31,5	5	6,8	28	19,2
4. > 180	40	54,8	4	5,5	44	30,1
Tekanan diastolik						
1. < 89	1	1,4	58	79,5	58	40,4
2. 90 – 99	6	8,2	7	9,6	13	8,9
3. 100 – 109	13	17,8	4	5,5	17	11,6
4. > 110	53	72,6	4	5,5	57	39

(SOP) (4,1%), tetraparesis (4,1%), iskialgia (2,7%), paraparesis, epilepsi dan vertigo masing masing (1,4%). Distribusi untuk tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit kelompok kasus dari yang paling banyak adalah hipertensi berat (56,2%), sedang (30,1%), ringan (8,2%), normal (5,5%) dan untuk tekanan darah diastolik adalah hipertensi berat (72,6%), sedang (17,8%), ringan (8,2%), normal (1,4%). Sedangkan untuk kelompok kontrol tekanan darah sistolik dari yang paling banyak adalah normal (89%), hipertensi sedang (8,2%), berat (1,4%), ringan (1,4%).

Riwayat mulai hipertensi kelompok kasus dari yang paling banyak adalah sejak 12 bulan (30,1%), 24 bulan atau lebih (26,9%), 6 bulan (19,2%), 3 bulan (12,9%) dan yang tidak ada riwayat hipertensi (12,3%). Sedangkan kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat hipertensi (84,9%), 12 bulan (8,2%), 6 bulan (5,5%), 24 bulan atau lebih (1,4%). Riwayat minum alkohol pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat minum alkohol (94,5%), sebanyak 1-2 btl/hr (2,7%), 1btl/hr (1,4%), lebih dari 2 btl/hr (1,4%). Sedangkan pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat minum alkohol >2 btl (97,3%), 1 – 2 btl/hr (1,4%), < 1btl/hr (1,4 %)

Kadar kolesterol saat di rumah sakit untuk kelompok kasus dari yang terbanyak adalah normal (67,1%), hiperkolesterolemia (26%), hipokolesterolemia (6,8%). Pada kelompok kontrol adalah normal (73,3%), hiperkolesterolemia (23,3%), hipokolesterolemia (3,4%).

Riwayat merokok pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat merokok (87,7%), >20 btg/hr (6,8%), 11–20 btg/hr (4,1%), 1–10 btg/hr (1,4%). Pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat merokok (53,4%), >20 btg/hr (8,2%). Untuk riwayat minum obat yang mengandung PPA dalam 1 minggu sebelum sakit pada kelompok kasus adalah 15,1% dan kelompok kontrol adalah 11%.

Dosis yang dipakai pada kelompok kasus rata-rata 65,00 mg dan kelompok kontrol 46,42 mg (Tabel 2).

Dalam tabel 3 dapat dilihat analisis univariat untuk tiap-tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel) dan

analisis multivariat antara faktor risiko yang signifikan dilakukan dengan *stepwise logistic regression* (Tabel 3).

Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut:

Faktor risiko lamanya riwayat hipertensi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan dengan estimasi untuk lamanya 3 bulan OR 2,02 (95%CI 1,80–2,58), 6 bulan OR 4,09 (95%CI 1,27-13,15), 12 bulan OR 4,807 (95%CI 1,82–12,82), >24 bulan OR 25,64 (95%CI 3,28–200) $p < 0,05$, dan setelah dilakukan analisis multivariat hanya yang mempunyai riwayat hipertensi lebih dari atau sama dengan 24 bulan dengan estimasi OR 17,331, $p = 0,03$.

Faktor risiko tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit derajat sedang dan derajat berat signifikan untuk analisis univariat dengan estimasi dan tidak signifikan setelah dilakukan analisis multivariat. Faktor risiko tekanan darah diastolik saat masuk rumah sakit signifikan untuk derajat sedang dan berat pada analisis univariat dan tetap signifikan setelah dilakukan analisis multivariat untuk estimasi tekanan diastolik derajat OR 24,93, $p = 0,013$ dan tekanan diastolik >110 OR 166,66, $p = 0,002$.

