

Faktor-Faktor Timbulnya Stenosis Pembuluh Darah Intrakranial yang dideteksi dengan *Transcranial Doppler* pada Pasien Stroke Iskemik Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Rini Nindela¹, Achmad Junaidi¹, Irfannuddin²

¹Staf Bagian/Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr.Moh.Hoesin Palembang

²Staf Bagian/Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr.Moh.Hoesin Palembang

Received 21 Oktober 2020; accepted 11 Desember 2020

ABSTRAK

Studi yang ada saat ini mengenai faktor risiko stenosis intrakranial memberikan hasil yang berbeda-beda, tergantung dari ras dan lokasi geografis subjek yang diteliti serta metode diagnostik yang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, *coronary artery disease*, dislipidemia, dan merokok dengan stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik di RSUP Dr. Moh. Hoesin/RSMH Palembang. Seluruh penderita stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dicatat faktor risikonya menggunakan kuesioner, kemudian dilakukan pemeriksaan *transcranial doppler*/TCD dan dicatat *mean flow velocity*/MFV di pembuluh darah yang diteliti. *Cut-off point* untuk mendiagnosis stenosis intrakranial adalah ≥ 100 cm/s untuk *middle cerebral artery*/MCA, ≥ 90 cm/s untuk *internal carotid artery*/ICA, dan ≥ 80 cm/s untuk *anterior cerebral artery* ACA, *posterior cerebral artery*/PCA, *vertebral artery*/VA, dan *basilar artery*/BA. Pembuluh darah intrakranial yang paling banyak mengalami stenosis adalah *carotid syphon* (16%). Sebanyak 16 dari 28 subjek mengalami stenosis hanya pada satu pembuluh darah. Lokasi stenosis intrakranial lebih banyak yang tidak sesuai klinis (57%). Sebaran penderita stroke iskemik yang berusia >45 tahun sebanyak 28%, yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 28,6%, menderita hipertensi sebanyak 26,2%, menyandang DM sebanyak 38,5%, mengalami dislipidemia 28%, merokok 24,1%, dan menderita CAD 31,8%. Kombinasi faktor risiko DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun mempengaruhi stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik (OR 5; 95%CI 1,11-22,57; $p = 0,037$). Stenosis intrakranial dipengaruhi oleh kombinasi dari lima faktor risiko yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun.

Kata kunci: faktor risiko, stenosis intrakranial, TCD.

ABSTRACT

Existing studies of risk factors for intracranial stenosis give different results, depending on the race and geographical location of the subjects studied and the diagnostic methods used. This study aims to determine the relationship between risk factors (age, sex, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, dyslipidemia, and smoking) and intracranial stenosis in patients with ischemic stroke at RSUP Dr. Moh. Hoesin/RSMH Palembang. Risk factors of all ischemic stroke patients who met the inclusion and exclusion criteria were recorded using a questionnaire, then transcranial Doppler/TCD was done and mean flow velocity/MFV of selected blood vessels was recorded. The cut-off points for diagnosing intracranial stenosis are ≥ 100 cm/s for middle cerebral artery/MCA, ≥ 90 cm/s for internal carotid artery/ICA, and ≥ 80 cm/s for anterior cerebral artery/ACA, posterior cerebral artery/PCA, vertebral artery/VA, and basilar artery/BA. Intracranial stenosis was most commonly found in carotid syphon (16%). A total of 16 of 28 subjects had single stenosis. Most of the location of stenosis does not match the clinical symptoms (57%). The distribution of ischemic stroke patients aged > 45 years was 28%, male sex was 28.6%, had hypertension was 26.2%, had diabetes was 38.5%, had dyslipidemia 28%, smoked 24.1 %, and suffered from CAD 31.8%. The combination of risk factors of DM, hypertension, CAD, dyslipidemia and age > 45 years affects intracranial stenosis in ischemic stroke patients (OR 5; 95% CI 1.11-22.57; $p = 0.037$). Intracranial stenosis is affected by a combination of five risk factors namely DM, hypertension, CAD, dyslipidemia and age > 45 years.

Keywords: risk factors, intracranial stenosis, TCD.

1. Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu beban kesehatan dunia yang utama dari kelompok penyakit noninfeksi, selain penyakit jantung koroner dan kanker.¹ Stroke menyebabkan 5,7 juta kematian pada tahun 2004, 87% di antaranya terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Di Indonesia, stroke menempati urutan pertama dalam daftar 10 penyebab kematian utama (laporan WHO Country Health Profiles 2012),¹ sedangkan prevalensinya terus meningkat dari 8,7% pada tahun 2007 menjadi 12,1% pada tahun 2013 (data Riskeudas Kemenkes tahun 2013).³ Sekitar 87% dari seluruh stroke merupakan stroke iskemik.³ Pada sebanyak 45% hingga 62% penderita stroke iskemik, diidentifikasi adanya plak atau stenosis, dan menjadi penyebab dari $\approx 10\%$ -20% kasus. Stenosis atherosklerotik intrakranial diperkirakan terjadi pada 10-65% orang Asia, dan bertanggung jawab atas 30-50% dari keseluruhan stroke iskemik.^{4,5}

