



Efikasi Suplementasi Asam Folat terhadap Kejadian *Stroke* pada Pasien Hiperhomosisteinemia dengan Riwayat Penyakit Jantung Koroner – Telaah Kasus Berbasis Bukti

Erlina Santoso,¹ Didi Haryadi,^{1,2} Melva Louisa³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

²RSUD Adjidarmo Kabupaten Lebak, Banten

³Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Beberapa studi uji klinis yang meneliti efikasi asam folat untuk mencegah kejadian *stroke* pada pasien hiperhomosisteinemia dengan penyakit kardiovaskular memberikan simpulan yang inkonklusif. Tujuan laporan kasus berbasis bukti ini untuk menilai apakah suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko *stroke* pada pasien dengan riwayat jantung koroner dengan hiperhomosisteinemia. Pencarian komprehensif melalui beberapa basis data *online*. Telaah kritis menggunakan alat penilaian dari *Centre of Evidence Based Medicine* (CEBM). Diperoleh dua studi kajian sistematis yang sesuai kriteria seleksi. Hasil telaah kritis mendapatkan bahwa kedua studi tersebut memiliki validitas baik. Analisis menunjukkan bahwa suplementasi asam folat dapat menurunkan kejadian *stroke* pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular.

Kata kunci: Asam folat, homosistein, penyakit kardiovaskular, *stroke*

ABSTRACT

Many studies investigating the efficacy of folic acid in hyperhomocysteineemia patients with cardiovascular disease for stroke prevention has been inconclusive. This evidence-based case report was to assess whether folic acid supplementation could reduce stroke risk in patients with a history of coronary heart disease with hyperhomocysteineemia. We performed comprehensive literature search in several online databases. Critical reviews use the assessment tool from the Center of Evidence Based Medicine (CEBM). Two systematic reviews met our selection criteria. Critical appraisals had shown that both studies have good validity. Analysis showed that folic acid supplementation could reduce the incidence of stroke in patients with history of cardiovascular diseases. **Erlina Santoso, Didi Haryadi, Melva Louisa. The Efficacy of Folic Acid Supplementation towards Stroke Incidence in Hyperhomocysteineemic Patients with Coronary Heart Disease - Evidence-based Case Report**

Keywords: Cardiovascular disease, folic acid, homocysteine, stroke.

KASUS

Seorang laki-laki usia 55 tahun datang kontrol untuk kondisinya, yaitu hipertensi dan hiperkolesterolemia. Pasien pernah mengalami riwayat serangan jantung satu tahun yang lalu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan BB: 85 kg, TB: 170 cm, IMT: 29,4. Tekanan darah 160/100 mmHg. Pemeriksaan kadar kolesterol total 230 mg/dL, LDL 160 mg/dl, HDL 40 mg/dL, trigliserida 150 mg/dL. Pasien mendapat terapi *clopidogrel* 1x75 mg, *candesartan* 1x16 mg, dan *atorvastatin* 1x20 mg. Kadar homosistein total 35 µmol/L. Dokter pernah membaca pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner, hiperhomosisteinemia meningkatkan risiko *stroke*. Dokter menimbang efektivitas asam folat pada pasien tersebut.

Alamat Korespondensi email: melva.louisa@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan sekelompok kelainan jantung dan pembuluh darah termasuk penyakit jantung koroner dan penyakit serebrovaskular.¹ Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab nomor satu kematian secara umum, dengan perkiraan 17,9 juta kematian tiap tahun.¹ Empat dari lima kematian penyakit kardiovaskular karena infark miokard dan *stroke*, satu per tiga kematian ini terjadi pada usia kurang dari 70 tahun.¹ *Stroke* adalah kematian mendadak sel-sel otak karena hipoksia yang disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya arteri di otak.² Kejadian serebrovaskular merupakan penyebab kematian kedua tertinggi dan penyebab disabilitas ketiga terbanyak di dunia.²

Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur. Pada observasinya tahun 1969, McCulley menyatakan bahwa peningkatan kadar homosistein berperan dalam proses aterosklerosis dan menyebabkan penyakit vaskular.³ Sejak saat itu, peningkatan kadar plasma homosistein dianggap sebagai faktor risiko aterosklerosis pada populasi umum.^{4,5} Hiperhomosisteinemia diketahui berkaitan dengan meningkatnya risiko kardiovaskular⁶ dan serebrovaskular.⁷ Sebuah meta-analisis studi observasional menyimpulkan bahwa setiap peningkatan 2,5 µmol/L total plasma homosistein meningkatkan risiko infark miokard 10% dan meningkatkan risiko *stroke* 20%.⁸

Asam folat berperan dalam metabolisme



ANALISIS



homosistein melalui siklus remetilasi. Beberapa studi menunjukkan hubungan negatif antara asupan asam folat dan kadar homosistein.⁹⁻¹⁴ Walaupun pemberian asam folat dapat menurunkan kadar homosistein, manfaat suplementasi asam folat dalam menurunkan risiko *stroke* atau penyakit kardiovaskular masih meragukan dan inkonklusif. Beberapa studi menyatakan bahwa suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko *stroke* dan penyakit kardiovaskular,¹⁰⁻¹⁴ namun studi lain menyatakan bahwa asam folat tidak dapat menurunkan risiko *stroke* dan penyakit kardiovaskular.^{4,9,15,16} Telaah kritis berbasis bukti ini dilakukan untuk mempelajari apakah suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko *stroke* pada pasien dengan riwayat jantung koroner dengan hiperhomosisteinemia.

METODE

Strategi Pencarian

Pencarian artikel dilakukan pada tiga pangkalan data, yaitu PubMed, Cochrane Library, dan Scopus menggunakan kata kunci 'homocysteine', 'hyperhomosisteinemia', 'cardiovascular disease', 'myocardial ischemia', 'myocardial infarction', 'folic acid', 'folate', 'stroke', dan 'cerebrovascular disease' (Tabel 1). Setelah didapatkan artikel dari tiga pangkalan data, semua artikel ganda dikeluarkan. Selanjutnya dilakukan penapisan dari judul dan abstrak sesuai kriteria seleksi. Studi yang ditelaah secara lengkap ditentukan dengan membaca artikel secara utuh. Artikel yang telah memenuhi kriteria seleksi akan ditelaah dengan menilai validitas, *importance*, dan *applicability*, menggunakan perangkat telaah kritis *Centre of Evidence Based Medicine* (CEBM).¹⁷

KRITERIA SELEKSI

Telaah kritis dilakukan pada studi yang memenuhi kriteria seleksi. Kriteria inklusi adalah studi primer dengan desain uji klinik acak atau kajian sistematik/analisis-meta dari uji klinik acak. Studi yang memenuhi syarat adalah penelitian yang mengikutsertakan pasien dengan risiko atau riwayat jantung koroner dan hiperhomosisteinemia, studi yang membandingkan subjek pasien yang mendapat suplementasi asam folat (baik kombinasi dengan vitamin B lain atau tidak) dengan yang mendapat terapi standar/plasebo/vitamin B lain dosis rendah, studi yang memiliki salah satu luaran *stroke*. Studi

primer dikeluarkan jika sudah termasuk dan dinilai dalam kajian sistematik/analisis-meta.

HASIL

Hasil Seleksi Studi

Dari penelusuran kata kunci didapatkan 132 artikel dari PubMed, 50 artikel dari Cochrane Library, dan 109 artikel dari Scopus. Bagan alir seleksi studi dalam telaah kritis digambarkan

