

**HUBUNGAN HIPERTENSI, DIABETES MELITUS TIPE 2, PENYAKIT
JANTUNG, DAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN* (HDL)
DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK BERULANG DI RSUD DR.
H. ABDUL MOELOEK**

(Skripsi)

Oleh:

DEBORA JENNYVER ANGELINE

2058011009



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG**

2024

**HUBUNGAN HIPERTENSI, DIABETES MELITUS TIPE 2, PENYAKIT
JANTUNG, DAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN* (HDL)
DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK BERULANG DI RSUD DR.
H. ABDUL MOELOEK**

Oleh:

DEBORA JENNYVER ANGELINE

2058011009

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi

: **HUBUNGAN HIPERTENSI, DIABETES
MELITUS TIPE 2, PENYAKIT JANTUNG,
DAN KADAR *High Density Lipoprotein* (HDL)
DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK
BERULANG DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK**

Nama Mahasiswa

: **Debora Jennyver Angelina**

No. Pokok Mahasiswa

: 2058011009

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



dr. Fidha Rahmayani, M.Sc., Sp.S
NIP 198604072010122001

**Dr. dr. Dian Isti Anggraini, M.P.H.,
Sp.KKLP., FISPH., FISCAM**
NIP 198308182008012005

2. Dekan Fakultas kedokteran



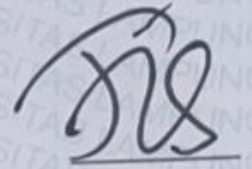
Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M.Sc
NIP 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

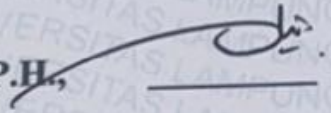
Ketua

: dr. Fidha Rahmayani, M.Sc., Sp.S



Sekretaris

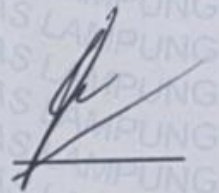
**: Dr. dr. Dian Isti Anggraini, M.P.H.,
Sp.KKLP., FISPH., FISCAM**



Penguji

Bukan Pembimbing

**: dr. Ade Yonata, M.Mol.Biol.,
Sp.PD-KGH., FINASIM**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S. Ked., M. Sc
NIP 197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 30 Januari 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**HUBUNGAN HIPERTENSI, DIABETES MELITUS TIPE 2, PENYAKIT JANTUNG, DAN KADAR *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)* DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK BERULANG DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 29 Januari 2024

Pembuat pernyataan,



Debora Jennyver Angeline

RIWAYAT HIDUP

Penulis skripsi ini adalah Debora Jennyver Angeline. Penulis lahir pada tanggal 21 Agustus 2002 di Kota Jakarta Timur, Provinsi DKI Jakarta. Penulis lahir dari pasangan Jimmy Lumban Tobing dan Lenny Sitompul serta merupakan anak pertama dari dua bersaudara, yakni Christoper Lumban Tobing. Pendidikan formal pertama yang ditempuh oleh penulis adalah SDK Ipeka Grand Wisata pada tahun 2008 dan lulus pada tahun 2014. Kemudian, penulis melanjutkan pendidikannya di SMPK Ipeka Grand Wisata dan lulus pada tahun 2017. Setelah tamat SMP, penulis melanjutkan pendidikannya ke SMAK 7 Penabur Jakarta dan lulus pada tahun 2020. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan pendidikannya di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur penerimaan Mandiri-Seleksi Masuk Mandiri Perguruan Tinggi Negeri-Barat (SMMPTN-Barat). Pada masa perkuliahan, penulis turut menjadi anggota dari organisasi Lampung University Medical Research (LUNAR).

Untuk menyelesaikan studi di FK UNILA penulis melakukan penelitian dengan Judul **“Hubungan Hipertensi, Diabetes Melitus Tipe 2, Penyakit Jantung, dan Kadar HDL dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedoktera

SANWACANA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus, atas seluruh berkat dan pertolongannya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Hubungan Hipertensi, Diabetes Melitus Tipe 2, Penyakit Jantung, dan Kadar HDL dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek”** dengan tepat waktu. Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam penyelesaian studi dan penulisan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bantuan baik dari pengajaran, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Dengan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Keokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp. PA. selaku Ketua Jurusan Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. Khairunnisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. dr. Fidha Rahmayani, M.Sc., Sp.S selaku Pembimbing Satu, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi, memberikan kritik, saran dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.
6. Dr. dr. Dian Isti Anggraini, M.P.H., Sp.KKLP., FISPH., FISCAM selaku Pembimbing Kedua, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi, memberikan kritik, saran dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.

7. Dr. Ade Yonata, M.Mol.Biol., Sp.PD-KGH., FINASIM selaku Pembahas, atas kesediaannya meluangkan waktu dalam membimbing skripsi, memberikan kritik, saran dan nasihat dalam penyusunan skripsi ini.
8. Dr. dr. Ety Apriliana, M. Biomed selaku Pembimbing Akademik, atas kesediaannya membimbing saya selama masa perkuliahan.
9. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah bersedia membimbing, memberikan ilmu dan waktu selama perkuliahan.
10. Ibunda tercinta, Lenny Sitompul, atas kasih sayang dan dukungannya kepada penulis dalam menjalani studi.
11. Ayah tercinta, Jimmy Lumban Tobing, atas kasih sayang dan dukungannya kepada penulis dalam menjalani studi.
12. Diri saya sendiri yang telah semangat dan tak henti dalam mengejar cita-cita dan menjalani studi.
13. Adik tercinta, Christoper Lumban Tobing, atas kasih sayang dan dukungannya kepada penulis.
14. Kakek saya, Manosor Lumban Tobing beserta nenek saya, Marlise Manalu, atas kasih sayang dan doanya kepada penulis.
15. Kakek saya, Tagor Sitompul beserta Nenek saya, Donda Simanungkalit atas kasih sayang dan doanya kepada penulis.
16. Yemok, atas dukungannya selama proses menyelesaikan skripsi.
17. Teman-teman Angkatan 2020 atas dukungannya selama perkuliahan di preklinik.
18. Teman-teman semasa sekolah, Vemi, Tania, Netha, Anggi, Celine, Chiquita, Marius, Andre, dan Alvito atas dukungannya kepada penulis sejak SMA hingga kuliah.
19. Teman-teman kuliah, Auriva, Anzela, Amari, Devina, Vania, Indah, Syalwa, Sheilla, Dorothy, dan Maulana atas dukungannya kepada penulis selama masa perkuliahan.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini tidak sempurna dan masih banyak kekurangan. Oleh karenanya atas kesalahan dan kekurangan dalam penulisan skripsi ini, penulis mohon maaf dan bersedia menerima kritikan yang membangun.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan siapa pun yang membacanya.

Bandar Lampung, 30 Januari 2024

Penulis

Debora Jennyver Angeline

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS TYPE 2, HEART DISEASE, AND THE HDL LEVEL ON THE RECURRENT ISCHEMIC STROKE OF DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL

By

DEBORA JENNYVER ANGELINE

Background: Recurrent stroke occurs at least three months after the initial attack, and the brain damage is more than fatal from the first attack. Stroke ranks as the second leading cause of death and disability worldwide, with a prevalence of 10.9% in Indonesia. Recurrent ischemic strokes can be triggered by uncontrolled comorbidities of post-stroke patients, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, heart disease, and dyslipidemia.

Method: This study used an observational analytic method with a cross-sectional design. The research sample were taken from 104 ischemic stroke patients. The data was collected by collecting patients' medical record notes, taking note of necessary data for the study, and processing data using statistical software. The 2x2 chi-square test was used for bivariate analysis, and binary logistic regression was used for multivariate analysis.

Results: Bivariate analysis revealed a significant relationship between hypertension ($p = 0.000$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.000$), and heart disease ($p = 0.000$) with recurrent ischemic stroke. Meanwhile, HDL levels had no significant relationship ($p = 0.945$). Multivariate analysis indicated that hypertension had the most significant relationship with recurrent ischemic stroke ($p = 0.000$, OR = 10.869), followed by type 2 diabetes mellitus ($p = 0.004$, OR = 7.263) and heart disease ($p = 0.004$, OR = 6.233).

Conclusion: There is an association between hypertension, type 2 diabetes mellitus, and heart disease with recurrent ischemic stroke. Hypertension has the most significant association with recurrent ischemic stroke occurrences. There is no association between HDL levels and recurrent ischemic stroke occurrences at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Keywords: HDL levels, heart disease, hypertension, recurrent ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus

ABSTRAK

HUBUNGAN HIPERTENSI, DIABETES MELITUS TIPE 2, PENYAKIT JANTUNG, DAN KADAR HDL DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK BERULANG DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK

Oleh

DEBORA JENNYVER ANGELINE

Latar Belakang: Serangan stroke berulang terjadi minimal tiga bulan setelah serangan pertama dan dapat menimbulkan kerusakan otak yang lebih fatal daripada serangan pertama. Stroke menempati peringkat kedua penyebab kematian dan kecacatan di dunia dengan prevalensi sebesar 10.9% di Indonesia. Stroke iskemik berulang dapat dipicu oleh penyakit komorbid yang tidak terkontrol oleh pasien post stroke seperti hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan dislipidemia.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan rancangan studi potong lintang. Sampel penelitian sebesar 104 pasien stroke iskemik. Pengambilan data dilaksanakan dengan mengumpulkan catatan rekam medik pasien, mencatat data yang diperlukan untuk penelitian, serta mengolah data menggunakan *software* statistik. Analisis bivariat menggunakan uji *chi square* 2x2 dan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik biner.

Hasil: Hasil analisis bivariat didapatkan adanya hubungan bermakna antara hipertensi ($p = 0.000$), diabetes melitus tipe 2 ($p = 0.000$), dan penyakit jantung ($p = 0.000$) dengan kejadian stroke iskemik berulang. Sedangkan, kadar HDL tidak memiliki hubungan yang bermakna ($p = 0.945$). Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hipertensi memiliki hubungan yang paling signifikan terhadap kejadian stroke iskemik berulang ($p = 0.000$, OR = 10.869), diikuti diabetes melitus tipe 2 ($p = 0.004$, OR = 7.263), dan penyakit jantung ($p = 0.004$, OR = 6.233).

Kesimpulan: Kesimpulan: Terdapat hubungan antara hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit jantung dengan kejadian stroke iskemik berulang. Hipertensi memiliki hubungan yang paling signifikan dengan kejadian stroke iskemik berulang. Tidak terdapat hubungan antara kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, hipertensi, kadar HDL, penyakit jantung, stroke iskemik berulang

DAFTAR ISI

ABSTRACT	x
ABSTRAK	11
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Stroke Iskemik	7
2.1.1 Definisi Stroke	7
2.1.2 Epidemiologi Stroke	8
2.1.3 Klasifikasi Stroke.....	9
2.1.4 Faktor Risiko.....	16
2.1.5 Patofisiologi dan Patogenesis	18
2.1.5.1 Trombus dan Trombosis	20
2.1.5.2 Emboli	21
2.1.5.3 Patogenesis.....	23
2.1.6 Diagnosis	24
2.1.7 Prognosis.....	25
2.2. Hipertensi.....	26
2.2.1 Definisi	26
2.2.3 Klasifikasi	26
2.2.4 Patofisiologi dan Patogenesis	28
2.2.5 Endotelium	29
2.2.6 Peradangan dan Sistem Kekebalan Tubuh.....	30
2.2.7 Pengaruh Hipertensi terhadap Tubuh.....	31
2.3 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)	32
2.3.1 Definisi	32
2.3.3 Patofisiologi dan Patogenesis	33
2.3.4 Manifestasi Klinis	37
2.3.5 Pemeriksaan Penunjang.....	37

2.4 Gangguan Jantung.....	39
2.5 Dislipidemia	41
2.5.1 Definisi	41
2.5.2 Patofisiologi dan Patogenesis	41
2.5.3 High Density Lipoprotein (HDL)	45
2.6 Stroke Iskemik Berulang.....	46
2.7 Kerangka Teori	49
2.8 Kerangka Konsep.....	50
2.9 Hipotesis.....	50
BAB III METODE PENELITIAN	51
3.1 Jenis Penelitian.....	51
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	51
3.2.1 Tempat Penelitian	51
3.2.2 Waktu Penelitian	51
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	51
3.3.1 Populasi Target	51
3.3.2 Populasi Aktual	52
3.3.3 Sampel Penelitian.....	52
3.3.4 Besar Sampel	52
3.4 Kriteria Penelitian	53
3.4.1 Kriteria Inklusi	53
3.4.2 Kriteria Eksklusi	54
3.5 Variabel Penelitian.....	54
3.5.1 Variabel Independen	54
3.5.2 Variabel Dependen	54
3.6 Definisi Operasional.....	55
3.7 Prosedur Pengumpulan Data.....	56
3.7.1 Teknik Pengumpulan Data	56
3.7.2 Instrumen Penelitian	56
3.8 Alur Penelitian	57
3.9 Pengolahan Data	58
3.10 Analisis Data.....	58
3.10.1 Analisis Univariat	58
3.10.2 Analisis Bivariat.....	59
3.10.3 Analisis Multivariat	59
3.11 Etika Penelitian	60
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	61
4.1 Hasil Penelitian.....	61
4.1.1 Gambaran Umum	61
4.1.2 Analisis Univariat.....	62
4.1.3 Analisis Bivariat.....	65
4.1.3.4.1 Uji Normalitas Kolmogrov Smirnov	68
4.1.4 Analisis Multivariat	70
4.2. Pembahasan.....	71
4.3. Analisis Multivariat	81
4.4. Keterbatasan Penelitian	83

BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	84
5.1. Kesimpulan.....	84
5.2. Saran	85
 DAFTAR PUSTAKA	 86

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Hipertensi.....	26
2. Definisi Operasional.....	55
3. Distribusi Karakteristik Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	62
4. Distribusi Hipertensi Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	63
5. Distribusi Diabetes Melitus Tipe 2 Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	63
6. Distribusi Penyakit jantung Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	64
7. Distribusi Frekuensi Kadar HDL pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	64
8. Distribusi Frekuensi Kejadian Stroke Iskemik Berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	64
9. Hasil Uji Chi Square antara Hipertensi dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang	65
10. Hasil Uji Chi Square antara Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang.....	66
11. Hasil uji chi square analisis bivariat antara penyakit jantung dengan kejadian stroke iskemik berulang	67
12. Analisis bivariat chi square antara kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang	68
13. Seleksi variabel multivariat.....	70
14. Hasil multivariat sebagai bentuk analisis akhir.....	70

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Arteri Serebral (Baehr & Frostcher, 2012).....	18
Gambar 2. Kerangka Teori Hubungan Hipertensi, Diabetes Melitus Tipe 2, Penyakit Jantung, dan Kadar HDL dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang...	49
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	50
Gambar 4. Alur Penelitian	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Ethical clearance	96
2. Kuesioner penelitian untuk peneliti	97
3. Data penelitian	98
4. Output analisis bivariat hubungan hipertensi dengan stroke iskemik berulang	101
5. Output analisis bivariat hubungan diabetes melitus tipe 2 dengan stroke iskemik berulang.....	103
6. Output analisis bivariat hubungan penyakit jantung dengan stroke iskemik berulang.....	104
7. Output analisis bivariat hubungan kadar HDL dengan stroke iskemik berulang	105
8. Output analisis multivariat	106
9. Dokumentasi	107

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan gangguan klinis fungsi serebral secara fokal/global yang berkembang pesat, berlangsung selama lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain gangguan yang berasal dari sumbatan pembuluh darah serebral (Sacco *et al.*, 2013). Stroke adalah sindrom defisit neurologis akut dan fokal yang mengakibatkan cedera vaskular berupa infark dan perdarahan pada sistem saraf pusat (Murphy & Werring, 2020). Terdapat tiga jenis stroke patologis yang utama yaitu stroke iskemik, stroke hemoragik intraserebral, dan stroke hemoragik subarachnoid. Stroke iskemik terjadi ketika pasokan darah ke suatu area di otak terganggu akibat gumpalan darah atau plak yang menyumbat pembuluh darah di otak, sedangkan stroke hemoragik terjadi ketika pembuluh darah di otak pecah yang mengakibatkan perdarahan dan rusaknya jaringan otak (Hui *et al.*, 2022; Kumar A *et al.*, 2023). Serangan stroke berulang merupakan serangan stroke yang terjadi setelah serangan pertama dan dapat menjadi lebih fatal akibat kerusakan otak yang lebih luas dari serangan pertama (Mulyatsih & Ahmad, 2015). Kekambuhan stroke yang disebut juga dengan stroke berulang merupakan serangan yang terjadi minimal tiga bulan setelah serangan pertama ataupun lebih awal di wilayah vaskular yang berbeda dari serangan pertama (Flach *et al.*, 2020).

Stroke menempati peringkat kedua penyebab kematian dan kecacatan di seluruh dunia serta merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Prevalensi stroke di Indonesia semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir (Feigin *et al.*, 2022). Pada tahun 2017, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua di Indonesia, terhitung sekitar 9% dari seluruh kasus kematian. Prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 10,9% atau diperkirakan sebanyak 2.120.362 orang (Balitbangkes, 2018). Beban stroke diperkirakan akan terus meningkat dalam beberapa tahun kedepan karena peningkatan jumlah penduduk dan prevalensi faktor risiko stroke seperti hipertensi, diabetes, dan gaya hidup yang tidak sehat (Krishnamurthi *et al.*, 2020).