Marchand memperkenalkan istilah “*atherosclerosis*” untuk menggambarkan hubungan antara degenerasi lemak dan kekakuan pembuluh darah. Proses ini ditandai dengan adanya penebalan intramural yang tidak merata (*patchy*) pada lapisan subintima yang menonjol ke lumen arteri berukuran sedang dan besar sehingga mengurangi diameternya. Proses atherosklerosis dipicu oleh berbagai rangsangan/*insult* fisik maupun kimiawi pada lapisan endotelial arteri. Rangsangan tersebut di antaranya adalah stres fisik akibat hipertensi, *reactive oxygen species* (radikal bebas) dalam sirkulasi misalnya yang berasal dari rokok, dislipidemia (terutama konsentrasi LDL atau VLDL yang tinggi dalam darah), serta peningkatan kadar glukosa darah yang kronis.^{6,7} Di samping itu, faktor lainnya seperti usia juga berpengaruh pada proses atherosklerosis dimana pada

pembuluh darah yang menua terjadi perubahan komposisi matriks dan sel, peningkatan ekspresi sejumlah molekul proinflamasi serta peningkatan *uptake* lipoprotein plasma yang dapat meningkatkan atherosklerosis.⁸ Estrogen diduga memiliki efek hipokolesterolemik sehingga jenis kelamin turut menjadi faktor yang dapat meningkatkan atau justru menghambat terjadinya atherosklerosis.⁵ *Coronary artery disease/CAD* merupakan kondisi yang sering muncul berbarengan (*coexistent*) dengan stroke iskemik. Atherosklerotik merupakan salah satu penyebab utama dari kedua penyakit ini sehingga mereka juga berbagi faktor risiko yang sama.

Keterlibatan berbagai faktor tersebut dalam patogenesis atherosklerosis, selain dibuktikan melalui studi molekuler, juga tampak melalui berbagai studi observasional yang memanfaatkan berbagai metode diagnostik seperti *magnetic resonance angiography/MRA*, *computed tomographic angiography/CTA*, *transcranial doppler/TCD*, dan angiografi kateterisasi untuk mengidentifikasi adanya atherosklerosis pada pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial. *Transcranial doppler/TCD* merupakan sarana diagnostik yang tersedia secara luas, murah, dan bersifat noninvasif sehingga TCD dijadikan sebagai alat skrining stenosis intrakranial yang potensial. Alat ini menggunakan sinyal *ultrasound* dengan prinsip efek *doppler* untuk mengukur kecepatan aliran darah pada cabang-cabang pembuluh darah besar sirkulus Willis dalam kranium yang intak.⁹ Studi sebelumnya telah membuktikan bahwa TCD memiliki nilai prediksi negatif dan sensitivitas yang *comparable* bila dibandingkan dengan MRA.¹⁰

Stenosis atherosklerotik intrakranial merupakan kondisi yang dapat diprediksi dan dicegah. Pencegahan dan evaluasi stenosis intrakranial sangat penting bagi keberhasilan

pengecanaan dan tatalaksana stroke iskemik. Studi yang ada saat ini mengenai faktor risiko stenosis intrakranial memberikan hasil yang berbeda-beda. Mengingat tingginya prevalensi stenosis atherosklerotik intrakranial dan perannya dalam patogenesis stroke iskemik, identifikasi faktor risiko stenosis menjadi krusial agar dapat direncanakan tindakan pencegahan yang spesifik pada populasi target.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi timbulnya stenosis pembuluh darah intrakranial yang dideteksi dengan TCD pada penderita stroke iskemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

2. Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Instalasi *Brain and Heart Center* RSUP Dr. Moh. Hoesin (RSMH) Palembang sejak bulan Juli 2019 dan selesai pada bulan Oktober 2019. Penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 81 orang. Pasien yang diikutkan dalam penelitian ini adalah mereka yang berusia ≥ 18 tahun dan didiagnosis menderita stroke iskemik berdasarkan klinis stroke yang dikonfirmasi melalui hasil CT scan kepala. Kriteria eksklusi sampel pada penelitian ini adalah pasien yang mengalami stroke kardioemboli atau pasien stroke iskemik tetapi karena sebab tertentu tidak menjalani pemeriksaan TCD, juga pasien stroke iskemik yang rekam medisnya tidak lengkap atau hasil TCD-nya tidak lengkap.

