

Determinan Aterosklerosis Pembuluh Darah Intrakranial Dan Ekstrakranial Pada Stroke Iskemik

Hedy Angeline, Junita Maja Pertiwi, Gilbert Tangkudung

*Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/
Rumah Sakit Umum Pemerintah Prof. Dr. R. D. Kandou Manado*

Abstrak

Pendahuluan: Aterosklerosis arteri besar adalah penyebab pada stroke iskemik. Intracranial atherosclerosis (ICAS) adalah lesi vaskular utama pada pasien dengan stroke iskemik di Asia, namun extracranial atherosclerosis (ECAS) juga berkontribusi pada 20% hingga 30% kasus. Sampai saat ini terdapat perbedaan determinan aterosklerosis di tiap negara.

Metode: Studi cross sectional retrospektif, sampel pasien stroke iskemik dari tahun 2017-2020, onset akut maupun lewat masa akut dan sudah menjalani pemeriksaan digital subtraction angiography, ditemukan adanya aterosklerosis serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil : Sampel penelitian 98 pasien, terdiri dari 54 laki-laki dan 44 perempuan. Secara keseluruhan, ICAS terdeteksi sebagai mayoritas pada pasien stroke iskemik ini 41%, kombinasi (EICAS) 34%, dan ECAS 26% ($p=0,633$). Sirkulasi yang mengalami aterosklerosis, mayoritas merupakan sirkulasi anterior 62%, anterior-posterior 29%, dan sirkulasi posterior 9%, ($p<0,001$). Perbedaan usia terlihat lebih nyata untuk sirkulasi arteri serebri dengan stenosis ($p=0,047$). Berdasarkan hasil analisis regresi ditemukan determinan usia berpengaruh terjadinya aterosklerosis ekstrakranial di sirkulasi posterior sebesar 1,68 kali lipat ($p=0,030$).

Kesimpulan: Usia merupakan determinan terjadinya aterosklerosis pembuluh darah ekstrakranial di sirkulasi posterior pada pasien stroke iskemik di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado, sementara aterosklerosis intrakranial determinan tidak konsisten.

Kata kunci: Determinan, aterosklerosis, intrakranial-ekstrakranial, sirkulasi anterior-posterior, stroke iskemik

Atherosclerosis Determinants of Intracranial and Extracranial Blood Vessels in Ischemic Stroke

Hedy Angeline, Junita Maja Pertiwi, Gilbert Tangkudung

*Neurology Departement, Faculty of medicine Universitas Sam Ratulangi/
Prof.Dr.R.D.Kandou Hospital, Manado, Indonesia*

Abstract

Introduction: Large artery atherosclerosis is the cause of ischemic stroke. Intracranial atherosclerosis (ICAS) is the main vascular lesion in patients with ischemic stroke in Asia, extracranial atherosclerosis (ECAS) also contributes to mortality or morbidity in 20% to 30% of the cases. Until now there are differences in the determinants of atherosclerosis in each country.

Method: A retrospective cross-sectional study, the sample of ischemic stroke patients from 2017-2020, acute onset and post-acute period and had undergone digital subtraction angiography examination, found atherosclerosis and met the inclusion and exclusion criteria.

Result: This study sample was 98 patients, consisting of 54 men and 44 women. The majority of ICAD was found in ischemic stroke patients 41%, combination (EICAS) 34%, and ECAS 26%, ($p=0.633$). In the circulation that had atherosclerosis, the majority was anterior circulation 62%, anterior-posterior 29%, and posterior circulation 9%, ($p<0.001$). The age difference was more significant for cerebral artery circulation with stenosis ($p=0.047$). Based on the results of regression analysis, it was found that the age determination affected extracranial atherosclerosis in the posterior circulation by 1.68 times ($p=0.030$).

Conclusion: Age is the determinant of extracranial blood vessel atherosclerosis in the posterior circulation in ischemic stroke patients at Prof. Dr. R.D Kandou Manado; meanwhile, the determinants of atherosclerosis of intracranial was inconsistent.

Keywords: Determinants, atherosclerosis, intracranial- extracranial, anterior posterior circulation, ischemic

Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi, jumlah kasus yang semakin meningkat yang menyebabkan penurunan kualitas hidup dari penderita. Stroke telah menjadi penyebab kematian tertinggi pada tahun 2012, yang jumlah kasusnya semakin meningkat menurut *World Health Country (WHO) country risk profile* yaitu sebanyak 21%.^{1,2} Stroke di Indonesia merupakan penyebab utama kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker. Berdasarkan data stroke registri tahun 2012-2014, sebanyak 67% dari total stroke adalah iskemik, dan 33% lainnya adalah stroke hemoragik.³ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, kecenderungan prevalensi stroke di provinsi Sulawesi Utara 14,0 per 1000 penduduk, yang mengalami kenaikan prevalensi berdasarkan diagnosis pada tahun 2018, sebesar 14,2 per 1.000 penduduk.^{3,4} Stroke iske-

mik dipengaruhi oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dimodifikasi yang mengakibatkan terjadinya aterosklerosis.⁵

Aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit pembuluh darah di seluruh dunia. Negara-negara yang sedang berkembang melaporkan peningkatan terutama di Eropa Timur dan Asia.⁵ Aterosklerosis merupakan penyakit yang menyebabkan stroke yang sering berulang dari semua subtype stroke. Aterosklerosis merupakan awal dari terbentuknya stenosis pembuluh darah. Stenosis aterosklerosis memberikan gambaran khas patologi pada dewasa seiring bertambahnya usia dan didominasi laki-laki. Secara patologi terjadi perubahan disfungsi dari sel endotelial, yang disebabkan oleh faktor risiko yang bervariasi, seperti hipertensi, diabetes, peningkatan kolesterol terutama *low density lipoprotein (LDL)*, merokok dan penimbunan kolesterol pada lapisan endotelial.⁶⁻⁸

Aterosklerosis arteri besar adalah penyebab umum stroke iskemik, meskipun

intracranial atherosclerosis (ICAS) adalah lesi vaskular utama pada pasien dengan stroke iskemik di Asia, *extracranial atherosclerosis* (ECAS) juga berkontribusi terhadap mortalitas atau morbiditas pada 20% hingga 30% pasien stroke iskemik di Asia. Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi beberapa faktor risiko, tetapi hasilnya kontroversial.⁹ Sampai saat ini pemeriksaan menggunakan *digital subtraction angiography* (DSA) merupakan pemeriksaan paling baik dalam menilai aterosklerosis. Bagaimana determinan terjadinya ICAS, ECAS maupun kombinasi (EICAS) serta daerah sirkulasi *anterior-posterior* pembuluh darah yang paling sering terkena pada stroke iskemik khususnya di kota Manado belum diketahui. Ini menjadi pertimbangan kami melakukan penelitian ini dengan menggunakan modalitas DSA.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain *retrospective cross sectional*, setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, No.037/EC/KEPK-KAN-DOU/IV/2020. Peneliti mengumpulkan data pasien stroke iskemik yang menjadi subjek penelitian melalui rekam medis dan registri neurointervensi dari tahun 2017-2020. Sampel pada penelitian ini berjumlah 98 pasien dan sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah subjek yang mengalami stroke iskemik onset akut maupun lewat masa akut, dibuktikan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang berupa imaging kepala, adanya salah satu atau lebih faktor risiko aterosklerosis yaitu hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus dan merokok, dan subjek sudah menjalani pemeriksaan DSA untuk mengkonfirmasi ukuran dan lokasi aterosklerosis. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah stroke iskemik dengan penyebab kardioemboli, pasien dengan riwayat penyakit jantung atau gangguan irama jantung, mengalami kondisi gangguan hiperkoagulasi ataupun gangguan hematologi lainnya, riwayat cedera kepala, infeksi otak, penyakit autoimun, keganasan, dan hasil DSA dengan aterosklerosis disertai adanya malformasi pembuluh darah atau aneurisma.

Pengelolaan dan analisis data menggunakan tabulasi deskriptif karakteristik pasien dilakukan menurut jenisnya, yakni mean dan standar deviasi (atau bila tidak terdistribusi normal, median dan *interquartile range* [IQR]) pada variabel numerik; dan proporsi untuk variabel kategori. Deskripsi pasien

menurut jenis kelamin menyertakan pula hasil uji t (ataupun uji Mann-Whitney U) dan uji χ^2 (atau Fisher's Exact). Sebelumnya dalam analisis pendahuluan, distribusi univariat setiap variabel dievaluasi menggunakan grafik seperti histogram, boxplot, dan Q-Q plot pada yang numerik, ataupun diagram batang pada yang kategori. Penentuan normalitas distribusi variabel numerik menggunakan uji Shapiro-Wilk. Perbedaan karakteristik pasien menurut lokasi aterosklerosis dan sirkulasi yang terlibat dalam stenosis arteri selanjutnya diberikan dan diuji menggunakan ANOVA ataupun uji Kruskal Wallis untuk variabel numerik, dan uji chi-square atau Fisher's Exact untuk variabel kategori. Penilaian determinan lokasi aterosklerosis dan sirkulasi yang terlibat dalam stenosis arteri dilakukan menggunakan analisis regresi logistik. Untuk kebutuhan tersebut, setiap *outcome* dibuat menjadi variabel kategori dengan dua kemungkinan: ada vs tidak ada. Dalam hal ini, terdapat enam *outcome* untuk pemodelan regresi logistik, yaitu aterosklerosis ekstrakranial, intrakranial, *anterior* ekstrakranial, *anterior* intrakranial, *posterior* ekstrakranial, dan *posterior* intrakranial. Hasil analisis regresi disajikan sebagai nilai estimasi parameter regresi dan interval kepercayaan 95 persen, serta nilai *p*-nya. Determinan derajat stenosis dievaluasi secara visual menggunakan grafik boxplot. Pengolahan data dan analisis statistik dilakukan melalui aplikasi R versi 4.0.1.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 98 pasien stroke iskemik (tabel 1), aterosklerosis intrakranial terdeteksi dalam jumlah paling besar di antara para pasien stroke iskemik ini (41%), diikuti oleh kombinasi intrakranial dan ekstrakranial (34%), kemudian aterosklerosis yang hanya melibatkan pembuluh darah ekstrakranial (26%). Proporsi ini tidak jauh berbeda pada laki-laki dan perempuan ($p=0,633$). Lebih lanjut tabel 1 menyajikan distribusi arteri intrakranial dan ekstrakranial yang mengalami stenosis. Tabel 2 meringkas karakteristik para pasien tersebut, dengan perimbangan laki-laki dan perempuan sekitar 55% banding 45%. Median usia mereka sekitar 53 tahun dengan pembatas IQR 40 dan 59 tahun. Hampir seluruh pasien memiliki riwayat ataupun sedang mengalami hipertensi. Mayoritas dari mereka juga menderita dislipidemia, dan hampir sepertiga kasus terdeteksi dengan gangguan diabetes. Terdapat sekitar 29% individu yang memiliki kebiasaan ataupun pernah merokok. Tabel 2 dan tabel 3