Suatu penelitian menyatakan bahwa kejadian stroke paling banyak diderita pada orang yang berusia diatas 65 tahun dan jarang terjadi pada usia dibawah 40 tahun (Laily, 2017). Prevalensi kasus stroke dikelompokkan berdasarkan berbagai karakteristik, yaitu usia. Kelompok usia 65-74 tahun prevalensinya sebesar 2,94% dan pada usia diatas 75 tahun sebesar 3,60%. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, prevalensi stroke pada wanita sebesar 0,90% dan pada pria sebesar 0,76% (Balitbangkes, 2018). Prevalensi kejadian stroke di Lampung berkisar antara 2,2% – 10,5%. Bandar Lampung mempunyai prevalensi lebih tinggi dibandingkan dengan kotamadya atau kabupaten lain yang ada di Provinsi Lampung, baik berdasarkan diagnosis maupun berdasarkan gejala (Tim Riskesdas 2018, 2019). Sejumlah studi antara tahun 1997 dan 2019 menyatakan bahwa tingkat kekambuhan stroke berkisar antara 5,7% hingga 51,3% (Kolmos *et al.*, 2021). Penelitian mengenai stroke berulang di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional membuktikan bahwa persentase kekambuhan stroke sebesar 45,8% yang terjadi pada pasien post stroke dengan riwayat hiperkolesterolemia, hipertensi stadium 2, dan diabetes melitus tidak terkontrol (Trisetiawati *et al.*, 2018).

Mekanisme terjadinya serangan stroke berulang dipicu oleh berbagai faktor risiko dengan tingkat kekambuhan yang berbeda-beda. Suatu penelitian di Singapura menyampaikan bahwa pasien stroke iskemik memiliki risiko lebih untuk mengalami serangan stroke berulang dibandingkan dengan stroke hemoragik tipe *Intracranial Hemorrhage* dan *Subarachnoid Hemorrhage* (Sun *et al.*, 2013). Penelitian mengenai risiko kumulatif kekambuhan stroke membuktikan bahwa risiko kekambuhan stroke sangat bervariasi dari 3 bulan hingga lebih dari 10 tahun dengan peningkatan yang signifikan dari waktu ke waktu (Lin *et al.*, 2021). Suatu penelitian mengenai kekambuhan stroke pada pasien stroke yang dirujuk menyatakan bahwa risiko stroke berulang dimulai dari 3 bulan pasca serangan pertama dengan persentase kasus yang lebih rendah dibandingkan kekambuhan stroke dengan jarak waktu serangan yang lebih lama dari serangan pertama (Venketasubramanian & Chan, 2022).

Faktor risiko stroke iskemik berulang sama dengan stroke iskemik akut yang terbagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, dislipidemia, obesitas, merokok, dan mengonsumsi minuman beralkohol (Uzuner & Uzuner, 2023). Sedangkan, faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu usia, gender, dan ras/etnis. Faktor genetik berada diantara faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi, tetapi mulai berpotensi untuk dapat dimodifikasi seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi (Boehme *et al.*, 2017).

Hasil metaanalisis penelitian mengenai faktor risiko kekambuhan stroke pada pasien muda yang mengalami stroke iskemik pertama kali menunjukkan bahwa hipertensi dapat menjadi faktor risiko paling signifikan dalam kejadian stroke iskemik berulang diikuti oleh diabetes melitus tipe 2, gender, hiperlipidemia, dan merokok (Xia *et al.*, 2023). Suatu penelitian membuktikan bahwa pasien stroke dengan riwayat

fibrilasi atrium yang tidak rutin mengonsumsi obat antikoagulan memiliki risiko insidensi stroke iskemik berulang yang tinggi (Fukamizu et al., 2020). Penelitian mengenai perbedaan gender dan faktor risiko yang berperan dalam serangan stroke iskemik berulang menyatakan bahwa *coronary artery disease* (CAD) merupakan salah satu faktor risiko penyakit serebrovaskular yang banyak diderita oleh pasien laki-laki serta perempuan yang mengalami stroke iskemik berulang (Chung et al., 2023).

Metaanalisis suatu penelitian mengenai faktor risiko stroke berulang menunjukkan bahwa ada beberapa faktor yang signifikan terhadap kejadian stroke berulang seperti hipertensi, diabetes melitus, fibrilasi atrium, dan *coronary artery disease* (CAD) sedangkan pengaruh dislipidemia dan merokok tidak signifikan (Zheng & Yao, 2019). Sebuah studi retrospektif mengenai faktor risiko stroke berulang membuktikan bahwa fibrilasi atrium dan penyakit jantung iskemik memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian stroke iskemik berulang, sedangkan usia, jenis kelamin, dislipidemia, diabetes, hipertensi, dan kebiasaan merokok tidak memiliki hubungan bermakna (Rafie et al., 2019). Penelitian mengenai tren dan faktor risiko terkait kekambuhan stroke di China pada tahun 2007-2018 membuktikan bahwa penyakit jantung koroner dan kadar kolesterol LDL masih berhubungan dengan risiko stroke berulang pada pasien 10 tahun *poststroke*, sedangkan fibrilasi atrium tidak lagi menjadi faktor risiko independen mulai dari tahun 2015 hingga 2018 (Xu et al., 2022).

Penelitian mengenai hubungan hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang masih jarang dilakukan dan ada perbedaan hasil penelitian. Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel pada penelitian ini pada populasi yang berbeda dan mempertimbangkan faktor risiko stroke. Penelitian ini juga dapat membantu pembaca untuk lebih

memahami topik ini, menginformasikan perkembangan intervensi untuk mengurangi risiko stroke, dan meningkatkan kualitas hasil akhir pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah hubungan antara hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi pasien stroke iskemik dengan riwayat penyakit hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, kadar HDL yang rendah atau normal, serta stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Mengetahui hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
3. Mengetahui hubungan diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
4. Mengetahui hubungan penyakit jantung dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
5. Mengetahui hubungan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

6. Mengetahui faktor risiko apa yang paling berpengaruh pada kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai referensi bagi pembaca, memberikan informasi, serta pengetahuan mengenai hubungan antara hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi Penulis

Sebagai sarana penelitian dan sumber ilmu pengetahuan dalam menambah wawasan, keterampilan, dan pengalaman penulis terhadap penelitian mengenai hubungan hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang.

2. Bagi Institusi

Sebagai sumber kepustakaan atau rujukan bacaan terkhusus di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung terkait informasi ilmiah mengenai hubungan hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk menambah wawasan masyarakat mengenai hubungan hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL dengan kejadian stroke iskemik berulang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi Stroke

Stroke didefinisikan sebagai ciri klinis dari gangguan fungsi otak secara fokal maupun global yang progresivitasnya cepat, berlangsung lebih dari 24 jam, dan dapat menyebabkan kematian oleh karena gangguan pada pembuluh darah (Coupland *et al.*, 2017). Penyakit ini terjadi ketika pembuluh darah yang menuju ke otak tersumbat oleh bekuan darah atau potongan bekuan darah sehingga kebutuhan otak akan darah dan oksigen tidak terpenuhi. Hal ini mengakibatkan kematian pada sel-sel otak hingga terjadi stroke. Stroke ditandai dengan cedera fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP) akibat gangguan vaskular seperti infark serebral, *intracerebral hemorrhage* (ICH), dan *subarachnoid hemorrhage* (SAH). *American Heart Association* dan *American Stroke Association* membagi stroke kedalam tiga tipe yaitu stroke iskemik, stroke hemoragik, dan *Transient Ischemic Attack* (TIA) atau *mini stroke* yang memiliki perbedaan signifikan (Sacco *et al.*, 2013).

Stroke iskemik terjadi ketika hipoperfusi berlangsung lebih lama dari waktu yang dapat ditoleransi oleh jaringan otak untuk mempertahankan struktur normalnya yang mengakibatkan kolaps pada *blood-brain barrier*, masuknya air kedalam jaringan otak yang infark, dan terjadi edema serebral yang pada akhirnya memunculkan gejala klinis berupa defisit neurologis (Baehr & Frostcher, 2012). Stroke Hemoragik adalah suatu gangguan otak akibat pecahnya pembuluh darah sehingga darah

masuk secara fokal ke dalam parenkim, sistem ventrikel otak, atau ruang subarachnoid yang ditandai dengan disfungsi neurologis dan sakit kepala yang progresivitasnya cepat (Kumar A *et al.*, 2023). Stroke hemoragik dibagi menjadi dua tipe yaitu ICH dan SAH. *Intracerebral Hemorrhage* (ICH) merupakan tipe stroke hemoragik kondisi parah yang mana hematoma terbentuk di dalam parenkim otak (Rajashekar & Liang, 2023). Sedangkan, *Subarachnoid Hemorrhage* (SAH) merupakan perdarahan pada area di antara lapisan meninges otak yaitu arachnoid dan piamater (ruang subarachnoid) akibat aneurisma serebral ataupun cedera kepala traumatis (Kairys *et al.*, 2023). *Transient ischemic attack* (TIA) adalah keadaan darurat medis dengan disfungsi neurologis sementara yang berlangsung kurang dari 24 jam, bahkan terjadi dalam waktu kurang dari 30 menit. Kondisi ini dapat terjadi akibat iskemia fokal di otak, sumsum tulang belakang, atau retina, yang dapat terjadi tanpa adanya infark akut atau cedera jaringan serta adanya gangguan suplai darah yang paling sering terjadi di arteri serebral utama (Panuganti *et al.*, 2023).

2.1.2 Epidemiologi Stroke

Permasalahan stroke di dunia mengakibatkan kematian nomor dua dan kecatatan nomor tiga. Peningkatan beban kejadian stroke sebesar 70% dengan angka kematian akibat stroke 43% di negara yang berpendapatan rendah dan menengah ke bawah (WSO, 2022). Data mengenai *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) *lost* pada tahun 2019 mencakup stroke yang merupakan salah satu penyebab utama DALYs *lost* dengan presentase 8,6% dari total 69% DALYs *lost* di Indonesia yang disebabkan oleh penyakit tidak menular (PTM). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi stroke yang naik dari 7% menjadi 10,9% di Indonesia (Balitbangkes, 2018). Sementara itu, prevalensi stroke di Provinsi Lampung mengalami peningkatan dari presentase kejadian 4%

permil pada tahun 2013, meningkat hingga 8% permil pada tahun 2018 (Tim Riskesdas 2018, 2019).

2.1.3 Klasifikasi Stroke

Dua tipe utama stroke menurut (Sacco *et al.*, 2013):

1. Stroke hemoragik

Stroke hemoragik menyumbang sekitar 13% dari jumlah keseluruhan kasus stroke. Penyakit ini terjadi ketika pembuluh darah arteri yang berada di otak mengalami kebocoran darah atau infark (pecah). Kebocoran darah dari pembuluh darah memberi tekanan yang terlalu kuat pada sel-sel di otak hingga merusak sel-sel tersebut. Kondisi yang dapat menyebabkan stroke hemoragik seperti, hipertensi dan aneurisma.

Terdapat dua jenis utama stroke hemoragik:

a. Perdarahan Intraserebral (ICH)

Perdarahan intraserebral merupakan perdarahan di parenkim otak yang disertai atau tanpa aliran darah ke ventrikel. ICH non-traumatik memiliki prevalensi sebesar 10-15% dari seluruh kasus stroke dan memiliki morbiditas serta mortalitas yang tinggi. Etiologi umum dari ICH adalah hipertensi, baik hipertensi akut maupun hipertensi pada masa kehamilan (*eclampsia*). Selain itu, perdarahan intraserebral juga dapat disebabkan oleh angiopati amiloid serebral, yang mana pada kasus ICH biasa terjadi pada pasien dewasa menuju lansia dan berhubungan dengan variasi gen yang mengkode apolipoprotein E. Penyakit ginjal kronis juga meningkatkan kemungkinan terjadinya ICH berkaitan dengan koagulopati dan trombositopenia (Ziu *et al.*, 2023). Cedera otak pada kasus ICH dapat diklasifikasikan sebagai cedera primer dan sekunder. Cedera primer merupakan kerusakan awal parenkim akibat adanya bekuan darah, sedangkan cedera sekunder

disebabkan oleh adanya komplikasi darah pada intrakranial (Rajashekar & Liang, 2023).

b. Perdarahan Subarachnoid (SAH)

Stroke hemoragik tipe SAH menyumbang sekitar 20% dari jumlah keseluruhan stroke hemoragik. Perdarahan subarachnoid merupakan perdarahan yang terakumulasi pada lapisan diantara lapisan dalam (piamater) dan tengah (arachnoid) yang menutupi jaringan otak. Penyebab umum perdarahan subarachnoid spontan (SAH) yakni, ruptur aneurisma, malformasi arteriovenosa, vasculitis, diseksi arteri serebral, thrombosis sinus dural, dan apopleksi glandula pituitari atau hipofisis. Sebagian besar penyebab SAH nontraumatic disebabkan oleh ruptur aneurisma sekitar 85% dari presentase kasus stroke hemoragik secara keseluruhan (Ziu *et al.*, 2023). Faktor risikonya berupa hipertensi, konsumsi pil kontrasepsi oral, penyalahgunaan substansi, dan kehamilan. Manifestasi klinis perdarahan subarachnoid adalah sakit kepala berat seperti disambar petir, muntah, sinkop, fotofobia, kekakuan nukal, kejang, dan penurunan tingkat kesadaran (Kumar A *et al.*, 2023)

2. Stroke iskemik

Stroke iskemik merupakan tipe stroke yang paling banyak terjadi dengan prevalensi 87% dari seluruh kasus stroke. Stroke iskemik muncul ketika terdapat sumbatan darah atau partikel-partikel lainnya yang menyumbat pembuluh darah menuju ke otak. Penyebab utama stroke iskemik adalah aterosklerosis atau timbunan lemak (plak) yang menempel dan membentuk lapisan pada dinding pembuluh darah hingga terjadi obstruksi (Campbell *et al.*, 2019).

Klasifikasi stroke iskemik yang paling banyak dipakai secara internasional adalah klasifikasi *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* yang terdiri dari lima subtype utama (Chen *et al.*, 2012):

1. *Large Artery Atherosclerosis (LAA)*

Aterosklerosis arteri besar terjadi pada pasien yang memiliki gambaran patologis pada pencitraan otak, baik berupa stenosis yang signifikan (>50%), oklusi arteri serebral mayor, atau cabang arteri kortikal akibat aterosklerosis itu sendiri. Temuan klinisnya adalah gangguan kortikal serebral dengan gejala klinis seperti afasia, kelalaian, keterbatasan gerakan motorik, disfungsi batang otak, serebelar, dan lain-lain. Riwayat penyakit dahulu pada pasien juga membantu mendukung diagnosis klinis, seperti riwayat klaudikasio intermiten dan *transient ischemic attack (TIA)* dalam wilayah vaskularisasi yang sama, bruits karotis, atau pulsasi nadi yang menurun. Aterosklerosis arteri besar dapat berpengaruh pada pemeriksaan CT scan atau MRI dengan gambaran lesi kortikal/serebelar, infark hemisfer subkortikal ataupun *brain stem* yang diameternya lebih besar dari 1,5 *centimeter*. Pemeriksaan penunjang lainnya seperti *Ultrasonography (USG)* doppler biasanya menunjukkan hasil stenosis lebih dari 50% pada arteri intracranial dan ekstrakranial (Chen *et al.*, 2013).

2. *Cardioembolism (CE)*

Kardioemboli merupakan kondisi pada pasien yang mengalami oklusi arteri dengan dugaan penyebabnya adalah embolus pada jantung. Temuan klinis dan pencitraan otak menunjukkan adanya aterosklerosis arteri serebral besar. Sumber kardioembolisme diklasifikasikan menjadi risiko tinggi dan risiko rendah. Sumber kardioemboli risiko tinggi seperti pemakaian katup jantung buatan, stenosis mitral dengan fibrilasi atrium, fibrilasi atrium, trombus atrium kiri, infark miokardium kurang dari 4 minggu, tumor endokardium, dan endokarditis infeksi. Sementara itu, risiko-risiko

menengah mencakup prolaps katup mitral, kalsifikasi annulus katup mitral, stenosis mitral tanpa fibrilasi atrium, turbulensi atrium kiri (akibat merokok), aneurisma septum atrium, patent foramen ovale, atrial flutter, fibrilasi atrium tunggal, katup jantung buatan (bioprostetik), endocarditis trombotik nonbakterial, penyakit jantung bawaan, hypokinesia ventrikel kiri, dan infark miokardium lebih dari 4 minggu dan kurang dari 6 bulan (Pillai, 2022).

3. *Small Artery Occlusion (SAO)*

Oklusi arteri kecil (lacunar) ini mencakup pasien stroke dengan satu sindrom lacunar klinis dan tidak mengalami disfungsi korteks serebral. Diagnosis klinis didukung oleh riwayat penyakit seperti diabetes mellitus atau hipertensi. Pada pemeriksaan penunjang CT Scan/MRI pasien dapat terlihat normal atau menunjukkan lesi batang otak atau pada hemisfer subkortikal dengan diameter kurang dari 1,5 cm (Samaniego *et al.*, 2019).