Pasien stroke iskemik dikategorikan menurut etiologinya menjadi *large artery atherosclerosis/LAA*, *small vessel disease/SVD*, *cardioembolism*, *stroke of other determined etiology* dan *stroke of undetermined etiology* berdasarkan

klasifikasi TOAST tahun 1993. Adanya stenosis intrakranial (pengurangan ukuran lumen arteri intrakranial) pada penelitian ini ditegaskan bila didapatkan peningkatan nilai *mean flow velocity/MFV* >100 cm/s untuk *middle cerebral artery/MCA*, MFV >90 cm/s untuk *internal carotid artery/ICA* intrakranial, MFV >80 cm/s untuk *anterior cerebral artery/ACA*, *posterior cerebral artery/PCA*, *vertebral artery/VA*, dan *basilar artery/BA* pada pemeriksaan TCD.¹¹ Penegakan diagnosis hipertensi, diabetes mellitus dan dislipidemia pada subjek dilakukan berdasarkan kriteria *Joint National Committee/JNC7*, *American Diabetes Association/ADA* tahun 2004 dan *American Family Physician/AFP* tahun 2011. Subjek penelitian dikategorikan sebagai *current smoker* bila telah merokok lebih dari 100 batang rokok seumur hidupnya dan masih merokok dalam 28 hari terakhir berdasarkan definisi USA Ministry of Health. Adanya *coronary artery disease/CAD* pada subjek diketahui melalui hasil konsultasi dengan spesialis kardiologi.

Penderita stroke yang datang ke Departemen Neurologi RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang menjalani pemeriksaan CT scan. Pasien yang didiagnosis menderita stroke iskemik secara klinis dan radiologis, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dijadikan sampel penelitian. Data pasien yang mencakup variabel penelitian dicatat. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan TCD (Atys Medical, Fujitsu) pada pasien-pasien tersebut di Instalasi *Brain and Heart Center* oleh spesialis neurologi yang memiliki kompetensi khusus untuk melakukan pemeriksaan tersebut. Hasil pemeriksaan TCD kemudian dicatat. Seluruh data dimasukkan ke dalam tabel *master* dan kemudian dianalisis dengan SPSS 22 for Windows. Analisis bivariat dengan uji *Chi square/Fisher exact test* (sesuai kriteria) digunakan untuk melihat hubungan antara masing-masing faktor risiko dengan kejadian

stenosis intrakranial dilanjutkan dengan uji regresi logistik untuk mengetahui faktor risiko apa yang paling mempengaruhi stenosis intrakranial. Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Unit Bioetik dan Humaniora Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan nomor surat 163/kepkrsmhfkunsri/2019.

3. Hasil

Dari 100 subjek penelitian yang termuda berusia 30 tahun dan yang paling tua berusia 79 tahun, dengan rerata usia $55,46 \pm 11,031$ tahun. Penderita stroke usia muda pada penelitian ini sebesar 18%. Sampel laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan, masing-masing 56% dan 44%. Sebanyak 84% subjek juga menderita hipertensi. Hanya 26% subjek yang juga menyandang diabetes. Sebagian besar (82%) subjek juga mengalami dislipidemia. Subjek yang memiliki faktor risiko merokok dan *coronary artery disease/CAD* masing-masing hanya sebanyak 29 dan 22%. Sebanyak 54% subjek mengalami *large-artery atherosclerosis* sedangkan 46% sisanya menderita *small vessel disease*.

Pembuluh darah yang paling banyak mengalami stenosis adalah *carotid syphon/CS*, baik kanan maupun kiri masing-masing 8%, diikuti oleh *anterior cerebral artery/ACA* (kanan 7%, kiri 6%), *vertebral artery/VA* (kanan 5%, kiri 2%), *basilar artery/BA* sebanyak 4%, *middle cerebral artery/MCA* cabang M1 (kiri 3%, kanan 1%), dan *MCA* cabang M2 kiri sebesar 1%. Pada penelitian ini tidak didapatkan stenosis pada *posterior cerebral artery/PCA* dan *MCA* cabang M2 kanan. Rerata MFV pada *carotid syphon* yang mengalami stenosis adalah >110 cm/s sedangkan rerata MFV pada *MCA* yang

stenosis berkisar antara 106-130 cm/s. Rerata MFV pada *ACA* dan *VA* yang mengalami stenosis tidak jauh berbeda yaitu 90-100 cm/s, sedangkan rerata MFV pada stenosis *BA* adalah 90 cm/s.

Distribusi faktor risiko subjek berdasarkan ada/tidaknya stenosis pada pembuluh darah intrakranial dapat dilihat pada tabel di bawah ini. Dari tabel ini diketahui bahwa faktor-faktor yang diteliti tidak berhubungan dengan jumlah stenosis yang dialami subjek penelitian.

