

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Stroke Iskemik

##### 2.1.1. Definisi dan Klasifikasi Stroke

Stroke oleh WHO didefinisikan sebagai tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global) dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.<sup>10,31,32</sup>

Secara umum stroke dibagi menjadi 2; yaitu stroke perdarahan (hemoragik) dan stroke non perdarahan ( stroke infark / stroke iskemik )<sup>10,31,32</sup> Terdapat pembagian lain dari stroke berdasar etiologinya: aterotrombotik, kardioemboli, lakunar, kriptogenik (iskemik lainnya), dan hemoragik<sup>32,33</sup> Berdasarkan perjalanan klinis stroke iskemik dikelompokkan:<sup>31,32</sup>

1. *Transient Ischemic Attack (TIA)* : Serangan stroke sementara yang berlangsung kurang dari 24 jam.
2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND)* : Gejala neurologis akan menghilang antara > 24 jam sampai 21 hari .
3. *Progressing stroke atau Stroke in evolution* : Kelainan atau defisit neurologis berlangsung bertahap dari ringan sampai menjadi buruk.
4. *Completed stroke* : Kelainan neurologis sudah menetap atau tidak bertambah lagi.

### 2.1.2. Patologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik akut menyebabkan aliran darah ke daerah otak tertentu hilang atau berkurang secara signifikan. Saat kejadian stroke, secara patologik akan terbentuk lesi inisial primer pada otak yang mengakibatkan jaringan otak mati (terjadi infark) dalam 2-5 menit. Keadaan ini diikuti dengan pembentukan lesi sekunder berupa daerah penumbra dan lesi imbas (*diaschisis*). Lesi primer berupa lesi struktural dan lesi fungsional, sedangkan lesi sekunder hanya merupakan lesi fungsional yang berpotensi untuk pulih kembali. Pada stroke terdapat perubahan pada tingkat seluler yang kompleks dan saling berkaitan. Pompa membran yang tergantung ATP-ase, pada keadaan normal, akan mendorong ion Ca keluar sel dan sebaliknya mendorong neurotransmitter glutamat ke dalam sel. Glutamat sendiri akan meningkatkan aliran Ca melalui reseptor NMDA.<sup>35</sup>

Iskemik menyebabkan penyediaan glukosa, oksigen dan bahan makanan lain ke sel otak terhambat yang akan menghambat mitokondria dalam menghasilkan ATP yang diperlukan sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi, seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler, serta menjalankan fungsi motorik, kognitif dan memori. Keadaan ini bila tidak dikoreksi pada waktunya dapat berlanjut menjadi kematian sel.<sup>35</sup>

Konsep penumbra iskemik merupakan dasar pengobatan stroke, karena masih terdapat struktur seluler neuron yang masih hidup dan reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Waktu ini merupakan *therapeutic window*, yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra yang terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi, sehingga neuron-neuron ini dapat

dipertahankan.<sup>10,34,35</sup> Dalam klinis dikenal *natural recovery*. Pola pemulihan dini lebih banyak disebabkan oleh 3 fenomena yaitu : pemulihan fungsi neuron, resorpsi darah dan edema, serta daerah *diaschisis* yang pulih kembali.<sup>10</sup>

### **2.1.3. Faktor Risiko Stroke Iskemik**<sup>2,3,10</sup>

Faktor risiko stroke iskemik adalah sebagai berikut:

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi: umur, jenis kelamin, faktor genetik atau keturunan, dan ras atau etnik
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi: hipertensi, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, konsumsi alkohol, penyakit jantung, *Transient Ischemic Attack (TIA)*, stenosis arteri karotis (asimtomatik), merokok, aktivitas fisik yang kurang, pola diit, kontrasepsi oral, obesitas, stress fisik dan mental, fibrinogen, status sosial, lipoprotein ( a ) / Lp ( a ), LDL teroksidasi, inflamasi dan infeksi, serta hiperhomosisteinemia.

### **2.1.4. Paska stroke iskemik**

Bila terjadi lesi pada jaringan otak, seluruh sistem akan menyesuaikan diri untuk menetralkan kondisi yang terjadi. Bila sebagian sistem saraf terkena lesi akut, akan terjadi keadaan “*shock throughout*” banyak bagian saraf yang tidak berfungsi tetapi potensial untuk pulih kembali.<sup>35</sup> Pasien pasca stroke iskemik merupakan faktor risiko yang penting dalam terjadinya stroke ulang. Progresifitas aterosklerosis dapat terjadi pada pasien pasca stroke yang meningkatkan risiko terjadinya serangan ulang. Hampir seperempat dari 795.000 kasus stroke yang terjadi tiap tahun di AS, mengalami serangan ulang. Pencegahan stroke ulang meliputi perilaku gaya hidup sehat, pengendalian faktor risiko dan tindakan

medis.<sup>3,8</sup> Faktor risiko yang harus dikontrol meliputi hipertensi, diabetes, lipid, merokok, konsumsi alkohol, obesitas, aktivitas fisik, dan sindrom metabolik.<sup>3,32,37,38</sup> Pada pasien dengan aterosklerosis arteri besar, perlu kontrol pada kasus-kasus: <sup>3</sup>

- a. Penyakit karotis ekstrakranial simtomatik
- b. Penyakit vertebrobasiler ekstrakranial
- c. Intrakranial aterosklerosis

Untuk pasien stroke iskemik dengan emboli kardiogenik, perlu dilakukan terapi medik, meliputi penanganan dan kontrol: atrial fibrilasi, miokard infark dan trombus venrikel kiri, kardiomiopati, serta penyakit katup jantung. Pada pasien stroke non kardioembolik, khususnya aterosklerosis, infark lakunar ataupun infark kriptogenik diberikan agen antiplatelet dan antikoagulan. <sup>3</sup>

## **2.2. Aterosklerosis**

### **2.2.1. Definisi**

Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani: athero (yang berarti bubur atau pasta) dan sklerosis (pengerasan). Menurut WHO, aterosklerosis adalah keadaan peningkatan fokal pada tunika intima arteri yang berubah dan dipenuhi oleh kombinasi substansi lemak, karbohidrat, konstituen darah, perubahan jaringan ikat, dan adanya deposit kalsium yang berasosiasi dengan perubahan pada tunika intima media arteri.<sup>11,17,39</sup>

Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi. Lesi awal yang berupa makrofag berasal dari monosit dan limfosit, ini merupakan hasil proses inflamasi. Terjadi serangkaian perubahan pada tunika intima pembuluh darah

arteri berupa penimbunan lipid, adanya sekumpulan sel radang ke dalam tunika (terutama monosit dan limfosit), proliferasi sel-sel otot polos, pelepasan kolagen serta matriks protein oleh sel-sel otot polos, penumpukan kompleks karbohidrat, bekuan darah dan fibrin, yang diikuti pembentukan jaringan ikat, serta perubahan di dalam struktur tunika media. Plak stabil ditandai dengan adanya inflamasi kronik, sedangkan plak yang rapuh dan ruptur merupakan inflamasi “aktif”.<sup>39,40</sup>

Pengertian aterosklerosis intrakranial (*Intracranial Atherosclerosis Disease, ICAD*) secara tradisional berdasar pada terdeteksinya gangguan hemodinamik terkait stenosis intrakranial. Pendekatan terbaru menyatakan bahwa penilaian tak hanya pada derajat stenosis lumen, tetapi juga pada banyaknya kandungan lipid, perdarahan intraplak dan infiltrasi sel inflamasi, yang mana akan menentukan kestabilan plak.<sup>11,39</sup>

### **2.2.2. Klasifikasi**

Klasifikasi lesi aterosklerosis *The AHA committee on vascular Lesions*:<sup>39,41</sup>

#### **I. Lesi tahap awal.**

- a. Tipe I : Lesi dini juga disebut *fatty streaks* atau *early lesions*, mengandung sel busa makrofag yang terisolasi.
- b. Tipe IIa dan IIb (*progression prone and progression resistant type II*), terutama dijumpai akumulasi lipid intraseluler.
- c. Tipe III : *Intermediate lesions* atau preateroma , merupakan lesi tipe II yang disertai akumulasi lipid ekstraseluler.

