



**MULTIPARITAS SEBAGAI RISIKO STROKE ISKEMIK
PADA PASIEN RUMAH SAKIT DR. KARIADI SEMARANG**

*PARITY AS THE RISK FACTOR OF ISCHEMIC STROKE
AMONG PATIENTS IN DR. KARIADI HOSPITAL SEMARANG*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran**

Disusun oleh:

SKOLASTIKA SAVITRI SUJATMIKO

NIM: G2A 007 165

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO TAHUN 2011**

**MULTIPARITAS SEBAGAI RISIKO STROKE ISKEMIK PADA PASIEN DI RUMAH SAKIT
UMUM PUSAT DR. KARIADI SEMARANG**

Skolastika Savitri¹, Amin Husni²

ABSTRAK

Latar Belakang: Paritas yang tinggi berhubungan dengan perubahan profil lipid, resistensi insulin, penurunan kadar estrogen, hipertensi, dan stres oksidatif yang mempengaruhi kesehatan wanita di masa mendatang. Beberapa penelitian menemukan adanya hubungan paritas dengan penyakit kardiovaskuler. Masih sedikit yang meneliti hubungannya dengan stroke iskemik.

Tujuan: Mengetahui apakah multiparitas meningkatkan risiko stroke iskemik di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Metode: Penelitian ini berdesain kasus kontrol, dilakukan pada bulan April hingga Juni 2011. Sejumlah 68 pasien wanita stroke iskemik dan 68 pasien non-stroke iskemik di Bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengumpulan data menggunakan kuesioner berisi pertanyaan tentang usia, paritas, riwayat merokok, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, Indeks Massa Tubuh, riwayat kontrasepsi hormonal, dan status menopause. Data disajikan dalam bentuk tabel, dengan analisa menggunakan uji chi square, rasio odds, dan regresi logistik.

Hasil: Dengan uji chi square ($\alpha=0.05$, IK95%, power 80%), didapatkan rasio odds > 1 untuk paritas lebih dari dua dengan $p<0.05$. Setelah analisis multivariat didapatkan rasio odds 2,6 ($p=0,033$; 1,1 s/d 6,4) untuk paritas lebih dari tiga. Uji regresi logistik paritas numerik menghasilkan rasio odds 1,4 ($p<0,001$; 1,1 s/d 1,8) untuk setiap peningkatan paritas. Variabel hipertensi dan diabetes mellitus termasuk variabel bermakna dalam analisis multivariat.

Simpulan: Multiparitas (paritas lebih dari tiga) meningkatkan risiko stroke iskemik pada pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang. Hasil penelitian masih diperancu oleh hipertensi dan diabetes mellitus.

Kata kunci: stroke iskemik, multiparitas, RSUP Dr Kariadi Semarang

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Saraf FK Undip

**MULTIPARITY AS THE RISK OF ISCHEMIC STROKE AMONG PATIENTS IN DR. KARIADI
HOSPITAL SEMARANG**

Skolastika Savitri¹, Amin Husni²

ABSTRACT

Background: High parity was associated with lipid profile changes, insulin resistance, estrogen deficiency, hypertension, and oxidative stress which influence women's health in later life. Some researches found the relation between parity and cardiovascular disease. There are still few researches concerning its association with ischemic stroke.

Goals: The aim of this study is to evaluate does multiparity increase the risk of ischemic stroke among patients in Dr. Kariadi Hospital Semarang.

Methods: This was a case-control study which was done since April to June 2011. Sixty eight women with ischemic stroke and sixty eight without ischemic stroke in Neurology Department of Dr. Kariadi Hospital Semarang met the inclusion and exclusion criteria. Data collection used questionnaire about age, parity, cigarette smoking, history of diabetes, history of hypertension, Body Mass Index, history of hormonal contraception, and menopausal state. The data was presented in tables, with chi square, odds ratio, and logistic regression test as statistical analysis.

Results: Chi square test using $\alpha=0.05$, IK95%, power 80% results odds ratios which value more than one for parity above two ($p < 0.05$). Meanwhile, multivariate analysis results odds ratio 2,6 (1,1 to 6,4) for parity above three ($p=0,033$). Bivariate logistic regression test for parity as numerical variable results odds ratio 1,4 ($p<0.001$; 1,1 to 1,8) for each addition of parity. Multivariate analysis includes hypertension and diabetes as significant predictors.

Conclusions: Multiparity (parity above three) increase the risk of ischemic stroke among patients in Dr. Kariadi Hospital Semarang. The result of this study is still confounded by hypertension and diabetes.

