

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 44 subyek pasien pasca stroke iskemik dengan menggunakan *consecutive sampling*. Rerata umur pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya 58,7(SD 9,76) tahun, penelitian sebelumnya mengatakan setelah umur 55 tahun risiko stroke iskemik akan meningkat 2 kali lipat tiap dekade. Jenis kelamin menurut penelitian sebelumnya laki-laki cenderung untuk terkena stroke lebih tinggi dibandingkan wanita dengan perbandingan 1,3:1.³⁵ Penelitian ini perbandingan laki-laki dan wanita tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu 1:1.

Kebiasaan merokok pada penelitian ini didapatkan sebanyak 7 subyek (15,9%), sesuai dengan yang ada di kepustakaan yang menyebutkan bahwa kebiasaan merokok kurang dari 20 batang per hari berisiko terkena stroke iskemik 2,02 kali dan yang merokok lebih dari 20 batang per hari risiko terkena stroke 2,52 kali lebih tinggi dari yang bukan perokok. Hal ini disebabkan karena efek zat kimia yang terdapat pada rokok (tar, CO, nikotin, pestisida, polonium, dll) dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi fibrinogen, hematokrit dan agregasi platelet, menurunkan aktifitas fibrinolitik dan aliran darah serebral, menyebabkan vasokonstriksi sehingga mempercepat terjadinya plak aterosklerotik.¹³ Penelitian ini subyek dengan riwayat merokok adalah perokok sedang yaitu kurang dari 20 batang perhari, dan sudah berhenti merokok setelah terkena stroke, yang perlu

menjadi perhatian disini adalah efek dari merokok tidak langsung hilang setelah berhenti merokok tapi tergantung dari berapa lama subyek telah merokok. Risiko pada perokok berat yaitu lebih dari 20 batang perhari lebih tinggi dari perokok ringan.

Hipertensi pada penelitian ini terdapat sebanyak 33 subyek (75%), dengan rerata tekanan sistolik 150,9(SD 21,11) mmHg dan rerata tekanan diastolik 90,68(SD 11,08) mmHg, berdasarkan JNC VII sebagian besar subyek penelitian menunjukkan hipertensi *stage* 1. Hipertensi dapat menyebabkan stroke iskemik maupun stroke hemoragik, tetapi kejadian stroke hemoragik akibat hipertensi lebih banyak sekitar 80%. Hipertensi kronis diduga menyebabkan lipohialinosis parenkim pembuluh darah kecil sehingga menyebabkan terjadinya stroke hemoragik, sedangkan stroke iskemik pada hipertensi disebabkan melalui proses *shear stress* yang mengakibatkan disfungsi endotel dinding pembuluh darah yang kemudian berkembang menjadi plak aterosklerotik. Menurut studi Framingham tekanan darah > 160/95 mmHg akan menyebabkan risiko stroke sebesar 3,1 kali pada pria dan 2,9 kali pada wanita.¹³

Riwayat diabetes melitus (DM) terdapat sebanyak 7 subyek (15,9%). Dari kepustakaan disebutkan DM menyebabkan stroke iskemik karena terbentuknya plak aterosklerotik pada dinding pembuluh darah yang disebabkan gangguan metabolisme sistemik. Diabetes melitus mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) maupun pembuluh darah besar (makroangiopati) di seluruh pembuluh darah termasuk pembuluh darah otak.¹³

Rerata BMI subyek pada penelitian ini 21,47(SD 3,48), menunjukkan bahwa rerata BMI subyek mempunyai status gizi normal, sedangkan yang status gizi *overweight* sebanyak 8 subyek (18,2%) dan status gizi obesitas sebanyak 6 subyek (13,7%). Hubungan langsung obesitas atau kegemukan dengan kejadian stroke belum jelas. Obesitas memicu proses aterosklerosis bila disertai dengan hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes melitus. Studi Framingham membuktikan bahwa berat badan 30% atau lebih diatas normal merupakan faktor risiko independen yang bermakna bagi laki-laki berumur antara 35-64 tahun dan wanita berumur 65-94 tahun.¹³