Faktor risiko riwayat stroke signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,09 (95%CI 1,758-2,489; $p = 0,006$) dan tidak bermakna pada analisis multivariat.

Faktor risiko kelompok umur 65-74 tahun signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,89 (95%CI 0,05–7,93, $p < 0,05$). Tetapi pada analisis multivariat tidak lagi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan.

DISKUSI

Metode yang penulis gunakan dalam penelitian ini adalah studi kontrol kasus untuk mengetahui peranan PPA dalam obat batuk pilek sebagai risiko stroke perdarahan. Dipilihnya metode ini karena tidak memerlukan waktu yang lama, biaya yang lebih murah dan lebih kecil terjadi *drop out* tetapi diperlukan persyaratan yang cukup ketat dalam pemilihan kontrol, kasus dan pengambilan data.²⁴ Untuk mendekati persamaan antara kasus dan kontrol dilakukan dengan cara: 1) dilakukan *matching* pada variabel, 2) diambil subjek kontrol dari bangsa yang sama, 3) dipilih subjek yang tidak mempunyai probabilitas terkena stroke, 4) dianalisis faktor risiko lain secara statistik, 5) pengambilan subjek diambil secara berurutan, dan 6) pada periode waktu yang sama.^{24,25} Pada penelitian ini tidak dilakukan randomisasi dan pada analisis univariat terdapat perbedaan pada 2 kelompok yang bermakna pada variabel kelompok umur 65-74 tahun, riwayat hipertensi, tekanan darah diastolik derajat

Tabel 2. Hasil analisis *independent sample T test* jumlah dosis PPA & jendela waktu

Status	N	Rerata dosis/wkt	St Deviasi	St Error mean	<i>p</i>
PPA (+)					
1. Kasus	11	65,00	15,000	4,522	0,05
2. Kontrol	7	46,42	30,744	11,622	
Jendela waktu (jam)					
1. Kasus	11	11,636	17,608	5,309	0,41
2. Kontrol	7	16,428	16,551	6,255	

Tabel 3. Hasil analisis univariat untuk tiap–tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel)