Tabel 1. Distribusi Aterosklerosis Arteri yang Mengalami Stenosis pada Penderita Stroke Iskemik

Karateristik	Total (n = 98)		Laki-laki (n = 54)		Perempuan (n = 44)		p ^a
	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	
Aterosklerosis Arteri Intrakranial dan Ekstrakranial							
Lokasi Aterosklerosis Arteri							
Ekstrakranial	25 (26)	*	12 (22)	*	13 (30)	*	0,633
Intrakranial	40 (41)	*	22 (41)	*	18 (41)	*	
Kombinasi	33 (34)	*	20 (37)	*	13 (30)	*	
Derajat stenosis (%)	*	50,0 (30,0 ; 59,5)	*	50,0 (30,0 ; 56,5)	*	50,0 (30,0 ; 60,0)	0,452
Arteri dengan Stenosis							
Intrakranial							
IICA	11 (11)	*	6 (11)	*	5 (11)	*	1,000
ACA	19 (19)	*	11 (20)	*	8 (18)	*	0,987
MCA	32 (33)	*	19 (35)	*	13 (30)	*	0,707
PCA	9 (9)	*	7 (13)	*	2 (5)	*	0,180
BA	7 (7)	*	2 (4)	*	5 (11)	*	0,238
IVA	15 (15)	*	8 (15)	*	7 (16)	*	1,000
Ekstrakranial							
CCA	39 (40)	*	17 (31)	*	22 (50)	*	0,098
EICA	26 (27)	*	17 (31)	*	9 (20)	*	0,317
EVA	10 (10)	*	5 (9)	*	5 (11)	*	0,750

Catatan: SD standar deviasi, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III, GDS gula darah sesaat, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, CCA common carotid arteries, ACA anterior cerebral arteries, IICA intracranial internal carotid arteries, EICA extracranial internal carotid arteries, IVA intracranial vertebral arteries, EVA extracranial vertebral arteries, PCA posterior cerebral arteries, BA basilar artery. a Hasil ANOVA atau uji Kruskal Wallis pada variabel numerik, uji χ^2 atau Fisher's Exact pada variabel kategori.

menampilkan deskripsi pasien menurut lokasi arteri yang mengalami stenosis (ekstrakranial, intrakranial, kombinasi) dan sirkulasi yang terlibat dalam stroke iskemik (*anterior, posterior, anterior - posterior*). Perbedaan usia terlihat lebih nyata untuk sirkulasi arteri serebri dengan stenosis ($p=0,047$; tabel 3); Median usia pasien dengan stroke iskemik yang melibatkan sirkulasi anterior (51 tahun) cenderung lebih rendah daripada median usia mereka dengan stenosis pada sirkulasi *posterior* (57 tahun) ataupun *anterior-posterior* (56 tahun). Dilihat dari sirkulasi dengan stenosis arteri, maka mayoritas kasus hanya melibatkan bagian anterior pembuluh darah serebral. Sementara itu, pasien yang strokenya murni sirkulasi *posterior* hanya ditemui pada kurang dari 10% kasus.

Hubungan alamiah antara lokasi aterosklerosis dan sirkulasi arteri yang mengalami stenosis diperlihatkan tabel 2 ($p<0,001$). Hal ini menjadi pertimbangan dalam analisis selanjutnya, khususnya pada pemodelan regresi. Beberapa model menggunakan interaksi antara lokasi dan sirkulasi yang terlibat aterosklerosis sebagai variabel terikat (tabel 4). Penentuan determinan aterosklerosis pembuluh darah intrakranial

dan ekstrakranial melalui model-model regresi dilakukan dalam dua tahap utama. Tahap pertama hanya melibatkan lokasi aterosklerosis tanpa mempertimbangkan interaksinya dengan sirkulasi yang terlibat. Tahap kedua mengakomodasi interaksi tersebut ke dalam kategori; jadi misalnya, regresi logistik mengevaluasi apakah variabel bebas yang ada berhubungan dengan ada tidaknya stenosis arteri ekstrakranial anterior, ekstrakranial *posterior*, intrakranial anterior, ataupun intrakranial *posterior*.

Tabel 4 mengindikasikan bahwa odds ataupun peluang pasien stroke iskemik mengalami stenosis pada sirkulasi anterior ekstrakranial dapat mencapai tiga sampai empat kali lipat sesuai batas atas interval kepercayaan 95% apabila pasien tersebut memiliki riwayat hipertensi, dislipidemia, diabetes, ataupun merokok. Pada model dengan stenosis arteri anterior intrakranial sebagai *outcome*, batas atas interval kepercayaan 95% OR sebesar hampir empat kali lipat bila penderita memiliki riwayat hipertensi, dan lebih dari dua kali lipat pada pasien dengan diabetes atau mereka yang merokok. Interval kepercayaan 95% OR dari faktor-faktor ini masih mencakup angka satu sehingga terdapat kemungkinan hubun-