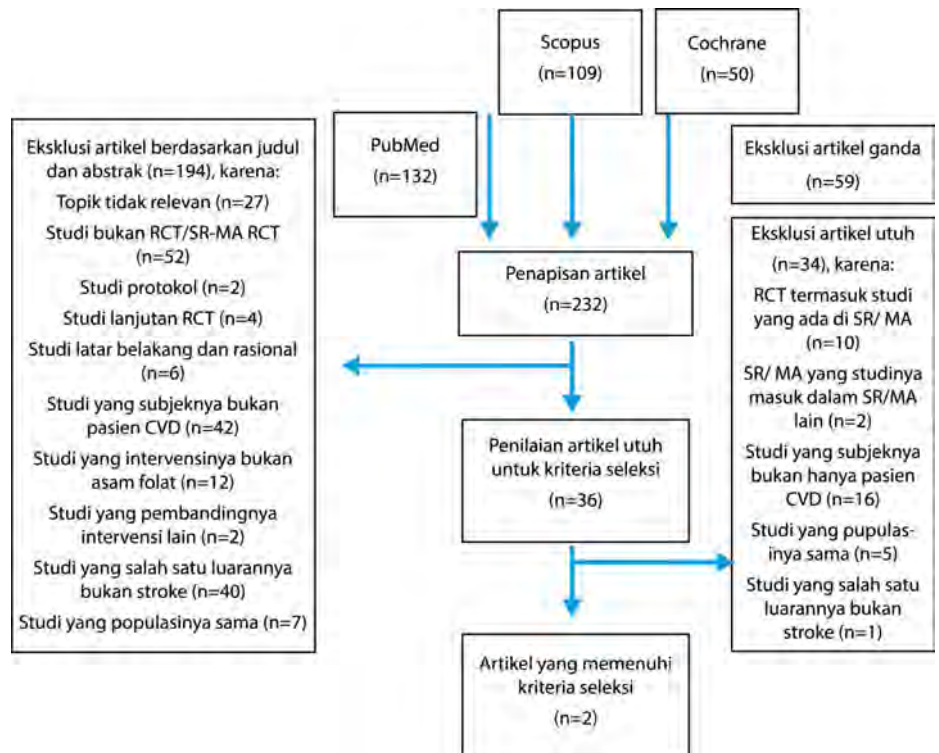
pada gambar. Terdapat dua *systematic review/meta-analysis* uji klinik acak (*randomized controlled trial, RCT*) yang sesuai kriteria seleksi, keduanya termasuk *level 1* kriteria *Evidence Oxford Center for EBM* 2011.

Karakteristik Studi

Telaah kritis dilakukan pada dua *systematic review/meta-analysis* dari RCT yang

Tabel 1. Kata kunci pemilihan artikel

Pangkalan Data	Kata Kunci
PubMed	#1 ((<i>homocysteine</i> [MeSH Terms]) OR (<i>hyperhomocysteinemia</i> [MeSH Terms]))
	#2 (((<i>myocardial infarction</i> [MeSH Terms]) OR (<i>myocardial ischemia</i> [MeSH Terms])) OR (<i>cardiovascular disease</i> [MeSH Terms]))
	#3 ((<i>folic acid</i> [MeSH Terms]) OR (<i>folate</i> [MeSH Terms]))
	#4 (((<i>stroke</i> [MeSH Terms]) OR (<i>brain infarction</i> [MeSH Terms])) OR (<i>cerebrovascular disease</i> [MeSH Terms]))
	#5 #1 OR #2
	#6 #3 AND #4 AND #5
	Filter: <i>Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</i>
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [<i>Homocysteine</i>] explode all trees
	#2 MeSH descriptor: [<i>Cardiovascular Diseases</i>] explode all trees
	#3 MeSH descriptor: [<i>Folic Acid</i>] explode all trees
	#4 MeSH descriptor: [<i>Stroke</i>] explode all trees
	#5 #1 OR #2
	#6 #5 AND #3 AND #4
	<i>Trial</i>
Scopus	(<i>TITLE-ABS-KEY</i> ((<i>homocysteine</i> OR <i>hyperhomocysteine</i>) OR (<i>cardiovascular</i> AND <i>disease</i> OR <i>myocard</i> AND <i>infarction</i>)) AND <i>TITLE-ABS-KEY</i> (<i>folic</i> AND <i>acid</i> OR <i>folate</i>) AND <i>TITLE-ABS-KEY</i> (<i>stroke</i>) AND <i>TITLE-ABS-KEY</i> (<i>clinical</i> AND <i>trial</i> OR <i>systematic</i> AND <i>review</i> OR <i>meta</i> AND <i>analysis</i>))



Gambar. Diagram alir seleksi artikel

Catatan: RCT: *randomized controlled trial*; SR/MA: *systematic review meta-analysis*; CVD = *cardiovascular disease*.