Faktor risiko	Kasus n=73	Kontrol n=73	OR	95 %CI	X2	p
Jenis kelamin						
1.laki-laki	49	53	1,29	0,66–2,67	0,520	0,285
2.perempuan	24	20				
Umur						
1.35 – 44	9	27	1,57	0,774–3,19	1,574	0,105
2.45 – 54	19	16	1,42	0,72 – 2,80	1,058	0,147
3.55 – 64	30	24	2,89	1,05 – 7,93	4,505	0,017
4.65 - 74	15	6				
Rw hipertensi						
1.Tidak ada	9	62	2,15	1,80 – 2,58	10,735	0,005
33 bln	9	-	4,09	1,27 – 12,15	6,337	0,006
4.6 bln	14	4	4,80	1,82 – 12,82	11,312	0,000
5.12 bln	22	6	25,64	3,28 – 200	18,771	0,000
6.> 24 bln	19	1				
Kadar kolesterol						
1.Normal	50	57	4,16	0,45 – 38,46	1,864	0,086
2.Hipokolester	4	1	1,36	0,62 – 2,94	0,610	0,216
3.Hiperkoleste	19	15				
Rw. Stroke						
1.Ya	6	-	2,09	1,75– 2,48	6,257	0,006
2.Tidak	67	73				
Riwayat mekok						
1.ya	44	34	1,74	0,90 – 3,33	2,753	0,048
3.tidak	29	39				
Jenis rokok						
1.Sigaret	41	32	1,28	0,21 – 6,77	0,669	0,385
2.Tingwe	3	2				
Lama merokok (tahun)						
1.< 10	6					
2.10 – 19	10	7	1,176	0,39 – 3,49	0,860	0,385
3.20 – 29	22	21	1,113	0,64 – 3,83	0,978	0,166
4.>30	6	6	1	0,38 – 4,48	1,344	0,225
Jumlah rokok (batang)						
1.tidak	29	39				
2.1 – 10	18	16	1,145	0,40 – 1,88	0,120	0,368
3.10 –20	19	12	1,760	0,25 – 1,27	1,890	0,089
4. . 20	7	6	1,166	0,27 – 2,68	0,070	0,390
Tekanan sistolik						
1.< 139	5	60	1,726	0,13 – 2,53	q,529	0,238
2.140 – 159	5	3	6,250	0,61 - 16,32	14,317	0,000
3.160 – 179	23	6	20,833	6,89 - 62,50	42,160	0,000
4.> 180	40	4				
Tekanan diastolik						
1.< 89	1	63	3,174	0,61 – 16,39	2,116	0,078
2.90 – 99	6	2	3,731	1,03 – 12,04	5,393	0,001
3.100 – 109	13	4	45,454	14,70– 142,82	69,100	0,000
4.> 110	53	4				
Rw. Alkohol						
1.Tidak	69	71	1	0,06 – 16,29	0	0,05
2.< 1 btl/hr	1	1	2,028	0,84 – 5,56	0,340	0,280
3.1 – 2 btl/hr	2	1	2,012	1,70 – 2,37	1,007	0,158
4.> 2 btl/hr	1	-				
Riwayat obat Flu						
1.ya	38	32	1,391	0,72 – 2,66	0,988	0,160
2.tidak	35	41				
Lama PPA						
1.1 bulan	3	5	1,135	0,41 – 3,08	0,620	0,402
3 bulan	12	11	1,194	0,25 – 2,73	0,870	0,385
4.6 bulan	8	6	1,926	0,58 – 6,66	1,079	0,188
5.12 bulan	10	7	1,464	0,15 – 3,10	0,246	0,310
6.>24 bulan	5	3				
Riwayat PPA 1minggu						
1.ya	11	7	1,673	0,61 – 4,58	1,014	0,157
2.tidak	62	66				

Tabel 4. Hasil analisis multivariat (*stepwis logistic regression*)

Faktor Risiko	β	SE	Exp(β)	df	<i>p</i>
Umur 65 – 74 th	1,288	0,881	3,636	1	0,143
Hipertensi sejak 3 bln	8,755	27,928	500	1	0,753
Hipertensi sejak 6 bln	1,342	0,978	3,831	1	0,170
Hipertensi sejak 12 bln	1,512	0,978	3,831	1	0,138
Hipertensi \geq 24 bulan	2,852	1,320	17,543	1	0,030
Riwayat Stroke	5,917	34,983	371,58	1	0,865
Tek sistolik 160 – 179	1,082	1,580	2,951	1	0,468
Tek. sistolik \geq 180	1,455	1,756	4,286	1	0,407
Tek diastolik 100 – 109	3,216	1,303	24,997	1	0,013
Tek. diastolik \geq 110.	5,016	1,626	166,666	1	0,002

sedang dan berat, tekanan darah sistolik derajat sedang dan berat pada pemeriksaan saat masuk RS, dan riwayat stroke sebelumnya ($p < 0,05$). Hal tersebut dapat sebagai faktor pengganggu sehingga harus dilakukan analisis multivariat.

Karena pada penelitian menggunakan daftar pertanyaan yang memerlukan kualitas daya ingat dan pemahaman setiap kata yang ada dalam daftar pertanyaan, maka daftar pertanyaan yang dipergunakan dilakukan *reliability test* pada *strength of agreement*-nya (Kappa: 1) dan telah digunakan dalam penelitian sebelumnya.^{19,26}