Tabel 2. Distribusi Karakteristik Pasien menurut Lokasi Aterosklerosis Arteri

Karakteristik	Total (n=98)		Ekstrakranial (n = 25)		Intrakranial (n = 40)		Kombinasi (n = 33)		P ^a
	n(%) atau Mean(SD)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)		
Jenis kelamin									0,633
Laki-laki	54 (55)	12 (22)	*	22 (41)	*	20 (37)	*		
Perempuan	44 (45)	13 (30)	*	18 (41)	*	13 (30)	*		
Usia	*	*	55,0 (42,0 ; 59,0)	*	49,5 (37,8 ; 56,0)	*	53,0 (44,0 ; 61,0)		0,179
Hipertensi	86 (88)	21 (84)	*	35 (88)	*	30 (91)	*		0,629
Dislipidemia	63 (64)	16 (64)	*	24 (60)	*	23 (70)	*		0,690
Diabetes	31 (32)	8 (32)	*	10 (25)	*	13 (39)	*		0,420
Merokok	28 (29)	7 (28)	*	11 (28)	*	10 (30)	*		0,963
Sirkulasi dengan stenosis arteri									
Anterior	61 (62)	20 (80)	*	29 (72)	*	30 (91)	*		<0.001
Posterior	9 (9)	2 (8)	*	5 (12)	*	23 (70)	*		
Anterior-posterior	28 (29)	3 (12)	*	6 (15)	*	13 (39)	*		
Derajat stenosis (%)	*	*	40,0 (30,0 ; 50,0)	*	50,0 (30,0 ; 58,5)	*	50,0 (45,0 ; 60,0)		0,030

Catatan: SD standar deviasi, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III. a Hasil ANOVA atau uji Kruskal Wallis pada variabel numerik, uji χ^2 atau Fisher's Exact pada variabel kategori.

gan yang dikemukakan di atas merupakan kejadian random. Hasil analisis regresi menggunakan stenosis arteri pada sirkulasi *posterior* memiliki keadaan yang sedikit berbeda, khususnya yang berlokasi ekstrakranial, sebagai *outcome*. Setiap peningkatan usia 10 tahun ternyata dapat meningkatkan *odds* stenosis arteri pada sirkulasi *posterior* ekstrakranial sebesar $\exp(10 \times 0,05177) = 1,68$ kali lipat ($p=0,030$). Perhatikan bahwa nilai OR yang dicantumkan dalam tabel 4 adalah untuk setiap peningkatan 1 tahun, yakni $\exp(0,05177)$ atau sekitar 1,05. Hubungan hipertensi, dislipidemia, dan diabetes dengan stenosis arteri pada sirkulasi *posterior* ekstrakranial memiliki batas atas interval kepercayaan 95% OR antara tiga dan empat kali lipat. Tetapi seperti yang terlihat sebelumnya pada model dengan stenosis arteri pada sirkulasi anterior, baik yang berlokasi ekstrakranial maupun intrakranial, interval kepercayaan 95% masih mencakup angka OR sama dengan satu. Tidak ditemukan satupun faktor yang berhubungan dengan terjadinya stenosis arteri pada sirkulasi *posterior* intrakranial.

Diskusi

Usia dan Jenis Kelamin

Aterosklerosis adalah penyakit progresif dengan bertambahnya usia. Moossy menyelidiki perkembangan aterosklerosis serebral di berbagai kelompok usia dan me-

nenemukan bahwa tempat deposisi paling awal adalah arteri karotis interna dan vertebralis, diikuti oleh arteri basilar dan arteri serebri media. Garis lemak muncul di aorta pada dekade pertama kehidupan dan di arteri koroner dan arteri karotis ekstrakranial pada dekade kedua. Arteri vertebralis intrakranial dan ekstrakranial terutama memiliki plak fibrosa pada dekade ketiga.^{10,11} Sebuah studi nasional tentang aterosklerosis pada bayi, anak-anak dan dewasa muda (dari usia 1 bulan hingga 39 tahun) di Jepang menemukan bahwa aterosklerosis aorta, arteri koroner, dan arteri serebral meningkat seiring bertambahnya usia. Aterosklerosis terjadi kemudian dan kurang luas di arteri intrakranial dibandingkan di arteri ekstrakranial.^{11,12} Penelitian yang dilakukan Armiento *et al* tahun 2001 menunjukkan bahwa aktivitas enzim antioksidan yang lebih besar di arteri intrakranial dapat berkontribusi terhadap resistensi yang lebih besar terhadap aterosklerosis dan seiring bertambahnya usia, aterosklerosis yang dipercepat terjadi di arteri intrakranial akibat penurunan perlindungan antioksidan.^{11,13}

Penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna melalui analisis regresi menggunakan stenosis arteri pada sirkulasi *posterior*, khususnya yang berlokasi ekstrakranial, sebagai *outcome*. Setiap peningkatan usia 10 tahun ternyata dapat meningkatkan *odds* stenosis arteri pada sirkulasi *posterior* ekstrakranial sebesar $\exp(10 \times 0,05177) = 1,68$ kali lipat ($p=0,030$). Hasil ini sesuai dengan teori

Tabel 3. Distribusi Karakteristik Pasien menurut Sirkulasi dengan Stenosis Arteri