Keywords: ischemic stroke, multiparity, Dr. Kariadi Hospital Semarang

¹ 8th Semester Medical Faculty Student of Diponegoro University

² Department of Neurology Medical Faculty Diponegoro University

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan yang menjadi masalah kesehatan global. Insiden stroke di dunia menurut WHO (2004) adalah 9.000.000 kasus per tahun. Prevalensinya adalah sebesar 30.700.000.¹ Stroke menempati urutan sebagai penyebab kematian terbesar ketiga setelah penyakit jantung koroner dan kanker.² Angka kematian stroke di Indonesia adalah 99 kematian per 100.000 penduduk, yaitu 15,4 % dari total angka kematian per tahun.³ Sekitar 15 % sampai 30% penderita stroke yang bertahan hidup mengalami kecacatan permanen. Oleh karena itu, stroke memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup, kehidupan sosial, psikologi, serta perekonomian.⁴ Secara umum dikenal dua tipe stroke, yaitu stroke hemoragik dan iskemik. Sekitar 85% dari semua kejadian stroke adalah stroke iskemik.⁵ Stroke iskemik menimbulkan kematian dan kecacatan yang lebih berat pada wanita daripada pria. Dengan demikian analisis tentang stroke iskemik pada wanita memerlukan perhatian khusus.⁶

Stroke iskemik adalah manifestasi penyakit kardiovaskuler. Dasar patogenesisnya yang utama adalah proses aterosklerosis.⁷ Kejadian stroke iskemik dipengaruhi oleh banyak faktor risiko, antara lain: usia, ras, jenis kelamin, riwayat *Transient Ischemic Attack*, riwayat stroke dalam keluarga, hipertensi, merokok, diabetes mellitus, stenosis arteri, fibrilasi atrium, dislipemia, obesitas, kontrasepsi oral, dan terapi sulih hormon. Pengetahuan tentang faktor risiko tersebut penting dalam upaya pencegahan stroke iskemik primer maupun sekunder.⁴

Kehamilan menimbulkan perubahan fisiologi tubuh wanita yang dapat berdampak bagi kesehatan wanita di kemudian hari. Paritas mempengaruhi siklus menstruasi dan kadar estrogen pada wanita.⁸ Paritas diasosiasikan dengan peningkatan risiko adipositas, resistensi insulin, disglukemia, dislipidemia, dan stres oksidatif pada wanita di masa mendatang.^{9,10} Berdasarkan asosiasi tersebut, beberapa studi menemukan bahwa paritas berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskuler pada wanita usia paruh baya dan lanjut. Karena stroke iskemik memiliki dasar patogenesis yang hampir serupa dengan penyakit kardiovaskuler, mulai dilakukan analisa hubungan antara paritas dengan risiko stroke iskemik pada wanita.¹¹

Sebuah studi kohort *National Health and Nutrition Examination Survey* menunjukkan bahwa wanita yang pernah hamil enam kali atau lebih berisiko terkena stroke iskemik 30% lebih besar daripada wanita yang belum pernah hamil.¹² Penelitian kohort lain di China pada tahun 2000 oleh Zang dan rekannya juga menyebutkan bahwa di antara wanita yang pernah melahirkan, paritas meningkatkan risiko stroke iskemik pada wanita.⁹ Dengan mempertimbangkan bahwa sebagian besar wanita mengalami proses hamil dan melahirkan dalam kehidupannya, terutama di negara berkembang yang angka kelahirannya masih tinggi seperti Indonesia. Oleh karena itu dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui apakah paritas merupakan faktor risiko stroke iskemik pada pasien yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang. Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai tambahan referensi faktor risiko stroke dan pencegahan primer stroke iskemik pada wanita.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol yang mencakup bidang ilmu saraf dan dilakukan di bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan April hingga Juni 2011. Populasi penelitian adalah pasien wanita di Bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kelompok kasus adalah wanita dengan stroke iskemik yang sedang dirawat di instalasi rawat inap atau pernah dirawat dan sedang menjalani rawat jalan di instalasi rawat jalan bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sedangkan kelompok kontrol adalah pasien wanita yang tidak menderita stroke iskemik dan diambil dari populasi pasien gangguan nyeri dan muskuloskeletal poliklinik Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kriteria inklusi kelompok kasus maupun kontrol meliputi jenis kelamin wanita pada usia berapapun, bersedia menjadi subyek penelitian, dan memiliki rekam medis. Kriteria eksklusinya adalah riwayat TIA, riwayat stroke sebelumnya, riwayat melahirkan anak kurang dari enam minggu sebelumnya, riwayat abortus spontan, penyakit jantung iskemik, riwayat infark miokard, menderita anemia sel sabit, terdiagnosis lupus eritematosus sistemik pada catatan medik, menggunakan terapi pengganti hormonal, dan memiliki riwayat penyalahgunaan obat. Pemilihan subyek menggunakan *consecutive sampling*.

Dengan asumsi bahwa nilai kemaknaan (α) = 0.05, power penelitian = 80%, *Odds Ratio* (R) multiparitas terkecil yang diharapkan = 2, proporsi multiparitas pada kelompok kontrol adalah 0.38, dan perbandingan kasus dengan kontrol = 1:1,

berpasangan, dengan rumus menurut dr. M. Sopiudin Dahlan, jumlah subyek minimal untuk masing-masing kelompok didapatkan sebesar 68.