ANALISIS



memenuhi kriteria seleksi, di dalamnya terdapat 27 studi primer RCT. Akan tetapi, dalam *systematic review/ meta-analysis* yang ditelaah terdapat 7 studi primer RCT yang sama. Semua individu dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular. Studi-studi ini membandingkan kelompok suplementasi asam folat (dengan atau tanpa vitamin B6 dan vitamin B12) dan plasebo/terapi standar/ vitamin B dosis rendah. Dosis suplementasi asam folat bervariasi antara 0,5-5 mg/hari dan lama pemberian minimal 6 bulan. Semua studi tersebut salah satu luarannya berupa kejadian *stroke*. Ringkasan karakteristik studi *systematic review/meta-analysis* yang memenuhi kriteria seleksi, yaitu studi Wang, *et al*,¹³ dan Arturo,¹⁸ dapat dilihat pada tabel 2.

Telaah Kritis

Dilakukan telaah kritis dengan menggunakan alat penilaian CEBM dari Universitas Oxford untuk mengevaluasi kualitas dua *systematic review/meta-analysis* yang masuk kriteria eligibilitas.¹⁷ Kedua studi yang telah ditelaah kritis dinyatakan *valid*. Kedua studi, Wang, *et al*,¹³ dan Arturo, *et al*,¹⁸ menunjukkan bahwa pemberian asam folat (dengan atau tanpa dengan vitamin B lain) secara statistik signifikan menurunkan risiko *stroke* dibandingkan plasebo/terapi standar. Studi Arturo, *et al*,¹⁸ memberikan hasil dengan nilai RR 0,90 (95% IK 0,82 – 0,99), sedang studi Wang dengan RR 0,85 (95% IK: 0,77-0,94). Studi Arturo, *et al*,¹⁸ menunjukkan bahwa pemberian asam folat dosis tinggi tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan dosis rendah (RR 0,90; 95% IK 0,66 – 1,22).

Pada studi Wang, *et al*,¹³ terdapat penurunan risiko *stroke* yang signifikan pada grup asam folat saja dibandingkan dengan asam folat kombinasi vitamin B lain (RR 0,80; 95% IK: 0,70-0,93). Wang, *et al*,¹³ menunjukkan bahwa asam folat dosis rendah (<2 mg/hari) menurunkan risiko terjadinya *stroke* dibandingkan dosis tinggi (>2 mg/ hari) dengan nilai (RR 0,79; 95% IK 0,69 – 0,91).¹³ Kedua studi melakukan analisis pada studi yang relatif homogen.^{13,18} Dari Arturo, *et al*,¹⁸ dapat dihitung *number needed to treat* (NNT) dengan hasil 125, sedangkan dari Wang, *et al*,¹³ tidak dapat dihitung jumlah NNT. Dari hasil telaah kritis dapat disimpulkan bahwa *systematic review/ meta-analysis* Arturo, *et al*,¹⁸ merupakan studi dengan kualitas baik, sedangkan Wang, *et al*,¹³ merupakan studi dengan kualitas sedang berdasarkan pendekatan GRADE (*Grading of*