Pada penelitian ini dalam memperoleh informasi penggunaan obat yang mengandung PPA penulis membatasi waktu dalam 2 minggu sebelum terjadi serangan stroke untuk kelompok kasus dan saat masuk rumah sakit untuk kelompok kontrol, hal tersebut dilakukan untuk menghindari *bias* informasi dan telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya.²⁶ Namun demikian penulis tetap menganalisis informasi penggunaan obat batuk pilek dan lamanya mengkonsumsi obat tersebut untuk meminimalkan faktor perancu dalam penelitian ini. Dari hasil analisis statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua kelompok sampel ($p > 0,05$). Pada penelitian ini dari hasil analisis univariat penggunaan PPA tidak berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, begitu juga tentang jumlah dosis PPA yang digunakan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan kasus. Namun demikian mempunyai kecenderungan bahwa didapatkan jumlah dosis yang lebih besar pada kelompok kasus ($p = 0,056$).

Pada penelitian sebelumnya tentang penggunaan PPA sebagai faktor risiko stroke dengan studi kontrol kasus, dinyatakan bahwa pada penggunaan PPA sebagai penekan nafsu makan berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan tetapi tidak berbeda bermakna pada penggunaan PPA sebagai obat batuk pilek.²⁶ Berbeda dengan beberapa laporan kasus sebelumnya yang mendapatkan kasus terjadinya stroke perdarahan setelah mengkonsumsi obat yang mengandung PPA,^{17,27} dan PPA dengan cafein.^{28,29,30,31,32}

Dari beberapa laporan kasus stroke perdarahan intraserebral terjadi setelah minum obat simpatomimetik,³³ PPA dengan efedrin.³⁴ Sampai saat ini belum ada penelitian tentang besarnya dosis yang didapat sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Hal ini terjadi karena jumlah dosis yang dikonsumsi di bawah dosis yang dapat meningkatkan tekanan darah secara bermakna (rerata dosis yang dikonsumsi 65 mg pada kasus dan 46,42 mg pada kontrol dengan $p > 0,05$). Ada satu penelitian secara *randomized controlled trial* didapatkan hasil bahwa penggunaan dosis PPA 150 mg dalam 2 kali minum meningkatkan tekanan darah secara bermakna.¹⁷

Kelompok umur 65-74 tahun pada penelitian ini merupakan faktor risiko stroke pada analisis univariat, tetapi tidak bermakna pada analisis multivariat. Dilaporkan kasus stroke kelompok umur 65-74 tahun jumlah kasusnya terbanyak.³⁵ Analisis hubungan antara kejadian stroke dengan kelompok umur tertentu, hasilnya hanya kelompok 65–74 tahun saja yang bermakna dengan kejadian stroke.³⁶

Peningkatan tekanan darah saat masuk rumah sakit dan riwayat hipertensi pada analisis univariat bermakna sebagai faktor risiko stroke, sedangkan pada analisis multivariat hanya peningkatan tekanan darah diastolik berat dan riwayat hipertensi lebih dari 24 bulan yang bermakna sebagai faktor risiko stroke. Pada penelitian Lamsudin dijumpai riwayat hipertensi tetap bermakna pada analisis multivariat.¹⁹ Hasil yang sama dilakukan oleh Iribarren *et al.*³⁷ dan berbeda dengan yang dilakukan oleh Leppala *et al.*³¹

Riwayat merokok pada penelitian ini tidak bermakna pada analisis multivariat sebagai faktor risiko perdarahan intraserebral. Hasilnya sama yang dilakukan oleh Juvella *et al.*⁴² dan Thrift,³⁸ dengan $p > 0,05$. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Juvella *et al.*⁴² dan Longstreth *et al.*²³ riwayat merokok bermakna sebagai faktor risiko perdarahan subaraknoid.

Riwayat stroke sebelumnya bermakna sebagai faktor risiko stroke pada analisis univariat dan tidak bermakna pada analisis multivariat. Berbeda dengan hasil studi kontrol kasus sebelumnya menunjukkan bahwa stroke

sebelumnya secara bermakna sebagai faktor risiko stroke ulang.³⁹ menurut WHO (1989) kejadian stroke sebelumnya merupakan faktor risiko yang tinggi untuk terjadinya stroke ulang.