Tabel 1. Sebaran Faktor Risiko berdasarkan Ada/Tidaknya Stenosis Intrakranial

Karakteristik	Stenosis N (%)	Tidak Stenosis N (%)	OR (95% CI)	P
Umur				
- >45 tahun	23 (28,0)	59 (72,0)	1,448	0,981 ^a
- ≤45 tahun	5 (27,8)	13 (72,2)	(0,477-4,395)	
Jenis Kelamin				
- Laki-laki	16 (28,6)	40 (71,4)	1,067	0,886 ^a
- Perempuan	12 (27,3)	31 (72,7)	(0,442-2,574)	
Hipertensi				
- Hipertensi	22 (26,2)	62 (73,8)	0,591	0,373 ^b
- Tidak Hipertensi	6 (37,5)	10 (62,5)	(0,192-1,818)	
Diabetes				
Melitus (DM)				
- DM	10 (38,5)	16 (61,5)	1,944	0,167 ^a
- Tidak DM	18 (24,3)	56 (75,7)	(0,751-5,038)	
Dislipidemia				
- Dislipidemia	23 (28,0)	59 (72,0)	1,014	0,981 ^a
- Tidak dislipidemia	5 (27,8)	13 (72,2)	(0,325-3,164)	
Merokok				
- Merokok	7 (24,1)	22 (75,9)	0,758	0,583 ^a
- Tidak merokok	21 (29,6)	50 (70,4)	(0,281-2,042)	
CAD				
- CAD	7 (31,8)	15 (68,2)	1,267	0,652 ^a
- Tidak CAD	21 (26,9)	57 (73,1)	(0,453-3,538)	
Total	28 (28,0)	72 (72,0)		

^aPearson Chi Square

^bFischer Exact Test

Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan satupun faktor risiko yang secara statistik bermakna mempengaruhi

kejadian stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik yang diteliti. Meskipun demikian, diabetes mellitus memiliki nilai P

terkecil ($p=0,167$) dengan OR sebesar 1,944 (95% confidence interval/CI 0,751-5,038).

Tabel di bawah ini menggambarkan sebaran faktor risiko berdasarkan jumlah stenosis.

Tabel 2. Sebaran Faktor Risiko berdasarkan Jumlah Stenosis

Karakteristik	Stenosis tunggal N (%)	Stenosis multipel N (%)	OR (95% CI)	P
Umur				
- >45 tahun	13 (81,3)	10 (83,3)	0,867	0,643 ^b
- <45 tahun	3 (18,7)	2 (16,7)	(0,121-6,215)	
Jenis Kelamin				
- Laki-laki	9 (56,3)	7 (58,3)	0,918	0,912 ^a
- Perempuan	7 (43,7)	5 (41,7)	(0,202-4,175)	
Hipertensi				
- Hipertensi	13 (81,3)	9 (75,0)	1,444	0,521 ^b
- Tidak Hipertensi	3 (18,7)	3 (25,0)	(0,236-8,844)	
Diabetes Melitus (DM)				
- DM	7 (43,7)	3 (25,0)	2,333	0,434 ^b
- Tidak DM	9 (56,3)	9 (75,0)	(0,454-12,004)	
Dislipidemia				
- Dislipidemia	14 (87,5)	9 (75,0)	2,333	0,624 ^b
- Tidak dislipidemia	2 (12,5)	3 (25,0)	(0,324-16,823)	
Merokok				
- Merokok	6 (37,5)	1 (8,3)	6,6	0,184 ^b
- Tidak merokok	10 (62,5)	11 (91,7)	(0,673-64,762)	
CAD				
- CAD	4 (25,0)	3 (25,0)	1,0	0,666 ^b
- Tidak CAD	12 (75,0)	9 (75,0)	(0,178-5,632)	
Total	16	12		

^aPearson Chi Square

^bFischer Exact Test

Dari sebanyak 28 sampel yang mengalami stenosis intrakranial, sebanyak 16 orang mengalami stenosis hanya pada satu pembuluh darah saja, sedangkan 12 orang

Selain itu dilakukan analisis lainnya untuk melihat apakah kombinasi faktor risiko tertentu berpengaruh pada kejadian stenosis. Dari berbagai kombinasi faktor risiko yang diteliti diketahui bahwa kombinasi 5 faktor risiko yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia, dan usia >45 tahun

lainnya mengalami stenosis pada lebih dari satu pembuluh darah. Dari 12 subjek yang memiliki stenosis multipel, yang paling banyak (10 orang) adalah subjek dengan stenosis pada dua pembuluh darah, satu orang lainnya memiliki stenosis pada tiga pembuluh darah, dan satu orang sisanya dengan stenosis terbanyak yaitu lima pembuluh darah.

Karena tidak ada satupun faktor risiko yang berhubungan dengan stenosis intrakranial pada analisis bivariat maka analisis multivariat tidak dilakukan. Akan tetapi dilakukan analisis lanjutan untuk melihat apakah akumulasi faktor risiko berhubungan dengan kejadian stenosis. Dari tabel berikut dapat dilihat bahwa lebih dari satu faktor risiko tetap tidak berhubungan dengan stenosis intrakranial.