4. *Stroke of other determined cause (SOC)*

Kategori ini mencakup pasien dengan penyebab stroke yang jarang terjadi seperti vasikulopati nonaterosklerotik, hiperkoagulasi, atau kelainan hematologi. Temuan klinis, CT Scan, dan MRI-nya menunjukkan tanda-tanda stroke iskemik akut (Salerno *et al.*, 2022).

5. *Stroke of undetermined (SUC)*

SUC merupakan stroke dengan etiologi yang belum diketahui. Kategori ini dibedakan menjadi dua jenis yaitu tidak ditemukan penyebab meskipun telah dilakukan pemeriksaan menyeluruh dan ditemukan dua/lebih penyebab yang masuk akal. Apabila ditemukan beberapa penyebab akan membuat dokter tidak dapat menegakkan diagnosis yang pasti (Uzuner & Uzuner, 2023).

Rachma (2019) membagi stroke ke dalam beberapa jenis, yaitu:

1. *Transient ischemic attack (TIA)*

TIA merupakan kegawatdaruratan medis yang disebabkan oleh iskemia fokal cerebral, medulla spinalis, atau retina tanpa infark akut atau cedera jaringan. Tahap ini ditandai dengan defisit neurologis yang terjadi dalam waktu kurang dari 30 menit, kemudian kondisi pasien dapat kembali normal (*reversible*). Patofisiologi yang terjadi adalah gangguan sementara aliran darah arteri ke area otak yang disuplai oleh arteri yang terganggu. Gangguan arteri disebabkan oleh aterotrombosis arteri besar dengan kondisi kekurangan aliran darah pada bagian distal dari lokasi stenosis arteri atau terbentuknya emboli arteri ke arteri. Selain itu juga dapat disebabkan oleh penyakit iskemik pembuluh darah kecil yang mengalir otak seperti penebalan lipid dan membran hialin (lipohyalinosis) dan arteriosklerosis pembuluh darah kecil pada otak. Emboli jantung pada atrium sinistra akibat fibrilasi atrium, kriptogenik, dan penyebab lain yang jarang terjadi seperti diseksi arteria atau hiperkoagulasi juga termasuk kedalam patofisiologi TIA (Panuganti *et al.*, 2023).

2. *Reversible Ischemic Neurological Deficit (RIND)*

RIND adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan defisit neurologis sementara yang disebabkan oleh gangguan sementara aliran darah ke otak. Gejala RIND mirip dengan TIA, tetapi pada beberapa kasus gejalanya lebih parah dan dapat bertahan dalam jangka waktu yang lebih lama, biasanya lebih dari 24 jam (Chen *et al.*, 2012; Hui *et al.*, 2022).

3. Stroke progresif

Stroke progresif merupakan jenis stroke dengan gejala yang memburuk secara bertahap dari waktu ke waktu dan bukan serangan mendadak. Hal ini dapat disebabkan oleh sejumlah faktor, seperti pembentukan bekuan darah tambahan, perkembangan komplikasi seperti infeksi atau perdarahan, atau perkembangan kondisi yang mendasarinya seperti aterosklerosis (Luo *et al.*, 2022).

4. *Completed Stroke*

Stroke komplit merupakan jenis stroke yang menyebabkan kecacatan atau kematian yang signifikan. Stroke komplit sering disebabkan oleh oklusi arteri besar atau pendarahan otak dan ditandai dengan defisit neurologis yang parah dan persisten (Chen *et al.*, 2012).

The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) mengklasifikasikan stroke ke dalam beberapa jenis (Andrade *et al.*, 2021):

1. *Lacunar infarct* (LACI)

Merupakan stroke motorik murni, sensorik murni, sensori-motorik dengan defisit neurologis berupa hemiparesis ataksik. Pasien dengan jenis stroke ini tidak mengalami kehilangan fungsi kortikal seperti disfasia atau abai (ElSadek *et al.*, 2019).

2. *Partial anterior circulation infarct* (PACI)

Pasien dengan jenis stroke ini dapat memenuhi 2 dari 3 komponen TACI atau mengalami disfungsi serebral yang lebih tinggi saja atau dengan defisit motorik/sensorik yang lebih terbatas dibandingkan LACI (misalnya terbatas pada satu anggota tubuh saja). Pasien harus memenuhi kriteria dengan mengalami disfasia/pengabaian saja (Sorgun *et al.*, 2015):

1. Disfungsi otak yang lebih tinggi (misalnya disfasia)
2. Defek lapang pandang homonym
3. Defisit motorik dan/atau sensorik pada ipsilateral setidaknya pada dua area (di luar wajah, lengan, dan tungkai)

3. Total anterior circulation infarct (TACI)

Pasien dengan jenis stroke TACI harus memiliki ketiga gejala (Alshoabi *et al.*, 2019):

1. disfungsi serebral yang lebih tinggi (contoh: disfasia)
2. defek lapang pandang homonim
3. mengalami defisit motorik dan/atau sensorik ipsilateral pada setidaknya dua area (di luar wajah, lengan, dan tungkai)

4. *Posterior circulation infarct* (POCI)

Pasien harus mengalami salah satu dari gejala berikut (Kang *et al.*, 2016):

1. Kelumpuhan saraf kranial ipsilateral dengan defisit motorik dan/atau sensorik kontralateral
2. Defisit kemampuan motorik dan/atau sensorik bilateral
3. Gangguan gerakan mata konjugasi
4. Disfungsi otak kecil (cerebellum)
5. Defek lapang pandang homonim yang terisolasi

2.1.4 Faktor Risiko

Faktor risiko yang penting dalam pencegahan stroke dapat dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Feigin *et al.*, 2022)

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (O'Donnell *et al.*, 2016):

1. Usia (risiko meningkat seiring bertambahnya usia)
2. Ras dan etnis (risiko stroke lebih tinggi pada orang Afrika dibandingkan kulit putih)
3. Gender (risiko lebih tinggi pada pria, namun tren ini menghilang setelah pertengahan tahun 80an)
4. Riwayat keluarga (terutama penyakit arteri serebral)
5. Faktor risiko genetik (misalnya, keadaan hiperkoagulabilitas, penyakit sel sabit, angiopati amiloid serebral)

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi (O'Donnell *et al.*, 2016; Tsivgoulis *et al.*, 2018) :

1. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko utama stroke iskemik dan hemoragik yang teridentifikasi pada 90% kasus stroke. Tekanan darah tinggi berhubungan dengan proses aterosklerosis yang mengarah pada stroke iskemik (Laily, 2017).

2. Diabetes mellitus (DM)

Faktor risiko yang juga dominan dalam stroke iskemik adalah diabetes mellitus yang mana risiko stroke meningkat tiga kali lipat pada pasien DM dengan durasi lebih dari 10 tahun. Diabetes mellitus akan mengakibatkan stres oksidatif dan mengarah pada aterosklerosis serta stroke iskemik (Aziz *et al.*, 2019).

3. Dislipidemia

Kadar kolesterol tinggi dapat berisiko terserang stroke iskemik, sedangkan kadar kolesterol rendah meningkatkan risiko stroke hemoragik (Cheng *et al.*, 2022; Fang *et al.*, 2014).

4. Fibrilasi atrium

Fibrilasi atrium merupakan faktor risiko stroke embole yang menyumbang sekitar 1,9% risiko stroke per tahun dan risikonya mencapai 17% per tahun apabila muncul bersamaan dengan faktor risiko stroke lainnya (Fang *et al.*, 2014).

5. Obesitas

Risiko stroke iskemik meningkat sebesar 22% pada individu kelebihan berat badan dan sebesar 64% pada individu yang mengalami obesitas dibandingkan dengan individu yang memiliki berat badan normal (Anari *et al.*, 2017).

6. *Lifestyle* (Diet, Olahraga, Merokok, Alkohol, dll)

Olahraga dapat mengurangi risiko stroke hingga setengahnya dengan membakar 2000-3000 kalori per minggu. Merokok dapat meningkatkan risiko stroke iskemik dan perdarahan intracranial dua hingga empat kali. Diet yang baik dengan memakan buah-buahan, sayuran, membatasi konsumsi gula, lemak jenuh, lemak trans dan daging dapat mengurangi risiko (Boehme *et al.*, 2017; Chung *et al.*, 2016).

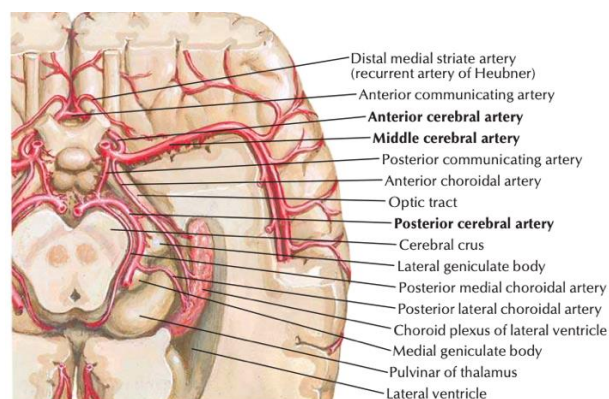
2.1.5 Patofisiologi dan Patogenesis

Trombosis mengakibatkan obstruksi yang menghalangi aliran darah ke beberapa area otak. Penyakit aterosklerotik, vaskulitis, atau diseksi arteri merupakan beberapa faktor risikonya. Peristiwa emboli terjadi ketika bekuan darah masuk ke dalam pembuluh darah arteri melalui fibrilasi atrium dan keluar dari katup atau ruang jantung. Emboli vena, sepsis, udara, atau lemak adalah penyebab lain yang lebih jarang terjadi. Pada area subkortikal otak, infark lakunar biasanya disebabkan oleh penyakit pembuluh darah kecil. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah perforasi arteri di daerah subkortikal yang menyebabkan oklusi pembuluh darah.

Terdapat beberapa mekanisme terjadinya stroke iskemik (Hui *et al.*, 2022):

1. Sindrom Stroke Iskemik

Sindrom stroke iskemik dapat disebabkan oleh penurunan aliran darah ke area tertentu di otak yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan fisik dan penunjang. Dokter dapat memprediksi area pembuluh darah otak seperti gambar 1 yang dapat terkena dampak dengan memeriksa area otak yang mungkin terpengaruhi (Hui *et al.*, 2022; Khoshnam *et al.*, 2017).



Gambar 1. Arteri Serebral (Baehr & Frostcher, 2012)

2. Iskemia arteri serebral anterior

Arteri serebral anterior/ *Anterior Cerebral Artery* (ACA) memberikan suplai darah ke bagian korteks frontal, prefrontal, motorik primer, sensorik primer, dan motorik tambahan. Infark pada arteri serebral anterior jarang terjadi karena suplai darah kolateral yang signifikan dipasok oleh arteri sirkulasi anterior. Korteks sensorik dan motorik mengatur pergerakan ekstremitas bawah kontralateral. Area Broca yang bertanggung jawab atas inisiasi bicara merupakan bagian dari area motorik tambahan. Korteks prefrontal mengatur dan merencanakan perilaku kompleks, yang akan berdampak pada kepribadian (DeSai & Shapshak, 2023; Hui *et al.*, 2022).

ACA didistribusikan ke korteks serebral medial. Korteks somatosensori di daerah ini memiliki fungsi motorik dan sensorik yang dilakukan oleh kaki dan tungkai. Defisit sensorik dan motorik kontralateral pada ekstremitas bawah merupakan ciri khas dari infark ACA. Spektrum klinis ACA berkorelasi dengan pemeriksaan penunjang MRI. Suatu penelitian menemukan bahwa lesi di sisi kiri menunjukkan afasia motorik yang lebih transkortikal, yang mana pasien akan mengalami kesulitan untuk merespons ucapan secara spontan, tetapi masih dapat melakukan pengulangan kata. Lesi di sisi kanan menunjukkan kebingungan yang lebih parah dan kehilangan fungsi motorik unilateral (Guo *et al.*, 2021).

3. Iskemia *Posterior Cerebral Artery* (PCA).

PCA profunda menyuplai *thalamus* dan bagian posterior kapsul internal, serta struktur otak lainnya, sedangkan PCA superfisial mensuplai lobus oksipital dan bagian inferior lobus temporal. Area penglihatan primer dan sekunder, di mana sensor mata masuk, terletak di lobus oksipital. Sementara kapsul internal berisi serabut desendens traktus kortikospinal lateral dan ventral, talamus

menyampaikan informasi antara neuron ascendens dan descendens (Salerno *et al.*, 2022).

Beberapa gejala infark PCA, seperti hipersomnolen, defisit kognitif, temuan mata, hipoestesi, dan ataksia. Hasil pemeriksaan mata mungkin termasuk hemianopsia homonim, kondisi di mana pasien mengalami penurunan lapang pandang pada setengah lapang pandangnya. Hilangnya hemisensori dan hemiparesis dapat terjadi karena infark yang lebih besar yang melibatkan struktur dalam karena terlibatnya talamus dan kapsul internal. Somatosensori dan defisit penglihatan menyebabkan infark superfisial. Gangguan ini dapat mencakup stereognosis, sensasi sentuhan, dan propriosepsi. Infark PCA bilateral yang jarang terjadi disertai dengan amnesia dan kebutaan kortikal. Kebutaaan kortikal disebabkan oleh kerusakan radiasi optik yang mengakibatkan kehilangan penglihatan (Nouh *et al.*, 2014).

2.1.5.1 Trombus dan Trombosis

Trombus merupakan bekuan darah di dalam pembuluh darah yang menyumbat pembuluh darah, sedangkan thrombosis adalah proses pembekuannya di dalam pembuluh darah (Ashorobi, *et al.*, 2023). Trombus dapat ditemukan pada pembuluh darah besar dan pembuluh darah kecil yang memperdarahi otak. Terdapat dua pembuluh darah besar di otak yaitu arteri karotis interna dan arteri sirkulasi posterior (vertebralis). Arteri karotis interna dibagi menjadi dua bagian, ekstrakranial dan intrakranial serta bercabang menjadi arteri oftalmikus, arteri retina sentral, arteri choroidal anterior, arteri serebral anterior, arteri communicans anterior, arteri communicans posterior, dan arteri serebral tengah. Masing-masing arteri tersebut menyuplai darah ke seluruh bagian otak dan berbagai organ tubuh (Staesens, *et al.*, 2020).

Arteri serebral tengah memiliki empat segmen berdasarkan area yang disuplainya yaitu segmen M1, M2, M3, dan M4. Segmen yang paling sering terkena stroke trombotik adalah segmen M1 yang disebut juga segmen sphenoidal/horizontal karena diameternya yang besar dan letaknya proksimal (Pavabvash, *et al.*, 2017). Sedangkan pada arteri vertebralis merupakan cabang dari arteri subclavia dan bergabung untuk membentuk arteri basilaris. Arteri vertebralis bercabang ke arteri spinalis anterior dan arteri cerebellar inferior posterior yang menyuplai berbagai bagian otak dan nervus (Gould, 2020). Trombosis pada arteri vertebralis terbentuk akibat adanya robekan intima yang mendorong agregasi trombosit dan pembentukan thrombus. Pembentukan thrombus menyebabkan oklusi lokal pada pembuluh darah, menciptakan lumen pada arteri dan menyebabkan aneurisma (Simon, 2023).

Stroke trombotik juga dapat menyerang arteri kecil di otak seperti arteri lenticulostriate yang merupakan cabang dari arteri serebral tengah dan menyuplai darah ke ganglia basalis. Apabila didalamnya terdapat banyak plak yang menempel ataupun pecah akan membentuk trombus atau emboli, menghambat aliran darah ke ganglia basalis, dan mengakibatkan stroke iskemik trombotik. Selain itu cabang *pontine* yang kecil juga rentan terhadap penempelan plak dan pembentukan trombus (Chugh, 2019).

2.1.5.2 Emboli

Emboli merupakan penyebab umum stroke iskemik akut dan memiliki 3 kategori yaitu *arterial to arterial* embolus, *cardiac* embolus, dan *paradoxical* embolus. *Arterial to arterial* embolus melibatkan arteri karotis interna intracranial dan ekstracranial.

Apabila plak berada di dalam arteri karotis interna ekstrakranial dan lengkung aorta, plak akan berisiko pecah dan bergerak bebas di dalam pembuluh darah. Kondisi ini disebut embolus. Embolus yang naik ke sirkulasi otak melalui arteri karotis interna atau arteri vertebral apabila menyumbat akan mengakibatkan iskemik (Ibrahim & Murr, 2022).

Cardiac embolus merupakan kondisi penyumbatan pembuluh darah karena sumbatan pecahan plak (embolus) pada atrium, ventrikel, ataupun katup jantung. Embolus pada atrium dapat terjadi karena atrium yang sangat melebar dan ada masalah yang menyebabkan darah tidak terdorong keluar dari atrium menuju ke ventrikel. Hal ini dapat mengindikasikan beberapa masalah seperti sumbatan pada katup yang merubah mekanisme normal katup jantung, penyakit jantung reumatik yang mengakibatkan katup mudah membentuk gumpalan darah, dan endokarditis infektif. Endokarditis infektif biasanya terjadi karena penggunaan obat-obatan terlarang seperti narkoba ataupun pasien dental yang terinfeksi hingga mengakibatkan mengganggu fungsi jantung. Endokarditis infektif disebabkan oleh infeksi mikroorganisme pada permukaan endocardium yang mengubah aliran darah normal menjadi statis, merusak dinding pembuluh darah yang memicu respons inflamasi, dan mengubah sistem koagulasi darah menjadi hiperkoagulabilitas. Ketiga kondisi ini merupakan faktor-faktor dalam triad Virchow dan meningkatkan risiko terjadinya thrombosis yang pecah menjadi embolus (Piillai, *et al.*, 2023).