Variabel bebas penelitian ini adalah paritas. Variabel terikatnya adalah stroke iskemik pada wanita. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah status menopause, kontrasepsi hormonal, obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, dan kebiasaan merokok. Jenis data yang diambil dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer berupa informasi yang diperoleh dalam wawancara pada masing-masing subjek dengan menggunakan kuesioner. Sedangkan data sekunder diperoleh dari dokumen administrasi Rekam Medik RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang dianggap relevan dan mendukung penelitian.

Setelah data terkumpul, dilakukan pengolahan data yang meliputi editing, coding, dan tabulasi. Setelah itu, dilakukan analisis deskriptif untuk menggambarkan karakteristik data., dilanjutkan dengan analisis inferensial. Analisis inferensial dilakukan dengan menghitung rasio odds paritas sebagai faktor risiko stroke. Untuk menentukan variabel yang paling berpengaruh di antara paritas, status menopause, kontrasepsi oral, merokok, obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi, digunakan analisis multivariat dengan regresi logistik.

HASIL PENELITIAN

Subyek penelitian adalah 136 pasien wanita dari Bagian Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Mereka terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol dengan jumlah anggota masing-masing 68 orang. Dari 136 subyek yang diteliti, diambil

sejumlah data mengenai usia, paritas, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, riwayat merokok, status menopause, status obesitas, dan pemakaian kontrasepsi hormonal. Karakteristik usia dan paritas subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar usia dan paritas subyek penelitian (n=136)

Variabel		Kasus	Kontrol	p
Usia	Mean	58.3	58.3	0,097*
	SD	8.8	8.8	
	Nilai maksimum	76	78	
	Nilai minimum	41	42	
Paritas	Mean	4.2	2.9	< 0,001*
	SD	2,1	1,4	
	Nilai maks.	0	0	
	Nilai min	9	7	

*uji t tidak berpasangan

**uji non parametrik Mann-whitney

Sementara itu, paritas subyek pada kelompok kasus adalah sebesar 4,2 (SD 2,1) dengan nilai terendah nol dan nilai tertinggi sembilan. Rerata paritas kelompok kontrol adalah sebesar 2,9 (SD 1,4) dengan nilai terendah nol dan nilai tertinggi tujuh. Uji non parametrik Mann-whitney menunjukkan adanya perbedaan bermakna nilai paritas kedua kelompok. Frekuensi paritas terbanyak pada kelompok kasus adalah paritas empat (n = 13). Sementara itu frekuensi paritas terbanyak pada kelompok kontrol adalah paritas dua (n = 22). Subyek pada kelompok kasus maupun kontrol memiliki rerata paritas pada subyek kelompok kasus adalah sebesar 4,2 (SD 2,1) dengan nilai terendah nol dan nilai tertinggi sembilan.

Untuk melihat paritas sebagai risiko, paritas dibagi menjadi dua kategori dengan berbagai titik potong. Dengan tabel 2 x 2, uji chi square, dan perhitungan rasio odds, didapatkan hasil yang tertera pada tabel 2.

Tabel 2. Tabel rasio odds paritas menurut nominal yang dibandingkan

Nominal paritas yang dibandingkan	<i>Crude</i> OR	(95% CI)	P
Paritas >1 dibanding paritas ≤ 1	1,2	(0,4 s/d 3,4)	0,784
Paritas >2 dibanding paritas ≤ 2	2,8	(1,3s/d 5,9)	0.006
Paritas >3 dibanding paritas ≤ 3	3,6	(1,8 s/d 7,4)	< 0.001
Paritas >4 dibanding paritas ≤ 4	4,1	(1,8 s/d 9,3)	0.001
Paritas >5 dibanding paritas ≤ 5	11,0	(2,4 s/d 49,8)	< 0.001
Paritas >6 dibanding paritas ≤ 6	11,6	(1.4 s/d 93,0)	0.005

Keterangan:

Crude OR = *Odds Ratio* bivariat; CI = *Confidence Interval*

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa nilai paritas yang meningkatkan risiko stroke iskemik dibandingkan dengan nilai paritas di bawahnya adalah mulai dari paritas di atas dua dan seterusnya. Rasio odds meningkat seiring dengan peningkatan titik potong pembagian kategori paritas, mulai dari paritas > 2 (2,8), paritas > 3 (3,6), paritas > 4 (4,1), paritas > 5 (11,0), dan paritas > 6 (11,6). Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa semakin tinggi paritas, terdapat peningkatan risiko stroke iskemik dibandingkan dengan nilai paritas di bawahnya mulai dari paritas tiga. Sementara itu, paritas yang lebih dari satu, meskipun nilai rasio odds lebih besar dari satu tidak dapat dikatakan sebagai faktor risiko.