Rerata kolesterol total 201,52(SD 34,22) mg/dl yang hiperkolesterolemia didapatkan sebanyak 25 subyek (56,8%), rerata trigliserida 122,16(SD 56,55) mg/dl yang hipertrigliseridemia sebanyak 11 (25%), rerata kadar LDL 126,46(SD 34,39) mg/dl yang hiper LDL sebanyak 22 (50%), rerata kadar HDL 42,75(SD 9,34) mg/dl yang kadar HDL < 40 mg/dl sebanyak 18 (40,9%). Hasil analisis bivariat yang mempunyai hubungan bermakna dengan aterosklerosis pada pasien pasca stroke iskemik adalah kadar kolesterol total ($p=0,003$) dan kadar LDL ($p=0,006$). Sesuai dengan penelitian *The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration* yang diikuti 352.033 orang, mendapatkan peningkatan stroke iskemik sebesar 25 % setiap kenaikan kolesterol total sebesar 1 mmol/L (38,7 mg/dl). *The Eurostroke project* yang diikuti 22.183 orang menemukan kenaikan stroke iskemik sebesar 6 % setiap kenaikan kolesterol total sebesar 1 mmol/L. *The US Women's Pooling Project* yang diikuti 24.343 orang menemukan kenaikan stroke iskemik sebesar 25 % setiap kenaikan kolesterol total sebesar 1

mmol/L. *The Copenhagen City Heart Study* menemukan kenaikan HDL kolesterol sebesar 1 mmol/L bisa menurunkan risiko stroke iskemik sebesar 47 %.³⁶ Sedangkan hasil penelitian yang dilakukan oleh *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) tahun 2006, pada orang pasca stroke iskemik atau TIA dengan level kolesterol LDL 100 sampai 190 mg/dl kalau tidak mendapat pengobatan akan mengalami kejadian stroke ulang sebesar 13,1 % dan yang mendapat pengobatan mengalami kejadian stroke ulang sebesar 11,2 %.¹⁵

Hasil penelitian ini mendapatkan rerata kadar apolipoprotein B 104,05(SD 24,72) mg/dl. Didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar apolipoprotein B tinggi (>105 mg/dl) dengan aterosklerosis arteri karotis interna (yang diukur dari ketebalan tunika intima-media) pada pasien pasca stroke iskemik. Hasil analisis uji regresi linier sederhana didapatkan nilai $r = 0,718$ (sangat bermakna). Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa konsentrasi apolipoprotein B plasma mencerminkan jumlah lipoprotein aterogenik yang beredar dalam sirkulasi. Risiko yang ditimbulkan dari partikel apolipoprotein B berhubungan dengan ukuran dan jumlah apo B dan lamanya apo B dalam plasma.⁶ Apo B diidentifikasi lebih akurat yang bertanggung jawab dalam proses aterosklerosis dibanding LDL, yaitu menjebak partikel apo B dalam dinding pembuluh darah arteri adalah kunci dalam patofisiologi aterosklerosis. Terjebaknya partikel apo B dalam dinding endotel pembuluh darah menyebabkan *oxidative stress*, yang diikuti terjadinya disfungsi endotel, vasokonstriksi dan inflamasi pada dinding pembuluh darah, penyerapan

partikel apo B ke dalam makrofag, terbentuklah sel busa, yang pada akhirnya terjadi aterosklerosis.⁶

Semakin banyak partikel yang mengandung apo B di daerah tersebut, artinya semakin banyak pula penumpukan partikel yang berpotensi mengakibatkan terjadinya aterosklerosis pembuluh darah. Akibat terjadinya aterosklerosis akan mengakibatkan aliran darah menjadi tidak lancar bahkan terhenti. Kadar apolipoprotein B menggambarkan jumlah partikel lipoprotein yang bersifat aterogenik, maka pemeriksaan kadar apo B dapat digunakan untuk memprediksi risiko terjadinya aterosklerosis.^{6,18}

Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan Keulen ETP et al., pada *Familial Combined Hyperlipidemia* (FCHL) dengan kadar apo B >106 mg/dl terdapat peningkatan IMT arteri karotis komunis sebesar 57 μ m dibanding kontrol sehat dg P < 0,05.⁴

Penelitian ini mendapatkan subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B tinggi (>105 mg/dl) sebanyak 25 (56,8%) dan yang menderita aterosklerosis sebanyak 23 (92,0%), sedangkan jumlah subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B normal (\leq 105 mg/dl) sebanyak 19 (43,2%) dan yang menderita aterosklerosis sebanyak 1 (5,3%). Perhitungan Rasio Prevalen (RP) dari tabel 2x2 menghasilkan subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B tinggi (>105 mg/dl) mempunyai risiko 17,5 kali terjadi aterosklerosis pada arteri karotis interna dibanding dengan subyek yang kadar apo B normal (\leq 105 mg/dl). Hasil ini mendukung penelitian terdahulu yang dilakukan oleh *The Quebec Cardiovascular Study* yang diikuti oleh 2.115 sampel dan diikuti selama 5 tahun mendapatkan

bahwa pasien dengan kadar apolipoprotein B ≥ 120 mg/dl mempunyai risiko penyakit kardiovaskular 6 kali lipat.⁹

Analisis regresi logistik multivariat terhadap 4 variabel yang mempunyai $p < 0,25$ yaitu kadar kolesterol total ($p=0,003$), kadar trigliserida ($p=0,080$), kadar LDL ($p=0,006$) dan kadar apolipoprotein B ($p=0,0001$), hanya kadar apolipoprotein B tinggi (>105 mg/dl) yang mempunyai hubungan bermakna dengan kejadian aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik (nilai $p = 0,0001$; OR=142,1; 95% CI=9,6-2106,3), sedangkan kadar kolesterol total, trigliserida dan kadar LDL menjadi tidak berhubungan secara bermakna ($p > 0,05$). Ini sesuai dengan penelitian *Framingham Offspring*, kadar apolipoprotein B adalah lebih baik dari kolesterol total dan LDL sebagai faktor risiko aterosklerosis. Apolipoprotein B diidentifikasi lebih akurat yang bertanggung jawab dalam proses aterosklerosis, yaitu menjebak partikel apolipoprotein B dalam dinding pembuluh darah arteri adalah kunci dalam patofisiologi aterosklerosis. Penentu utamanya adalah kadar atau konsentrasi partikel apolipoprotein B dalam plasma.⁶ *The American Diabetes Association* dan *American College of Cardiology* merekomendasikan kadar apolipoprotein B digunakan dalam praktek klinis rutin sebagai tes terbaik untuk kecukupan terapi penurunan LDL. Mereka juga merekomendasikan bahwa ketika kolesterol target telah tercapai, kadar apolipoprotein B harus diukur untuk memastikan bahwa terapi penurunan LDL telah dicapai secara maksimal.⁶ Oleh karena itu berdasarkan hasil penelitian ini dan penelitian-penelitian sebelumnya sekarang

saatnya untuk memperkenalkan pemeriksaan kadar apolipoprotein B ke dalam praktek klinik rutin dalam penanganan penyakit stroke iskemik.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah subyek penelitian diambil hanya terbatas pada poli saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, sehingga belum mencerminkan populasi yang sebenarnya. Penelitian ini belum meneliti pengaruh *oxidative stress*, *shear stress*, disfungsi endotel, vasokonstriksi, inflamasi, status trombosis dan peranan makrofag yang dapat memengaruhi proses aterosklerosis. Penelitian ini belum menganalisis tentang pengaruh penggunaan obat-obatan anti dislipidemia yang dapat mempengaruhi kadar apolipoprotein B. Penelitian yang dilakukan oleh *The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy)* pada tahun 2008, ternyata obat dislipidemia golongan statin ini bisa menurunkan kadar apolipoprotein B.³⁷