Embolus ventrikel terbentuk dari trombus ventrikel kiri yang terjadi tiga bulan pertama setelah infark miokard akut. Triad Virchow juga merupakan bagian dari patogenesis trombus ventrikel kiri. Infark miokard melumpuhkan sebagian besar

ventrikel kiri, melemahkannya, dan membentuk *saccus* di ujung ventrikel. Pembentukan *saccus* ini mempermudah terbentuknya plak atau gumpalan darah dan menyebabkan aneurisma ventrikel kiri. Embolus paradoks muncul dari sirkulasi vena perifer yang dibawa oleh aliran darah ke otak akibat *patent foramen ovale* / *atrial septal defect* (ASD). Mekanismenya dimulai dari kelainan struktur pada foramen ovale yang seharusnya tetap terbuka setelah lahir dan melubangi batas atrium dextra dan sinistra. Apabila terdapat trombus yang melewati foramen ovale dapat dialihkan dari atrium kanan ke atrium sinistra dan dialirkan ke sirkulasi di otak. Trombus dapat pecah, menyumbat sirkulasi otak, dan mengakibatkan stroke iskemik emboli (Ibrahim & Murr, 2022).

2.1.5.3 Patogenesis

Patogenesis stroke iskemik bergantung pada penyebab stroke iskemik itu sendiri. Stroke iskemik dapat dipicu oleh beberapa kondisi patologis seperti oklusi arteri kecil, aterosklerosis arteri besar, emboli kardio aortik, dan penyebab lain yang belum diketahui. Namun, patogenesis stroke iskemik sendiri belum diketahui secara pasti. Oklusi arteri kecil dapat disebabkan oleh infark akut dengan diameter kurang dari 20 mm pada arteri yang menembus basal/brainstem. Aterosklerosis arteri besar merupakan plak aterosklerotik yang mengurangi lebih dari 50% diameter arteri intrakranial dan ekstrakranial. Sedangkan emboli kardio aortik merupakan *blood clot* yang pertama kali terbentuk di jantung dan menyusuri sirkulasi otak, biasanya terjadi karena *atrial fibrillation* (Khoshnam *et al.*, 2017).

Semua penyebab ini akan menyebabkan penurunan *cerebral blood flow* (CBF) dan pasokan oksigen (O₂) ke jaringan otak serta menurunkan kadar glukosa pada lokasi infark. Respon dari

kondisi patologis ini adalah peningkatan metabolisme anaerobik yang merupakan proses yang tidak efisien dan mengurangi jumlah produksi *Adenosin Triphosphate* (ATP) yang menjadi sumber energi untuk memompa Natrium dan Kalsium pada permukaan neuron. Penurunan ATP akan mengakibatkan apabila jumlah ATP berkurang akan terjadi disfungsi pompa Natrium dan Kalsium yang berakibat pada akumulasi jaringan interstitial otak diluar neuron sehingga air akan berpindah ke daerah interstitial otak diluar neuron melalui osmosis. Dihidrogen oksida (H₂O) yang meningkat menyebabkan edema cerebri (Qin *et al.*, 2022).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis stroke iskemik didasarkan pada evaluasi riwayat medis pasien, pemeriksaan fisik, dan tes pencitraan (Musuka *et al.*, 2015):

1. Riwayat medis: Penyedia layanan kesehatan akan bertanya tentang gejala pasien dan kapan mereka mulai, serta faktor risiko stroke seperti tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, diabetes, dan penggunaan tembakau (Chugh *et al.*, 2022).
2. Pemeriksaan fisik: Penyedia layanan kesehatan akan melakukan pemeriksaan fisik untuk menilai fungsi neurologis pasien, termasuk tingkat kesadaran, kekuatan dan sensasi, refleks, dan gerakan mata. Mereka juga dapat melakukan tes lain seperti mengukur tekanan darah dan memeriksa tanda-tanda kondisi jantung. Periksa ABC (*airway, breathing, circulations*) terlebih dahulu. Pada beberapa pasien stroke, tingkat kesadarannya menurun dan mungkin diperlukan intubasi. Jarang terjadi ketidakstabilan peredaran darah karena aritmia atau penyakit jantung lain yang terjadi bersamaan. Lakukan penilaian cepat terhadap tingkat kecacatan (Hurford *et al.*, 2020):

1. Persepsi bicara dan spasial: Afasia atau pengabaian hemispasial
 2. Penglihatan: Hemianopia atau kuadrantanopia
 3. Hemiparesis: wajah terkulai (mengot), kelemahan anggota gerak satu sisi
 4. Hemianesthesia: Periksa sentuhan ringan kasar pada wajah, lengan dan kaki.
 5. Koordinasi dan berjalan: Jika memungkinkan, suruh pasien bangun dari tempat tidur dan mencoba berjalan.
3. Tes pencitraan: Tes pencitraan seperti CT scan atau MRI dapat membantu memastikan diagnosis stroke iskemik dan menentukan lokasi dan tingkat kerusakan otak. Tes-tes ini juga dapat membantu mengidentifikasi penyebab stroke, seperti gumpalan darah atau penumpukan plak (Hurford *et al.*, 2020; Patil *et al.*, 2022).
4. Tes lain yang mungkin dilakukan untuk mendiagnosis stroke iskemik dan menilai risiko pasien terkena stroke berulang termasuk tes darah untuk memeriksa gangguan pembekuan atau pembengkakan, elektrokardiogram (EKG) untuk memeriksa irama jantung yang tidak normal, dan ultrasonografi karotid untuk menilai aliran darah di leher (Hurford *et al.*, 2020).

2.1.7 Prognosis

Prognosis untuk pasien dengan stroke iskemik tergantung pada sejumlah faktor, termasuk tingkat keparahan stroke, penyebab yang mendasari, usia pasien dan kesehatan secara keseluruhan, serta ketersediaan dan efektivitas pengobatan. Secara umum, prognosis untuk pasien dengan stroke iskemik ringan adalah baik, dengan sebagian besar pasien pulih sepenuhnya atau hampir sepenuhnya. Namun, pasien dengan stroke iskemik sedang hingga berat dapat mengalami kecacatan yang signifikan, termasuk kelemahan atau kelumpuhan pada satu sisi tubuh, kesulitan berbicara atau memahami ucapan, perubahan kognitif,

atau kesulitan melakukan aktivitas sehari-hari seperti mandi atau berpakaian. Pasien-pasien ini mungkin memerlukan rehabilitasi dan perawatan medis berkelanjutan untuk mengelola gejala mereka dan meningkatkan kualitas hidup mereka. Risiko kematian akibat stroke iskemik tertinggi dalam beberapa hari pertama setelah stroke, dan menurun seiring waktu. Namun, risiko stroke berulang lebih tinggi dalam beberapa minggu pertama hingga beberapa tahun setelah *onset* pertama. Pasien yang pernah mengalami stroke iskemik juga berisiko lebih tinggi mengalami kondisi lain seperti penyakit jantung atau demensia (Fang *et al.*, 2014).

2.2. Hipertensi

2.2.1 Definisi

Hipertensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah di arteri sistemik secara terus menerus. Tekanan darah dinyatakan dalam rasio tekanan darah sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik merupakan tekanan darah pada dinding arteri ketika jantung berkontraksi dan tekanan diastolik merupakan tekanan darah ketika jantung berelaksasi (Oparil, *et al.*, 2018). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mendefinisikan hipertensi sebagai suatu keadaan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Kemenkes RI, 2021).

2.2.3 Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	TD sistolik (mmHg)		TD diastolik (mmHg)
Optimal	<120	dan	<80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
Normal tinggi	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	dan/atau	85-89
Hipertensi derajat 2	160-179	dan/atau	90-99

Hipertensi derajat 3	≥ 180	dan/atau	≥ 110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	dan	<90

Sumber: (Kosasih, *et al.*, 2019)

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengklasifikasikan hipertensi berdasarkan penyebabnya kedalam dua jenis yaitu:

1. Hipertensi Primer

Hipertensi primer atau esensial merupakan jenis hipertensi dengan etiologi yang tidak diketahui (idiopatik) yang terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi (Balitbangkes, 2014). Hipertensi primer merupakan kondisi nilai tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg yang ditandai dengan peningkatan tekanan arteri secara terus-menerus. Mayoritas pasien mengalami hipertensi primer atau esensial yang sangat heterogen dengan etiologi interaksi gen dan lingkungan yang multifaktorial (Oparil *et al.*, 2018; Iqbal&Jamal, 2023). Hipertensi primer onsetnya antara usia 20-50 tahun dengan riwayat keluarga positif tanpa etiologi hipertensi sekunder. Biasanya sudah lama terjadi, tidak terkontrol, dengan *drug withdrawal* (Dulce *et al.*, 2017).

2. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder merupakan jenis hipertensi yang dapat ditentukan penyebabnya yaitu eksogen, kelainan ginjal, mekanis, dan kelenjar endokrin. Eksogen dapat disebabkan oleh konsumsi pil kontrasepsi, kortikosteroid oral, kokain, *black licorice*, dan pengobatan lainnya. Hipertensi sekunder juga dapat disebabkan oleh penyakit parenkim ginjal, *Chronic Kidney Disease* (CKD), *Acute Kidney Injury* (AKI), *glomerulonephritis*, dan penyakit *renovascular* (stenosis arteri ginjal unilateral dan bilateral). Kelainan mekanis yang terjadi seperti *aortic coarctation* dan *obstructive sleep apnea*. Gangguan endokrin yang mengakibatkan hipertensi sekunder seperti kelebihan glukokortikoid (*Cushing*

syndrome or disease), kelebihan katekolamin (*pheochromacytoma*), kelebihan mineralokortikoid (aldosteronisme primer), hipertiroidisme (terutama hipertensi sistolik), hipotiroidisme (terutama hipertensi diastolik), hiperparatiroidisme, dan hipertensi gestasional (Hedge *et al.*, 2023).

2.2.4 Patofisiologi dan Patogenesis

Patofisiologi tekanan darah ditentukan oleh beberapa parameter sistem kardiovaskular yaitu volume darah dan *cardiac output* (jumlah darah yang dipompa oleh jantung per menit) serta keseimbangan tonus arteri yang dipengaruhi oleh volume intravaskular dan sistem neurohumoral. Pemeliharaan tingkat tekanan darah yang normal secara fisiologis melibatkan interaksi kompleks dari sistem neurohumoral terintegrasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), peptide natriuretik dan endotelium, sistem saraf simpatis, dan sistem imun. Malfungsi dari berbagai faktor yang mengendalikan tekanan darah di salah satu sistem neurohumoral akan menyebabkan peningkatan tekanan darah rata-rata, variabilitas tekanan darah atau keduanya, dan mengakibatkan kerusakan organ target (misalnya hipertrofi ventrikel kiri dan *Chronic Kidney Disease* (CKD) serta penyakit kardiovaskular (Oparil, *et al.*, 2019).

Natrium merupakan pengatur volume darah yang penting. Konsentrasi natrium serum yang tinggi akan meningkatkan retensi cairan (air) sehingga volume dan tekanan darah juga akan meningkat. Orang dengan tekanan darah normal yang mengonsumsi makanan tinggi natrium tubuhnya akan melakukan perubahan hemodinamik sebagai kompensasi untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap normal. Perubahan ini melibatkan proses penurunan resistensi pembuluh darah ginjal dan perifer serta peningkatan produksi *Nitrat oksida* sebagai vasodilator endotel. Produksi *Nitrat oksida* yang terganggu akan mengakibatkan gangguan vasodilatasi pembuluh darah sehingga tekanan darah meningkat. Disfungsi endotel merupakan faktor risiko

individu yang sensitif garam dan hipertensi tingkat lanjut. Sensitivitas garam merupakan peningkatan tekanan darah yang nyata terlihat setelah pemberian natrium ≥ 5 gram diikuti dengan peningkatan tekanan sistolik minimal 10 mmHg dalam beberapa jam setelah natrium dikonsumsi (Oparil, *et al.*, 2019).

Individu yang sensitif terhadap garam memiliki disfungsi endotel karena pengaruh genetik atau lingkungan. Garam yang tinggi didalam tubuh memicu produksi *Transformation Growth Factor Beta* (TGF- β) yang dapat meningkatkan risiko fibrosis, stres oksidatif, dan ketersediaan *Nitrat oksida* yang terbatas. Makanan tinggi garam yang dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama (kronis) akan mengakibatkan disfungsi endotel. Individu yang mengalami resistensi garam sensitivitas garamnya akan meningkat dan hipertensi akan terus berkembang hingga mempengaruhi mikrobiota usus . Mikrobiota usus dapat menginduksi sel T *helper* 17 (Th17) dan mencegah eksaserbasi hipertensi sensitif garam.

2.2.5 Endotelium

Endotelium merupakan bagian penting dari pembuluh darah yang terlibat dalam meningkatkan lingkungan ateroprotektif melalui tindakan komplementer faktor vasoaktif yang diturunkan dari sel endotel. Gangguan homeostasis vaskular dapat menyebabkan disfungsi endotel hingga aterosklerosis. Sel endotel terletak pada tunika intima, lapisan pembuluh darah yang berfungsi mengontrol pembuluh darah dengan merespons berbagai hormone, neurotransmitter, dan faktor vasoaktif dan mempengaruhi pergerakan vascular, thrombosis, agregasi trombosit, dan peradangan. Nitrat oksida (NO) adalah vasodilator yang bergantung pada endothelium otot polos tempat NO berasal dan berperan penting dalam menjaga tonus vasodilator basal pembuluh darah. NO terbentuk melalui enzim *endotel nitric oxide synthase*

(eNOS) yang mengubah asam amino L-arginin menjadi NO yang dapat membawa pesan neuron untuk mengatur pelepasan neurotransmitter sinaptik (te Riet *et al.*, 2015).

Gangguan produksi NO melalui penghambatan eNOS menyebabkan peningkatan tekanan darah dan perkembangan hipertensi pada manusia. Selain itu, sel endotel juga mensekresi berbagai zat vasoregulasi lainnya dan keseimbangan faktor ini bersama dengan NO menentukan efek akhir endotelium pada tonus pembuluh darah. Disfungsi endotel berperan penting dalam patogenesis hipertensi melalui komponen genetik. Disfungsi endotel pada hipertensi kronis berhubungan dengan kombinasi cedera akibat tekanan langsung dan peningkatan stres oksidatif, Sistem enzim NADPH oksidase, xantin oksidase dan siklooksigenase, serta penurunan aktivitas superoksida dismutase akan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). Anion superoksida yang berlebihan akan berikatan dengan NO, menurunkan bioavailabilitas NO, menghasilkan oksidan proinflamasi, dan peroksinitrit. Penurunan bioavailabilitas NO merupakan faktor utama yang menyebabkan stres oksidatif pada disfungsi endotel dan hipertensi. Individu yang sensitif terhadap garam sangat mungkin untuk sensitif terhadap stres hemodinamik akibat peningkatan volume darah yang menyebabkan kelebihan produksi TGF-beta, stres oksidatif, dan mengurangi ketersediaan NO. Angiotensin II beserta faktor lainnya termasuk peregangan pembuluh darah siklik (akibat perubahan tekanan darah), endotelin-1 (ET-1), asam urat, peradangan sistemik, norepinefrin, asam lemak bebas, dan merokok akan meningkatkan aktivitas oksidase NADPH (Gallo *et al.*, 2022).

2.2.6 Peradangan dan Sistem Kekebalan Tubuh

Peradangan (inflamasi) memiliki peranan penting yang mengawali terjadinya hipertensi dan kerusakan organ target yang berkaitan.

Peradangan berkaitan dengan permeabilitas pembuluh darah dan pelepasan mediator seperti *reactive oxygen species* (ROS), NO, sitokin, dan metalloproteinase. Sitokin akan membentuk neo-intima (lapisan intima yang baru/sudah menebal), mengurangi diameter lumen pembuluh darah yang resisten (arteriol yang dipersarafi oleh saraf otonom dan pembuluh darah utama yang meregulasi tekanan darah), menimbulkan fibrosis vaskular, dan meningkatkan resistensi serta kekakuan pembuluh darah. Sitokin juga meningkatkan fungsi tubulus ginjal dalam mensintesis angiotensinogen lokal dan angiotensin II serta meningkatkan retensi natrium dan volume darah pada penyakit hipertensi. Metalloproteinase merangsang degradasi matriks ekstraseluler, menyebabkan infiltrasi sel imun melalui dinding pembuluh darah ke dalam interstitium organ yang terkena, mendorong apoptosis, dan meningkatkan sintesis kolagen serta deposisi matriks. Hal ini mengakibatkan kerusakan organ target (Brandes, 2014).