Tabel 2. Karakteristik studi yang memenuhi kriteria seleksi

Penulis	Populasi Studi	Intervensi dan Pembeding	Luaran Klinis	Hasil	Komentar
Arturo, <i>et al</i> , ¹⁸ (2017) (15 RCT)	Pasien dewasa (>18 tahun) dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular.	Asam folat dosis 0,4 mg - 5 mg (dengan atau tanpa kombinasi vitamin B12 dan vitamin B6). Pembeding vitamin B lain dosis rendah/plasebo/terapi standar. Lama pemberian minimal 1 tahun.	Infark miokard non-fatal-fatal Stroke non-fatal-fatal.	10 RCT (44.224 subjek): Asam folat (baik kombinasi maupun tidak dengan vitamin B lain) 1014/23.809 (4,26%) dibandingkan plasebo 1034/20.415 (5,06%) menurunkan risiko <i>stroke</i> dengan nilai RR 0,90 (95% IK 0,82 – 0,99) I ² = 8%, kualitas studi baik. 2 RCT (3929 subjek): asam folat dosis tinggi (baik kombinasi atau tidak dengan vitamin B lain) 211/1958 (10,78%) dibandingkan dosis rendah 221/1971 (11,21%) hasil tidak signifikan RR 0,90 (95% IK 0,66 – 1,22), I ² = 72%, kualitas studi rendah. 1 RCT (20.702 subjek): penurunan risiko <i>stroke</i> pada pemberian asam folat dan enalapril 281/10.348 (2,72%) dibandingkan pemberian enalapril saja 354/10.354 (3,42%). RR 0,79 (95%IK 0,68 – 0,93); NNT 143, (95% IK 85 – 428), kualitas studi baik.	Hanya ditemukan perbedaan kecil dalam mencegah <i>stroke</i> antara pemberian asam folat (baik kombinasi maupun tidak dengan vitamin B lain) dibandingkan plasebo.
Wang, <i>et al</i> , ¹³ (2019) (12 RCT)	Pasien riwayat penyakit kardiovaskular. Subjek 47.523.	Asam folat dosis 0,8 mg sampai 5 mg (baik dengan Vitamin B12 atau tidak). Subjek 24.585. Pembeding adalah plasebo, asam folat dosis rendah atau terapi standar. Subjek 22.938. Lama pemberian minimal 6 bulan.	Mortalitas, coronary heart disease (CHD), <i>stroke</i>	Risiko <i>stroke</i> berkurang signifikan pada grup asam folat dibandingkan grup kontrol (RR 0,85; 95% IK: 0,77-0,94). Penurunan risiko kejadian <i>stroke</i> signifikan hanya pada grup asam folat dibandingkan grup asam folat dan vitamin B lain (RR 0,80; 95% IK: 0,70-0,93). Penurunan risiko kejadian <i>stroke</i> signifikan pada grup asam folat dosis <2 mg/hari dibandingkan dosis >2 mg/hari. (RR 0,79; 95% IK: 0,69 – 0,91)	Tidak ada perbedaan bermakna pada mortalitas, mortalitas CHD, dan risiko CHD antara grup intervensi dan grup kontrol.

Tabel 3. Hasil telaah kritis *systematic review/meta-analysis* menggunakan penilaian CEBM dari Universitas Oxford

Penulis	PICO Jelas	Strategi Penelusuran Artikel	Kriteria Seleksi yang Sesuai	Validitas Studi	Konsistensi Hasil	Hasil	Heterogenitas
Arturo, <i>et al</i> , ¹⁸ (2017)	+	+	+	+	+	Asam folat dengan plasebo RR 0,90 (95% IK 0,82 – 0,99) NNT= 125, 95% IK 83-250 Dosis tinggi dengan dosis rendah RR 0,90 (95%IK 0,66 – 1,22) NNT=232	Asam folat vs plasebo Heterogeneity (I ²) = 8,23% Dosis tinggi vs dosis rendah: heterogeneity (I ²) = 71,68%
Wang, <i>et al</i> , (2019) ¹³	+	+	+	-	+	RR 0,85 (95%IK: 0,77- 0,94) Pada penelitian ini tidak dimasukkan jumlah pasien intervensi atau kontrol yang mengalami kejadian <i>stroke</i> atau tidak sehingga tidak dapat dihitung NNT-nya.	Heterogeneity (I ²) = 10,6%

(+): disebutkan secara jelas pada artikel; (-): tidak disebutkan; (?): tidak disebutkan secara jelas



ANALISIS



Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).¹⁹

Hasil ringkasan telaah kritis dapat dilihat dalam tabel 3.

DISKUSI

Dua *systematic review/meta-analysis* yang telah ditelaah kritis mempunyai validitas baik. Keduanya memiliki pertanyaan penelitian, metode pencarian, dan kriteria seleksi yang sesuai. Walaupun memasukkan studi yang kurang baik, studi Arturo, *et al*,¹⁸ melakukan analisis lebih mendalam terhadap studi yang kualitasnya kurang baik tersebut dan diberi tingkatan sesuai bukti yang ada, sehingga kualitas studi ini baik. Pada studi Wang, *et al*,¹³ tidak ditemukan heterogenitas walaupun memasukkan studi yang kurang baik. Wang, *et al*,¹³ tidak menampilkan jumlah kejadian pada kelompok kontrol dan intervensi, sehingga studi ini memiliki kualitas sedang. Secara keseluruhan hasil kedua *systematic review/meta-analysis* ini penting diketahui.