Karakteristik subyek penelitian yang meliputi status menopause, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, obesitas, riwayat merokok, dan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi variabel kategorik kelompok kasus dan kontrol (n = 136)

Variabel	Kasus	Kontrol	<i>Crude</i> OR	(95% CI)	p
	N (%)	N (%)			
Kontrasepsi hormonal					
— Pengguna	22 (32,4)	14 (20,6)	1,8	(0,8 s/d 4,0)	0,120*
— Bukan pengguna	46 (67,6)	54 (79,4)	1,0		
Merokok					
— Pasif	41 (60,3)	20 (29,4)	3,6	(1,8 s/d 7,4)	< 0,001*
— Tidak merokok	27 (39,7)	48 (70,6)	1,0	-	-
Diabetes mellitus					
— Ya	21 (30,9)	6 (8,8)	4,6	(1,7 s/d 13,3)	0,001*
— Tidak	47 (69,1)	62 (91,2)	1,0	-	-
Hipertensi					
— Ya	63 (92,6)	24 (35,3)	23,1	(8,2 s/d 65,2)	< 0,001*
— Tidak	5 (7,4)	44 (64,7)	1,0	-	-
Status menopause					
— Menopause	60 (88,2)	51 (75,0)	2,5	(1,0 s/d 6,3)	0,046*
— Non-menopause	8 (11,8)	17 (25,0)	1,0	-	-
Obesitas					
— Obese	26 (38,2)	15 (22,1)	2,2	(1,0 s/d 4,7)	0,040*
— Tidak obese	42 (61,8)	53 (77,9)	1,0	-	-

Keterangan uji statistik yang digunakan:

*uji chi square.

Dari tabel 3 tampak bahwa sebagian besar subyek kelompok kasus menderita hipertensi (92,6%) sehingga mungkin hipertensi menjadi faktor perancu yang berperan penting. Di antara variabel perancu yang dianalisis, dijumpai variabel merokok, diabetes mellitus, hipertensi, status menopause, dan obesitas berhubungan secara bermakna dengan kejadian stroke iskemik. Sedangkan penggunaan kontrasepsi hormonal tidak berhubungan dengan stroke iskemik.

Variabel perancu yang mempengaruhi kejadian stroke iskemik secara bermakna adalah hipertensi, diabetes mellitus, rokok pasif, status menopause, obesitas, dan paritas. Karena ketidaksempurnaan dalam pengumpulan data, variabel obesitas dianggap tidak cukup valid untuk dimasukkan dalam analisis multivariat. Obesitas dalam penelitian ini tidak sesuai dengan nilai sebenarnya karena jarak waktu yang cukup lama antara pengambilan data dengan kejadian sebelum responden terkena stroke (sebagian responden yang diwawancara adalah pasien stroke yang dirawat pada tahun 2010). Indeks Massa Tubuh responden sebelum terkena stroke tidak dapat dipastikan sama dengan Indeks Massa Tubuh pada saat wawancara. Meskipun tetap ditanyakan, kemungkinan terdapat *recall bias* sangat besar. Sehingga variabel yang ditetapkan sebagai kovariat untuk masuk dalam analisis regresi adalah hipertensi, diabetes mellitus, status menopause, merokok, dan paritas.

Dalam analisis bivariat, yang memiliki rasio odds lebih dari satu dan uji beda bermakna adalah paritas di atas dua dan seterusnya. Untuk mengendalikan variabel perancu, dilakukan analisis multivariat regresi logistik. Tabel 4 menunjukkan hasil analisis multivariat untuk tiap pembagian variabel paritas.

Tabel 4. Nilai risiko paritas setelah analisis multivariat

Variabel	<i>Adjusted</i> OR*	(95 % IK)**	p	Hosmer & Lemeshow's GoF*** significance
Paritas > 1	1,6	(0,4 s/d 6,0)	0,459	0,278
Paritas > 2	2,5	(0,9 s/d 6,4)	0,058	0,600
Paritas > 3	2,6	(1,1 s/d 6,4)	0,033	0,189
Paritas > 4	3,6	(1,3 s/d 10,5)	0,017	0,026
Paritas > 5	5,1	(1,1 s/d 24,8)	0,041	0,831
Paritas > 6	3,9	(0,5 s/d 33,2)	0,215	0,278
Paritas (numerik)	1,4	(1,1 s/d 1,8)	0,015	0,440

Keterangan:

- Selain paritas, variabel yang juga bermakna adalah hipertensi dan diabetes mellitus namun tidak dimasukkan dalam tabel
- Nilai p yang dianggap bermakna adalah < 0,05
- * Adjusted OR = rasio odds setelah regresi logistik
- **IK = Interval Kepercayaan
- ***Hosmer & Lemeshow's Goodness of Fit = uji untuk menentukan perbedaan model dengan keadaan aktual atau sebenarnya

Dari tabel 4 tampak bahwa paritas lebih dari tiga meningkatkan risiko stroke iskemik. Mulai dari nilai paritas tersebut, risiko stroke meningkat seiring bertambahnya paritas. Kemudian sebagai variabel numerik, didapatkan rasio odds sebesar 1,4 (1,1 s/d 1,8). Dengan melihat nilai paritas yang berisiko adalah lebih dari tiga, maka dapat dikatakan bahwa mulai paritas lebih dari tiga, setiap penambahan satu anak, risiko stroke iskemik meningkat 1,4 kali. Berdasar hasil pada tabel klasifikasi (lihat lampiran halaman 95), prediksi tersebut berlaku pada 76,5 % wanita pernah melahirkan yang mengalami stroke iskemik.