## II. Lesi tahap lanjut (lesi yang merusak struktur tunika intima) :

- a. Tipe IV : Ateroma (*atheromatous plaque, fibrolipid plaque*), merupakan perubahan lesi tipe II disertai terbentuknya inti lipid di tengahnya.
- b. Tipe V :
  1. Va (fibroateroma) : Pembentukan jaringan ikat fibrosa baru.
  2. Vb : Ditandai dengan terjadinya mineralisasi yang hebat ( kalsifikasi)
  3. Vc (lesi fibrotik) : Tunika intima normal digantikan oleh jaringan ikat fibrous yang menebal, dengan akumulasi lipid yang minimal.
- c. Tipe VI (Complicated lesions) : Lesi tipe IV atau V disertai perubahan :
  1. VIa : Rusaknya permukaan tunika intima (fissura, ulserasi)
  2. VIb : Perdarahan atau hematoma.
  3. VIc : Trombosis.

Aterosklerosis dapat mengenai semua pembuluh darah, yang paling sering adalah aorta, pembuluh koroner dan pembuluh darah otak, sehingga bila terjadi ruptur, infark miokard dan infark otak merupakan akibat utama proses ini.<sup>39,41,42</sup>

### **2.2.3. Sel sel yang berperan dalam aterosklerosis**

#### **2.2.3.1. Endotel**<sup>40,41,43</sup>

Endotel menutupi seluruh jaringan pembuluh darah. Di arteri, endotel membentuk selapis sel yang kontinu dan tak terputus dan merupakan barrier utama antara elemen darah dengan dinding pembuluh darah. Kemampuan khusus sel endotel yang berhubungan dengan aterogenesis adalah kemampuan memodifikasi lipoprotein. LDL yang ditangkap oleh reseptor LDL endotel akan mengalami oksidasi, masuk ke dalam sel endotel dan dikirim ke sub intima. LDL

yang telah teroksidasi tersebut akan ditangkap oleh reseptor khusus di permukaan makrofag yang disebut *scavenger receptor*. LDL tersebut kemudian ditelan oleh makrofag dan membentuk sel busa.

**Tabel 2.** Zat-zat yang dilepaskan oleh endotel <sup>43</sup>

<p><b>Zat-zat Vasoaktif</b>            Vasodilator            Growth promoter            - Nitrit oksida (EDRF)            - EDHF            - Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>)            - Bradikinin            - Asetilkolin, serotonin, histamin            - Zat P            Vasoconstriktor            - Endotelin            - Angiotensin II            - Thromboksan A<sub>2</sub>, asetilkolin, asam arakhidonat, Prostaglandin H<sub>2</sub>, thrombin, nikotin</p>	<p><b>Modulator pertumbuhan/Mediator</b>            Zat yang membantu pertumbuhan endotel            - PDGF            - Faktor pertumbuhan fibroblast            - Faktor pertumbuhan yang menyerupai insulin            - Interleukin-1            - Endotelin, angiotensin II              Zat yang menekan pertumbuhan endotel            - Heparin sulfat            - Faktor pertumbuhan G            - NO, prostasiklin, bradikinin</p>
<p><b>Inflammatory Modulators/Mediators</b>            Molekul adhesi            - <i>Endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM)</i>            - <i>Intracellular adhesion molecule (ICAM)</i>            - <i>Vascular cell adhesion molecule (VCAM)</i></p>	<p><b>Hemostasis and Thrombolytic factors</b>            - <i>Tissue plasminogen activator (t-PA)</i>            - <i>Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)</i>            - <i>Thrombomodulin</i></p>
<p><b>Antigen</b>  <i>Major histocompatibility complex H (MHC-II)</i></p>	

Proses inflamasi mengakibatkan endotel mensintesis dan mensekresikan faktor-faktor yang bersifat protrombotik. Sitokin yang dihasilkan akan merangsang pembentukan dan sekresi zat-zat lain yang akan menarik leukosit yang beredar dalam darah untuk mendekati tempat inflamasi seperti *interleukin-8*, *ICAM-1* dan *ICAM-2*, *VCAM-1*, yang merupakan regulator pengumpulan sel-sel leukosit ke permukaan pembuluh darah yang mengalami .

### 2.2.3.2. Sel otot polos <sup>40,41</sup>

Sel ini dapat berproliferasi pada lesi fase intermedial dan lanjut aterosklerosis. Dalam kultur jaringan, terdapat dua fenotip sel otot polos: fenotip

kontraktil dan sintetik. Fenotip kontraktil mengandung miofibril dalam jumlah banyak (aktin dan miosin), dan tak bereaksi terhadap zat-zat mitogen. Perubahan fenotip dapat terjadi dari tipe kontraktil ke sintetik, dimana sel otot polos bermigrasi ke tunika intima, dan bereaksi terhadap zat mitogen (PDGF dan lain-lain), dan dapat menstimulasi dirinya sendiri dan sel-sel lain disekelilingnya.

#### **2.2.3.3. Trombosit**<sup>40,41</sup>

Jika terdapat kerusakan sel endotel, trombosit akan segera beragregasi, menyebabkan trombosit mengeluarkan berbagai substansi, antara lain PDGF, sitokin, enzim proteolitik, ADP, serotonin, histamin, anti heparin,  $\beta$ -trombomodulin dan epinefrin., juga mengaktifkan fosfolipase A<sub>2</sub> dan mengkatalisis pelepasan asam arakidonat, yang oleh endoperoksidase akan diubah menjadi prostaglandin peroksida siklik (PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>). PGG<sub>2</sub> oleh tromboksan sintetase diubah menjadi tromboksan (TxA<sub>2</sub>), sedangkan PGH<sub>2</sub> menjadi PGE<sub>2</sub>. Dari asam arakidonat dibentuk juga leukotrien yang dapat meningkatkan respon inflamasi.

#### **2.2.3.4. Sel Makrofag**<sup>40,41</sup>

Saat terjadi cedera endotel, monosit dalam pembuluh darah tertarik oleh zat kemotaktan yang dihasilkan endotel, sehingga terstimulasi dan selanjutnya bertindak sebagai *scavenger cell* (sel pengangkut sampah) dan membuang zat yang tidak berguna dengan cara fagositosis dan hidrolisis intraseluler. Makrofag dapat mensintesis dan mensekresi bermacam zat, di antaranya: interleukin, leukotrien dan anion superoksida yang dapat berefek toksik terhadap sel lain. Sel ini juga mensintesis sedikitnya 6 macam faktor pertumbuhan, yaitu PDGF, interleukin, *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), TGF



B dan M-CSF, sehingga makrofag dianggap sebagai sel yang memegang kunci untuk pembentukan jaringan ikat yang terbentuk pada proses inflamasi kronis dan sumber sel busa yang banyak dijumpai pada lesi aterosklerosis.

#### **2.2.4.5. Limfosit T**<sup>40,41</sup>

Limfosit T jenis CD<sup>8+</sup> dan CD<sup>4+</sup> ditemukan pada semua stadium lesi aterosklerosis. Karena sel-sel tersebut merupakan sel yang biasa dijumpai pada respon imun seluler, diduga pembentukan lesi aterosklerosis merupakan proses inflamasi, atau malah diduga merupakan respon autoimun.

#### **2.2.4. Faktor Risiko**

Faktor risiko aterosklerosis meliputi:

##### 1. Ras<sup>16,29,44</sup>

Studi otopsi pada pasien stroke menunjukkan bahwa orang Afrika-Amerika dan Jepang cenderung mengalami oklusi vaskuler intrakranial, sedangkan orang Kaukasia cenderung mengalami lesi ekstrakranial. Studi di Hongkong melaporkan bahwa perluasan aterosklerosis intrakranial pada orang Hongkong lebih luas daripada orang Jepang dan kulit putih, tetapi penyempitan aterosklerotik arteri karotis ekstrakranial lebih rendah dibanding dengan orang Kaukasia.

##### 2. Umur<sup>16,29,44</sup>

Aterosklerosis berkembang sesuai dengan bertambahnya umur, sehingga semakin tua, semakin tinggi risiko terjadinya aterosklerosis.