Dari dua *systematic review/meta-analysis* tersebut didapatkan pemberian asam folat dibandingkan plasebo/terapi standar memberikan hasil signifikan secara statistik dalam menurunkan terjadinya *stroke* pada pasien dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular. Hasil yang serupa ini mungkin karena terdapat 7 studi primer RCT yang sama. Pada studi Wang, *et al*,¹³ terdapat penurunan angka kejadian *stroke* sebesar 15%, sedangkan pada Arturo, *et al*,¹⁸ terdapat penurunan sebesar 10%. Hal ini berbeda dengan hasil meta-analisis Zhou, *et al*, yang menyatakan bahwa pemberian asam folat tidak dapat menurunkan kejadian *stroke*.¹⁶ Perbedaan ini mungkin karena studi tersebut¹⁶ mengikutsertakan populasi dengan penyakit lain seperti penyakit ginjal kronik dan *esophageal dysplasia*. Sedangkan pada kedua studi ini, populasinya hanya pasien dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular. Walaupun pemberian asam folat dapat menurunkan kejadian *stroke* secara statistik signifikan, NNT yang diperlukan dalam mencegah 1 kejadian *stroke* pada studi Arturo, *et al*,¹⁸ adalah 125 (95% CI 83-250). Arturo, *et al*,¹⁸ melakukan ilustrasi perbandingan risiko

yang menunjukkan bahwa pada grup kontrol 51 dari 1000 orang mengalami kejadian *stroke* dalam 1 sampai 7,3 tahun dibandingkan 46 dari 1000 orang yang mendapat intervensi. Arturo, *et al*,¹⁸ juga membahas salah satu studi selama 5 tahun pemberian asam folat bersama enalapril pada pasien hipertensi mengurangi kejadian *stroke* dibandingkan enalapril saja. *Absolute risk reduction* pada studi ini sangat rendah (0,7%), sehingga diperoleh NNT tinggi 143 (95%K 85-428) untuk mencegah kejadian *stroke*. Jadi dalam 5 tahun antara 85 sampai 428 pasien hipertensi harus mendapatkan enalapril dan asam folat untuk mencegah 1 kejadian *stroke*. Dengan demikian, Arturo, *et al*, menyimpulkan bahwa pemberian asam folat untuk mencegah terjadinya *stroke* signifikan secara statistik, tapi tidak memberikan manfaat klinis.¹⁸

Pada studi Wang, *et al*,¹³ pemberian asam folat saja menurunkan risiko *stroke* sebesar 20% dibandingkan kombinasi dengan vitamin B lain, sedangkan studi Tian, *et al*,²⁰ menyatakan tidak ada hubungan signifikan antara pemberian asam folat saja dibandingkan kombinasi dengan vitamin B lain. Pemberian asam folat dosis rendah (<2 mg/hari) dibandingkan dosis tinggi (>2 mg/hari) menurunkan risiko *stroke* sebesar 21% pada studi Wang, *et al*,¹³ sedangkan Arturo, *et al*,¹⁸ menyatakan pemberian asam folat dosis tinggi dengan dosis rendah tidak pasti menurunkan risiko *stroke*. Arturo, *et al*,¹⁸ juga menemukan heterogenitas pada kedua studi yang membandingkan dosis tinggi dengan dosis rendah, dua studi ini termasuk studi yang validitasnya kurang baik. Sebuah studi fisiologis menemukan bahwa pengobatan asam folat dosis rendah (0,4 mg/hari), dibandingkan asupan sehari-hari dan pemberian fortifikasi pada makanan, meningkatkan fungsi endotel tetapi asam folat dosis tinggi (5 mg/hari) tidak memberikan keuntungan tambahan.²¹ Kadar 5-metiltetrahydrofolat meningkat proporsional seiring dosis asam folat, tetapi tidak ada perbedaan perbaikan jaringan vaskular dengan dosis tinggi dibandingkan dosis rendah.²¹