Tabel 3. Analisis Faktor Risiko Stenosis berdasarkan Jumlah Faktor Risiko

Jumlah Faktor Risiko	Stenosis N (%)	Tidak Stenosis N (%)	OR (95% CI)	P
1	1 (50,0)	1 (50,0)	2,63	0,484 ^a
	27 (27,6)	71 (72,4)	(0,15-43,54)	
2	3 (21,4)	11 (78,6)	0,66	0,752 ^a
	25 (29,1)	61 (70,9)	(0,17-2,59)	
3	5 (26,3)	14 (73,7)	0,90	0,856 ^b
	23 (28,4)	58 (71,6)	(0,29-2,78)	
4	8 (25,8)	23 (74,2)	0,85	0,743 ^b
	20 (29,0)	49 (71,0)	(0,32-2,22)	
5	7 (36,8)	12 (63,2)	1,66	0,340 ^b
	21 (25,9)	60 (74,1)	(0,58-4,79)	
6	2 (20,0)	8 (80,0)	0,61	0,721 ^a
	26 (28,9)	64 (71,1)	(0,12-3,09)	
7	1 (50,0)	1 (50,0)	2,63	0,484 ^a
	27 (27,6)	71 (72,4)	(0,15-43,54)	

^aFischer exact test

^bPearson Chi Square

berhubungan dengan stenosis intrakranial (OR 5, 95%CI 1,11-22,57, p 0,037). Kombinasi lainnya mulai dari dua hingga enam faktor risiko tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan stenosis intrakranial.

4. Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 28% pasien stroke iskemik mengalami stenosis intrakranial. Proporsi ini lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil yang dilaporkan di Yogyakarta¹² dan di China¹³ serta lebih tinggi dari temuan di Yunani%.¹¹ Definisi operasional yang digunakan untuk menentukan adanya stenosis intrakranial melalui TCD pada studi tersebut berbeda-beda. Sebagai contoh, pada penelitian Pinzon dkk di Yogyakarta digunakan batasan *peak systolic velocity/PSV* >140 cm/s atau *mean systolic velocity/MSV* >80 cm/s untuk stenosis pada sirkulasi anterior dan *peak systolic velocity/PSV* >90 cm/s atau *mean systolic velocity/MSV* >60 cm/s untuk stenosis pada sirkulasi posterior.¹¹ Tsivgoulis menyatakan bahwa bila *cut off* MFV yang digunakan untuk mendeteksi stenosis intrakranial diturunkan, maka prevalensi stenosis akan meningkat.¹¹

Rerata usia subjek pada penelitian ini tidak jauh berbeda dari rerata usia pasien pada penelitian lainnya.^{11,12} Pasien yang mengalami stenosis intrakranial pada penelitian ini rata-rata berusia 53,46±10,51 tahun, lebih muda dari populasi dengan stenosis intrakranial asimtomatik pada penelitian Chen dkk yang rata-rata berusia 57,13±9,56 tahun.¹⁴ Jumlah penderita stroke yang mengalami stenosis intrakranial yang berjenis kelamin laki-laki (28,6%) lebih banyak daripada perempuan (27,3%). Dominasi laki-laki yang mengalami stenosis intrakranial juga dilaporkan pada studi-studi lainnya^{11-13,15}

Carotid syphon adalah pembuluh darah yang paling sering mengalami stenosis pada penelitian ini dan yang paling jarang adalah cabang M2 dari MCA. Hasil ini berkebalikan dengan penelitian Tsivgoulis¹¹, Qu¹³, dan Shariat¹⁶ dimana stenosis MCA

adalah yang paling sering terjadi. Perbedaan hasil yang nyata ini dapat disebabkan karena visualisasi MCA cabang M2 dan seterusnya yang lebih kecil yang memang terbatas seperti yang dipaparkan oleh Tsivgoulis dkk.¹¹ Pada penelitian ini, perbandingan antara pasien yang mengalami stenosis pada satu pembuluh darah saja (tunggal) dengan pasien yang memiliki stenosis multipel tidak jauh berbeda. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Qu¹³ dan Shariat¹⁶. Stenosis pada sirkulasi anterior (karotis, MCA, dan ACA) pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan dengan stenosis pada sirkulasi posterior (PCA, VA, dan BA). Dominasi stenosis pada sirkulasi anterior dibandingkan sirkulasi posterior juga dilaporkan oleh Pinzon¹¹ dan Shariat¹⁶. Berbagai studi di Amerika dan Eropa menunjukkan pola yang sama yaitu pembuluh darah yang terkena mulai dari yang tersering adalah ICA, MCA, BA, VA, PCA, dan ACA. Akan tetapi, studi di Asia umumnya menunjukkan bahwa MCA adalah pembuluh darah yang paling banyak terlibat, diikuti oleh ICA, BA, VA, PCA dan ACA.¹⁷