2.2.7 Pengaruh Hipertensi terhadap Tubuh

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya stroke. Tekanan darah tinggi menambah beban kerja jantung, arteri, dan merusak organ dari waktu ke waktu. Pasien hipertensi memiliki risiko lebih tinggi mengalami stroke dibandingkan orang dengan tekanan darah normal. Mayoritas kasus stroke disebabkan oleh penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah di otak yang mengurangi bahkan menyumbat aliran darah ke sel otak dan terbentuk stroke iskemik. Penyebab tekanan darah tinggi adalah kerusakan lapisan dalam pembuluh darah yang akan mempersempit arteri (Al Khalaf *et al.*, 2021).

Hipertensi kronis dapat merupakan kondisi tekanan darah tinggi dalam waktu lama ($\geq 135/85$ pada pasien tanpa diabetes atau $\geq 130/80$ pada pasien diabetes) yang melibatkan mekanisme peningkatan resistensi terhadap ejeksi ventrikel kiri, stres endotel kronis dari pembuluh darah sistemik, peningkatan tekanan darah di dalam sirkulasi retina, konstriksi

otot polos arteriol aferen ginjal, dan stres kronis serta trauma sel endotel dan otot polos ginjal. *Afterload* yang tinggi akan mengakibatkan resistensi terhadap ejeksi ventrikel kiri. Respons terhadap resistensi dan pertahanan *cardiac output* (curah jantung) adalah perubahan struktural dan fungsional miokardium. Perubahan ini akan mengakibatkan hipertrofi, fibrosis ventrikel kiri, dan kekakuan ventrikel. Kekakuan akan menurunkan kontraktilitas dari ventrikel kiri dan menyebabkan gangguan aliran darah kedepan dari jantung. Gangguan aliran darah kedepan akan mengakibatkan darah kembali masuk ke paru-paru dan perfusi darah ke seluruh tubuh menurun. Kondisi hipoperfusi membuat jantung tidak mampu untuk memenuhi kebutuhan metabolisme, sehingga terjadi gagal jantung kongestif (Fuchs & Whelton, 2020).

Hipertensi kronis juga dapat disebabkan oleh stress kronis sel endotel pembuluh darah sistemik yang berpengaruh pada disfungsi endotel dan hilangnya bentuk normal arteri otak akibat stress tekanan darah meningkat. Keduanya memiliki mekanisme yang berbeda, disfungsi endotel akan berakhir pada aterosklerosis dengan akumulasi plak didalam dinding arteri serebral dan koronarius. Akumulasi plak pada dinding arteri serebral akan menurunkan aliran darah otak dan mengakibatkan stroke iskemik. Akumulasi plak pada dinding pembuluh darah koroner akan menurunkan aliran darah myocardial sehingga terjadi ketidaksesuaian kebutuhan dan pemasokan oksigen dan terjadi penyakit arteri koroner. Stress kronis endotel pembuluh darah sistemik juga dapat mengakibatkan bentuk pembuluh darah arteri di otak menjadi tidak normal yang akan melemahkan arteri-arteri serebral, membentuk dan menghancurkan aneurismamikro. Patofisiologi ini yang mendasari perdarahan intraserebral (Fuchs & Whelton, 2020).

2.3 Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2)

2.3.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang melibatkan peningkatan kadar glukosa darah yang tidak tepat dengan banyak kategori. Subtipe utamanya adalah diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 yang secara umum disebabkan oleh gangguan sekresi insulin dan/atau kerja insulin. Diabetes melitus tipe 1 biasa menyerang anak-anak atau remaja, sedangkan diabetes melitus tipe 2 menyerang orang dewasa paruh baya dan lanjut usia (lansia) yang mengalami hiperglikemia berkepanjangan akibat pola makan dan gaya hidup yang buruk. Masing-masing tipe ini memiliki etologi, manifestasi klinis, dan pengobatan yang berbeda-beda (Sapra & Bhandari, 2023).

Hiperglikemia kronis bersinergi dengan kelainan metabolik lainnya pada pasien diabetes melitus dapat mengakibatkan kerusakan berbagai sistem organ, berkembangnya komplikasi kesehatan yang mengancam jiwa terutama komplikasi mikrovaskuler (retinopati, nefropati, dan neuropati) dan komplikasi makrovaskuler yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 2 hingga 4 kali lipat. Diabetes melitus tipe 2 menyumbang sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes. Pada DM tipe 2, respon terhadap insulin berkurang (resistensi insulin) dengan keadaan insulin yang tidak efektif dan pada awalnya diimbangi dengan peningkatan produksi insulin untuk mempertahankan homeostatis glukosa. Seiring berjalannya waktu produksi insulin yang menurun akan menyebabkan diabetes melitus tipe 2 yang paling sering terjadi pada orang berusia 45 tahun keatas (Goyal *et al.*, 2023).

2.3.3 Patofisiologi dan Patogenesis

Seorang penderita diabetes melitus dapat mengalami hiperglikemia. Banyak faktor yang berkontribusi terhadap penyakit ini. Faktor hiperglikemia dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas dan berkontribusi terhadap gangguan sekresi insulin hingga terjadi gangguan metabolisme. Kadar glukosa darah di atas 180 mg/dL

dianggap sebagai kondisi hiperglikemia meskipun belum ada angka batasan yang jelas akibat keanekaragaman mekanisme. Pasien mengalami diuresis osmotik akibat kejenuhan sel beta pankreas sebagai pengangkut glukosa di nefron ketika kondisi kadar glukosa darah tinggi. Kadar glukosa serum yang nilainya di atas 250 mg/dL kemungkinan besar menimbulkan gejala berupa poliuria dan polidipsia.(Galicia-Garcia *et al.*, 2020)

Resistensi insulin disebabkan oleh kelebihan asam lemak dan sitokin proinflamasi yang mengakibatkan gangguan transportasi glukosa dan meningkatkan pemecahan lemak. Respons terhadap insulin dan produksi insulin yang tidak memadai memunculkan respons tubuh dalam meningkatkan glukagon secara tidak tepat, sehingga semakin berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia. Penyakit ini sepenuhnya terjadi ketika tubuh pasien tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Hiperglikemia kronis juga menyebabkan glikasi protein dan lipid nonenzimatik. Tingkatan glikasi protein dapat diukur melalui tes hemoglobin yang terglisosilasi, hemoglobin A1c (HbA1c). Glikasi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil di retina, ginjal, dan saraf tepi yang prosesnya dipercepat oleh kadar glukosa yang lebih tinggi. Kerusakan ini menyebabkan komplikasi diabetes klasik yaitu retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati serta akibat DM2 yang dapat dicegah yaitu kebutaan, dialisis, dan amputasi (Sapra & Bhandari, 2023).

Diabetes melitus tipe 2 memiliki patogenesis yang melibatkan sejumlah faktor kompleks. Inti dari permasalahan terjadinya diabetes melitus tipe 2 adalah resistensi insulin dan kegagalan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin yang cukup untuk mengatasi resistensi tersebut. Resistensi insulin terjadi ketika sel-sel tubuh tidak dapat merespons insulin dengan baik hingga menghambat masuknya glukosa ke dalam

sel secara efisien. Faktor risiko seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan predisposisi genetik dapat memainkan peran dalam perkembangan resistensi insulin. Disfungsi sel beta pankreas secara terus-menerus akan mengakibatkan kelelahan dan kegagalan produksi insulin. Faktor gaya hidup, seperti pola makan yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik, juga berkontribusi dalam mekanisme terjadinya diabetes melitus tipe 2. Sementara itu, faktor genetik juga memainkan peran penting, dengan riwayat keluarga yang memiliki diabetes dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kondisi ini. Dengan demikian, diabetes tipe 2 seringkali merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan, yang memerlukan penanganan holistik melalui perubahan gaya hidup sehat, diet yang tepat, aktivitas fisik, dan terkadang penggunaan obat-obatan (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Patogenesis diabetes melitus tipe II diawali oleh gaya hidup yang tidak sehat seperti makan berlebihan, obesitas, dan kurang aktivitas fisik. Hal ini akan menyebabkan lemak visceral menumpuk di dalam rongga peritoneal yang merupakan organ endokrin untuk mengeluarkan mediator inflamasi, adipokin, dan *free fatty acids* (FFA). Ketiganya merupakan tindakan yang kompleks dan belum diketahui sepenuhnya bagaimana mekanisme ketiga tindakan tersebut dapat mengakibatkan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, penuaan, dan pengobatan. Kerentanan akibat genetik terdiri dari faktor poligenetik atau monogenetik yaitu diabetes usia muda yang dapat mempengaruhi resistensi insulin, *aging* (penuaan) yang terjadi ketika massa sel beta menurun seiring bertambahnya usia hingga mengakibatkan resistensi insulin, dan pengobatan dengan mengonsumsi kortikosteroid, antipsikotik, antiretroviral hiperaktif, serta kontrasepsi oral khusus progestin juga dapat mengakibatkan resistensi insulin (I. S. Sobczak *et al.*, 2019).

Mediator inflamasi, adipokin, dan *free fatty acids* (FFA) yang kompleks akan mengakibatkan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat terjadi di dalam organ hati, otot, dan jaringan adiposa. Jaringan tersebut menjadi kurang responsif terhadap insulin dan kemampuannya dalam menggunakan glukosa sebagai sumber nutrisi berkurang. Sel beta pankreas bekerja lebih keras meningkatkan sekresi insulin untuk mengatasi resistensi insulin yang telah mengganggu aktivitas berbagai organ dan mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Seiring berjalannya waktu yang beriringan dengan perburukan kondisi resistensi insulin, sel beta mengalami kelelahan dalam memproduksi insulin. Hal ini mengakibatkan penurunan produksi insulin hingga terjadi defisiensi insulin relatif. Pada akhirnya produksi insulin akan berhenti dan terjadi defisiensi insulin absolut yang disebut dengan diabetes melitus tipe II (I. S. Sobczak *et al.*, 2019; Shetty & Kumari, 2021).

Mekanisme *Free fatty acids* yang menghambat fungsi Glukosa Transporter 2 (GLUT2) pada sel Beta dan menurunkan kadar glukosa yang dapat masuk disebut dengan lipotoksisitas. Akibatnya sel beta tidak dapat mengenali kondisi kadar glukosa yang tinggi di dalam darah. Kelalaian sel beta dalam mengidentifikasi kadar glukosa darah yang tinggi akan menurunkan sekresi insulin. Sama seperti mekanisme diabetes melitus lainnya, sekresi insulin yang menurun mengakibatkan resistensi insulin yang semakin buruk hingga terjadi kelelahan sel beta, penurunan sekresi insulin kembali, dan defisiensi insulin relatif. Sel beta yang lelah dalam waktu lama akan menghentikan aktivitas produksi insulin dan mengakibatkan defisit insulin absolut. Defisiensi insulin relative dan absolut merupakan gambaran inti dari kondisi diabetes melitus tipe II. Kedua jenis defisiensi insulin ini melibatkan 2 siklus yang berulang yaitu kondisi hiperglikemia dan mengubah trigliserida menjadi *free fatty acids* (FFA) untuk memenuhi kebutuhan nutrisi sel. Kondisi hiperglikemia dapat mengakibatkan glukotoksisitas

langsung terhadap sel beta dan siklusnya berulang hingga terjadi kembali defisiensi insulin relatif dan absolut. Perubahan trigliserida menjadi *free fatty acids* untuk menutrisi sel siklusnya berulang mengakibatkan lipotoksisitas, resistensi insulin kronis, hingga terjadi defisiensi relatif dan absolut (I. S. Sobczak *et al.*, 2019; Weijers, 2022).

2.3.4 Manifestasi Klinis

Riwayat penyakit pasien, pertanyaan tentang riwayat keluarga, penyakit autoimun, dan resistensi insulin sangat penting untuk membuat diagnosis DM. Penyakit ini sering tidak menunjukkan gejala, tetapi apabila timbul gejala, pasien biasanya datang dengan poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan. Pada pemeriksaan fisik mungkin terdapat turgor kulit yang buruk (akibat dehidrasi) dan bau napas khas buah (pada pasien dengan ketosis). Dalam keadaan ketoasidosis diabetik, pemeriksa dapat mencium bau napas kussmaul, kelelahan, mual, dan muntah. Pemeriksaan funduskopi pada pasien DM dapat menunjukkan adanya perdarahan atau adanya cairan eksudat pada makula (Ramachandran, 2014).

Pasien DMT2 biasanya mengalami kelebihan berat badan/obesitas dan menunjukkan tanda-tanda resistensi insulin akantosis nigrikans yaitu hiperpigmentas serta adanya bercak bertekstur pada kulit leher, ketiak, atau lipatan inguinal. Pasien dengan hiperglikemia yang berkepanjangan dapat mengalami penglihatan kabur, sering mengalami infeksi jamur, mati rasa, atau nyeri neuropatik. Pasien DM juga dapat mengalami perubahan pada kulit kaki, sehingga perlu untuk ditanyakan dan diperiksa kondisi kaki pasien (Sapra & Bhandari, 2023).

2.3.5 Pemeriksaan Penunjang

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan (Galicia-Garcia *et al.*, 2020):

1. Glukosa Darah Puasa (GDP)

Sampel darah diambil setelah puasa 8 jam semalaman. Sesuai ADA, kadar glukosa darah puasa (GDP) lebih dari 126 mg/dL (7,0 mm/L) konsisten dengan diagnosis (Perkeni, 2021).

2. Glukosa Darah Sewaktu (GDS)

Glukosa darah sewaktu (GDS) merupakan pemeriksaan gula darah tanpa meminta pasien untuk puasa terlebih dahulu dan dapat dilakukan kapan saja. Kadar glukosa darah sewaktu pada pasien diabetes melitus lebih dari sama dengan 200mg/dL (Perkeni, 2021).

3. Tes Toleransi Glukosa Oral Dua Jam (TTGO)

Dalam tes ini, kadar glukosa plasma diukur sebelum dan 2 jam setelah konsumsi 75 gram glukosa. DM didiagnosis jika kadar glukosa plasma (PG) dalam sampel 2 jam lebih dari 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Ini juga merupakan pengujian standar tetapi tidak nyaman dan lebih mahal dibandingkan FPG serta memiliki masalah variabilitas yang besar. Pasien perlu mengonsumsi makanan dengan setidaknya 150 g karbohidrat per hari selama 3 hingga 5 hari dan tidak mengonsumsi obat apa pun yang dapat memengaruhi toleransi glukosa, seperti steroid dan diuretik thiazide (I. S. Sobczak *et al.*, 2019).

4. Hemoglobin Terглиkasi (Hb) A1C

Tes ini memberikan rata-rata glukosa darah selama 2 sampai 3 bulan terakhir. Pasien dengan Hb A1C lebih besar dari 6,5% (48 mmol/mol) didiagnosis menderita DM. Hb A1C adalah tes yang mudah, cepat, terstandarisasi dan menunjukkan lebih sedikit variasi karena variabel pra-analitis. Hal ini tidak banyak

dipengaruhi oleh penyakit akut atau stres (Ramachandran, 2014).

Anemia akibat kekurangan zat besi atau vitamin B12 menyebabkan peningkatan Hb A1C secara palsu, sehingga membatasi penggunaannya di negara-negara dengan prevalensi anemia yang tinggi. Selain itu, pada anak-anak dan orang lanjut usia, hubungan antara Hb A1C dan FPG kurang optimal (Anari *et al.*, 2017).

Pemeriksaan penunjang yang telah dijabarkan harus diulangi jika seseorang tidak mengalami gejala diabetes melitus. Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia (rasa haus yang meningkat, rasa lapar yang meningkat, buang air kecil yang meningkat), glukosa plasma acak >200 mg/dL juga cukup untuk mendiagnosis DM (Anari *et al.*, 2017; Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Sapra & Bhandari, 2023).

2.4 Gangguan Jantung

Sistem kardiovaskular terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Terdapat berbagai macam permasalahan yang mungkin timbul pada sistem kardiovaskular, misalnya endokarditis, penyakit jantung rematik, kelainan pada sistem konduksi, antara lain penyakit kardiovaskular atau penyakit jantung yang terbagi dalam 4 bagian (Lopez *et al.*, 2023):

1. *Coronary Artery Disease (CAD)*: Biasa disebut dengan Penyakit Jantung Koroner (PJK), akibat penurunan perfusi miokard yang menyebabkan angina, infark miokard, dan/atau gagal jantung. Penyakit ini menyumbang sepertiga hingga setengah dari keseluruhan kasus penyakit kardiovaskular (Ralapanawa & Sivakanesan, 2021).
2. *Cerebrovascular Disease (CVD)*: Termasuk stroke dan *transient ischemic attack (TIA)* (Kang *et al.*, 2016).

3. *Peripheral Artery Disease (PAD)*: Terutama penyakit arteri yang melibatkan anggota tubuh yang dapat menyebabkan nyeri otot saat beraktivitas (klaudikasio) (Lopez *et al.*, 2023)
4. Aterosklerosis aorta: aneurisma toraks dan perut (Pahwa & Jialal, 2023).