### 3. Jenis Kelamin <sup>16,29,44</sup>

Hubungan antara aterosklerosis dengan jenis kelamin masih kontroversial. Pada dewasa muda atau pertengahan, pria lebih cenderung terkena aterosklerosis daripada perempuan, dimana hormon seks laki-laki mungkin bersifat aterogenik atau sebaliknya, hormon seks perempuan mungkin bersifat protektif. Pada studi lain dilaporkan, pria lebih dulu mengalami aterosklerosis, tetapi perkembangan aterosklerosis pada wanita lebih cepat daripada pria. Hal ini kemungkinan karena ada pengaruh perubahan hormonal pasca menopause.

### 4. Hiperlipidemia/ dislipidemia <sup>16,29,44,45</sup>

Hiperlipidemia/ dislipidemia merupakan faktor risiko penting pada aterosklerosis koroner dan iskemia miokard, juga pada aterosklerosis arteri serebral. Pada orang dengan kadar lipid darah yang tinggi, lebih sering ditemukan adanya beberapa gambaran aterosklerosis tahap lanjut (plak fibrosis, kalsifikasi, stenosis, dan oklusi lumen pembuluh darah) dibandingkan dengan subyek yang memiliki kadar lipid darah normal.

### 5. Hipertensi <sup>16,29,44</sup>

Peningkatan tekanan darah dapat memacu perkembangan dan destabilisasi plak intrakranial. Studi melaporkan bahwa tekanan darah merupakan faktor risiko penting untuk aterosklerosis serebral, walaupun kadar lipid serum berhubungan erat dengan kejadian tersebut.

## 6. Merokok<sup>16,29,44</sup>

Merokok merupakan kegiatan menghisap rokok/ produk tembakau, baik produk pabrik maupun buatan tangan. Paparan tembakau merupakan faktor risiko aterosklerosis dan stroke. Risiko makin meningkat sejalan dengan lama dan beratnya kebiasaan merokok. Merokok memberikan efek bermakna bila dilakukan selama  $\geq 1$  tahun. Perokok aktif dibedakan menjadi perokok ringan (1-9 batang perhari), sedang (10-20 batang per hari), dan berat ( $> 20$  batang perhari). Dibanding bukan perokok, perokok yang menghisap  $< 20$  batang perhari, risiko stroke sebesar 2,02 dan perokok  $>20$  batang perhari risiko stroke 2,52 kali. Pada aterosklerosis, rokok meningkatkan oksidasi lemak, dimana karbon monoksida diyakini sebagai penyebab utama kerusakan vaskuler, dan pada proses iskemik terjadi akibat perubahan pada arteri karotis. Penghentian merokok sangat bermanfaat untuk pencegahan stroke dan progresifitas aterosklerosis. Berdasarkan studi klinis, merokok merupakan prediktor bebas yang bermakna dari adanya aterosklerosis arteri karotis interna intrakranial.

## 7. Diabetes Melitus (DM)<sup>16,29,44</sup>

Sebuah studi di Hongkong mendapatkan risiko kejadian aterosklerosis meningkat dengan adanya DM. Studi klinis juga menunjukkan bahwa DM merupakan faktor risiko aterosklerosis. Bae, dkk menunjukkan bahwa DM merupakan suatu prediktor bermakna untuk kejadian aterosklerotik asimtomatik, lebih bermakna dibandingkan hipertensi. Aspek pengaruh gula darah pada aterosklerosis dikaitkan dengan sensitivitas insulin.

## 8. Faktor risiko lain

Pola asupan makanan dapat menjadi faktor risiko aterosklerosis, melalui pengaruhnya terhadap tekanan darah, kadar kolesterol serum, gula darah, berat badan, sebagai prekursor aterosklerosis.<sup>8,9,16,29</sup>

Pengurangan asupan garam natrium dan penambahan garam kalium pada beberapa penelitian ternyata dapat menurunkan risiko aterosklerosis dan kejadian stroke, melalui efeknya terhadap tekanan darah.<sup>2,3,8</sup>

Faktor asupan lemak telah banyak ditulis serta diteliti, dan dinyatakan berhubungan dengan aterosklerosis.<sup>17-23</sup> Pada penelitian, pasca pemberian lemak diet dengan *post prandial trigliseridemia*, berhubungan dengan aterosklerosis arteri karotis pada usia menengah.<sup>45</sup> Asupan tinggi lemak diet (total lemak, kolesterol, trigliserid, lemak trans dan asam lemak jenuh) bersifat meningkatkan risiko aterosklerosis; sedangkan asam lemak tak jenuh bersifat protektif.<sup>2,3,17,18,46</sup> Orang dengan sindrom metabolik berisiko tinggi untuk terjadinya proses aterosklerosis yang progresif.<sup>46,47</sup>

Bila asupan karbohidrat yang masuk tubuh lebih banyak dari yang dapat segera dipakai sebagai energi atau disimpan sebagai glikogen, kelebihan ini dengan cepat diubah menjadi asam lemak dan trigliserida (melalui jalur glikolisis dan jalur pentosa fosfat), kemudian disimpan dalam jaringan adiposa. Hal ini meningkatkan risiko memberatnya aterosklerosis.<sup>17</sup>

Infeksi dan inflamasi dapat dikaitkan dengan aterogenesis, khususnya melalui aktivasi dan proliferasi makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Pada inflamasi dan infeksi, dikeluarkan berbagai macam

protein plasma ke dalam darah, akan memperberat proses inflamasi yang sudah ada pada tempat aterosklerosis.<sup>40,41,48</sup>

Hiperhomosisteinemia dianggap sebagai faktor risiko aterosklerosis, diduga berhubungan dengan efek sitotoksik terhadap endotel. Zat ini dapat mengkatalisir produksi hidrogen peroksida, peningkatan oksidasi LDL, dan meningkatkan proliferasi sel otot polos, produksi kolagen dan peningkatan risiko trombotik. Homosistein dipengaruhi oleh asupan mikronutrien<sup>49</sup>

Kurang aktivitas fisik merupakan faktor risiko aterosklerosis dan stroke. Aktivitas fisik dapat mengendalikan obesitas dan diabetes melitus, meningkatkan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL), dan pada sekelompok individu dapat menurunkan tekanan darah. Inaktivitas fisik lebih banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki dan individu senior daripada dewasa muda.<sup>2,17</sup>

### **2.2.5. Patogenesis Aterosklerosis**

Terdapat 3 hipotesis terjadinya aterosklerosis, yaitu hipotesis respon terhadap cedera, hipotesis lipoprotein (*lipogenik*) dan hipotesis monoklonal. Yang banyak dianut saat ini adalah hipotesis yang pertama.<sup>39-41</sup> Menurut hipotesis ini, proses aterosklerosis berawal dari cedera (*injury*) sel endotel. Cedera endotel menyebabkan lepasnya endotel, adhesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit sel-T, memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, terjadi replikasi sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *fibrous plaque*. Sel lain (makrofag, sel endotel,

sel otot polos arteri) juga menghasilkan *Growth factor*, berperan pada proliferasi sel otot polos dan produksi matrik ekstraseluler.<sup>39-41</sup> Tahapan aterosklerosis: <sup>40</sup>

#### **a. Tahap 1 : Disfungsi Endotel**

Disfungsi endotel merupakan perubahan paling awal, meliputi meningkatnya permeabilitas terhadap lipoprotein dan unsur-unsur lain dalam plasma, diperantarai oleh prostasiklin, NO, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *angiotensin II* dan *endotelin*. Pada disfungsi endotel terjadi pula peningkatan *leukocyte adhesion molecules*, meliputi *L-selectin*, *integrin* dan *platelet-endothelial-cell adhesion molecule* serta peningkatan *endothelial adhesion molecules (E-selectin, P-selectin, ICAM-I dan VCAM-I)*, dan migrasi leukosit pada dinding arteri yang diperantarai oleh *oxidized Low-density lipoprotein (ox LDL-C)*, *monocyte chemotactic protein I (MCP-I)*, *IL-8*, *platelet-derived growth factor (PDGF)* dan *macrophage colony stimulating factor (MCSF)*, peningkatan adhesi monosit ke dinding endotel.