Karakteristik	Anterior (n = 61)		Anterior-Posterior (n = 28)		Posterior (n = 9)		P ^a
	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	n(%) atau Mean(SD)	Median (Q1; Q3)	
Jenis kelamin							0,638
Laki-laki	33 (61)	*	17 (31)	*	4(7)	*	
Perempuan	28 (64)	*	11 (25)	*	5(11)	*	
Usia	*	51,0 (39,0 ; 56,0)	*	57,0 (47,8 ; 61,2)	*	56,0 (53,0 ; 61,0)	0,047
Hipertensi	25 (89)	*	52 (85)	*	9 (100)	*	0,647
Dislipidemia	20 (71)	*	37 (61)	*	6 (67)	*	0,608
Diabetes	11 (39)	*	17 (28)	*	3 (33)	*	0,557
Merokok	6 (21)	*	20 (33)	*	2 (22)	*	0,494
Derajat stenosis (%)	*	49,0 (30,0 ; 52,0)	*	50,0 (43,8 ; 66,2)	*	55,0 (30,0 ; 62,0)	0,060

Catatan: SD standar deviasi, Q1 kuartil I, Q3 kuartil III. a Hasil ANOVA atau uji Kruskal Wallis pada variabel numerik, uji χ^2 atau Fisher's Exact pada variabel kategori.

dimana tahap awal kehidupan aterosklerosis garis lemak terjadi terlebih dahulu pada arteri karotis ekstrakranial pada dekade kedua, arteri vertebralis intrakranial dan ekstrakranial terutama memiliki plak fibrosa pada dekade ketiga. Pada penelitian ini tidak menunjukkan hubungan bermakna pada jenis kelamin, hal ini mungkin diakibatkan proporsi jumlah laki-laki dan perempuan tidak berbeda bermakna dan memiliki usia yang tidak berbeda bermakna.

Hipertensi

Hubungan terjadinya stroke iskemik dan TIA akibat hipertensi dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme antara lain aterosklerosis pembuluh darah besar, *small vessel occlusion*, arteri to arteri emboli, *branch Atheromatous Disease*, kardioemboli.¹⁴ Peran hipertensi dalam patogenesis stroke sangat kompleks, hipertensi juga memfasilitasi perkembangan stroke yang parah melalui promosi mikroatheroma atau lipohyalinosis di arteri kecil dan penyakit aterosklerotik di arteri besar. Plak aterosklerotik terbentuk di daerah sistem vaskular dengan aliran yang terganggu dan ditandai dengan deposit lipid subendotel, lapisan otot polos penebalan, infiltrasi leukosit, dan penumpukan kolagen di dinding pembuluh darah. Stenosis arteri derajat tinggi yang disebabkan oleh aterosklerosis yang diperburuk oleh obstruksi trombotik atau kardioemboli dapat dengan mudah menyebabkan atau memulai gejala iskemik.¹⁵

Penelitian ini tidak menemukan hubungan bermakna hipertensi sebagai de-

terminan aterosklerosis karena hipertensi tidak secara signifikan hanya mempengaruhi aterosklerosis pembuluh darah besar saja. Hal ini sesuai dengan teori yaitu hipertensi dapat menyebabkan stroke iskemik melalui beberapa mekanisme misalnya pada pembuluh darah kecil, *branch Atheromatous Disease* dan kardioemboli.¹⁴ Hipertensi kronis lebih cenderung menyebabkan gangguan pada arteri kecil yang menyebabkan lakunar infark.¹⁶ Berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2018, prevalensi hipertensi berdasarkan diagnosis dokter atau minum obat pada penduduk umur ≥ 18 tahun menurut provinsi, dimana Sulawesi Utara mendudukkan urutan pertama dalam mendiagnosis atau minum obat anti hipertensi dengan persentase 13,5% diatas rerata standar provinsi di Indonesia 8,8%. Prevalensi diagnosis atau minum obat dan hasil pengukuran hipertensi secara nasional terjadi peningkatan dari tahun 2013-2018, dimana pada tahun 2013 dengan persentasi 25,8 % dan tahun 2018 34,1%,⁴ hal ini mungkin menjadi alasan sehingga hipertensi bukan merupakan determinan aterosklerosis pada penelitian ini. Pada penelitian yang dilakukan di Cina oleh Liu *et al* tahun 1996 menunjukkan tidak ada perbedaan dalam faktor risiko vaskular antara pasien dengan lesi intrakranial dan ekstrakranial.¹⁷

Diabetes Melitus

Diabetes menyebabkan perubahan mikrovaskuler dan makrovaskuler yang seringkali mengakibatkan komplikasi salah satunya adalah stroke. Dari beberapa sub tipe

Tabel 4. Model Regresi Logistik Univariat dan Multivariat untuk Aterosklerosis Ekstrakranial, Intrakranial, Ekstrakranial Anterior, Intrakranial Anterior, Ekstrakranial Posterior dan Intrakranial Posterior