Aterosklerosis merupakan proses patogenik pada arteri dan aorta yang berpotensi menimbulkan penyakit akibat berkurangnya atau tidak adanya aliran darah akibat stenosis pembuluh darah. Penyakit kardiovaskular melibatkan banyak faktor predisposisi seperti dislipidemia, imunologis, peradangan, dan disfungsi endotel. Faktor-faktor ini dapat memicu pembentukan tumpukan lemak dengan ciri khas berkembangnya plak (aterosklerosis); sebuah proses progresif yang mungkin terjadi dalam waktu lama. Proses ini terdiri dari penebalan intima yang diikuti dengan akumulasi makrofag yang mengandung lipid (sel busa) dan matriks ekstraseluler, diikuti oleh agregasi dan proliferasi sel otot polos yang membentuk pembentukan plak ateroma. Ketika lesi ini terus meluas, apoptosis pada lapisan dalam dapat terjadi, memicu pengeluaran makrofag, lemak akan mengalami kalsifikasi dan bertransisi menjadi plak aterosklerotik. Mekanisme lain seperti *remodeling* arteri dan perdarahan di dalam plak berperan penting dalam menunda dan mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (Staerk *et al.*, 2017).

Fibrilasi atrium merupakan jenis gangguan jantung paling umum yang biasanya disebabkan oleh aktivitas listrik abnormal di dalam atrium jantung. Hal ini ditandai dengan detak jantung yang seringkali cepat (takiaritmia). Aritmia dapat bersifat paroksismal (kurang dari tujuh hari) atau persisten (lebih dari tujuh hari) dengan ritme detak jantung yang tidak teratur mengakibatkan aliran darah jantung bergejolak dan membentuk trombus (gumpalan darah). Pada akhirnya gumpalan darah ini akan lepas dan menyebabkan stroke. Mekanisme utama fibrilasi atrium adalah *remodeling* jantung, khususnya atrium yang mengakibatkan perubahan structural serta aliran listrik yang pada akhirnya mengganggu ritme jantung. *Remodeling*

struktural disebabkan oleh perubahan miosit dan matriks ekstraseluler, deposisi jaringan fibrosa. *Remodeling* listrik disebabkan oleh takikardia dan pemendekan periode refrakter. Fibrilasi atrium dapat dipicu oleh iskemia atrium, peradangan, mengonsumsi minuman beralkohol serta obat-obatan terlarang, stres hemodinamik, gangguan neurologis dan endokrin, usia lanjut, dan faktor genetik. Penyakit hipertensi, penyakit jantung struktural, katup, dan iskemik juga dapat menyebabkan fibrilasi atrium dengan patofisiologi yang belum diketahui pasti (Nesheiwat *et al.*, 2023).

2.5 Dislipidemia

2.5.1 Definisi

Hiperlipidemia adalah kondisi patologis dengan komponen peningkatan lipid plasma dan lipoprotein. Lipid plasma mencakup kolesterol, trigliserida (TG), fosfolipid, dan kolesterol esterase. Lipoprotein plasma mencakup *very low density lipoprotein* (VLDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) yang kadarnya berkurang. Lipoprotein terbentuk dari lipid dan protein yang memiliki beberapa kategori yaitu lipid non-polar, lipid polar, dan protein spesifik. Lipid non-polar adalah kolesterol esterase dan trigliserida sedangkan lipid polar mencakup kolesterol dan fosfolipid non-esterifikasi. Protein spesifik adalah apolipoprotein yang merupakan senyawa larut dalam pelarut polar dan non-polar (amifilik) yang ditemukan pada permukaan lipoprotein dan membantu transportasi kolesterol dan trigliserida dalam darah (Arvanitis & Lowenstein, 2023; Pappan & Rehman, 2023).

2.5.2 Patofisiologi dan Patogenesis

Mekanisme hiperlipidemia terdiri dari tiga jenis yaitu eksogen, endogen, dan *reversed cholesterol transport* (RCT). Jalur Metabolisme Eksogen dimulai dari makanan, lipid yang terbanyak yaitu trigliserida serta sejumlah kecil fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol. Selain

dari makanan, kolesterol juga berasal dari hati. Lipid dalam usus yang berasal dari makanan disebut lipid eksogen. Dalam lambung, lipid mengalami emulsifikasi oleh empedu menjadi partikel lebih kecil sehingga enzim pencernaan dapat bekerja. Trigliserida dihidrolisis di dalam usus oleh lipase pankreas dan lipase usus menjadi asam lemak bebas dan monogliserida. Bersama empedu, asam lemak bebas dan monogliserol dalam bentuk miselus masuk ke *brush border* enterosit untuk diabsorpsi. Empedu dilepas kembali untuk didaur ulang dalam proses pengangkutan. Dalam enterosit, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester; keduanya bersama dengan fosfolipid dan apoprotein B-48 akan membentuk lipoprotein yang disebut kilomikron *nascent* (Mosca *et al.*, 2022; Rhee *et al.*, 2019).

Kilomikron diakumulasi di apparatus Golgi dan disekresi ke sisi lateral enterosit, masuk ke saluran limf dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Kilomikron *nascent* memiliki apoB-48, apoA-1, apoA-IV, dan mendapat apoC-II dan apoE dari HDL di kelenjar limfe dan darah. Trigliserida dalam kilomikron akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL, diaktifkan oleh apoC-II) yang berasal dari endotel kapiler di jaringan adiposa, jantung, serta otot rangka, dan melepaskan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA). Asam lemak bebas yang dilepaskan diambil oleh miosit dan adiposit, dioksidasi untuk menghasilkan energi atau diesterifikasi dan disimpan sebagai trigliserida dalam jaringan adiposa. Bila asam lemak bebas terdapat dalam jumlah besar, sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserida. Kilomikron yang kehilangan sebagian besar trigliseridanya akan menjadi kilomikron remnan yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati melalui ligan apoE. Remnan kilomikron kaya akan kolesterol ester, dan merupakan komponen lipid utama pada lesi aterosklerosis, yang dapat masuk ke subendotel dan selanjutnya difagositosis oleh makrofag. Remnan

kilomikron dibersihkan dari plasma oleh reseptor lipoprotein dan akhirnya diambil dan didegradasi oleh hepatosit. Pembersihan plasma termasuk sekuestrasi dalam celah Disse oleh heparan sulfat proteoglikan, keterlibatan LDL dalam proses lebih lanjut dan mengikat sel permukaan, dan internalisasi yang dimediasi oleh heparan sulfat proteoglikan (Reina *et al.*, 2015).

Jalur metabolisme endogen dimulai dari deposit lipid dalam hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester.5 *Packaging* trigliserida hati dengan komponen lain VLDL *nascent* dimediasi oleh enzim *microsomal triglyceride transfer protein (MTP)*. Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, selanjutnya masuk ke aparatus Golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL, dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan apoB-100.9 Lipoprotein VLDL terdiri dari 85-90% lipid (55% trigliserida, 20% kolesterol, 15% fosfolipid) dan 10-15% protein.1,2 Apoprotein apoB-100 merupakan bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL juga berisi apoE dan apoCs yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Trigliserida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase (LPL)* dan *hepatic lipase (HL)* menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, *low density lipoprotein receptor-related proteins*) di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL (Zhang *et al.*, 2020).

Lipoprotein LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol dan merupakan produk akhir dari hidrolisis VLDL yang dimediasi lipase. Sekitar 70% kolesterol plasma total terdapat di dalam LDL. Lipoprotein LDL terdiri dari 75% lipid (35% kolesterol ester, 10% kolesterol bebas, 10% trigliserida, 20% fosfolipid)

dan 25% protein. Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol-LDL, dimediasi oleh apoB-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu. Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol-LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, maka makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL (Mosca *et al.*, 2022).

Hiperlipidemia merupakan penyebab kematian utama dan kecatatan utama di negara maju yang disebabkan oleh konsumsi makanan yang tinggi kolesterol secara berlebihan dan mengakibatkan tingginya kadar lipid dalam darah. Hiperlipidemia dapat menyebabkan aterosklerosis pembuluh darah ekstrakranial, aterosklerosis serviks/koroner. Pada individu yang terdiagnosis obesitas, peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL) dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) dapat menyebabkan kelainan pada *white matter*. Sedangkan, suatu penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke dengan riwayat *hyperlipidemia* cenderung mengalami penurunan volume *white matter hyperintensity* (WMH) dan memprediksi perkembangan infark yang tidak masif. Pasien yang mengonsumsi obat penurun kolesterol seperti statin menunjukkan cedera otak yang tidak terlalu parah dan memiliki hasil akhir neurologis yang lebih baik. Statin melindungi jaringan melalui peningkatan kualitas mikrovaskular, mengurangi peradangan, dan mengurangi stres oksidatif (Reina *et al.*, 2015).

2.5.3 High Density Lipoprotein (HDL)

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan salah satu jenis lipoprotein didalam tubuh yang memiliki ukuran dan komposisi heterogen. Lipoprotein ini memiliki densitas terbesar dibandingkan dengan lipoprotein lainnya karena mengandung 50% lipid dan 50% protein dengan proporsi terbesar, tetapi memiliki ukuran terkecil dibandingkan lipoprotein lainnya. Komponen dan struktur penyusun utama HDL adalah ApolipoproteinA-I (ApoA-I). ApoA-I adalah polipeptida rantai tunggal yang memiliki struktur alpha helix ganda dan memiliki afinitas tinggi terhadap lipid sehingga dapat berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol bebas pada jaringan perifer untuk membentuk *nascent* HDL. Kolesterol bebas pada nascent HDL harus diubah menjadi kolesterol ester dengan bantuan enzim *Lecithin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT) yang diaktifkan juga oleh ApoA-I. Kolesterol ester bersifat hidrofobik sehingga dapat masuk ke dalam inti HDL dan mengubah bentuk HDL menjadi *sferis*. Esterifikasi kolesterol bebas diduga dapat membentuk gradien kolesterol dengan kondisi lebih banyak kolesterol ester yang dapat terikat pada HDL. Semakin banyak kolesterol ester yang terikat pada HDL maka semakin besar HDL yang disebut dengan *mature HDL*. HDL yang matur selanjutnya dapat memfasilitasi proses *reverse cholesterol transport* (RCT) dengan mengirim kembali kelebihan kolesterol dari dalam pembuluh darah ke hati untuk diproses lebih lanjut (Andersen, 2022; Zhang *et al.*, 2020).

Suatu penelitian membuktikan bahwa kondisi hipertrigliseridemia memainkan peran penting dalam penurunan kadar HDL. Kondisi ini dapat disebabkan oleh penyakit diabetes dengan resistensi insulin, hiperkolesterolemia (dislipidemia), genetik, dll. Hipertrigliseridemia mengakibatkan peningkatan sintesis dan sekresi VLDL-TG di hati sehingga kadarnya juga tinggi didalam pembuluh darah. Selanjutnya, HDL memainkan peran dalam transfer kolesterol balik ke hati melalui dua mekanisme, langsung dan tidak langsung. Mekanisme tidak

langsung melalui proses katalisis antara lipoprotein yang mengandung trigliserida tinggi (VLDL, LDL, dan IDL) dengan lipoprotein yang rendah trigliserida (HDL). Semakin besar kadar VLDL (mengandung trigliserida yang tinggi) maka semakin besar transfer kolesterol ester dari HDL ke VLDL dan semakin tinggi juga transfer trigliserida (TG) dari VLDL ke HDL yang dikatalisis oleh enzim *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) (Ouimet *et al.*, 2019).

High-density lipoprotein (HDL) umumnya dianggap protektif terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk stroke. Penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat HDL yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko stroke yang lebih rendah, sedangkan tingkat HDL yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko. HDL bekerja membuang kelebihan kolesterol dari jaringan dan membawanya kembali ke hati untuk dibuang melalui proses yang disebut reverse cholesterol transport (RCT). Ini membantu mencegah penumpukan kolesterol di dinding arteri, yang dapat menyebabkan pembentukan plak. Penumpukan plak di arteri dapat mengurangi aliran darah dan meningkatkan risiko stroke dan kejadian kardiovaskular lainnya (Shen, *et al.*, 2020). Oleh karena itu, secara umum diyakini bahwa mempertahankan kadar HDL yang normal dapat membantu mengurangi risiko stroke dan kejadian kardiovaskular lainnya. Namun, penting untuk diperhatikan bahwa HDL hanyalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi risiko stroke, dan faktor lain seperti tekanan darah tinggi, diabetes, dan penggunaan tembakau juga harus diperhatikan (Zhang *et al.*, 2020).

2.6 Stroke Iskemik Berulang

Stroke iskemik berulang merupakan kondisi seseorang yang mengalami lebih dari satu episode serangan stroke dalam periode waktu tertentu. Serangan stroke iskemik berulang ditandai dengan defisit neurologis baru yang muncul pada pasien dalam kurun waktu minimal 21 hari setelah serangan pertama (Flach *et al.*, 2020). Stroke berulang juga didefinisikan sebagai defisit

neurologis baru yang muncul setelah kondisi klinis pasien telah stabil, berlangsung selama lebih dari 24 jam, dan disertai lesi iskemik baru yang telah diverifikasi melalui pemeriksaan CT Scan atau MRI otak (Kolmos *et al.*, 2021). Suatu penelitian mengenai frekuensi dan waktu stroke berulang membuktikan bahwa kejadian stroke iskemik berulang bervariasi dengan risiko kekambuhan sebesar 2,5% pada tahun kelima hingga 7,4% pada tahun pertama setelah serangan pertama (Stahmeyer *et al.*, 2019). Sementara itu, penelitian mengenai insiden, prediktor dan dampak stroke iskemik berulang terhadap kematian menunjukkan bahwasannya persentase kejadian stroke iskemik berulang berkisar antara 7%-20% dalam 1 tahun, hingga 16%-35% dalam kurun waktu 5 tahun (Khanevski *et al.*, 2019).

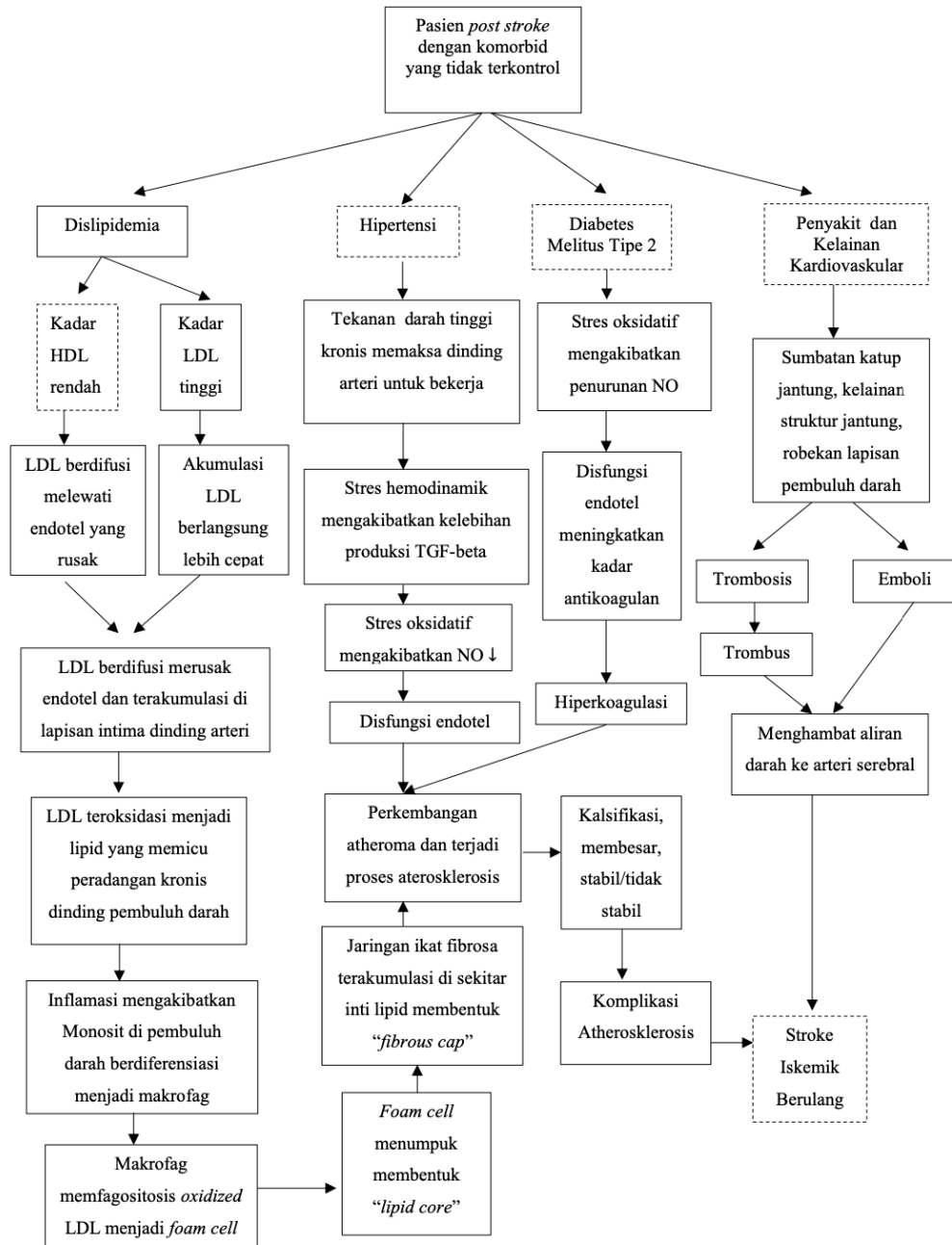
Faktor risiko terjadinya stroke iskemik berulang tidak jauh berbeda dengan stroke iskemik akut. Faktor risiko kekambuhan stroke yaitu diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilasi atrium, riwayat stroke sebelumnya, dan stroke iskemik subtipe selain SVO (Kang *et al.*, 2016). Stroke iskemik berulang paling sering terjadi pada subtipe *large artery atherosclerosis*, *cardiac emboli*, dan *small vessel occlusion* (Flach *et al.*, 2020). Mekanisme terjadi stroke iskemik berulang dapat melibatkan beberapa faktor seperti rendahnya kesadaran akan faktor risiko stroke, kurang dikenalnya gejala stroke, belum optimalnya pelayanan kesehatan terhadap kasus stroke, dan kurangnya ketaatan terhadap program terapi untuk pencegahan stroke berulang merupakan permasalahan yang muncul pada pelayanan stroke di Indonesia (Balitbangkes, 2014). Keempat hal tersebut berkontribusi terhadap peningkatan kejadian stroke baru, tingginya angka kematian akibat stroke, dan tingginya kejadian stroke berulang di Indonesia. Namun, gejala klinis stroke iskemik berulang dapat muncul lebih parah dibandingkan ketika serangan stroke akut karena cedera otak yang belum sepenuhnya pulih mengalami serangan stroke iskemik kembali (Stahmeyer *et al.*, 2019).