Monosit yang menempel pada sel endotel kemudian mengambil tempat di daerah subendotel untuk kemudian berubah menjadi sel *scavenger* dan selanjutnya menjadi makrofag. Makrofag menelan dan membersihkan lemak terutama LDL teroksidasi melalui reseptor khusus (*reseptor scavenger*). Sel *scavenger* ini kemudian menjadi sel busa yang merupakan cikal bakal *fatty streak*. Berkumpulnya makrofag di sub intima menyebabkan kerusakan endotel bertambah. Sel-sel ini mensekresikan zat-zat yang bersifat toksik dan juga metabolit yang bersifat oksidatif seperti LDL teroksidasi dan anion superoksida. Semua ini dapat menyebabkan kerusakan endotel bertambah.

**b. Tahap 2 : Pembentukan *fatty streak***

*Fatty streak* diawali dengan adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (*foam cells*) bersama sel limfosit T, selanjutnya bergabung dengan sejumlah sel otot polos. Proses ini meliputi migrasi sel otot polos yang dirangsang oleh *platelet derived growth factor (PDGF)* *fibroblast growth factor 2 (FGF2)* dan *transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )* aktivasi dari sel limfosit T diperantarai oleh *Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*, *interleukin 2 (IL2)* dan *Granulocyte macrophage-stimulating factor*.

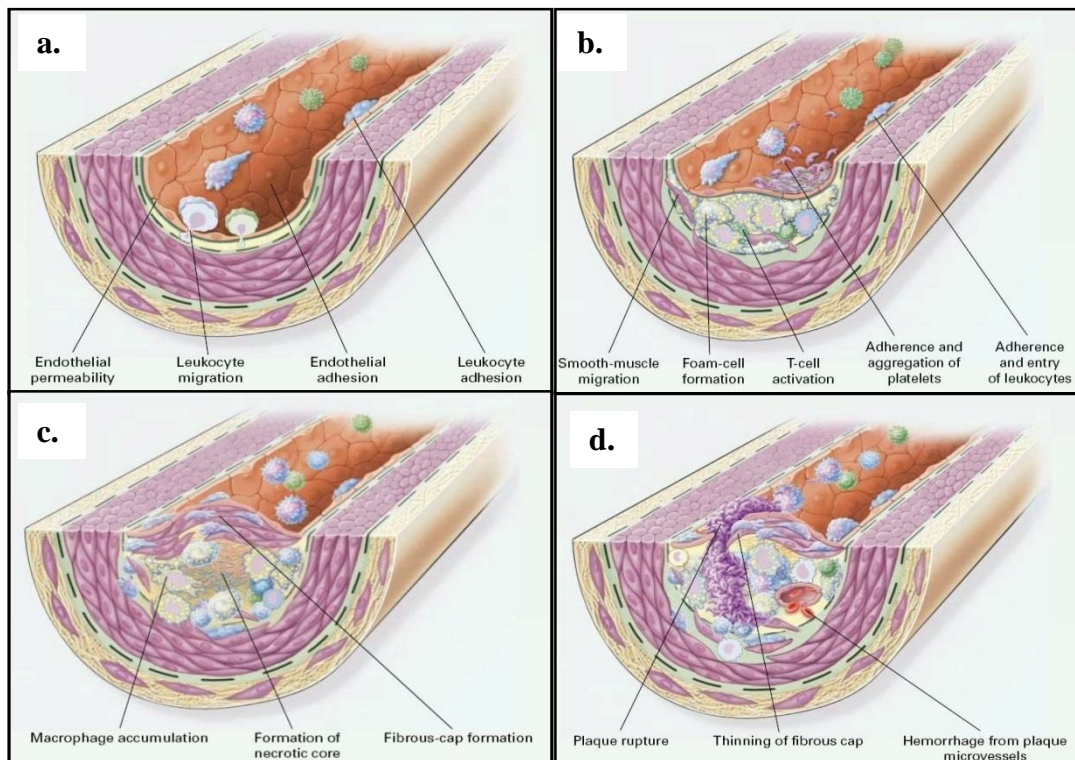
Pembentukan *foam cell* diperantarai oleh *oxidezed low-density lipoprotein (oxLDL-c)*, *Macrophage colony stimulating factor*, *TNF- $\alpha$*  dan *interleukin-1*. Sedangkan perlekatan dan agregasi platelet dirangsang oleh *integrin*. *P selectin*, *fibrin*, *tromboxan A2*, faktor jaringan dan faktor lainnya yang bertanggung jawab atas perlekatan dan migrasi leukosit.

**c. Tahap 3: Pembentukan aterosklerosis lanjut**

*Fatty streak* berkembang lebih lanjut, akan terbentuk *fibrous cap* yang membatasi lesi dengan lumen arteri. *Fibrous cap* menutupi campuran leukosit, lipid dan debris yang membentuk *necrotic core*. Lesi tersebut terus berkembang. Faktor yang paling penting sehubungan dengan akumulasi makrofag meliputi *macrophage colony stimulating factor (MCSF)*, *monocyte chemotactic protein (MCP1)* dan *Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL-C)*. *Fibrous cap* sendiri terbentuk akibat meningkatnya aktivitas *PDGF*, *Transforming growth factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ )*, *Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*, *interleukin 1(IL-1)* dan derivat jaringan ikat.

**d. Tahap 4 : *Fibrous Plaques* yang tidak stabil**

Robekan atau ulserasi pada *fibrous cap* dapat menyebabkan trombosis dan biasanya pada titik paling tipis yang menutup lesi. Penipisan *fibrous cap* akibat adanya influk dan aktivasi makrofag yang melepas enzim *metallo-proteinase* dan enzim proteolitik lainnya. Enzim ini menyebabkan degradasi matrik yang dapat mengakibatkan perdarahan dari vasa vasorum atau dari lumen arteri yang dapat menyebabkan pembentukan thrombus dan penyumbatan arteri. Gangguan plak aterosklerosis yang rapuh akibat paparan hemodinamik dapat memicu trombosis yang selanjutnya akan terakumulasi dan mengakibatkan stroke iskemik.

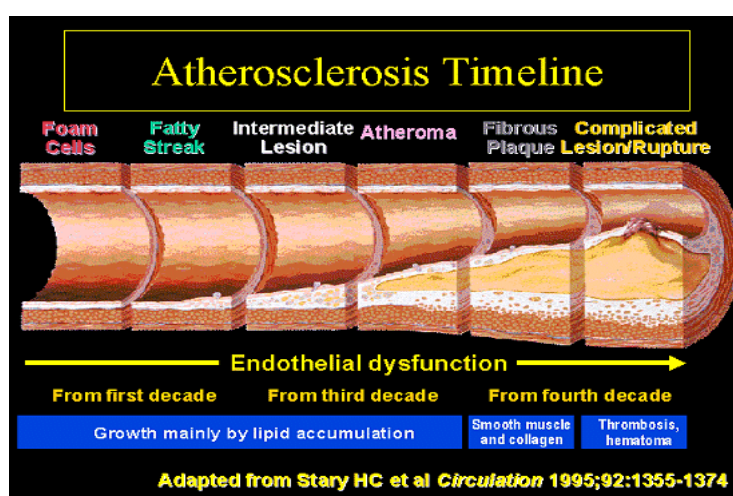


**Gambar 1. Tahapan terbentuknya aterosklerosis; a.** Disfungsi endotel; adhesi dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri; **b.** Tahap *Fatty streak*; diawali adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (*foam cells*) bersama dengan sel limfosit T, selanjutnya mereka bergabung dengan sejumlah sel otot polos. **c.** Pembentukan aterosklerosis lanjut; **d.** *Fibrous Plaques* yang tidak stabil<sup>40</sup>



Jika proses cedera yang dialami sel endotel berhenti, maka sel endotel dapat memperbaiki dirinya sendiri, dan lesi yang sudah terbentuk dapat mengalami regresi. Sebaliknya jika cedera itu terjadi berulang-ulang atau terus-menerus selama beberapa tahun. Lesi awal yang terbentuk akan terus berkembang dan dapat menimbulkan gangguan klinis, dan hal ini menjadi dasar mengapa kontrol faktor risiko menjadi sangat penting untuk pencegahan kejadian aterosklerosis.<sup>40</sup>