Baik analisis bivariat maupun multivariat pada penelitian ini tidak menemukan hubungan yang signifikan antara salah satu faktor risiko dengan stenosis intrakranial. Meskipun demikian, pada kelompok dengan stenosis intrakranial frekuensi pasien yang memiliki faktor risiko lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki faktor risiko yaitu sebagai berikut; usia (23 vs 5 orang), jenis kelamin (laki-laki:perempuan 16:12 orang), hipertensi (22 vs 6 orang), dislipidemia (23 vs 5 orang). Untuk DM, merokok, dan CAD frekuensi subjek dengan faktor risiko lebih sedikit dibandingkan yang tanpa faktor risiko tetapi di antara seluruh faktor risiko, DM-lah yang memiliki nilai p terkecil. Sebaran faktor risiko pada pasien stroke iskemik maupun populasi dengan stenosis intrakranial asimtomatik di seluruh dunia sangat

bervariasi, demikian pula dengan signifikansi dan tingkat risikonya. Penelitian Shariat juga menemukan bahwa merokok tidak memiliki pengaruh yang signifikan pada stenosis intrakranial, serupa dengan penelitian ini.¹⁶ Pinzon dkk juga melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki, merokok, dislipidemia, dan usia >60 tahun tidak menunjukkan signifikansi terhadap kejadian stenosis intrakranial.¹² Qu dkk juga menarik kesimpulan bahwa hiperlipidemia justru merupakan faktor protektif bagi terjadinya stenosis intrakranial, diduga karena adanya perbedaan karakteristik sampel dan konsumsi statin.¹³ Studi oleh Sada dkk juga menemukan bahwa DM tidak berpengaruh pada stenosis intrakranial sejak analisis bivariat.¹⁵

Analisis tambahan pada penelitian ini menunjukkan bahwa semakin banyak faktor risiko yang dimiliki subjek tidak semakin meningkatkan risikonya untuk mengalami stenosis intrakranial. Hasil ini berbeda dari penelitian Chen dkk di Jilin (Cina) yang menunjukkan bahwa *odd ratio* untuk terjadinya stenosis intrakranial meningkat seiring dengan peningkatan level risiko (*moderate* dan *high risk* versus *low risk* 1,603 dan 1,612, berturut-turut).¹⁸ Zhang dkk juga melaporkan hasil yang berlainan pada penelitiannya di Hebei (Cina) dimana prevalensi stenosis intrakranial meningkat seiring dengan jumlah faktor risiko yaitu 8,2% pada subjek yang memiliki satu faktor risiko menjadi 50% pada subjek yang memiliki lima faktor risiko.¹⁹ Meskipun demikian, dari penelitian ini diketahui bahwa kombinasi faktor risiko tertentu yaitu DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia (>45 tahun) berpengaruh terhadap stenosis intrakranial. Subjek yang memiliki kelima faktor tersebut berisiko lima kali lipat untuk mengalami stenosis intrakranial. Hipertensi dan DM telah terbukti meningkatkan risiko stenosis intrakranial, sedangkan dislipidemia diketahui lebih berpengaruh terhadap

stenosis ekstrakranial. Beberapa studi menunjukkan bahwa CAD berhubungan dengan stenosis intrakranial, sedangkan penelitian tentang hubungan usia dan jenis kelamin dengan stenosis intrakranial menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Bukti dari beberapa studi menunjukkan bahwa hubungan merokok dan stenosis intrakranial lebih signifikan pada usia muda.

Distribusi lesi atherosklerotik pada arteri servikosefalik bervariasi menurut etnisnya. Atherosklerosis intrakranial lebih banyak terjadi pada orang Asia, ras kulit hitam, dan Hispanik, sedangkan atherosklerosis ekstrakranial lebih sering ditemukan pada ras Kaukasia. Penyebab pasti dari perbedaan ini belum diketahui. Akan tetapi, prinsip mendasar dari perbedaan ini adalah perbedaan struktur anatomi antara arteri ekstra- dan intrakranial. Arteri ekstrakranial seperti aorta dan karotis lebih elastis karena kaya filamen elastin pada tunika medianya. Sebaliknya, arteri intrakranial merupakan *muscular artery* dengan serat elastin yang sedikit (lamina elastis interna yang lebih tebal tetapi tanpa lamina elastik eksternal), tunika media yang lebih tipis, dan tunika adventisia yang lebih sedikit. Lamina elastik eksterna masih ada hingga ICA segmen petrosa tetapi menghilang di segmen kavernosa yang sering menjadi lokasi stenosis. Transisi dari arteri yang elastis ke arteri muskular berada di bifurkasio karotis dan *embryological junction* antara segmen VA dan ICA, yang kemudian menjadi sumber sel primordial yang berbeda-beda.¹⁷

Perbedaan distribusi lesi atherosklerotik diiringi dengan perbedaan faktor risikonya. Baik studi di negara-negara timur maupun barat melaporkan bahwa hipertensi lebih berhubungan dengan stenosis intrakranial dibandingkan dengan ekstrakranial, dan temuan ini berhubungan dengan etnis. Keturunan Afrika dan Asia meretensi lebih banyak sodium dibandingkan