Pada pasien post stroke dengan riwayat penyakit dislipidemia tidak terkontrol terjadi peningkatan ikatan VLDL-TG yang tinggi, mengakibatkan penurunan

kadar hdl dan mekanisme RCT yang tidak efisien. Akibatnya lipoprotein di dalam darah terus berikatan dengan trombosit dan membentuk gumpalan (*clot*), hingga menyumbat aliran darah ke otak. Kondisi ini apabila terjadi terus menerus akan mengakibatkan iskemia pada otak dan disebut sebagai stroke iskemik berulang. Pasien post stroke dengan diagnosis sekunder hipertensi kronis yang tidak dikontrol dengan baik dengan tidak rutin minum obat dan tidak menjaga pola hidup serta pola makan yang baik dapat memicu serangan stroke kembali. Prosesnya dimulai dari stress kronis pada sel endotel pembuluh darah sistemik yang menimbulkan dua respon yaitu disfungsi endotel dan ketidaknormalan bentuk arteri didalam otak akibat stress dan kenaikan tekanan darah. Disfungsi endothelial arteri menimbulkan aterosklerosis yang kronis dan akhirnya berujung pada stroke iskemik berulang (Battaglini *et al.*, 2020; Gimbrone & García-Cardena, 2016).

Kelainan jantung utama yang dapat mengakibatkan stroke iskemik berulang adalah fibrilasi atrium. Kekambuhan stroke iskemik berkaitan dengan fibrilasi atrium jika pola lesi sesuai dengan pola lesi kardioemboli tanpa stenosis yang signifikan dan tidak terkait AF jika lesi lebih mungkin disebabkan oleh penyakit pembuluh darah kecil atau stenosis arteri. Ciri fibrilasi atrium sendiri juga berhubungan dengan risiko kekambuhan stroke. Jenis fibrilasi atrium (fibrilasi atrium persisten dan paroksismal) dan waktu diagnosisnya (sebelum atau sesudah stroke) juga dapat mempengaruhi jenis kekambuhan stroke. Pola lesi stroke iskemik berkaitan erat dengan mekanisme stroke, hal ini juga dapat mempengaruhi jenis kekambuhan stroke. Ateroma yang terus berkembang disebut proses aterosklerosis. Hal ini akan membuat *fibrous cap* ruptur dan masuk ke lumen arteri, terjadi trombosis, emboli, dan mengakibatkan sindrom koroner akut. Kematian miosit dari sindrom koroner akut akan mengakibatkan angina tidak stabil dan apabila sudah lama akan mengakibatkan infark miokard. Oklusi total pada lumen arteri mengarah pada komplikasi berupa stroke iskemik berulang (Campbell *et al.*, 2019; M'barek *et al.*, 2021).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori Hubungan Hipertensi, Diabetes Melitus Tipe 2, Penyakit Jantung, dan Kadar HDL dengan Kejadian Stroke Iskemik Berulang

(Aziz *et al.*, 2019; FGB *et al.*, 2017; Kang *et al.*, 2016)

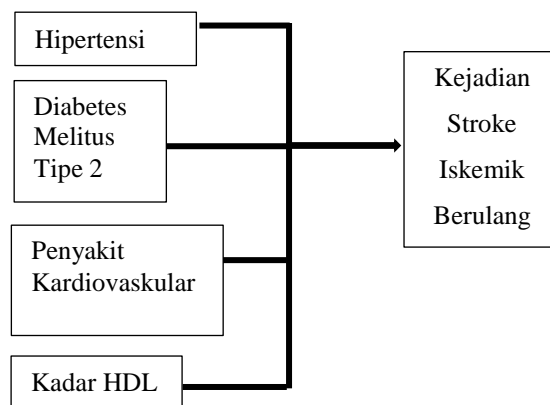


: Variabel diteliti



: Variabel tidak diteliti

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, dapat ditarik beberapa hipotesis penelitian:

H0: Tidak terdapat hubungan antara hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL rendah dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

H1: Terdapat hubungan antara hipertensi, diabetes melitus 2, penyakit jantung, dan kadar HDL rendah dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan rancangan studi potong melintang (*cross sectional*) untuk mempelajari hubungan antara hipertensi, diabetes melitus 2, penyakit jantung, dan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) dengan kejadian stroke iskemik berulang pada pasien stroke iskemik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Desember 2023 sampai dengan Januari 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik berulang yang tercatat pada data rekam medis dan dibuktikan melalui pencitraan *CT Scan*.

3.3.2 Populasi Aktual

Populasi aktual penelitian ini adalah pasien stroke iskemik berulang dengan data sekunder hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan laboratorium kadar kolesterol HDL dan tercatat datanya pada rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2022 baik yang masih hidup maupun yang telah meninggal dunia dan dibuktikan dengan pencitraan CT *Scan*.

3.3.3 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik berulang yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tercatat datanya di dalam rekam medis. Teknik sampling pada penelitian ini adalah *consecutive sampling* sampai sampelnnya memenuhi jumlah yang ditentukan.

3.3.4 Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus *Lemeshow* untuk analisis variabel kategorik. Rumus ini dapat digunakan untuk menghitung jumlah sampel dengan total populasi yang tidak dapat diketahui secara pasti.

$$n = \frac{Z^2 \cdot P \cdot (1-P)}{d^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah Sampel

z = Skor Z (1,96²)

p = Populasi yang diketahui (prevalensi stroke sebesar 58,46% menurut Riset Kesehatan Dasar Provinsi Lampung Tahun 2018)

d = Tingkat kesalahan (0,1)

Berdasarkan rumus diatas, estimasi maksimal adalah 58,46% atau 0,58 dan tingkat kesalahannya 10% atau 0,1 (Sugiyono, 2010).

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,58 \cdot (1-0,58)}{0,1^2}$$

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,58 \cdot 0,42}{0,01}$$

$$n = \frac{0,9604}{0,01}$$

$$n = 93,58$$

Setelah mengetahui besar sampel minimal dalam penelitian ini, dilakukan penambahan sampel untuk menghindari drop out sampel saat penelitian. Perhitungan dilakukan dengan rumus berikut ini (Sugiyono, 2010):

$$n' = \frac{n}{1-f}$$

$$n' = \frac{93,58}{1-0,1}$$

$$n' = \frac{93,58}{0,9}$$

$$n' = 103,97$$

Dengan demikian, jumlah total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 103,97 orang dan dibulatkan menjadi 104 orang.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

Pasien stroke iskemik yang didiagnosis berdasarkan pemeriksaan penunjang CT Scan kepala, keterangan diagnosis sekunder dalam rekam medis berupa penyakit hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung (fibrilasi atrium dan *coronary artery disease* (CAD)) yang tidak terkontrol serta hasil pemeriksaan laboratorium darah *high density lipoprotein* (HDL).

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien *Transient Ischemic Attack* (TIA)
- b. Pasien stroke dengan infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) seperti meningitis dan abses otak

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Independen

Variabel bebas (independen) pada penelitian ini adalah hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL

3.5.2 Variabel Dependen

Variabel terikat (Dependen) pada penelitian ini adalah kejadian stroke iskemik berulang.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Hipertensi	Hipertensi adalah kondisi tekanan darah tinggi yang dinyatakan apabila nilai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (PERHI, 2019)	Rekam Medis	Rekam Medis	0: Tidak terkontrol 1: Terkontrol	Nominal
Diabetes Melitus Tipe 2	Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kandungan glukosa dalam darah. Kriteria diabetes melitus tipe 2 apabila nilai glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL setelah puasa minimal 8 jam atau nilai glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik / keluhan lain hiperglikemia (Perkeni, 2021)	Rekam Medis	Rekam Medis	0: Ya 1: Tidak	Nominal
Penyakit Jantung	Penyakit jantung adalah istilah yang menjelaskan kondisi struktur dan fungsi otot jantung secara luas. Diagnosis sekunder pada rekam medis dengan penyakit jantung seperti fibrilasi atrium dan <i>coronary artery disease</i> . Fibrilasi atrium adalah takiaritmia supraventrikular khas dengan aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi (Hartono <i>et al.</i> , 2019). Penyakit jantung koroner (PJK) adalah gangguan fungsi jantung akibat adanya penyumbatan, penyempitan, dan kerusakan lapisan dinding pembuluh darah (Firdaus <i>et al.</i> , 2019)	Rekam Medis	Rekam Medis	0: Ya 1: Tidak	Nominal
Nilai HDL	HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam metabolisme lipid dan mengalami penurunan kadar pada kondisi dyslipidemia (Perkeni, 2019).	Rekam Medis	Rekam Medis	0: HDL rendah: <40 mg/dL 1: HDL normal ≥ 40 mg/dL (Perkeni, 2019)	Nominal

Nilai HDL	HDL merupakan lipoprotein yang berperan dalam metabolisme lipid dan mengalami penurunan kadar pada kondisi dyslipidemia (Perkeni, 2019).	Rekam Medis	Rekam Medis	Kadar HDL	Rasio
Stroke Iskemik Berulang	Serangan stroke iskemik yang berulang minimal tiga bulan setelah serangan pertama, disertai defisit neurologis yang berlangsung ≥ 24 jam, dan hasil CT Scan/MRI otak yang menunjukkan adanya lesi iskemik (Oza <i>et al.</i> , 2017).	Rekam Medis	Rekam Medis	0: Ya 1: Tidak	Nominal

3.7 Prosedur Pengumpulan Data

3.7.1 Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data menggunakan teknik pengumpulan data sekunder melalui catatan rekam medis pasien yang menjadi sampel penelitian. Dalam proses pengumpulan data, kriteria inklusi dan eksklusi harus diterapkan.

3.7.2 Instrumen Penelitian

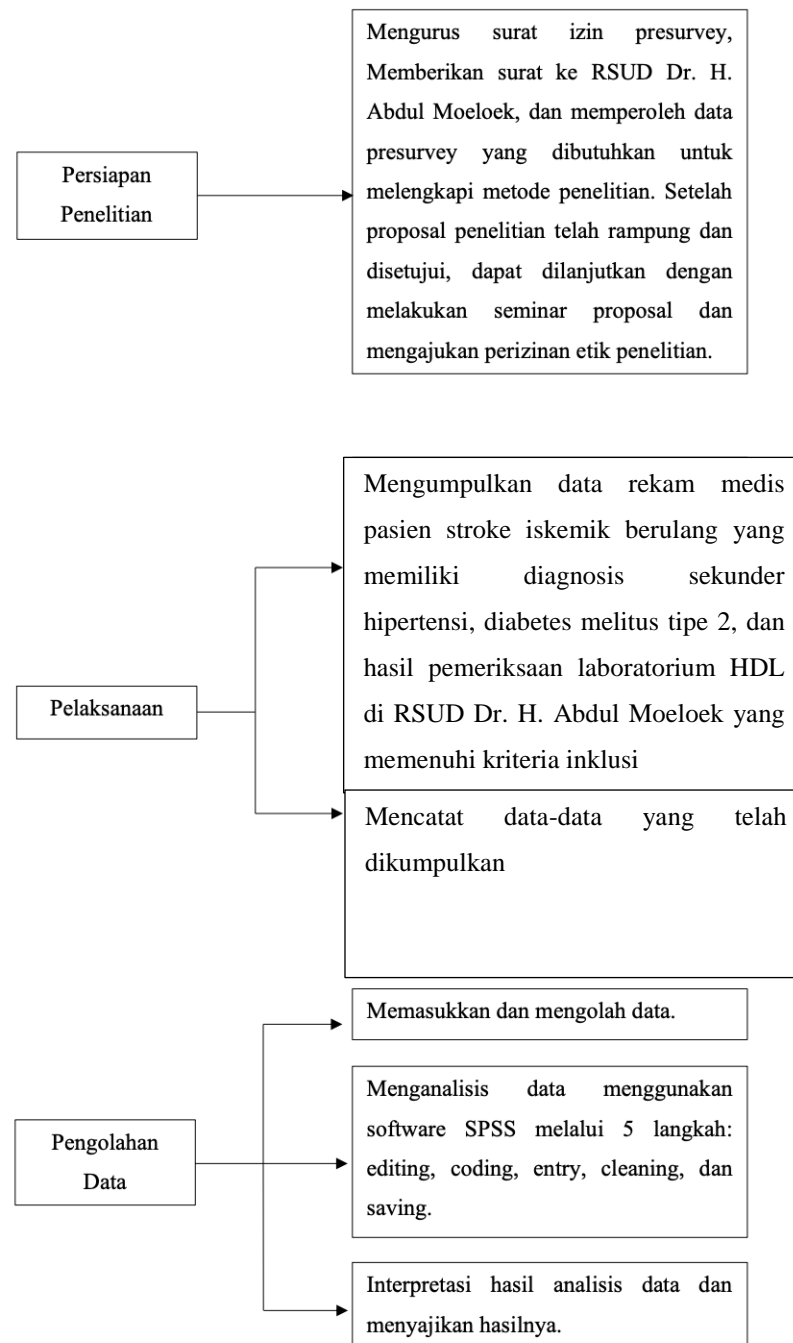
1. Rekam Medis

Rekam medis digunakan untuk mengetahui catatan perjalanan penyakit pasien stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

2. Aplikasi Pengolahan Data

Aplikasi pengolahan data menggunakan *software* pengolah data statistik untuk mengolah data yang telah dikumpulkan dari catatan rekam medis yang sesuai kriteria inklusi

3.8 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

3.9 Pengolahan Data

Pengolahan data akan dilakukan dengan bantuan *software* untuk statistik. Data akan ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik untuk mencapai tujuan penelitian.

Berikut langkah-langkah dalam menganalisis data:

1. *Editing* adalah proses untuk tahap pemeriksaan yang bertujuan untuk memastikan data yang telah dikumpulkan sudah sesuai dan memenuhi kebutuhan penelitian.
2. *Coding* adalah tahapan pengubahan data yang berbentuk huruf menjadi angka/bilangan yang bertujuan untuk mempermudah proses analisis data dan mempercepat proses input data.
3. *Data Entry* adalah proses memasukkan data yang sudah di-coding ke dalam program SPSS.
4. *Cleaning* adalah proses pembersihan dan pengecekan kembali data yang bertujuan untuk memeriksa apakah data yang dimasukkan sudah lengkap dan tidak ada kesalahan.
5. *Saving* adalah proses penyimpanan data untuk dianalisis di tahap selanjutnya.

3.10 Analisis Data

3.10.1 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendapatkan gambaran distribusi frekuensi tiap variabel yang diteliti, baik variabel bebas maupun terikat sehingga terlihat gambaran deskriptif semua variabel dalam penelitian yang berbentuk presentase. Analisis ini berupa analisis kejadian stroke iskemik berulang dan analisis hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, dan kadar HDL. Hasil pengolahan data akan disajikan dalam bentuk tabel.

3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis ini dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dan variabel terikat. Hubungan suatu keadaan dengan keadaan lain dapat diuji dengan uji chi-square. Uji chi-square akan disajikan dalam bentuk tabel 2x2. Syarat penggunaan uji Chi-square (Muhson, 2016):

1. Besar sampel sebaiknya > 40
2. Tidak boleh ada *cell* dengan frekuensi kenyataan (O) yang nilainya nol.
3. Frekuensi harapan (E) yang nilainya < 5 tidak boleh melebihi 20% jumlah *cell*.
4. tabel 2 X 2 : tidak boleh ada satupun *cell* dengan $E < 5$.
5. tabel 2 x K : maka jumlah cell dengan $E < 5$ tidak boleh lebih dari 20% total jumlah *cell*.

Ada beberapa uji statistik yang dapat digunakan dalam menganalisis penelitian yang bersifat perbandingan (komparatif). Penggunaan setiap jenis uji statistik tersebut tergantung dari jenis data atau variabel yang dipakai dalam penelitian. Dikarenakan kedua kelompok sampel dalam penelitian ini tidak berhubungan dan jenis data rasio maka untuk mengetahui perbedaan antar sampel dapat digunakan uji statistik *Independent T-Test*. Uji alternatif dari *Independent T-Test* akan digunakan jika data tidak terdistribusi normal yaitu dengan uji non parametrik *Mann Whitney U Test*.