Pada semua orang terjadi proses aterosklerosis secara alami. Adanya faktor risiko akan mempengaruhi perjalanan aterosklerosis. Degenerasi dari endotel melalui patogenesis aterosklerosis terjadi sangat lambat. Plak aterosklerosis akan terus tumbuh secara progresif selama bertahun-tahun. Plak yang terisi jaringan fibrous akan mudah ruptur, tipe plak lanjut ini umumnya timbul pada dekade 4.<sup>39</sup>



Gambar 2. Garis waktu proses aterosklerosis<sup>39</sup>

### 2.2.6. Proses Patologi Terkait Aterosklerosis

Keberadaan aterosklerosis sering tidak disadari dan baru diketahui kemudian dalam kondisi yang relatif terlambat, biasanya setelah menimbulkan gejala klinis sebagai akibat proses trombosis, atau terjadi ruptur, sehingga berakibat keadaan iskemik.<sup>39,41</sup> Karakteristik patologis aterosklerosis berbeda-

beda, tergantung pada daerah arterinya (koroner, karotis, atau aorta). Plak di arteri koronaria merupakan suatu plak yang rapuh dan mudah hancur, karena itu disebut plak “*vulnerable*”, cenderung memiliki tutup fibrous tipis dan inti lipid yang besar. Sindrom koroner akut sering terjadi akibat hancurnya plak yang tidak terlalu stenotik ini. Berlawanan dengan plak arteri koroner, plak risiko tinggi pada arteri karotis biasanya sangat stenotik, sehingga istilah “risiko tinggi” lebih tepat digunakan dibandingkan dengan istilah “*vulnerable*”.<sup>42</sup>

*Shear stress* penting dalam mengatur fisiologi pembuluh darah dan bersifat ateroprotektif terhadap proses patobiologi dan disfungsi dari pembuluh darah melalui mekanisme molekuler kompleks yang menuju terjadinya aterosklerosis.<sup>39,50</sup> *Shear stress* adalah kekuatan friksi dari cairan yang berperan pada jalur cairan tersebut, terhadap dinding pembuluh darah, dan dimekanotransduksikan oleh sinyal biokimiawi yang berujung pada perubahan pembuluh darah. Secara fisiologis, *shear stress* krusial untuk menjaga fungsi normal vaskuler, mencakup pengaturan diameter vaskuler pada proses inhibisi terhadap proliferasi, trombosis dan inflamasi pada dinding pembuluh darah.<sup>50</sup>

### **2.2.7. Aterosklerosis Intrakranial dan Stroke Iskemik**

Penyakit aterosklerosis intrakranial (*Intracranial atherosclerotic disease/ ICAD*) ditandai dengan terbentuk dan bertambahnya lesi aterosklerotik yang terjadi pada arteri besar intrakranial, disertai komplikasi yang terjadi.<sup>11</sup> ICAD merupakan penyebab tersering stroke iskemik pada penduduk Asia, dan diperkirakan juga di seluruh dunia.<sup>11,13</sup> Aterosklerosis serebrovaskuler umumnya terjadi di pangkal arteri karotis interna, arteri karotis interna bagian

intrakavernosus, segmen pertama arteri serebri media, bagian pangkal dan distal dari arteri vertebralis, dan bagian tengah dari arteri basilaris.<sup>42</sup>

Plak aterosklerosis yang mengalami ulserasi akan menyebabkan pembentukan trombus intra mural dan menyebabkan sumbatan. Aliran darah ke otak akan menurun jika sumbatan mencapai 80% dari diameter lumen.<sup>42,51</sup> Mekanisme terjadinya stroke iskemik pada aterosklerosis ada dua. Yang pertama dan paling sering adalah lepasnya sebagian dari trombus yang terbentuk di pembuluh darah, dan menyumbat arteri di sebelah distal lesi. Penyebab lain adalah hipoperfusi jaringan pada distal pembuluh darah dengan aterosklerosis, yang dicetuskan oleh hipotensi dan jeleknya sirkulasi kolateral ke daerah distal lesi aterosklerosis tersebut. Sumbatan yang terjadi berhubungan dengan proses trombosis dan embolisme. Embolisme karena lepasnya bagian plak aterosklerosis dikenal sebagai trombo emboli.<sup>31</sup>

#### **2.2.8. Ketebalan Tunika Intima Media dan Ultrasonografi Karotis**

Marker dari aterosklerosis adalah ketebalan tunika intima-media (IMT) arteri tersebut, merupakan tanda awal arterosklerosis dan refleksi arterosklerosis umum, termasuk aterosklerosis intrakranial.<sup>11,15,52,53</sup> Ultrasonografi (USG) karotis adalah alat diagnostik yang dapat digunakan untuk pemeriksaan arteri karotis yang dapat dipercaya, tidak mempunyai risiko radiasi dan dapat digunakan untuk pasien dengan *claustrophobia* pada penggunaan mesin MRI, serta risikonya lebih sedikit dibanding angiografi konvensional.<sup>52,53</sup> Dengan alat ini, arteri karotis interna dan eksterna dapat diperiksa hingga beberapa sentimeter di atas bifurkasi karotis. Pada sebagian besar pasien, arteri karotis interna terletak di belakang dan

lateral dari arteri karotis eksterna. Keterbatasan dapat terjadi pada penggunaan alat ini, seperti pada plak yang ekstensif, terutama kalsifikasi, dan gambaran bayangan tak selalu didapatkan dengan baik. Studi menunjukkan peningkatan IMT karotis berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard dan stroke pada dewasa tanpa riwayat penyakit kardiovaskuler.<sup>52</sup>

IMT karotis komunis  $>0,87$  mm dan IMT karotis interna  $>0,9$  mm meningkatkan risiko gangguan vaskuler. Setiap peningkatan 0,2 mm pada IMT karotis komunis, meningkatkan risiko penyakit 27%; dan setiap peningkatan 0,55 mm pada IMT karotis interna terjadi peningkatan risiko 30%.<sup>54</sup> Pendapat lain menyatakan, IMT orang dewasa umumnya antara 0,5-1 mm, meningkat dengan bertambahnya umur, peningkatan IMT karotis komunis rata-rata 0,04-0,05 mm per tahun. Secara umum, IMT lebih tebal pada laki-laki. Diagnosis oklusi karotis berdasar deteksi trombus yang mengisi lumen, ketiadaan gerak dinding arteri, dan sinyal aliran yang dapat dilihat akurat.<sup>52</sup> Penilaian IMT karotis dan plaknya juga dapat digunakan untuk memprediksi *ischemic cerebrovascular events*.<sup>28</sup>

## **2.3. Lemak Diet**

### **2.3.1. Kandungan Lemak Utama Dalam Diet**

Kandungan lemak utama dalam diet terdiri dari:<sup>17,18</sup>

- a. Asam lemak : terdiri dari asam lemak jenuh (SFA), asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA), asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dan asam lemak trans (TFA). Struktur umumnya terdiri atas satu kerangka karbon, dan gugus karboksil (-COOH) di ujung yang satu dan gugus metil (-CH<sub>3</sub>) pada ujung lainnya, dan merupakan komponen utama lipid dalam diet.<sup>17,18</sup>

**Tabel 3.** Klasifikasi asam lemak dan sumbernya<sup>18</sup>

Nomenklatur umum	Istilah kimia	Nomenklatur pendek	Sumber
<i>Jenuh</i> <i>Rantai pendek</i> Butirat Kaproat	Butanoat Heksanoat	4:0 6:0	Mentega Mentega
<i>Rantai sedang</i> Kaprilat Kaprat	Oktanoat Dekanoat	8:0 10:0	Minyak kelapa Minyak kelapa
<i>Rantai panjang</i> Laurat Miristat	Dodekanoat Tetradekanoat	12:0 14:0	Minyak kelapa Mentega, pala minyak kelapa,
Palmitat	Heksadekanoat	16:0	Lemak hewan, minyak tumbuhan
Stearat	Oktadekanoat	18:0	Lemak hewan, minyak tumbuhan
<i>Tidak jenuh tunggal</i> Oleat	Asam 9-oktadesenoat	18:1(n-9)	Sebagian besar lemak dan minyak, terutama zaitun
<i>Tidak jenuh ganda</i> <i>Omega-6</i> Linoleat	Asam 9,12-oktadekadienoat	18:2(n-6/ $\omega$ -6)	Minyak jagung, kapas, kacang kedelai, wijen, bunga matahari
Arakidonat	Asam 5,8,11,14-eikosatetraenoat	20:4(n-6/ $\omega$ -6)	ASI, minyak kacang tanah
<i>Omega-3</i> Linolenat	Asam 9,12,15-oktadekatrienoat	18:3(n-3/ $\omega$ -3)	Minyak kedelai, kecambah, gandum
Eikosapentaenoat (EPA)	Asam 5,8,11,14,17-eikosapentaenoat	20:5(n-3/ $\omega$ -3)	Minyak ikan tertentu
Dokosaheksaenoat (DHA)	Asam 4,7,10,13,16,19-dokosaheksaenoat	22:6(n-3/ $\omega$ -3)	ASI, minyak ikan tertentu

*Keterangan:* dapat terjadi konversi asam lemak dalam satu kelompok, contohnya: asam arakidonat, EPA, dan DHA dapat dibentuk dari asam linoleat.