Kadar kolesterol baik yang hipokolesterolemia maupun yang hiperkolesterolemia tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Pada penelitian sebelumnya tentang hipokolesterolemia sebagai faktor risiko stroke perdarahan intra serebral dengan studi kontrol kasus tidak signifikan.^{40,41} Penelitian lain oleh Iribaren, dengan studi kohort hipokolesterolemia merupakan faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur 65 tahun atau usia tua.⁴² Juvela *et al.* dengan studi retrospektif menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur <40 tahun.⁴³ Jick *et al.* menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan berpengaruh pada terjadinya stroke perdarahan intraserebral di samping faktor usia, tekanan darah, asam urat, rokok dan alkohol.⁴³

SIMPULAN

Dari penelitian studi kontrol–kasus yang telah dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah dan RS Bethesda Yogyakarta dapat disimpulkan bahwa konsumsi PPA yang ada dalam obat batuk pilek tidak bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, sedangkan beberapa faktor risiko lainnya terbukti berpengaruh kuat kejadian stroke perdarahan, yaitu riwayat hipertensi sebelumnya ≥ 24 bulan dan peningkatan tekanan darah diastolik sedang dan berat.

Untuk mengetahui secara lebih mendekati kebenaran faktor risiko PPA pada stroke perdarahan sekaligus mengetahui besarnya dosis PPA, maka langkah yang paling baik adalah menggunakan metode studi *cohort* dan melakukan penyetaraan secara ketat, sehingga bias yang mungkin timbul bisa dihindari.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Recommendations on stroke Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Stroke*. 1989;20:1407-1431.
2. Gilroy J & Hollyday P L. Basic Neurology. New York: Mac Millan Publishing Co. Inc; 1982.
3. Aliyah A, Kuswara E F, Limoa R A & Wuysang G. Gangguan peredaran darah otak (Stroke). Harsono (ed): *Kapita Selekt Neurology*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1993.
4. Widjaya D. *Perdarahan intraserebral primer (non traumatic), patofisiologi, diagnosis dan penatalaksanaan*. Surabaya: Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf FK Unair RSUD Dr. Soetomo; 1988.
5. Lindsay K W, Bone I, Callender R. Cerebrovascular disease. In: Lindsay: *Neurology and neurosurgery illustrated*. London: Churchill Livingstone; 1986.
6. Adams R D & Victor M.. Cerebrovascular Diseases. In: RD. Adams & M.Victor (es): *Principle of Neurology*. 5th edition. Singapore: Mc. Graw Hill Book Co; 1995.
7. Laurien, Taunisen, Gabriel JE, Rinkel, Ale Algra, van Gijn. Risk factor for subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1996;27:544-549.
8. Brian B, Hoffman RJ, Letkowits. Catecholamines sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists in *The pharmacological Basis of Therapeutics* Edition IX Vol 1 . Joel G.Hardman, Lee E.Limbird., 1996
9. Kase CS, Foster T, Reed JE, Spatz EL, Girgism GN. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanilamine use. *Neurology*. 1987;37:399-404.
10. Ryu SJ, Lin SK. Cerebral arteritis associated with oral use of phenylpropanolamine: report of a case. *J-Formos-Med-Assoc*. 1995;94(1-2):53-55.
11. Glick R, Hoying J, Cerullo L, Perlman S. Phenylpropanolamine an over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Case report and review. *Neurosurgery*. 1987; 20:969-974.
12. Stoessl AJ, Young GB, Feasby TE. Intracerebral hemorrhage and angio-graphic beading following ingestion of catecholaminergics. *Stroke* 1985;16:734-736.
13. Fallis RJ & Fisher M. Cerebral vasculitis and hemorrhage associated with phenylpropanilamine. *Neurology*. 1985;35:405-407.
14. Forman HP, Levin S, Steward B, Patel M, Feinstein S. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenyl-propanilamine: case report and review of literature. *Pediatrics*. 1998;83:737-741.
15. Brust JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke*. 1993;24:1129-1135.
16. Pentel PR, Asinger RW, Benowitz NL. Propanolol antagonism of phenylpropanolamine-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):488-494.
17. Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chertnow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aiids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. *Am J Med*. 1989;86(4):427-432.
18. Scleseman JJ. *Case Control Studies. Design. Coduct, Analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
19. Lamsudin R. *Algoritma Stroke Gadjah Mada*. (Disertation) Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 1997.
20. Mayer PI, Awad IA, Todor R. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysme: prevalence and correlation without come at four institutions. *Stroke*. 1996;27:1558-1563.
21. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
22. Juvela S, Hilbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk Faktors for aneurismal subarachnoid Haemorrhage. *Stroke*. 1993; 24:639–646.
23. Longstreth JR, Nelson LM, Koepsell TD, Belle GV. Cigarette Smoking Alcohol Use, and Subarachnoid Haemorrhage. *Stroke*. 1992;23:1242–1249.
24. Lamsudin R. *Well controlled and less well controlled hypertension in stroke patients in Yogyakarta Indonesia*. A thesis Submitted for Master of Medical Scine degree in clinical Epidemiology. New Castle: University of New Castle; 1990.
25. Walter NK, Catherine MV, Lawrence MB, Joseph PB, Thomas B, Edward F. Phenylpropanolamin and the risk of hemorrhagic stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1826-1832.

