

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan sebagian besar (85,8%) subyek penelitian yang merupakan pasien post-stroke trombosis mengalami peningkatan kadar LDL lebih dari normal. Hasil ini selaras dengan penelitian García *et al.* (2008) yang menyatakan bahwa kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida yang meningkat berhubungan dengan kejadian infark serebral ateromatus. Imamura *et al.* (2009) juga menyatakan bahwa kadar LDL yang meningkat merupakan faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan infark aterotrombotik pada stroke iskemik.

Kadar LDL memang tidak berhubungan langsung dengan stroke iskemik, namun kadar LDL adalah faktor risiko mayor aterosklerosis, yang merupakan salah satu faktor risiko stroke trombosis (Tomkin & Owens, 2012). Kadar LDL yang meningkat adalah kontributor kunci dan inisiator pada perkembangan aterosklerosis (Badimon & Vilahur, 2012).

Dalam penelitian ini, tidak didapatkan adanya perbedaan rata-rata LDL yang signifikan berdasarkan umur. Hasil ini selaras dengan penelitian dari Swiger *et al.* (2014) yang menyatakan LDL dengan umur mempunyai hubungan yang tidak begitu kuat, meskipun tingkat hubungan LDL dengan umur pada wanita lebih kuat daripada pria. Namun, tidak didapatkan adanya perbedaan rata-rata LDL yang signifikan berdasarkan jenis kelamin. Hal ini berlawanan dengan penelitian oleh Anagnostis *et al.* (2015) serta Swiger *et al.* (2014) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada kadar LDL wanita dan pria, di mana pria ditunjukkan memiliki kadar LDL yang lebih tinggi daripada wanita,

sehingga mereka memiliki profil lemak yang lebih aterogenik. Namun, setelah wanita mengalami menopause, perbedaan tersebut menjadi semakin sempit. Kadar LDL wanita yang telah mengalami menopause akan menjadi lebih aterogenik. Ini dikarenakan semakin banyaknya subkelas LDL dengan ukuran lebih besar yang menjadi semakin banyak pada wanita post-menopause (Swiger *et al.*, 2014). Tidak adanya perbedaan kadar LDL antara pria dan wanita dalam penelitian ini mungkin dapat disebabkan oleh hampir keseluruhan wanita yang mengikuti penelitian ini sudah dalam fase menopause.

Mayoritas (76,2%) pasien post-stroke trombosis pada penelitian ini juga mengalami penebalan CIMT lebih dari normal. Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian dari Freitas *et al.* (2012) yang mengatakan peningkatan tebal intima-media CCA, seperti faktor risiko penyakit aterosklerosis lainnya (umur, jenis kelamin, hipertensi arterial, hiperkolesterolemia), memiliki efek yang signifikan dan independen secara statistik terhadap perkembangan stroke iskemik. CIMT yang menggambarkan proses aterosklerosis pada arteri karotis ini dapat menggambarkan kondisi aterosklerosis pada arteri otak dan berperan sebagai prediktor risiko infark serebral yang penting (Li *et al.*, 2010).

Tidak didapatkan juga perbedaan antara rata-rata CIMT berdasarkan umur dan jenis kelamin pada penelitian ini. Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa umur dan jenis kelamin berpengaruh pada penebalan CIMT. Penelitian-penelitian sebelumnya mengatakan bahwa CIMT akan lebih tebal pada pria dan pada umur yang lebih tua. Hal ini bisa disebabkan karena faktor-faktor lain tidak diteliti yang menyebabkan CIMT dapat menebal pada wanita dan umur yang lebih muda, seperti faktor anatomis, hemodinamis, dan kerentanan genetik (Freitas *et al.*,

2012). Namun, secara deskriptif, rata-rata CIMT jenis kelamin laki-laki lebih tinggi ($1,246 \pm 0,33$ mm) bila dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan ($1,091 \pm 0,27$ mm). Rata-rata CIMT pada kelompok umur lebih dari 51 tahun juga secara deskriptif lebih tinggi ($1,361 \pm 0,21$ mm; $1,133 \pm 0,22$ mm; $1,208 \pm 0,01$ mm) bila dibandingkan kelompok umur di bawah 50 tahun ($0,927 \pm 3,6$ mm).

Pada penelitian ini, terdapat 2 subyek yang memiliki kadar LDL normal (< 100 mg/dL) namun memiliki tebal CIMT yang abnormal. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor risiko penebalan CIMT lain yang didapat pada subyek, yaitu usia tua pada masing-masing subyek dan penyakit diabetes mellitus pada salah satu subyek. Kedua subyek berjenis kelamin perempuan dan sudah berusia lebih dari 50 tahun, sehingga sudah memasuki masa menopause. Estrogen, yang dapat menekan perkembangan aterosklerosis, menurun setelah menopause, sehingga CIMT dapat menebal karena aterosklerosis yang berkembang dengan cepat (Zhao, *et al.*, 2012). Keadaan hiperglikemia dalam penyakit diabetes mellitus di salah satu subyek dapat menyebabkan permeabilitas vaskuler meningkat dan terjadinya infeksi kronis pada pembuluh darah, sehingga meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. Kondisi hiperglikemia juga dapat menyebabkan kerusakan endotel yang mempermudah pembentukan aterosklerosis, sehingga CIMT masih dapat menebal tanpa peningkatan LDL (Kozakova & Palombo, 2016).