PEMBAHASAN

Paritas telah diteliti berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskuler pada usia paruh baya dan lanjut. Hubungannya dengan stroke iskemik masih belum jelas. Penelitian terdahulu yang pernah dilakukan adalah *National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiology Follow-Up Study* oleh Qureshi (1997). Hasilnya menyatakan bahwa jumlah kehamilan mempengaruhi risiko stroke jenis apapun. Risiko relatif paritas lebih dari lima adalah 1,6 dengan IK 95% (1,2 s/d 2,3) dibandingkan wanita nullipara. Setelah dilakukan stratifikasi faktor risiko lainnya, risiko relatif menjadi 1,3 dengan IK 95% (0,9 s/d 1,9).¹² Penelitian oleh Zhang pada tahun 2000 di Cina mendapat hasil bahwa paritas lebih dari empat meningkatkan risiko stroke dibandingkan paritas satu dengan rasio odds prevalensi 1,47 dengan IK 95% (1,18 – 1,77).⁹

Untuk menambah wacana mengenai hal ini, dilakukan penelitian serupa di tempat yang berbeda. Secara khusus, tujuan penelitian ini adalah menguji apakah multiparitas merupakan faktor risiko stroke iskemik pada pasien Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang dan menganalisis apakah di antara hipertensi, obesitas, menopause, kontrasepsi hormonal, merokok, dan diabetes mellitus paritas merupakan faktor risiko yang predominan.

Rerata nilai paritas kelompok kasus lebih besar daripada kelompok kontrol dengan $p < 0.001$. Mengacu pada hasil penelitian, multiparitas (paritas 2 – 4) tidak dapat disimpulkan sebagai faktor risiko stroke iskemik pada pasien RSUP Dr. Kariadi. Sementara itu grande-multiparitas (paritas ≥ 5), meskipun memiliki nilai

rasio odds lebih dari satu, belum dapat disebut sebagai faktor risiko stroke iskemik. Hasil ini tidak sama dengan penelitian di Cina oleh Zhang (2009). Dalam penelitian tersebut, paritas 2, 3, dan 4 memang bukan faktor risiko stroke iskemik dibandingkan dengan paritas satu, tetapi grande-multiparitas dalam penelitian tersebut merupakan faktor risiko.

Karena referensi mengenai hubungan paritas dan stroke iskemik masih terbatas, sebagai acuan juga digunakan hasil penelitian tentang penyakit kardiovaskuler. Secara garis besar, hasil yang diperoleh hampir serupa dengan hasil *American Cancer Society Cancer Prevention Survey II* pada tahun 1981 hingga 1989. Hasilnya menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan rasio odds mulai dari paritas 1, 2, 3, 4, 5, dan ≥ 6 terhadap penyakit kardiovaskuler secara berurutan sebesar 1.00, 0.95, 0.82, 0.94, 0.98, 0.94.¹³ Begitu pula dari penelitian oleh Colditz et al, di antara wanita yang melahirkan, tidak ada hubungan paritas dengan kejadian penyakit kardiovaskuler.¹⁴ Karena juga terdapat penelitian lain dengan rasio odds 0,5 ($p > 0,05$) paritas lebih dari tiga dibandingkan dengan nullipara.¹⁵ Jacobsen (2011) juga tidak menemukan asosiasi antara angka mortalitas akibat stroke dengan paritas ($p = 0,32$) dan paritas ≥ 5 bukan merupakan faktor risiko kematian akibat stroke ($P = 0,72$).¹⁶