Variabel	Lokasi Aterosklerosis ^a			
	Ekstrakranial		Intrakranial	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Analisis Univariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,99 (0,44 ; 2,23)	0,987	0,68 (0,27 ; 1,70)	0,409
Usia	1,03 (1,00 ; 1,07)	0,067	0,97 (0,93 ; 1,02)	0,238
Hipertensi	1,04 (0,31 ; 3,54)	0,949	1,55 (0,42 ; 5,66)	0,509
Dislipidemia	1,37 (0,59 ; 3,16)	0,463	1,02 (0,40 ; 2,62)	0,972
Diabetes	1,70 (0,70 ; 4,16)	0,243	0,98 (0,37 ; 2,59)	0,964
Merokok	1,09 (0,45 ; 2,68)	0,845	1,04 (0,38 ; 2,85)	0,942
Analisis Multivariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,50 (0,10 ; 2,62)	0,412	0,49 (0,07 ; 3,28)	0,461
Usia	1,06 (0,97 ; 1,15)	0,204	0,92 (0,82 ; 1,02)	0,105
Hipertensi	0,68 (0,07 ; 6,71)	0,743	1,13 (0,06 ; 23,18)	0,937
Dislipidemia	0,64 (0,14 ; 3,03)	0,577	1,60 (0,30 ; 8,50)	0,584
Diabetes	5,03 (0,67 ; 37,62)	0,116	0,74 (0,10 ; 5,47)	0,767
Merokok	0,68 (0,10 ; 4,45)	0,689	0,24 (0,03 ; 2,36)	0,224
Sirkulasi Anterior				
Analisis Univariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,89 (0,40 ; 1,99)	0,776	0,67 (0,29 ; 1,58)	0,364
Usia	1,03 (0,99 ; 1,06)	0,148	0,97 (0,93 ; 1,01)	0,153
Hipertensi	0,90 (0,26 ; 3,07)	0,869	1,09 (0,30 ; 3,94)	0,892
Dislipidemia	1,61 (0,70 ; 3,70)	0,263	0,80 (0,32 ; 1,97)	0,627
Diabetes	1,66 (0,69 ; 4,00)	0,257	0,96 (0,38 ; 2,39)	0,928
Merokok	1,30 (0,53 ; 3,18)	0,563	0,97 (0,38 ; 2,48)	0,945
Analisis Multivariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,58 (0,12 ; 2,88)	0,508	0,37 (0,06 ; 2,35)	0,290
Usia	1,05 (0,97 ; 1,13)	0,271	0,93 (0,85 ; 1,02)	0,128
Hipertensi	0,85 (0,09 ; 8,00)	0,886	0,41 (0,02 ; 7,29)	0,544
Dislipidemia	1,39 (0,32 ; 6,13)	0,662	0,93 (0,19 ; 4,49)	0,926
Diabetes	2,67 (0,44 ; 16,00)	0,283	1,22 (0,18 ; 8,90)	0,839
Merokok	0,73 (0,11 ; 4,66)	0,737	0,18 (0,02 ; 1,60)	0,123
Sirkulasi Posterior				
Analisis Univariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,70 (0,28 ; 1,75)	0,442	0,77 (0,33 ; 1,82)	0,554
Usia	1,05 (1,00 ; 1,10)	0,030	1,04 (1,00 ; 1,09)	0,050
Hipertensi	1,09 (0,27 ; 4,40)	0,898	1,53 (0,38 ; 6,07)	0,548
Dislipidemia	1,07 (0,42 ; 2,73)	0,891	1,66 (0,66 ; 4,15)	0,277
Diabetes	1,20 (0,46 ; 3,11)	0,703	1,82 (0,75 ; 4,44)	0,185
Merokok	0,68 (0,24 ; 1,93)	0,471	0,60 (0,22 ; 1,61)	0,310
Analisis Multivariat				
Perempuan vs Laki-laki	0,15 (0,02 ; 1,00)	0,050	0,38 (0,07 ; 2,03)	0,260
Usia	1,00 (0,90 ; 1,12)	0,928	1,00 (0,92 ; 1,09)	0,987
Hipertensi	0,14 (0,00 ; 6,03)	0,313	1,15 (0,07 ; 18,90)	0,921
Dislipidemia	0,17 (0,02 ; 1,27)	0,084	1,40 (0,28 ; 7,04)	0,682
Diabetes	4,07 (0,48 ; 34,83)	0,201	2,12 (0,36 ; 12,33)	0,404
Merokok	0,00 (0,00 ; ∞)	0,995	0,14 (0,01 ; 1,68)	0,121

stroke, individu dengan diabetes sangat rentan terhadap konsekuensi penyakit pembuluh darah kecil otak.¹⁷ Mekanisme diabetes menyebabkan stroke antara lain disfungsi endotel vaskular, peningkatan kekakuan arteri pada usia dini, peradangan sistemik dan penebalan membran basal kapiler. Individu dengan diabetes tipe II memiliki arteri yang kaku dan penurunan elastisitas dibandingkan dengan subjek yang memiliki kadar glukosa normal.¹⁸

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes melitus meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis, seperti pada penelitian di Norwegia oleh Logalo *et al* tahun 2011.¹⁹ Penelitian di Iran oleh Haghigni tahun 2013 menunjukkan diabetes, lokasi ekstrakranial dan sirkulasi *anterior* terutama carotid bulb yang lebih rentan terkena, hal ini disebabkan karena kerentanan etnis yang menentukan keterlibatan aterosklerosis.²⁰

Penelitian ini tidak ditemukan adanya faktor risiko diabetes yang menyebabkan peningkatan aterosklerosis intrakranial dan ekstrakranial, hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah pasien diabetes yang mengalami stroke iskemik akibat aterosklerosis pembuluh darah besar tidak banyak dalam penelitian ini, dimana menurut data riset kesehatan dasar 2018 di provinsi Sulawesi Utara pasien diabetes yang menggunakan obat diabetes sebesar 92,7% lebih tinggi dibandingkan dengan standar provinsi Indonesia 90,5%, dan yang rutin memeriksa gula darah di Manado 5,2% dibandingkan standar provinsi di Indonesia 1,7%.⁴ Pada penelitian yang dilakukan di Cina oleh Liu *et al* tahun 1996 menunjukkan tidak ada perbedaan dalam faktor risiko vaskular antara pasien dengan lesi intrakranial dan ekstrakranial.¹⁷ Faktor risiko diabetes sangat rentan terhadap konsekuensi penyakit pembuluh darah kecil otak. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wei *et al* tahun 2018 bahwa pasien diabetes secara signifikan lebih mungkin mengalami infark lakunar dibandingkan pasien non diabetes ($p=0,002$) dan secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami infark arteri besar ($p=0,042$).²¹