Penelitian ini juga mendapati 4 subyek dengan kadar LDL di atas optimal ($100-129$ mg/dL) yang memiliki tebal CIMT normal ($\leq 0,9$ mm). Kadar LDL meningkat yang tidak diikuti dengan penebalan CIMT ini diperkirakan karena tempat terjadinya aterosklerosis yang menyebabkan stroke trombotik adalah di pembuluh darah otak, bukan di pembuluh darah karotis, sehingga pada

pembuluh darah karotis mereka tidak tampak penebalan yang abnormal. CIMT dapat memperkirakan keadaan aterosklerosis pada pembuluh darah otak, namun aterosklerosis pada pembuluh darah otak tidak selalu diawali dengan penebalan pembuluh darah karotis.

Terdapat juga 1 subyek dalam penelitian ini yang memiliki kadar LDL normal dan tebal CIMT yang normal pula. Hal ini bisa disebabkan oleh faktor-faktor risiko stroke trombotik selain LDL dan CIMT yang kemungkinan terdapat pada subyek ini yang tidak diteliti, seperti riwayat merokok, riwayat hipertensi, riwayat keluarga yang punya stroke trombotik, dan kemungkinan riwayat penyakit jantung seperti fibrilasi atrial atau infark miokard (Smith, *et al.*, 2010).

Sebanyak 14 subyek penelitian ini memiliki kadar LDL di atas optimal maupun batas atas hingga tinggi dengan tebal CIMT yang abnormal. Peningkatan kadar LDL yang diikuti oleh penebalan CIMT ini bisa disebabkan karena proses aterosklerosis yang membuat intima pembuluh darah menebal oleh penumpukan LDL. Kebanyakan lipid yang ditemukan pada lesi aterosklerosis adalah droplet lipid turunan dari LDL (Tomkin & Owens, 2012). LDL yang telah teroksidasi oleh radikal bebas pada pembuluh darah ini kemudian diambil oleh makrofag dengan reseptor yang terdapat pada permukaan makrofag. Lipid-lipid ini akan keluar dari makrofag yang sudah menjadi *foam cell* dan menjadi ekstraseluler. Lipid ekstraseluler ini mulai terakumulasi pada intima (Ghose, 2016). Lipid pada intima ini membuat dinding pembuluh darah menebal, sehingga dapat terdeteksi pada pengukuran CIMT. Setelah diuji secara statistik dengan uji korelasi Pearson, didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar LDL dan penebalan CIMT dengan nilai $p = 0,018$ ($p < 0,05$). Hasil uji Pearson juga menyatakan korelasi yang kuat

dengan pola positif ($r = 0,510$) pada hubungan LDL dan CIMT, yang berarti semakin tinggi peningkatan LDL, maka semakin tebal pula penebalan CIMT.

Namun, terdapat penelitian yang menemukan bahwa peningkatan LDL tidak berhubungan kuat dengan penebalan CIMT. Satu penelitian selama 6 tahun di Inggris yang meneliti efek fungsi endotel, yang digambarkan oleh *brachial artery flow-mediated dilatation* (FMD), terhadap perkembangan CIMT menemukan bahwa LDL, lingkaran panggul, HDL, dan trigliserida tidak berhubungan secara konsisten dengan perkembangan CIMT. Hasil itu dijelaskan oleh penelitian tersebut sebagai *type 1 error*, namun penelitian tersebut menemukan bahwa disfungsi endotel memiliki hubungan yang lebih kuat dengan perkembangan CIMT bahkan bila dibandingkan faktor risiko penyakit kardiovaskular konvensional dan studi Framingham Risk (Halcox *et al.*, 2009).

Meskipun ditemukan penelitian yang tidak mendukung penelitian ini, hasil pada penelitian ini sesuai dengan lebih banyak penelitian sebelumnya yang juga meneliti hubungan ketebalan intima-media terhadap profil lipid. Penelitian pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 menyatakan bahwa serum LDL memengaruhi CIMT (Gupta *et al.*, 2013). Penelitian lain di India juga menunjukkan bahwa peningkatan LDL berhubungan dengan iskemi serebral dengan meningkatkan CIMT (Sengupta *et al.*, 2014). Penelitian aterosklerosis multietnis (MESA Study) di Amerika juga menunjukkan adanya korelasi independen antara LDL subtipe kecil maupun besar dengan ketebalan intima-media (Mora *et al.*, 2007). Penelitian menggunakan analisis randomisasi Mendelian juga mendeskripsikan asosiasi kausal yang positif terhadap LDL dan CIMT (Shah *et al.*, 2013).

Bagaimanapun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya adalah penelitian ini tidak menilai dan menghubungkan kadar CIMT dengan output klinis pasien stroke, kejadian ulangan stroke maupun follow up hasil terapi yang diberikan. Hal ini dikarenakan penelitian ini dilakukan dalam waktu yang singkat sehingga tidak memungkinkan follow-up klinis pasien stroke yang memerlukan jangka waktu yang lebih lama untuk pemulihannya. Penelitian ini juga tidak mencantumkan kontrol sebagai pembanding, serta pengambilan sampel secara konsekutif dapat menyebabkan bias seleksi. Penelitian ini juga tidak memeriksa faktor-faktor risiko penebalan CIMT lain yang terdapat pada subyek, seperti riwayat hipertensi, riwayat merokok, dan riwayat penggunaan obat penurun kolesterol.