sehingga mengalami hipertensi yang *high-volume*, sedangkan Kaukasia lebih sering mengalami jenis hipertensi resisten. Pernyataan ini didukung studi yang menunjukkan bahwa *salt-sensitivity-associated-polymorphism* lebih sering ditemukan pada ras Asia. Arteri intrakranial lebih rentan terhadap stres hemodinamik yang ditimbulkan oleh hipertensi yang *high-volume* karena strukturnya yang lebih tipis dan kurang elastis. Berbagai studi baik di Eropa maupun Asia juga menunjukkan bahwa DM lebih berhubungan dengan stenosis intrakranial, padahal prevalensi DM di Asia justru lebih rendah. Arteri intrakranial mengandung kadar antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan arteri ekstrakranial sehingga lebih rentan terhadap faktor-faktor yang menyebabkan depleksi antioksidan seperti DM dan sindrom metabolik. Hiperkolesterolemia lebih berhubungan dengan stenosis ekstrakranial. Studi pada hewan menunjukkan bahwa arteri intrakranial mungkin memiliki resistensi yang diwarisi terhadap efek toksik dari hiperkolesterolemia. Orang Asia cenderung memiliki level kolesterol serum yang lebih rendah dibandingkan orang Kaukasia dikarenakan perbedaan pola diet dan gaya hidup, sehingga insiden atherosklerosis ekstrakranial lebih tinggi pada negara-negara Barat. Aktivitas enzim antioksidan yang lebih besar pada arteri intrakranial berkontribusi dalam resistensinya terhadap atherogenesis. Antioksidan juga berperan dalam pengaruh usia terhadap atherosklerosis. Jumlah antioksidan akan semakin menurun seiring dengan penambahan usia sehingga beberapa studi menunjukkan bahwa stenosis intrakranial terbentuk pada usia yang lebih tua dibandingkan dengan stenosis ekstrakranial. Pengaruh jenis kelamin terhadap stenosis intrakranial masih belum jelas.^{20,21}

Stroke iskemik sendiri memiliki banyak penyebab—pada tahun 1993,

klasifikasi *The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) diperkenalkan untuk mengklasifikasi stroke iskemik berdasarkan dugaan etiologinya. Klasifikasi TOAST tersebut adalah *large-artery atherosclerosis* (LAA), *small vessel disease* (SVD), *cardioembolism*, *other determined etiology*, dan *undetermined etiology*. Subtipe stroke ini juga tersebar menurut ras dan etnis, mungkin akibat perbedaan gaya hidup dan latar belakang genetiknya. Kardioemboli merupakan penyebab stroke yang utama di Eropa, sedangkan di Asia penyebab stroke terbanyak adalah atherosklerosis. Prevalensi SVD juga lebih tinggi di Asia dibandingkan dengan Kaukasia; jumlah subtipe ini bisa mencapai setengah dari total stroke iskemik di Asia tetapi hanya seperlima di Kaukasia.²² Di Indonesia sendiri, Harris dkk pada tahun 2018 melaporkan penelitian tentang insiden subtipe stroke berdasarkan kriteria TOAST beserta sebaran faktor risikonya. Pada studi Harris dkk ini didapatkan subtipe stroke terbanyak adalah LAA (59,6%), diikuti dengan SVD (26,7%), *undetermined etiology* (9,8%), kardioemboli (2,1%), dan *other determined etiology* (0,9%). Hasil ini sejalan dengan studi-studi lainnya.²³ Pada penelitian ini didapatkan jumlah subtipe LAA sebesar 54% dan SVD sebesar 46%. Persentase SVD yang cukup tinggi dapat menjadi penyebab sedikitnya stenosis intrakranial yang terdeteksi pada penelitian ini. Dari 28% subjek penelitian ini yang terdeteksi memiliki stenosis intrakranial, hanya 21 orang atau sekitar 75% yang merupakan penderita LAA, sedangkan 7 orang atau 25% sisanya mengalami SVD. Dengan demikian, kemampuan TCD dalam mendeteksi stenosis intrakranial pada pasien dengan LAA hanya sekitar 39%. Hasil ini jauh berbeda dengan sensitivitas dan spesifisitas TCD yang dilaporkan pada berbagai studi. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik subjek yang diteliti serta kriteria

stenosis pada TCD yang digunakan dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini hanya didapatkan 28% pasien yang mengalami stenosis intrakranial. TCD sebagai alat diagnostik yang digunakan pada penelitian ini hanya dapat mendeteksi stenosis pada pembuluh darah besar. Kekuatan diagnostiknya cukup baik, meskipun tidak setinggi pemeriksaan baku-emasnya. Faktor ini dapat menyebabkan stenosis intrakranial yang teridentifikasi pada penelitian ini dapat kurang atau justru lebih dari jumlah yang sebenarnya. Stroke iskemik tanpa stenosis pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh etiologi lain misalnya SVD yang tidak dapat di-eksklusi hanya dengan pemeriksaan CT scan.

Menurut Tsivgoulis dkk terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian yang menggunakan TCD sebagai alat diagnostik, di antaranya ketergantungan akan operator, visualisasi pembuluh darah yang terbatas (hanya pada pembuluh darah besar/*large artery*), serta *temporal window* yang jelek pada sebagian pasien.¹³ Seyogyanya kondisi stenosis atau tidak stenosis yang didapatkan melalui TCD dikonfirmasi ulang dengan pemeriksaan lainnya seperti MR *angiography*, atau bila memungkinkan pemeriksaan *gold standard*-nya yaitu DSA, sehingga tidak terjadi *overdiagnose* atau *underdiagnose*. Selain itu, desain penelitian berupa *cross sectional* seperti pada penelitian ini dapat menimbulkan berbagai bias dalam pendataan faktor risiko misalnya bias *recall*.