Berdasarkan penelitian oleh Parikh (2009), hubungan paritas dengan penyakit kardiovaskuler memiliki kecenderungan berbentuk “J”, di mana terdapat dua macam nilai risiko dengan $p < 0.0001$ untuk paritas ≥ 5 (RO = 1,47, IK 95%; 1,37 s/d 1,57) dan paritas ≤ 1 (RO = 1,09, IK 95%; 1,03 s/d 1,15).¹⁵ Jadi baik paritas rendah maupun paritas tinggi berisiko terhadap stroke iskemik dibandingkan

dengan nilai paritas di antaranya. Jika dilihat hanya berdasar hasil rasio odds, hasil penelitian ini hampir serupa. Dapat dilihat pada tabel 1, rasio odds lebih dari satu ditemukan pada paritas ≤ 1 dan paritas ≥ 5 jika yang menjadi referensi adalah paritas 2 - 4. Namun dalam penelitian ini didapatkan hasil yang tidak bermakna. Meskipun tidak bermakna, adanya kecenderungan pola huruf “J” pada hubungan paritas dengan stroke iskemik dapat dijelaskan. Karena seluruh responden sudah menikah, berarti mereka memiliki kemungkinan yang sama untuk melahirkan anak. Paritas ≤ 1 mungkin berhubungan dengan infertilitas primer dan sekunder yang mungkin dipengaruhi oleh kelainan reproduksi seperti *polycystic ovarian syndrome* atau komplikasi kehamilan yang menimbulkan seorang wanita tidak dapat memiliki anak lebih banyak. *Polycystic ovarian syndrome* ditandai dengan resistensi insulin, obesitas, hipertensi, dan percepatan proses aterosklerosis yang meningkatkan risiko stroke iskemik.^{17,18} Sementara itu, paritas yang tinggi (≥ 5), meningkatkan risiko stroke iskemik akibat mekanisme penurunan kadar estrogen¹⁹⁻²², stres oksidatif²³⁻²⁵, perubahan komposisi lipid plasma²⁶⁻²⁷, resistensi insulin²⁸⁻³¹, hipertensi^{11,32-33}, dan stres psikis¹¹.

Mengingat bahwa hubungan antara kategori paritas tidak bermakna, mungkin disebabkan karena faktor populasi, metode, atau memang seharusnya tidak bermakna. Paritas 2 – 4 bukan faktor risiko mungkin karena wanita yang tidak terkena stroke juga terpajan multiparitas dalam proporsi yang hampir sama. Menurut publikasi *Central Intelligence Agency*, angka kesuburan total penduduk Indonesia menunjukkan 2,25 anak dilahirkan oleh tiap perempuan di Indonesia (2011).³⁴ Hal ini berarti semua wanita di Indonesia, baik yang stroke maupun tidak

stroke memiliki kemungkinan melahirkan lebih dari dua anak pada masa suburnya. Hasil rasio odds kategori paritas yang tidak bermakna juga dapat disebabkan oleh kurangnya jumlah subyek sehingga sebaran nilai paritas tidak merata sehingga kurang mewakili populasi. Selain kelemahan metode, mungkin memang paritas bukan faktor risiko untuk stroke iskemik. Adapun hubungan paritas dengan stroke iskemik diperantarai oleh berbagai macam faktor yang berjalan melewati jalur berbeda dalam waktu yang panjang sehingga hubungan tersebut lemah dan diperlukan jumlah subyek yang besar untuk membuktikannya.

Meskipun paritas secara kategorik bukan faktor risiko, ternyata tidak demikian bila diuji sebagai variabel numerik. Setiap peningkatan satu nilai paritas meningkatkan risiko stroke iskemik sebesar 1,5 kali. Hasil ini senada dengan hasil penelitian oleh Zhang (2000) di mana risiko stroke iskemik meningkat sesuai peningkatan paritas.⁹ Dalam analisis lain, di mana paritas dibagi menjadi dua kategori menurut titik potong yang semakin bergeser. Dari hasil yang diperoleh pada tabel 2 didapat bahwa mulai paritas lebih dari dua, semakin tinggi paritas, terdapat peningkatan risiko stroke iskemik dibandingkan dengan nilai paritas di bawahnya. Hasil yang berbeda dengan penggolongan kategorik mungkin ditimbulkan akibat tidak meratanya pembagian kategori paritas karena kurangnya jumlah subyek, sehingga terjadi kemiskinan data.

Pada analisis multivariat variabel paritas, merokok, menopause, diabetes mellitus, dan hipertensi, didapatkan hasil signifikan untuk paritas ($p=0.015$), hipertensi ($p < 0.001$), dan diabetes mellitus ($p=0.014$) (lihat tabel 4.). Setiap peningkatan paritas disertai dengan peningkatan risiko stroke iskemik dengan

rasio odds 1,4 (1,1 s/d 1,8). Humphries dalam *Rotterdam Study* (2001) menemukan juga hal serupa, mengenai hubungan paritas dengan aterosklerosis arteri karotis. Didapatkan rasio odds paritas sebesar 1,06 (IK 95%; 1,01 s/d 1,12) dengan analisis multivariat bersama variabel usia, merokok, sosial ekonomi, hipertensi, IMT, kadar lipid, dan rasio insulin-glukosa.³⁵

Nilai rasio odds paritas adalah lebih kecil dibandingkan dengan hipertensi dan diabetes mellitus, namun tetap bermakna setelah analisis multivariat. Dari hasil tersebut dapat diinterpretasikan bahwa setiap peningkatan nilai paritas meningkatkan risiko stroke iskemik, namun hubungan tersebut terlalu lemah dan mungkin tidak konsisten secara kategorikal.