- b. Fosfolipid; fosfolipid utama tubuh: lesitin, sefalin, dan sfingomielin; strukturnya mengandung satu atau lebih molekul asam lemak dan satu radikal fosfor dan biasanya memiliki basa nitrogen, dan larut dalam lemak
- c. Kolesterol; sangat larut dalam lemak, hampir 70% kolesterol dalam lipoprotein plasma berbentuk ester kolesterol.

### 2.3.2. Kebutuhan Lemak Diet Manusia

Tak ada angka yang pasti tentang kebutuhan lemak, karena tubuh dapat membentuk asam lemak, kolesterol dan lemak lain dari karbohidrat. Jika konsumsi karbohidrat, lemak atau protein lebih dari yang dibutuhkan untuk energi, tubuh mengubah zat tersebut menjadi timbunan lemak. Asupan lemak diperlukan, terutama anak-anak, terutama pada asam lemak esensial. Lemak juga membantu absorpsi beberapa macam vitamin.<sup>17,18</sup> Beberapa referensi tentang asupan lemak maupun nutrisi lain dapat dilihat pada tabel 4. Asupan lemak total, SFA, PUFA, TFA, dan MUFA ditetapkan dalam persentase terhadap asupan kalori; asupan kolesterol dalam satuan mg/ hari.

**Tabel 4.** Beberapa referensi asupan nutrisi<sup>55</sup>

	<i>United Kingdom (DRVs for total energy &amp; food energy, 1998)</i>	<i>WHO (2003)</i>	<i>U.S. / Canadian (AMDR for adult, 2002)</i>
Lemak Total	33 % atau 35 % FE	15% - 30 %	20-35%
- SFA	11% dari 11 % FE	<10 %	Batas atas tak ditentukan
- PUFA	6% atau 6,5% FE	6% - 10 %	5% - 10%
- TFA	2% atau 2 % FE	< 1 %	Batas atas tak ditentukan
- MUFA	2% atau 2 % FE	Dari pengurangan sumber energi lain*	Batas atas tak ditentukan
Karbohidrat Total	47% atau 50 % FE	55% - 75%	45% - 65 %
Protein	15%	10% - 15 %	10 %-35%
Kolesterol		< 300 mg/hari	Batas atas tak ditentukan

Keterangan: *DRVs: Dietary Reference Values;*

*AMDRs: Acceptable Macronutrien Distribution Ranges; FE: Food Energy;*

*\* = dihitung dari lemak total - (SFA+ PUFA+TFA).*

### 2.3.3. Pengukuran Asupan Lemak Diet

Makanan yang dikonsumsi dapat diukur dengan :<sup>55</sup>

1. penentuan berat : paling akurat, dengan alat berskala yang reliabel
2. penentuan volume : menggunakan cangkir, piring, dan alat lain
3. penggunaan item, contoh: sejumlah telur, sebuah tomat, dan lain-lain

Ukuran yang digunakan dalam menentukan komposisi makanan adalah gram, bila tak dapat langsung menimbang, dilakukan dengan estimasi berat (mengkonversi volume atau item ke bentuk gram dengan model konversi standar).<sup>55</sup>

Metode untuk mengukur konsumsi asupan makanan pada individu:<sup>55</sup>

1. Metode konsumsi harian kuantitatif; contoh: metode mengingat 24 jam, dan catatan estimasi makanan dan timbangan makanan
2. Riwayat diet dan Kuesioner Frekuensi Makanan (*Food Frequency Questionnaire / FFQ*), meliputi metode riwayat diet dan FFQ.

Penggunaan FFQ bertujuan mendata frekuensi suatu item dalam suatu kelompok makanan yang dikonsumsi dalam periode tertentu. Prinsip dasarnya adalah rata-rata diet selama kurun waktu tertentu (beberapa minggu, bulan, atau tahun) dapat diperkirakan dengan pengukuran ekspose asupan makanan yang penting dengan pengukuran asupan selama beberapa hari yang spesifik. FFQ mencakup 2 komponen: daftar makanan (*Food List*) dan bagian frekuensi asupan (*Frequency Response Section*), dimana subjek melaporkan berapa sering tiap makanan dikonsumsi. Dengan penambahan estimasi ukuran porsi dan penggunaan program komputer untuk analisis kuesioner, metode ini menjadi semi kuantitatif, dan sering digunakan sebagai metode untuk menghitung energi dan asupan nutrisi tertentu. Metode ini dapat digunakan untuk mengelola data asupan lemak dan kolesterol, maupun asupan nutrisi lain.<sup>55</sup> Pengukuran kadar asam lemak trans (TFA) dengan metode FFQ ini dalam makanan yang dikonsumsi relatif sulit dilakukan. Salah satu program komputer yang dapat digunakan untuk analisis ini adalah Program *Nutri Soft*®.

### **2.3.4. Peran Lemak pada Ateroklerosis dan Stroke serta Faktor-faktor Terkait**

Lemak dapat larut dalam darah bila berikatan dengan apoprotein membentuk lipoprotein. Terbentuknya lipoprotein disebabkan karena sebagian lemak/ lipid netral yang ditransport lewat aliran darah adalah trigliserid dan ester kolesterol yang mempunyai sifat tidak larut dalam air sehingga perlu membentuk molekul yang bersifat amfipatik (bersifat hidrofobik dan hidrofilik), maka terbentuklah lipoprotein yang tersusun oleh bagian kulit pembungkus yang terdiri kolesterol bebas, fosfolipid, dan protein (apoprotein) serta bagian isi yang terdiri atas trigliserid dan ester kolesterol.<sup>17</sup> Berdasarkan densitas dan berat molekulnya, lipoprotein dibedakan menjadi: kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), serta *high density lipoprotein* (HDL).<sup>17</sup>

Dislipidemia, yaitu kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma, merupakan salah satu faktor risiko yang penting dalam terjadinya penyakit vaskuler, termasuk aterosklerosis dan stroke.<sup>10,17,18,19,60</sup> Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserid, serta penurunan kadar kolesterol HDL.<sup>17,18,19,56,57</sup> Berbagai penelitian eksperimental, epidemiologi serta klinis membuktikan bahwa dengan menurunkan fraksi lipid dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler.<sup>16,17,56,57,58</sup> *European Atherosclerosis Society* (EAS), menetapkan klasifikasi dislipidemia yang dapat dilihat pada tabel 6.