Dislipidemia

Penelitian Jong S Kim *et al* tahun 2016 mengemukakan bahwa orang Asia Timur memiliki kadar kolesterol serum yang lebih rendah daripada orang Kaukasia. Dislipidemia mungkin menjadi faktor penting dalam menjelaskan perbedaan ras di lokasi aterosklerosis serebral. Pada percobaan yang dilaku-

kan pada monyet dan kelinci, dimana perkembangan aterosklerosis setelah diet atherogenik terjadi lebih lambat di arteri intrakranial daripada di arteri ekstrakranial, mengakibatkan penurunan deposisi apolipoprotein di intima pembuluh darah intrakranial.²²

Penelitian ini tidak menunjukkan hasil yang bermakna faktor risiko dislipidemia pada arteri intrakranial maupun ekstrakranial. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya ketahanan terhadap efek toksik dislipidemia dan bukan merupakan faktor risiko yang dapat berdiri sendiri dan memerlukan faktor risiko lain dalam menyebabkan aterosklerosis. Pada penelitian Kim *et al* tahun 2007 pada 1331 pasien yang mengalami stroke iskemik dan ditemukan adanya aterosklerosis, usia, jenis kelamin dan faktor signifikan dalam analisis univariat, usia yang lebih tua dan kadar LDL-C merupakan prediktor signifikan dari ECAS.²³

Merokok

Penelitian Ji Ruijun *et al*²⁴ tahun 2017 dimana kebiasaan merokok kemungkinan besar berkontribusi meningkatkan risiko stroke melalui efek paparan jangka pendek pada kejadian terbentuknya trombus aterosklerosis dan efek jangka panjang terkait perkembangan stenosis aterosklerosis. Dibandingkan dengan pasien yang tidak pernah merokok, mereka yang merokok saat ini secara signifikan dikaitkan dengan terjadinya ECAS (OR disesuaikan = 1,47, CI 95% = 1,09 - 1,99, $p<0,01$). Hubungan antara durasi waktu merokok dan terjadinya ECAS dan ICAS pada kelompok yang tidak pernah merokok dan merokok sampai sekarang pada 2617, dimana risiko ECAS terus meningkat dengan durasi waktu merokok yang lebih lama, dimana terdapat hubungan yang signifikan yaitu kenaikan 1 tahun merokok dengan risiko peningkatan kejadian ECAS sebesar 1,1% (OR disesuaikan = 1,011; CI 95% = 1,003-1,019; $p=0,005$).

Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara merokok dengan aterosklerosis di Manado, hal ini mungkin diakibatkan faktor risiko merokok paling sering terkena pada ECAS menurut penelitian Ji Ruijun *et al* tahun 2017,²⁴ sedangkan pada penelitian ini menemukan ICAS lebih rentan di Manado dan jumlah dan durasi waktu merokok pada penelitian ini tidak dinilai. Menurut Dr. Baldassarre dan rekannya menemukan bahwa ketebalan media intima karotis secara signifikan terkait dengan perokok.²⁴

Determinan Lokasi dan Sirkulasi Aterosklerosis

Prevalensi aterosklerosis ekstrakranial dan intrakranial bervariasi antar ras. Meskipun beberapa penelitian telah berusaha untuk mengidentifikasi faktor-faktor risiko vaskular spesifik yang terkait dengan ECAS atau ICAS, hubungan pastinya masih belum pasti. Penelitian Kim *et al* tahun 2007 juga memberikan bukti bahwa faktor risiko tertentu untuk aterosklerosis tidak berkontribusi pada lokasi aterosklerosis di arteri serebral ECAS atau ICAS pada pasien stroke.²³

Penelitian ini secara keseluruhan, ICAS terdeteksi dalam jumlah paling besar di antara para pasien stroke iskemik ini (41%) dibandingkan ECAS dan EICAS, proporsi ini tidak jauh berbeda pada laki-laki dan perempuan ($p=0,633$). Penelitian ini menunjukkan hubungan alamiah antara lokasi aterosklerosis dan sirkulasi arteri yang mengalami stenosis diperlihatkan tabel 2 ($p<0,001$), dimana sirkulasi *anterior* lebih sering dibanding *posterior* ataupun *anterior plus posterior*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Roth William *et al* tahun 2017,²⁵ dan Almallouhi Eyad *et al* tahun 2019²⁶ dimana pada sirkulasi *posterior* memiliki lamina elastis interna yang lebih besar, lebih sedikit elastis dan penebalan intima lebih konsentris dibanding sirkulasi *anterior*. Sirkulasi *anterior* dan *posterior* memiliki perbedaan dalam deposit kolagen terutama pada arteri basilaris dan vertebralis yang memiliki kandungan kolagen yang lebih tinggi dari pada sirkulasi *anterior* tapi pada usia yang lebih tua.^{25,26}