Meskipun paritas merupakan variabel yang bermakna dalam analisis multivariat, tidak dapat dipungkiri bahwa masih banyak faktor lain yang mempengaruhi stroke iskemik yang tidak diukur dalam penelitian. Penyakit kardiovaskuler juga dipengaruhi oleh berbagai macam aspek riwayat reproduksi, seperti diabetes gestasional, komplikasi kehamilan, riwayat pre-eklamsia, hambatan pertumbuhan intra uterin, dan kelahiran prematur. Dengan demikian kemungkinan bias hubungan ini besar.³⁶

Hasil penelitian yang telah dijelaskan di atas menuju pada beberapa pernyataan deduksi bahwa paritas pada pasien stroke iskemik lebih besar pasien yang tidak menderita stroke iskemik di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semakin tinggi paritas, risiko stroke iskemik semakin tinggi. Bersama hipertensi dan

diabetes mellitus, paritas merupakan variabel yang predominan dalam mempengaruhi kejadian stroke iskemik pada RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Bias yang mungkin didapatkan pada penelitian ini adalah *recall bias* pada variabel tertentu, seperti kontrasepsi hormonal, obesitas, dan rokok pasif. Bias survival juga dimungkinkan ada dalamnya, di mana stroke iskemik memiliki angka mortalitas yang tinggi sehingga tidak semua pasien dapat menjadi responden penelitian. Faktor perancu yang dianalisis hanya sebagian kecil dari semua faktor risiko stroke. Faktor perancu seperti status sosial ekonomi serta stres psikis yang dianggap berpengaruh dalam penelitian sebelumnya juga merupakan bias penelitian. Proses *matching* yang tidak sempurna juga mempengaruhi bias hasil penelitian. Penelitian ini merupakan pengulangan penelitian yang sudah pernah dilakukan oleh Zhang (2000)⁹ dengan metode yang lebih sederhana dengan jumlah subyek lebih sedikit, serta *setting* yang berbeda.

Bertolak dari permasalahan yang timbul dalam penelitian, dirumuskan beberapa rekomendasi untuk penelitian selanjutnya, yaitu penelitian serupa dengan desain yang lebih sempurna, penelitian tentang hubungan jarak antar paritas, abortus spontan, dan riwayat komplikasi kehamilan pada wanita multipara dengan kejadian stroke iskemik, serta hubungan jarak antar paritas dengan jarak waktu antara paritas terakhir dengan saat terkena stroke iskemik pada wanita

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa multiparitas meningkatkan stroke iskemik. Peningkatan paritas meningkatkan risiko stroke iskemik sebesar 1,4 kali (1,1 s/d 1,8) pada pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang. Di antara hipertensi, status menopause, merokok pasif, dan diabetes mellitus, paritas termasuk variabel bermakna di antara pasien Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang bersama hipertensi dan diabetes mellitus.

Bertolak dari penelitian ini, penulis menyampaikan beberapa saran untuk pihak-pihak yang terkait. Bagi peneliti selanjutnya, semoga semakin memperkaya diri dengan pengetahuan dan informasi. Untuk selanjutnya perlu dilakukan penelitian prospektif dengan tema serupa untuk memperjelas hubungan paritas dengan stroke iskemik. Bagi masyarakat, semoga masyarakat semakin berpartisipasi aktif dalam mengendalikan angka kelahiran. Bagi pemerintah, semoga semakin mantap untuk menyusun program Keluarga Berencana yang efektif dan dapat mengendalikan angka kelahiran. Bukan hanya sebagai salah satu usaha meningkatkan kesehatan dengan mengurangi risiko stroke iskemik, juga memulihkan kondisi sosial dan ekonomi yang terkena dampak oleh paritas tinggi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada Prof.dr. Amin Husni, M.Sc, Sp.S(K), PAK(K) selaku pembimbing penulis, kepada dr. Dwi Pudjonarko, M. Kes, Sp. S selaku reviewer proposal dan ketua penguji laporan akhir penelitian, kepada dr. Hexanto Muhartomo, M. Kes, Sp.S selaku penguji laporan akhir penelitian, dr.

Hardian sebagai ketua Tim KTI, dan kepada staf bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi yang telah memberikan dukungan, dan segenap pihak yang membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Disease incidence, prevalence and disability. In: The global burden of disease: 2004.WHO Library catalogue in publication data,2004; 3:28-37.
2. Becker J. Stroke, Ischemic [homepage on the internet]. C2010 [updated 1020 Jun 4; cited 2011 Jan 15]. Available from:
<http://emedicine.medscape.com/article/793904-overview>
3. Kusuma Y, Venketasubramanian N, Kiemas L, Misbach J. Burden of stroke in Indonesia. International Journal of Stroke [serial online]. 2009 [cited 2011 Jan 15]; 4(5):379-80(2).
4. Goldstein L, Adams CR, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke. Circ AHA Journal. 2006; 113:873-923.
5. Hartwig M. Penyakit serebrovaskular. Dalam: Sylvia Anderson Price, Lorraine McCartyWilson, editor. Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit. Ed.6. Jakarta: EGC, 2005; 53:1106-32.
6. Appelors P, Stegmayr B, Ter ■nt A. Sex difference in stroke epidemiology: A systematic review. Stroke AHA Journal. 2009; 40:1082-90.

7. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan Louis R. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; p.22-63.
8. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, et al. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst.*1985; 74:741-5.
9. Zhang X, Shu X, Gao Y, et al. Pregnancy, childrearing, and risk of stroke in chinese women. *Stroke AHA Journal.* 2009; 40:2680-84.
10. Tawfik H, Cena J, Schulz RH, Kaufman S. Role of oxidative stress in multiparity-induced endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology.* 2008; 295(4):H1736–H1742.
11. Ness RB, Schotland HM, Flegal KM, et al. Reproductive history and coronary heart disease risk in women. *Epidemiol Rev.*1994; 16(2):298–314.
12. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. *Arch Neurol.* 1997; 54:203–206.
13. Steenland K, Lally C, Thun M. Parity and coronary heart disease among women in the American Cancer Society CPS II population. *Epidemiology.* 1996 Nov; 7(6):641-3.
14. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of age at menarche, parity, age at first birth, and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol.* 1987; 126 (5):861-70.

15. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, et al. Parity and risk of later life maternal cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2010; 159(2):215-21.
16. Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K, Fraser GE. Parity and total, ischemic heart disease and stroke mortality. The Adventist Health Study, 1976-1988. *Eur J Epidemiology*.
17. Skilton MR, Bonnet F, Begg LM, et al. Childbearing, child-rearing, cardiovascular risk factors, and progression of carotid intima-media thickness. *Stroke AHA Journal*. 2010; 41:1332-7.
18. Wolff B, Völzke H, Robinson D, et al. Relation of parity with common carotid intima-media thickness among women of the study of health in pomerania. *Stroke AHA Journal*. 2005; 36:938-43.
19. Bernstein L, Pike MC, Ross RK, et al. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst*. 1985; 74(4):741-5.
20. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, et al. Relationships of age and reproductive characteristics with plasma estrogens and androgens in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995; 4(4):381-6.
21. Trichopoulos D, Brown J, MacMahon B. Urine estrogens and breast cancer risk factors among post-menopausal women. *Int J Cancer*. 1987; 40(6):721-5.
22. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse

- lifestyle factors associated with child-rearing?. *Circ AHA Journal*. 2003; 107:1260-64.
23. Toescu V, Nutall SL, Martin U, et al. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov; 57(5):609-13.
24. Yung LM, Leung FP, Yao X, et al. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006 Mar; 6(1): 1-19.
25. Tawfik HE, Cena J, Schulz R, et al. Role of oxidative stress in multiparity-induced endothelial dysfunction. *AJP-Heart*. 2008 October; 296(4):H1736-H1742.
26. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh M, et al. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth. The coronary artery risk development in young adults study. *Am. J. Epidemiol*. 2004; 159(11):1028-39.
27. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, et al. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids in Health and Disease [serial online]*. 2010 [cited 2010 Des 5]; 9:58. Available from: <http://www.lipidworld.com/content/9/1/58>
28. McDonald SD, Yusuf S, Sheridan P, et al. Dysglycemia and a history of reproductive risk factors. *Diabetes Care*. 2008 Aug; 31:1635-8.
29. Nicholson WK, Asao K, Brancati F, et al. Parity and Risk of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29:2349-54.
30. Brown AG, Boer IH, Catov JM, et al. Parity and the association with diabetes in older women. *Diabetes Care*. 2010 Aug; 33(8):1778-82.

31. Th■venod F. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: roles of obesity, insulin resistance and β -cell dysfunction. In: Masur K, Th■venod F, Z■nker KS, editor. Diabetes and Cancer. Epidemiological Evidence and Molecular Links. Front Diabetes. Basel, Karger, 2008; vol 19: p. 1-18.
32. Dhawan V, Brookes Z, Kaufman S. Long-term effects of repeated pregnancies (multiparity) on blood pressure regulation. Cardiovasc Res. 2004 Oct 1; 64(1):179-86.
33. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body Weight, Weight Change, and Risk for Hypertension in Women. Annals of Internal Medicine. 1998 Jan 15; 128(2):81-88.
34. World Fact Book – Central Intelligence Agency [homepage on the internet]. No date [cited 2011 Aug 1]. Available from:
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2127.html>
35. Humphries KH, Westendorp IC, Bots ML, et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women. Stroke AHA Journal. 2001. 32:2559-64.
36. Naveed S. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening. BMJ. 2002 July 20. 325 : 157.