Tabel 5. Klasifikasi Dislipidemia menurut EAS<sup>58</sup>

	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol > 240 mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida > 200 mg/dl
Dislipidemia campuran	VLDL + LDL	Kolesterol > 240 mg/dl dan Triglicerida > 200 mg/dl

Kolesterol HDL tidak ditampilkan dalam klasifikasi ini, tetapi pada pengelolaan dislipidemia kadar kolesterol HDL harus dipertimbangkan.<sup>58</sup>

*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) pada tahun 2001 membuat klasifikasi tentang kadar lipid plasma.<sup>58</sup>

Tabel 6. Klasifikasi kadar lipid plasma ( mg/dl )<sup>58</sup>

No.	Profil Lipid	Keterangan
1.	Kolesterol total :	
	- < 200	- Yang diinginkan
	- 200 – 239	- Batas tinggi
	- ≥ 240	- Tinggi
2.	Kolesterol LDL :	
	- < 100	- Optimal
	- 100 – 129	- Mendekati optimal
	- 130 – 159	- Batas tinggi
	- 160 – 189	- Tinggi
	- ≥ 190	- Sangat tinggi
3.	Kolesterol HDL :	
	- < 40	- Rendah
	- ≥ 60	- Tinggi
4.	Trigliserida :	
	- < 150	- Normal
	- 150 – 199	- Batas tinggi
	- 200 – 499	- Tinggi
	- ≥ 500	- Sangat tinggi

Dislipidemia dapat juga dapat diklasifikasikan berupa dislipidemia primer ataupun sekunder (yang terjadi akibat suatu penyakit lain).<sup>58</sup>

Peranan dislipidemia pada stroke terutama karena keterlibatannya pada pembentukan plak aterosklerosis. Kadar kolesterol LDL yang tinggi dan

kolesterol HDL yang rendah serta kadar trigliserida plasma yang tinggi harus diwaspadai. LDL yang teroksidasi oleh radikal bebas memacu terbentuknya ateroma pada dinding arteri pada proses aterosklerosis.<sup>17,18,57</sup>

Pasien dengan peningkatan kadar LDL dapat mengalami stres oksidatif, akan terjadi pengikatan produksi radikal bebas. LDL oksidatif sangat toksik terhadap sel endotel, dan pada kerusakan endotel memfasilitasi migrasi monosit (yang dapat berubah menjadi makrofag) di intima vaskuler. LDL oksidatif juga bersifat trombogenik dan agregasi platelet.<sup>17,57</sup>

Penataksanaan dislipidemia dilakukan dengan terapi farmakologi dengan beberapa jenis obat penurun lemak plasma (obat hipolipidemik), maupun dengan terapi non farmakologi berupa pengelolaan diet dengan terapi nutrisi lemak.<sup>58</sup> Bukti uji klinik menunjukkan faktor diet lemak berperan penting dalam pengendalian kadar lemak plasma darah.<sup>2,17,18,58</sup> Diet tinggi lemak, SFA, dan kolesterol pada manusia atau hewan berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol total dan penurunan kadar HDL kolesterol dalam plasma darah. Diet dengan mengurangi asupan SFA dan kolesterol dan diet tinggi MUFA berhubungan dengan penurunan konsentrasi kolesterol total, LDL dan trigliserida.<sup>17,18,58</sup> Hal ini akan mengurangi tersedianya lipoprotein aterogenik sehingga dengan demikian akan mengurangi kolesterol di dalam lapisan intima arteri, menghambat progresi lesi aterosklerotik bahkan dapat meregresi lesi aterosklerotik, terbukti dapat menurunkan mortalitas penyakit *serebrovaskuler*, serta mengurangi timbulnya gejala klinik. Pada patologi stroke dan aterosklerosis, lesi primer vaskuler dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk makro dan

mikronutrien, yang memicu terjadinya inflamasi dan mempengaruhi keutuhan dinding vaskuler (dari mukosa hingga lapisan-lapisan di bawahnya).<sup>17,24</sup>

Terdapat banyak penelitian lain mendukung adanya hubungan antara diet lemak dengan penyakit vaskuler, termasuk aterosklerosis dan stroke.<sup>20-23</sup> Hubungan antara asupan diet lemak, kadar lemak plasma, dan insidensi stroke, lebih lemah dibanding hubungannya dengan Penyakit Jantung Koroner (PJK).<sup>56</sup>

Diet lemak banyak dihubungkan dengan obesitas.<sup>17,18</sup> Kelebihan adipositas terjadi bila masukan energi melebihi pengeluaran energi, dan disimpan dalam jumlah besar sebagai lemak. Untuk kelebihan energi 9,3 kalori yang masuk tubuh, sekitar 1 gram lemak akan disimpan. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan rongga intraperitoneal, walaupun pada orang obese juga ditimbun di hati dan jaringan lain. Agar berat badan dapat berkurang, masukan energi harus lebih kecil dari pengeluaran energi.<sup>17</sup>

Obesitas dapat didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Penanda kandungan lemak tubuh yang umum digunakan adalah indeks massa tubuh (*body mass index*, BMI) yang dapat dihitung sebagai berikut:<sup>17</sup>

$$BMI = \text{Berat badan tubuh dalam kg} / \text{Tinggi badan dalam m}^2$$

Amerika Serikat (AS) dan negara barat lain umumnya menggunakan kriteria klinis BMI antara 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> disebut *overweight*, dan  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> disebut *obese.*, dimana di AS, sekitar 64% orang dewasa mengalami *overweight*, hampir 33% nya mengalami obesitas. WHO (2000) melakukan redefinisi BMI untuk orang Asia dewasa, dimana BMI normal berkisar antara 18,5-22,9 kg/m<sup>2</sup>, obese I; 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, dan obese II  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>59</sup> NCEP ATP III menggunakan

kriteria ukuran lingkar pinggang untuk obesitas dalam menetapkan diagnosis sindrom metabolik, dikatakan obesitas bila lingkar perut >102 cm untuk pria dan >88 cm untuk wanita.<sup>58</sup>

Obesitas memberi beban kepada jantung, predisposisi meningkatnya kadar kolesterol total dan trigliserid, hipertensi, menurunnya kadar kolesterol HDL, serta mempengaruhi DM sehingga memicu dan memperburuk aterosklerosis. Kurt (Boston) dan Muenster (Jerman) mendapatkan bahwa BMI merupakan faktor risiko independen stroke iskemik maupun stroke hemoragik.<sup>17</sup>

Dislipidemia, obesitas, dan DM dapat terjadi bersama-sama, dan aterosklerosis dapat lebih progresif karena pada DM terjadi hiperinsulinemia, proses inflamasi pada pembuluh darah kecil (*mikroangiopati*) maupun besar (*makroangiopati*) termasuk pembuluh darah otak, gangguan toleransi glukosa, berkurangnya fungsi vasodilatasi arteri, serta meningkatkan disfungsi sel endotel dan eksaserbasi dislipidemia. Hiperglikemi dapat menurunkan sintesis prostasiklin, meningkatkan pembentukan trombosis dan menyebabkan lisis protein pada dinding arteri. Resistensi insulin dan hiperglikemia berkaitan dengan karakteristik profil lipoprotein, termasuk VLDL yang tinggi, HDL yang rendah, dan densitas LDL yang kecil. Profil ini terus berlanjut dengan peningkatan asam lemak bebas/ FFA oleh adiposit yang resisten insulin.<sup>17</sup>

Absorpsi lemak pada saluran pencernaan dipengaruhi oleh diet serat. WHO (2003) menganjurkan diet serat ideal > 25 gram perhari. Diet tinggi serat berhubungan dengan penurunan kolesterol total dan LDL, juga memperbaiki toleransi glukosa, dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler.<sup>60</sup>