26. Morgan JP. 1986. Phenylpropanolamine in A critical analysis of reported adverse reaction, McDowell JR., Leblanc HJ. *The western Journal of Medicine* 1985;142:688-691
27. Kikta DG, Deveraux MW, Chandar K. Intracranial hemorrhages due to phenylpropanilamine. *Stroke*. 1985;16:510-512.
28. Kokkinos J, Levin SR. Stroke. *Neurol Clin*. 1993;11:577-590.
29. Johnson DA, Etter HS, Reeves DM. Stroke and phenylpropanolamine use. *Lancet*. 1983;970.
30. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
31. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
32. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: WG Bradley & Caplan L (eds), *Neurology in clinical practice*. The neurological disorders. Philadelphia; Butterworth- Heinemann; 1991.
33. Gelma CR, Rumack BH, Hutchinson TA. DRUGDEX System. Englewood: MICROMEDEX, Inc.; 2000.
34. Bernstein E & Diskant BM. Phenylpropanolamine: apotentially hazardous drug. *Annals of Emergency Medicine*. 1982;11:311-315.
35. Chung YT, Hung DZ, Hsu CP, Yang DY, Wu TC. Intracerebral hemorrhage in a young woman with arteriovenous malformation after taking diet control pills containing phenylpropanilamine: a case report. *Chinese Medical Journal*. 1998;61: 432-435.
36. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
37. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxto AJ, Sidney S. Low tottal serum cholesterol and intracerebral Haemorrhage Stroke. Is The Association to elderly Men. *Stroke*. 1996;27:1993–1998.
38. Thrift AG, Mcneil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk Faktors for cerebral Haemorrhage in The era of Well controlled hypertension. *Stroke*. 1996;27:2020–2025.
39. Linn FHH, Wijdick EFM, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FAC, Bartelds AIM, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 1994;344:590-593.
40. Toole JF. Intracerebral hemorrhage. In: JF Toole: *Cerebrovascular disorders*, 4th ed. St Louis: Raven Press, 1990
41. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxto AJ, Sidney S. Low tottal serum cholesterol and intracerebral Haemorrhage Stroke. Is The Association to elderly Men. *Stroke*. 1996;27:1993–1998.
42. Juvela S, Hilbom M, Palomaki H. Risk faktor For spontanous Intracerebral Haemorrhage. *Stroke*. 1995; 26:1558–1564
43. Jick H, Aselton P, Hunter JR. Phenylpropanolamine and cerebral haemorrhage. *Lancet*. 1995;101.