3.10.3 Analisis Multivariat

Analisis multivariat merupakan metode statistik yang memungkinkan melakukan penelitian terhadap satu atau lebih dari dua variabel secara bersamaan, dengan ini analisis multivariat dapat memberikan hasil untuk mengetahui variabel mana yang paling mempengaruhi (Jamco *et al*, 2022). Analisis regresi logistik adalah analisis yang bertujuan untuk menguji apakah probabilitas terjadinya variabel terikat

(dependen) dapat diprediksi dengan variabel bebas (independen) (Muhson, 2016). Dalam penelitian ini analisis regresi logistik dilakukan untuk menguji apakah probabilitas kejadian stroke iskemik berulang dapat diprediksi dengan adanya penyakit hipertensi, diabetes melitus tipe II, penyakit jantung, dan kadar HDL. Variabel yang dapat masuk ke dalam pemodelan multivariat adalah variabel yang nilai *p value* <0,25 pada hasil analisis bivariatnya.

3.11 Etika Penelitian

1. Izin Penelitian

Penelitian ini akan melalui tahap kajian etik dan akan dikeluarkan surat persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

2. *Informed Consent*

Penjelasan mengenai penelitian dan lembar persetujuan akan diberikan kepada penanggungjawab Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3. *Anonymity*

Identitas pasien yang menjadi sampel penelitian tidak akan dicantumkan dan dijaga kerahasiaannya didalam penelitian ini.

4. *Confidentially*

Peneliti akan memastikan semua data rekam medis pasien terjaga kerahasiaannya dan hanya bagian yang dibutuhkan dalam penelitian saja yang akan ditampilkan untuk mendukung hasil penelitian.

Pengambilan data dalam penelitian ini diambil dari rekam medis pasien RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Penelitian ini telah menempuh kajian etik dan telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 165/UN26.18/PP.05.02.00/2024

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung dan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dengan kejadian stroke iskemik berulang didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Prevalensi pasien stroke iskemik dengan riwayat hipertensi sebanyak 104 pasien (100%), diabetes melitus tipe 2 sebanyak 21 pasien (20.2%), penyakit jantung sebanyak 27 pasien (26%), dengan hasil pemeriksaan kadar HDL yang rendah sebanyak 17 pasien (16.3%), serta stroke iskemik berulang sebanyak 39 pasien (37.5%).
2. Hipertensi berhubungan ($p = 0,000$) dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
3. Diabetes Melitus Tipe 2 berhubungan ($p = 0,000$) dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung
4. Penyakit jantung berhubungan ($p = 0,000$) dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
5. Kadar HDL rendah tidak berhubungan ($p = 0,073$) dengan kejadian stroke iskemik berulang di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
6. Hipertensi menjadi faktor risiko yang paling berpengaruh dengan kejadian stroke iskemik berulang dengan nilai OR 10.869 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyampaikan saran bagi beberapa pihak yang mungkin berguna lewat penelitian ini. Adapun sarannya sebagai berikut:

a. Bagi tenaga kesehatan

Para dokter spesialis, dokter umum, bidan, dan tenaga kesehatan lainnya kiranya mampu memperhatikan faktor-faktor yang diteliti dalam penelitian ini dalam pelayanan kesehatannya guna mencegah ataupun menurunkan angka kejadian stroke iskemik berulang. Edukasi secara berkala juga penting dilakukan kepada pasien stroke, khususnya yang memiliki komorbid agar rutin meminum obat dan menghindari pola hidup buruk yang dapat menimbulkan komplikasi seperti stroke iskemik berulang.

b. Bagi peneliti lain

Peneliti berikutnya kiranya dapat meneliti dengan jumlah sampel lebih besar serta menilai faktor-faktor lain yang belum diteliti serta penggunaan metode *cohort study* dengan data primer ataupun metode lainnya pada penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Khalaf, S. Y., O'Reilly, É. J., Barrett, P. M., B. Leite, D. F., Pawley, L. C., McCarthy, F. P., *et al.* 2021. Impact of Chronic Hypertension and Antihypertensive Treatment on Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 10(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018494>
- Alshoabi, S., Alnajmani, R., Shamsuddin, M., & Gameraddin, M. 2019. Early signs of middle cerebral artery infarction on multidetector computed tomography: Review of 20 cases. *Brain Circulation*. 5(1): 27. https://doi.org/10.4103/bc.bc_28_18
- Anari, R., Amani, R., Latifi, S. M., Veissi, M., & Shahbazian, H. 2017. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 11(1): 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.07.004>
- Andersen, C. J. 2022. Lipid Metabolism in Inflammation and Immune Function. *Nutrients*. 14(7): 1414. <https://doi.org/10.3390/nu14071414>
- Andrade, J. B. C., de, Mohr, J. P., Timbó, F. B., Nepomuceno, C. R., Moreira, J. V. da S., Timbó, I. da C. G., *et al.* 2021. Oxfordshire Community Stroke Project Classification: A proposed automated algorithm. *European Stroke Journal*. 6(2): 160–167. <https://doi.org/10.1177/23969873211012136>
- Appelros, P. 2021. Recurrent ischemic stroke – Examples from Sweden. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 30(11): 106098. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106098>
- Arvanitis, M., & Lowenstein, C. J. 2023. Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*. 176(6): ITC81–ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC202306200>
- Aziz, S., Sheikh Ghadzi, S. M., Abidin, N. E., Tangiisuran, B., Zainal, H., Looi, I., *et al.* 2019. Gender Differences and Risk Factors of Recurrent Stroke in Type 2 Diabetic Malaysian Population with History of Stroke: The

- Observation from Malaysian National Neurology Registry. *Journal of Diabetes Research*. 2019: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/1794267>
- Baehr, M., & Frostcher, M. 2012. *Duus' Topical Diagnosis in Neurology* (5th ed.). New York: Thieme.
- Balitbangkes. (2014). *Laporan Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Balitbangkes. (2018). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Battaglini, D., Robba, C., Lopes da Silva, A., dos Santos Samary, C., Leme Silva, P., Dal Pizzol, F., *et al.* 2020. Brain–heart interaction after acute ischemic stroke. *Critical Care*. 24(1): 163. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02885-8>
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*. 120(3): 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brandes, R. P. 2014. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*, 64(5): 924–928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575>
- Campbell, B. C. V., De Silva, D. A., Macleod, M. R., Coutts, S. B., Schwamm, L. H., Davis, S. M., *et al.* 2019. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 5(1): 70. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0118-8>
- Carvalho, V., & Cruz, V. T. 2020. Clinical presentation of vertebrobasilar stroke. *Porto Biomedical Journal*. 5(6): e096. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000096>
- Chen, P., Gao, S., Wang, Y., Xu, A., Li, Y., & Wang, D. 2013. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18(6): 452–456. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x>
- Cheng, W., Zhuang, J., & Chen, S. 2022. Dyslipidemia and the Prevalence of Hypertension: A Cross-Sectional Study Based on Chinese Adults Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.938363>

- Chung, J.-W., Kim, B. J., Han, M.-K., Kang, K., Park, J.-M., Park, S.-S., *et al.* 2016. Family History and Risk of Recurrent Stroke. *Stroke*. 47(8): 1990–1996. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013148>
- Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. 2017. The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 110(1): 9–12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>
- DeSai, C., & Shapshak, A. H. (2023). *Cerebral Ischemia*. Statpearls Publishing.
- ElSadek, A., Gaber, A., Afifi, H., Farag, S., & Salaheldien, N. 2019. Microemboli versus hypoperfusion as an etiology of acute ischemic stroke in Egyptian patients with watershed zone infarction. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 55(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0045-8>
- Fang, M. C., Go, A. S., Chang, Y., Borowsky, L. H., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N., *et al.* 2014. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 82(12): 1033–1037. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000248>
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., *et al.* 2022. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 17(1): 18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- FGB, B., JC, N., KJA, L., & N, V. 2017. Recurrence Rate of Ischemic Stroke: A Single Center Experience. *Austin Journal of Cerebrovascular Disease & Stroke*. 4(2): 2–4.
- Flach, C., Muruet, W., Wolfe, C. D. A., Bhalla, A., & Douiri, A. 2020. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence. *Stroke*. 51(8): 2435–2444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>
- Fuchs, F. D., & Whelton, P. K. 2020. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 75(2): 285–292. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., *et al.* 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.

- International Journal of Molecular Sciences*. 21(17): 6275.
<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. 2022. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*. 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
- Gimbrone, M. A., & García-Cardena, G. 2016. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 118(4): 620–636.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
- Gore, M., Bansal, K., Suheb, M. Z. K., & Ascuncion, R. M. D. 2023. *Lacunar Stroke*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Guo, F., Cao, L., & Ren, L. 2021. Clinical characteristics of anterior cerebral artery (ACA) territory infarction caused by congenital absence of bilateral ACA: a case report. *Acta Neurologica Belgica*. 121(3): 785–787.
<https://doi.org/10.1007/s13760-020-01534-9>
- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. 2022. *Ischemic Stroke*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Hurford, R., Sekhar, A., Hughes, T. A. T., & Muir, K. W. 2020. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Practical Neurology*. 20(4): 304–316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557>
- I. S. Sobczak, A., A. Blindauer, C., & J. Stewart, A. 2019. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 11(9): 2022.
<https://doi.org/10.3390/nu11092022>
- Jia, G., Aroor, A. R., Hill, M. A., & Sowers, J. R. 2018. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 72(3): 537–548.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065>
- Kairys, N., M Das, J., & Garg, M. 2023. *Acute Subarachnoid Hemorrhage*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Kamel, H., Okin, P. M., Longstreth, W., Elkind, M. S., & Soliman, E. Z. 2015. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiology*. 11(3): 323–331.
<https://doi.org/10.2217/fca.15.22>

- Kang, K., Park, T. H., Kim, N., Jang, M. U., Park, S.-S., Park, J.-M., *et al.* 2016. Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Major Vascular Events during the First Year after Acute Ischemic Stroke: The Multicenter Prospective Observational Study about Recurrence and Its Determinants after Acute Ischemic Stroke I. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 25(3): 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.036>
- Khanevski, A. N., Bjerkreim, A. T., Novotny, V., Næss, H., Thomassen, L., Logallo, N., *et al.* 2019. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurologica Scandinavica*. 140(1): 3–8. <https://doi.org/10.1111/ane.13093>
- Khoshnam, S. E., Winlow, W., Farzaneh, M., Farbood, Y., & Moghaddam, H. F. 2017. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 38(7): 1167–1186. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2938-1>
- Kolmos, M., Christoffersen, L., & Kruuse, C. 2021. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 30(8): 105935. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935>
- Krishnamurthi, R. V., Ikeda, T., & Feigin, V. L. 2020. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 54(2):171–179. <https://doi.org/10.1159/000506396>
- Kumar A, A., Unnithan, M Das, J., & Mehta, P. 2023. *Hemorrhagic Stroke*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Laily, S. R. 2017. Relationship Between Characteristic and Hypertension With Incidence of Ischemic Stroke. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 5(1): 48. <https://doi.org/10.20473/jbe.V5I12017.48-59>
- Lionakis, N. 2013. Hypertension in the elderly. *World Journal of Cardiology*, 4(5): 135. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i5.135>
- Lopez, E. O., Ballard, B. D., & Jan, A. 2023. *Cardiovascular Disease*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.

- Luo, L., Lin, J., Deng, Y., Li, Z., Yuan, Y., & Zhang, W. 2022. Treatment of progressive ischemic stroke with low-dose eptifibatid: A retrospective case-control study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 25(1): 22. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11721>
- Martyniak, A., & Tomasik, P. J. 2022. A New Perspective on the Renin-Angiotensin System. *Diagnostics*. 13(1): 16. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010016>
- M'barek, L., Sakka, S., Megdiche, F., Farhat, N., Maalla, K., Turki, D., *et al.* 2021. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 19(10): 2596–2604. <https://doi.org/10.1111/jth.15448>
- Mosca, S., Araújo, G., Costa, V., Correia, J., Bandeira, A., Martins, E., Mansilha, H., Tavares, M., & Coelho, M. P. 2022. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2022: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/4782344>
- Mulyatsih, E., & Ahmad, A. 2015. *Petunjuk Perawatan Pasien Pasca Stroke di Rumah*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Murphy, S. JX., & Werring, D. J. 2020. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 48(9): 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002>
- Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M., & Hill, M. D. 2015. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *Canadian Medical Association Journal*. 187(12): 887–893. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140355>
- Nesheiwat, Z., Goyal, A., & Jagtap, M. 2023. *Atrial Fibrillation*. Treasure Island (FL): Statpearls Publisher.
- Nouh, A., Remke, J., & Ruland, S. 2014. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Frontiers in Neurology*. 5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00030>
- O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., *et al.* 2016. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-

- control study. *The Lancet*. 388(10046): 761–775.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
- Oliveros, E., Patel, H., Kyung, S., Fugar, S., Goldberg, A., Madan, N *et al.* 2020. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clinical Cardiology*. 43(2): 99–107. <https://doi.org/10.1002/clc.23303>
- Ouimet, M., Barrett, T. J., & Fisher, E. A. 2019. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circulation Research*. 124(10): 1505–1518.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312617>
- Pahwa, R., & Jialal, I. 2023. *Atherosclerosis*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Panuganti, K. K., Tadi, P., & Lui, F. 2023. *Transient Ischemic Attack*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Pappan, N., & Rehman, A. 2023. *Dyslipidemia*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Patil, S., Rossi, R., Jabrah, D., & Doyle, K. 2022. Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Frontiers in Medical Technology*. 4.
<https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.748949>
- Rafie, S., Kaveyani, H., & Choghakabodi, P. 2019. Risk factors associated with recurrent stroke: A retrospective hospital-based study. *Journal of Acute Disease*. 8(6): 245. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.272856>
- Rajashekar, D., & Liang, J. W. 2023. *Intracerebral Hemorrhage*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Ramachandran, A. 2014. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*. 140(5): 579–581.
- Regenhardt, R. W., Das, A. S., Lo, E. H., & Caplan, L. R. 2018. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke. *JAMA Neurology*, 75(10): 1273. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1073>
- Reina, S. A., Llabre, M. M., Allison, M. A., Wilkins, J. T., Mendez, A. J., Arnan, M. K., *et al.* 2015. HDL cholesterol and stroke risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 243(1): 314–319.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.031>

- Rhee, E.-J., Kim, H. C., Kim, J. H., Lee, E. Y., Kim, B. J., Kim, E. M., *et al.* (2019). 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 34(4): 723–771. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.188>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. (Buddy), Culebras, A., *et al.* 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 44(7): 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Salerno, A., Strambo, D., Nannoni, S., Dunet, V., & Michel, P. 2022. Patterns of ischemic posterior circulation strokes: A clinical, anatomical, and radiological review. *International Journal of Stroke*. 17(7): 714–722. <https://doi.org/10.1177/17474930211046758>
- Sapra, A., & Bhandari, P. 2023. *Diabetes*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Shetty, S., & Kumari, S. 2021. Fatty acids and their role in type-2 diabetes (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 22(1): 706. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10138>
- Sorgun, M. H., Rzaev, S., Yilmaz, V., & Isikay, C. T. 2015. Etiologic Subtypes of Watershed Infarcts. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 24(11): 2478–2483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.002>
- Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. 2017. Atrial Fibrillation. *Circulation Research*. 120(9): 1501–1517. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>
- Stahmeyer, J. T., Stubenrauch, S., Geyer, S., Weissenborn, K., & Eberhard, S. 2019. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0711>
- te Riet, L., van Esch, J. H. M., Roks, A. J. M., van den Meiracker, A. H., & Danser, A. H. J. 2015. Hypertension. *Circulation Research*. 116(6): 960–975. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303587>
- Tim Riskesdas 2018. 2019. *Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Trisetiawati, L., Yuniar, P., & . B. 2018. Recurrent Stroke among Patients at Indonesia's National Brain Center Hospital: Contributing Factors. *KnE Life Sciences*. 4(4): 19. <https://doi.org/10.18502/cls.v4i4.2259>
- Tsivgoulis, G., Safouris, A., Kim, D.-E., & Alexandrov, A. V. 2018. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *Journal of Stroke*. 20(2): 145–166. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.00773>
- Uzuner, N., & Uzuner, G. 2023. Risk factors for multiple recurrent ischemic strokes. *Brain Circulation*. 9(1): 21. https://doi.org/10.4103/bc.bc_73_22
- Weijers, R. N. (2022). Free fatty acids, glucose, and insulin in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 13(3): 275–277. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.275>
- Xu, J., Zhang, X., Jin, A., Pan, Y., Li, Z., Meng, X., et al. 2022. Trends and Risk Factors Associated With Stroke Recurrence in China, 2007-2018. *JAMA Network Open*. 5(6): e2216341. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16341>
- Yu, R., & Lui, F. 2022. *Neuroanatomy, Brain Arteries*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Zhang, X.-X., Wei, M., Shang, L.-X., Lu, Y.-M., Zhang, L., Li, Y.-D., et al. 2020. LDL-C/HDL-C is associated with ischaemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a case-control study. *Lipids in Health and Disease*. 19(1): 217. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01392-7>
- Zheng, S., & Yao, B. 2019. Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 60: 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.026>
- Ziu, S., Suheb, M. Z. K., & Mesfin, F. B. 2023. *Subarachnoid Hemorrhage*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.