### 2.3.5. Diet pada Penderita Pasca Stroke

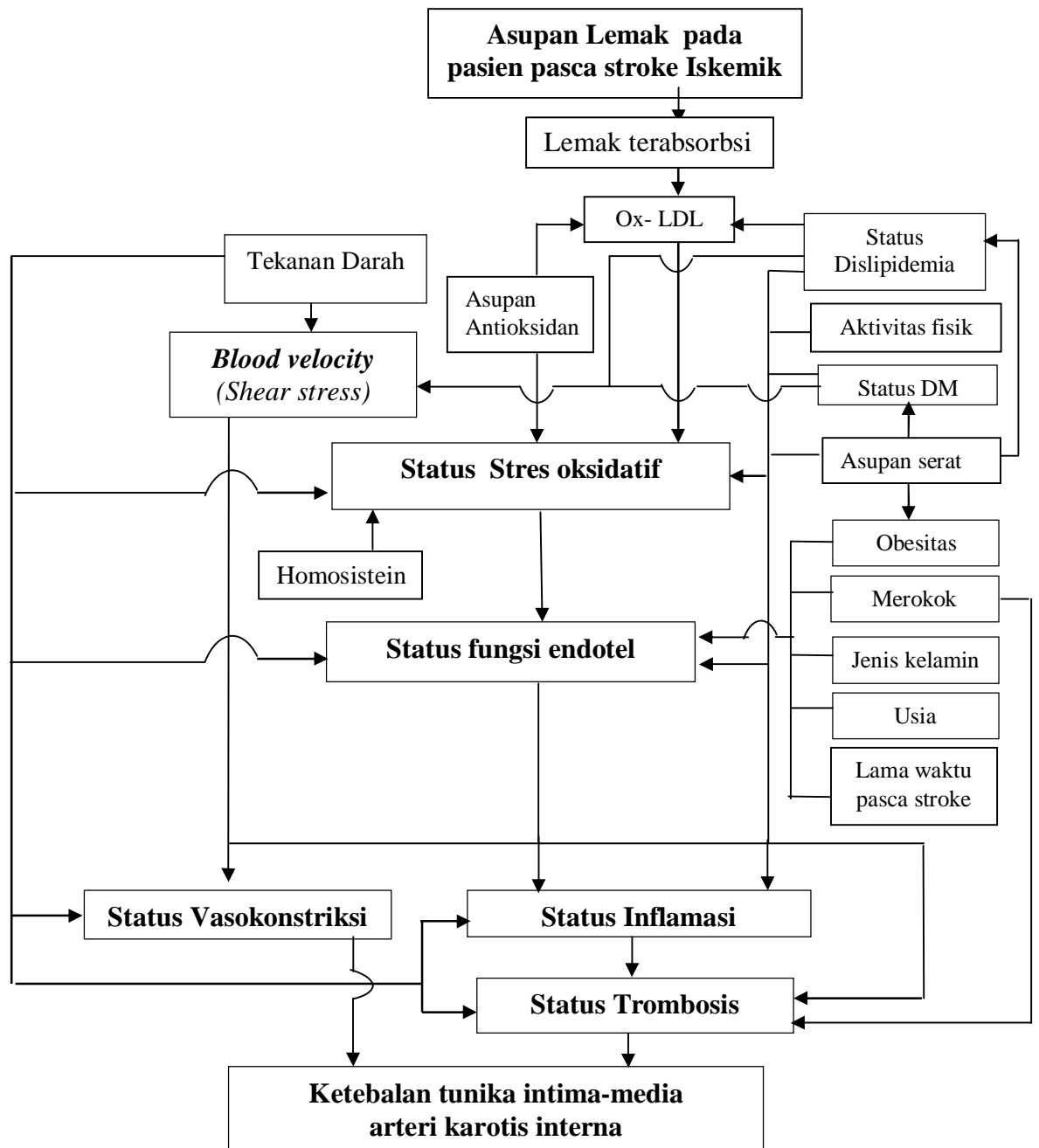
Pasca terkena serangan stroke, diet tergantung pada berbagai faktor resiko yang menyertai serta keadaan penderita. Konsep *health belief model* (Hochbaum, Rosenstock dan Kegels) sering digunakan untuk menjelaskan dan memprediksi perilaku kesehatan, dan dapat menggambarkan perubahan perilaku pasien dalam menyikapi penyakitnya. Perilaku terkait kesehatan ini tergantung pada empat hal penting: kemungkinan memberatnya penyakit, penerimaan pasien terhadap penyakit tersebut, keuntungan dari langkah preventif, dan hambatan untuk melakukan langkah tersebut.<sup>61</sup> Pasien yang terkena stroke umumnya akan merubah pola asupan makanannya, sebagai bagian dari upaya mengatasi penyakit.

Menurut *Guideline Stroke Perdossi 2011*, diet lemak yang dianjurkan dalam pencegahan serangan stroke, termasuk stroke ulang adalah :<sup>62</sup>

1. Meminimalkan makanan tinggi lemak jenuh (SFA) dan mengurangi asupan asam lemak trans seperti kue-kue, crackers, telur dan makanan yang digoreng dan mentega
2. Mengutamakan makanan yang mengandung PUFA, MUFA, makanan berserat dan protein nabati.
3. Sumber lemak sebaiknya berasal dari sayuran, ikan, buah polong dan kacang-kacangan

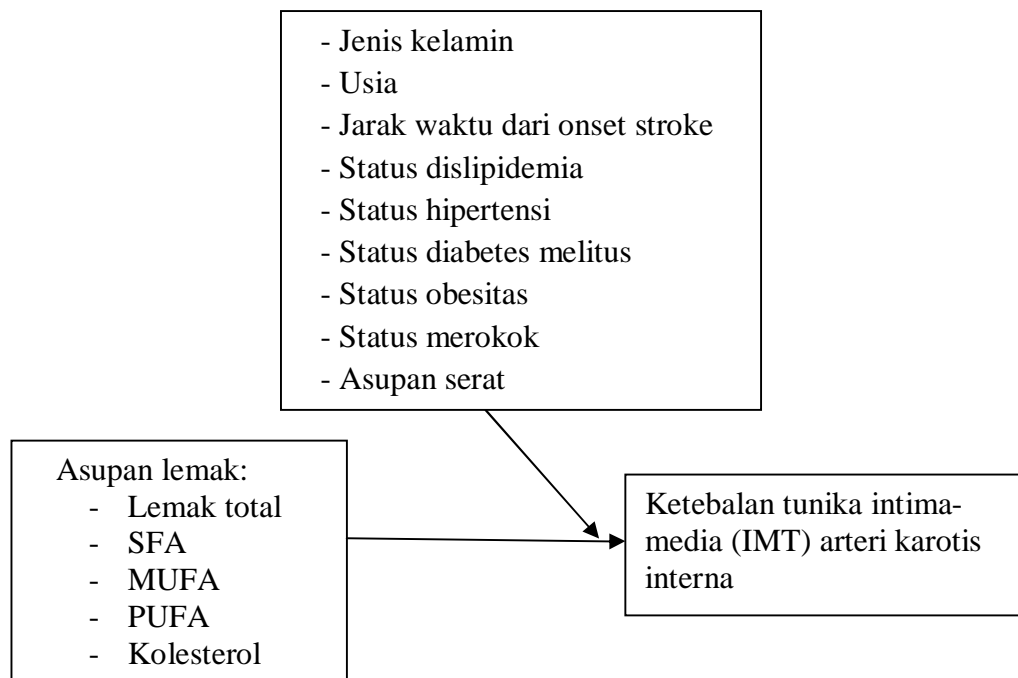
Diet ini dilakukan bersama dengan pengendalian faktor-faktor risiko (penyakit jantung, hipertensi, dislipidemia, DM, hiperhomosisteinemia, dan obesitas) yang mempermudah terjadinya serangan stroke (pertama maupun ulang) maupun gangguan vaskuler lain termasuk aterosklerosis.<sup>62</sup>

## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori, variabel perancu yang berpengaruh terhadap penelitian, yaitu jenis kelamin, usia, status merokok, jarak waktu dari onset stroke, status hipertensi, status dislipidemia, status diabetes melitus, status obesitas, dan asupan serat, peneliti sertakan dalam kerangka konsep. Variabel lain tidak menjadi bagian dari kerangka konsep karena keterbatasan peneliti dalam mengukur variabel-variabel tersebut.



Gambar 4. Kerangka konsep penelitian

## 2.5. Hipotesis

### 2.5.1. Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan antara asupan lemak dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.

### **2.5.2. Hipotesis Minor**

1. Terdapat hubungan antara asupan lemak total dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
2. Terdapat hubungan antara asupan SFA dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
3. Terdapat hubungan antara asupan MUFA dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
4. Terdapat hubungan antara asupan PUFA dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
5. Terdapat hubungan antara asupan kolesterol dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
6. Terdapat hubungan antara faktor-faktor risiko selain asupan lemak, yaitu dengan: jenis kelamin, usia, status merokok, jarak waktu dari onset stroke, status hipertensi, status dislipidemia, status DM, status obesitas, dan asupan serat dengan IMT arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.
7. Terdapat hubungan antara asupan lemak total, SFA, MUFA, PUFA, kolesterol dan faktor-faktor risiko lain secara bersama-sama dengan IMT a. karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.