5. Kesimpulan

Kombinasi faktor risiko DM, hipertensi, CAD, dislipidemia dan usia >45 tahun meningkatkan risiko terjadinya stenosis intrakranial pada penderita stroke iskemik sebesar lima kali lipat. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya pencegahan agar stenosis intrakranial tidak terbentuk atau tidak

bertambah berat melalui pengendalian faktor risiko. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian yang dikhususkan pada penderita stroke iskemik dengan subtype *large-artery atherosclerosis* serta menggunakan desain *case control* atau *cohort* untuk meminimalkan berbagai bias penelitian, juga penelitian yang menggunakan alat diagnostik TCD yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan CTA atau MRA, bahkan dengan *digital subtraction angiography/DSA* sebagai *gold-standard*.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global Burden of Stroke. 2016. Diunduh dari https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1
2. Mohr JP, et al (eds). 2011. Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management 5th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
3. Aninditha T dan W Wiratman (ed). 2017. Buku Ajar Neurologi. Penerbitan Kedokteran Indonesia. Tangerang. Indonesia.
4. Kim JS, et al. Risk Factors and Stroke Mechanisms in Atherosclerotic Stroke Intracranial Compared With Extracranial and Anterior Compared With Posterior Circulation Disease. *Stroke*. 2012; 43: 3313-3318.
5. Holmstedt CA. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013; 12(11): 1106–1114. Doi:10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
6. Rafieian-Kopaei M, et al. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*. 2014; 5(8): 927–946.
7. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. 2014(12): 221-

237. Diunduh dari <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405206-2.00012-0>
8. Wang JC, Bennett M. Aging and Atherosclerosis Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circulation Research*. 2012. 111: 245–259. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
 9. Leng X, et al. Evaluating Intracranial Atherosclerosis rather than Intracranial Stenosis. *Stroke*. 2014; 45: 645-651.
 10. Zhao L, et al. Velocity Criteria for Intracranial Stenosis Revisited An International Multicenter Study of Transcranial Doppler and Digital Subtraction Angiography. *Stroke*. 2011; 42: 3429-3434.
 11. Tsvigoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, et al. Prevalence of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis in Caucasians: A Prospective, Multicenter, Transcranial Doppler Study. *J Neuroimaging*. 2014; 24(1): 11-17. doi:10.1111/j.1552-6569.2012.00707.x
 12. Pinzon R, Asanti L, Widyo K. Risk factors of intracranial stenosis among older adults with acute ischemic stroke. 2009; 28(1): 1-7.
 13. Qu C, Zhao Y, Sun Q, Du Y. Multiple Factor Analysis of Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Transl Neurosci Clin*. 2017;3(2):84-89. doi:10.18679/cn11-6030_r.2017.011.
 14. Chen HX, Wang LJ, Yang Y, Yue FX, Chen LM, Xing YQ. The prevalence of intracranial stenosis in patients at low and moderate risk of stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1-11. doi:10.1177/1756286419869532.
 15. Sada S, Reddy Y, Rao S, Alladi S, Kaul S. Prevalence of middle cerebral artery stenosis in asymptomatic subjects of more than 40 years age group: A transcranial doppler study. *Neurol India*. 2014; 62(5): 510-515.
 16. Shariat A, Niknam L, Izadi S, Salehi A. Prevalence of intracranial artery stenosis in Iranian patients with acute ischemic stroke using transcranial Doppler ultrasonography. *Iran J Neurol*. 2016; 15(3): 133-139.
 17. Ritz K, et al. Cause and Mechanisms of Intracranial Atherosclerosis. *Circulation*. 2014; 130: 1407-1414.
 18. Chen HX, Wang LJ, Yang Y, Yue FX, Chen LM, Xing YQ. The prevalence of intracranial stenosis in patients at low and moderate risk of stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019; 12: 1-11. doi:10.1177/1756286419869532.
 19. Zhang S, Zhou Y, Zhang Y, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic intracranial arterial stenosis in a community-based population of Chinese adults. *European Journal of Neurology*. 2013: 1479-1485. doi:10.1111/ene.12210
 20. Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between East and West? *Int J Stroke*. 2018; 13(1): 35-46. doi:10.1177/1747493016647736.
 21. Kim JS, Bonovich D. Research on Intracranial Atherosclerosis from the East and West: Why Are the Results Different? *J Stroke*. 2014; 16(3): 105. doi:10.5853/jos.2014.16.3.105.
 22. Kim B, Kim J. Classification/ Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint-small vessel disease. *J stroke*. 2014; 16(1): 8-17. <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5853/jos.2014.16.1.8>.
 23. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat*. 2018; 2018. doi:10.1155/2018/9589831.