Systematic review/meta-analysis ini dapat diaplikasikan di Indonesia, mengingat risiko

dan riwayat penyakit kardiovaskular banyak di Indonesia dan studi-studi uji klinis tersebut mayoritas dilakukan di negara yang tidak mendapatkan fortifikasi asam folat pada makanannya. Selain itu, di Indonesia sediaan asam folat terdapat dalam bentuk tablet 400 µg dan 1000 µg, harganya tidak mahal dan ditanggung dalam sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Asam folat juga bisa didapat dari asupan makanan seperti kacang-kacangan, sayuran hijau, bit, dan lainnya. Di lain pihak pemeriksaan kadar homosistein masih jarang karena mahal dan tidak ditanggung dalam JKN.

Sesuai hasil telaah kritis dua *systematic review/meta-analysis*, suplementasi asam folat tidak memberikan manfaat klinis terhadap kejadian *stroke*, sehingga pemberian asam folat secara rutin untuk mencegah kejadian *stroke* pada pasien dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular tidak direkomendasikan.

Pada studi ini, studi uji klinis yang secara khusus populasinya pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular dan salah satu luarannya adalah *stroke*, dan pemberian asam folat saja tanpa tambahan pemberian vitamin B lain, sulit didapat.

Pemberian vitamin B lain juga berperan dalam metabolisme homosistein, sehingga penelitiannya mungkin tidak dapat dipisahkan. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian asam folat dengan vitamin B lain terhadap kejadian *stroke* pada populasi yang spesifik dengan riwayat penyakit kardiovaskular.

SIMPULAN

Pemberian asam folat pada pasien dengan risiko dan riwayat penyakit kardiovaskular tidak menunjukkan manfaat klinis yang berarti dalam mencegah kejadian *stroke*. Pemberian asam folat secara rutin untuk mencegah kejadian *stroke* pada pasien dengan risiko atau riwayat penyakit kardiovaskular tidak direkomendasikan. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek asam folat dan vitamin B lain dalam mencegah kejadian *stroke* pada populasi pasien yang spesifik dengan riwayat kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 20]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1



ANALYSIS



2. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):634-5.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969;56(1):111-28.
4. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):208-15.
5. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: Role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8(2):100-6.
6. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004;71(9):729-34.
7. Rahman A, Gupta R Das, Quraishi FA, Saha UK, Miah MNA, Ali Z. Relationship between homocysteine and ischemic Stroke. *J Med*. 2013;14(1):47-51.
8. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *Jama*. 2015;288(16):2015-22.
9. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: A meta-analysis. *Stroke* 2010;41(6):1205-12.
10. Zhao M, Wu G, Li Y, Wang X, Hou FF, Xu X, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers. *Neurology [Internet]*. 2017 May 9 [cited 2020 Sep 19];88(19):1830-8. Available from: <https://n.neurology.org/content/88/19/1830>
11. Hsu CY, Chiu SW, Hong KS, Saver JL, Wu YL, Lee J Der, et al. Folic acid in stroke prevention in countries without mandatory folic acid food fortification: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke* 2018;20(1):99-109.
12. Tian T, Yang KQ, Cui JG, Zhou LL, Zhou XL. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci [Internet]*. 2017;354(4):379-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.020>
13. Wang Y, Jin Y, Wang Y, Li L, Liao Y, Zhang Y, et al. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(37):17095.
14. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9576):1876-82.
15. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. *JAMA* 2006;296(22):2720.
16. Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(9):25142.
17. University of Oxford. Critical appraisal tools — Centre for evidence-based medicine (CEBM), [Internet]. [cited 2020 Sep 26]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>
18. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612.
19. Siemieniuk R, Guyatt G. What is GRADE? *BMJ Best Practice [Internet]*. 2017. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>
20. Tian T, Yang KQ, Cui JG, Zhou LL, Zhou XL. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2020 Sep 19];354(4):379-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29078842>
21. Shirodaria C, Antoniadis C, Lee J, Jackson CE, Robson MD, Francis JM, et al. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: Implications for folate therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007;115(17):2262-70.