Keterbatasan pada penelitian ini antara lain bersifat penelitian cross-sectional retrospektif, mengambil data dari rekam medis dan registri neurointervensi, dimana riwayat stroke dalam keluarga, lamanya pasien mengalami hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus dan jumlah serta durasi waktu merokok tidak dimasukkan dalam data penelitian. Penelitian ini juga tidak membandingkan determinan faktor risiko stroke iskemik yang diakibatkan oleh aterosklerosis dan nonaterosklerosis.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan determinan usia merupakan determinan terjadinya peningkatan aterosklerosis pembuluh darah ekstrakranial di sirkulasi *posterior* pada pasien stroke iskemik di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado, sementara pada kasus aterosklerosis pembuluh darah intrakranial

peningkatan tersebut tidak konsisten. Determinan jenis kelamin, hipertensi, diabetes, dislipidemia dan merokok tidak menunjukkan hubungan bermakna terjadinya aterosklerosis pada sirkulasi *anterior*, *posterior*, intrakranial, ekstrakranial dan kombinasi intrakranial-ekstrakranial. Walaupun aterosklerosis pada sirkulasi *anterior* dan lokasi intrakranial terdeteksi dalam jumlah paling banyak diantara pasien stroke iskemik di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado. Adapun kita ketahui, terdapat beberapa penyebab terjadinya stroke iskemik yang tidak hanya dipengaruhi oleh aterosklerosis.

Conflicts of Interest

Tidak ada

Acknowledgment

Terima kasih kepada dr. Gilbert Tangkudung, Sp.S(K), FINS, FINA yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian menggunakan data dari registri neurointervensi, Komite Etik dan direktur RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou yang sudah memberikan izin penelitian ini, pembimbing statistik dr. F.L.Fredrik G.Langi, M. Med.Stats., Ph.D, serta kepada semua konsulen dibagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.

Daftar Pustaka

1. Permatasari D. Kejadian Hiperkolesterolemia Disertai Hipertensi dan Diabetes Mellitus pada Penderita Stroke Trombotik Akut. Bull Penelit RSUD Dr Soetomo. 2011;13(3):112–20.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta; 2013. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2013/Laporan_riskesda_2013_final.pdf.
3. Moeloek NF, Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Stroke. Nomor HK.01.07/MENKES/394/2019; 2019. Available from: https://www.academia.edu/42313461/PNPK_Stroke.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional_RKD2018_FINAL. Jakarta.2019. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_

- RKD2018_FINAL.pdf.
5. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):535–46.
 6. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
 7. Harison. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. 2017. 200–10.
 8. Marder VJ, editor. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013. 323,325,450-5.
 9. Wang L, He M, Zhang Y. Risk factors associated with extracranial atherosclerosis in old patients with acute ischemic stroke. *Scientific Reports*. 2018 Aug 22;8(1):1-5.
 10. Moossy J. Cerebral Infarcts and the Lesions of Intracranial and Extracranial Atherosclerosis. *Arch Neurol*. 1966;14(2):124–8.
 11. Kim JS, Caplan LR, Wong KSL. Intracranial atherosclerosis. Chichester, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. p.19-54
 12. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis*. 1988 Aug 1;72(2–3):143–56.
 13. D'Armiento FP, Bianchi A, De Nigris F, Capuzzi DM, D'Armiento MR, Crimi G, et al. Age-Related Effects on Atherogenesis and Scavenger Enzymes of Intracranial and Extracranial Arteries in Men Without Classic Risk Factors for Atherosclerosis Editorial Comment. *Stroke*. 2001 Nov 1;32(11):2472–80.
 14. Aiyagari Venkatesh, Gorelick PB. Hypertension and Stroke Pathophysiology and Management Second Edition. Human Press. Switzerland 2016. 109-18
 15. Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension in Ischaemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct 1;22(7):e4–14.
 16. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. In WHO Int. 2006.
 17. Gorelick P, Wong KS, Liu L. Epidemiology. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KS, editor. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. S. Karger AG; 2017. 34–46.
 18. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr;351(4):380–6.
 19. Logallo N, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Prevalence of Intracranial Stenosis in a Norwegian Ischemic Stroke Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1611–5.
 20. Borhani-Haghighi A, Emami M, Vasaksi AS, Shariat A, Banihashemi MA, Nikseresht A, et al. Large-vessel stenosis in the patients with ischemic stroke in Iran: Prevalence, pattern, and risk factors. *J Vasc Interv Neurol*. 2015 Feb;8(1):11.
 21. Wei LM, Zhu YQ, Bao YQ, Lu HT, Zhang PL, Zhao YW, et al. Atherosclerosis in intracranial or extracranial vessels in diabetic patients and the association with stroke subtype. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2019 Jun;9(6):960.
 22. Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: why is there a difference between East and West?. *International Journal of Stroke*. 2018 Jan;13(1):35-46.
 23. Kim YD, Choi HY, Jung YH, Nam CM, Yang JH, Cho HJ, et al. Classic Risk Factors for Atherosclerosis Are Not Major Determinants for Location of Extracranial or Intracranial Cerebral Atherosclerosis. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):201–7.
 24. Ji R, Pan Y, Yan H, Zhang R, Liu G, Wang P, et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. *BMC neurology*. 2017 Dec;17(1):1-8.
 25. Roth W, Morgello S, Goldman J, Mohr JP, Elkind MS, Marshall RS, et al. Histopathological Differences Between the Anterior and Posterior Brain Arteries as a Function of Aging. *Stroke*. 2017 Mar;48(3):638-44.
 26. Almallouhi E, Al Kasab S, Yamada L, Renee'H M, Turan TN, Chimowitz MI. Relationship between vascular risk factors and location of intracranial atherosclerosis in the SAMMPRIS trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020 May 1;29(5):104713.

