

OBESITAS SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE
(Studi Analitik Observasional di RSUD Gondosuwarno Ungaran
Kabupaten Semarang)

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Daniel Lumban Gaol

30101900054

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2023

SKRIPSI

OBESITAS SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE

(Studi Analitik Observasional di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Daniel Lumban Gaol

30101900054

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 12 September 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. Nur Anna C S, Sp.PD. KEMD

FINASIM

Pembimbing II

dr. Moch, Agus Suprijono, M.Kes

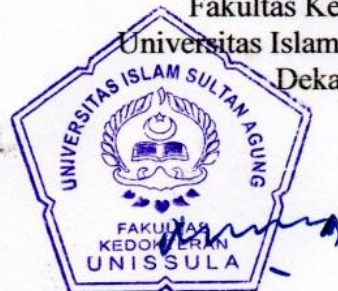
Anggota Tim Penguji I

dr. Ratnawati M. Kes

Anggota Tim Penguji II

Dr. dr. Pujiati Abbas, Sp. A

Semarang, 12 September 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Daniel Lumban Gaol

NIM : 30101900054

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

“OBESITAS SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE (Studi Analitik Observasional di RSUD Gondosuwarno Semarang Ungaran Kabupaten Semarang)”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 12 September 2023



Daniel Lumban Gaol

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbilamin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“OBESITAS SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE (Studi Analitik Observasional di RSUD Gondosuwarno Semarang Ungaran Kabupaten Semarang)”** ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. DR.dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Nur Anna C S, Sp.PD. KEMD FINASIM dan dr. Moch Agus Suprijono, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
3. dr. Ratnawati, M.Kes dan Dr. dr. Pujiati Abbas, Sp. A selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.

4. Ibunda dan Ayahanda yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Skripsi ini.
5. Semua orang yang selalu memberikan dukungan semangat dan doa selama penyusunan Skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 12 September 2023

Daniel Lumban Gaol



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
INTISARI	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Stroke	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Klasifikasi.....	6
2.1.3 Faktor risiko.....	7
2.1.4 Gejala dan tanda	13
2.1.5 Patofisiologi Stroke	14
2.1.6 Diagnosis	16
2.2 Obesitas	17
2.2.1. Definisi	17
2.2.2. Etiologi	18
2.2.3. Penilaian obesitas	18
2.2.4. Patofisiologi.....	19
2.3 Obesitas sebagai faktor risiko stroke.....	20
2.4 Kerangka Teori.....	23
2.5 Kerangka Konsep	23
2.6 Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	25
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	25

3.2.1.	Variabel penelitian.....	25
3.2.2.	Definisi Operasional.....	25
3.3.	Populasi dan Sampel	26
3.3.1.	Populasi	26
3.3.2.	Sampel	26
3.3.3.	Besar sampel.....	27
3.3.4.	Teknik sampling	28
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.5.	Cara Penelitian	29
3.5.1.	Tahap Persiapan.....	29
3.5.2.	Tahap Pelaksanaan	29
3.6.	Alur Penelitian	31
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.7.1.	Tempat.....	32
3.7.2.	Waktu	32
3.8.	Analisis Hasil	32
3.8.1.	Analisis univariat.....	32
3.8.2.	Analisis Bivariat	32
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
4.1.	Hasil Penelitian	34
4.2.	Pembahasan.....	37
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1.	Kesimpulan	42
5.2.	Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49
Lampiran 1.	Ethical Clearance.....	49
Lampiran 2.	Hasil Data Responden	50
Lampiran 3.	Surat Izin	56
Lampiran 4.	Data Analisis Statistik	57
Lampiran 5.	Surat Undangan Seminar Proposal.....	59
Lampiran 6.	Surat Undangan Seminar Hasil	61
Lampiran 7.	Foto Kegiatan Penelitian	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	22
Gambar 2.2. Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3.1. Alur Penelitian	30
Gambar 4.1. Proses Perolehan Sampel	33



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Hubungan Usia dengan Kejadian Stroke	34
Tabel 4. 2. Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Stroke.....	35
Tabel 4. 3. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Stroke.....	35



DAFTAR SINGKATAN

<i>ABO</i>	:	<i>Blood Group Protein</i>
<i>ACTA2</i>	:	<i>Smooth Muscle A-Actin</i>
<i>APP/β</i>	:	<i>Amyloid Precursor Protein Beta</i>
aPTT	:	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
AT1R	:	<i>Reseptor Angiotensin II Tipe 1</i>
<i>Col3A1</i>	:	<i>Type III Procollagen</i>
<i>Col4A1/α1</i>	:	<i>Chain Of Collagen Type 4</i>
CRP	:	<i>C-Reactive Protein</i>
CT-scan	:	<i>Computed Tomography-Scan</i>
DCI	:	<i>Delayed Cerebral Ischemia</i>
DM	:	<i>Diabetes Mellitus</i>
EBI	:	<i>Early Brain Injury</i>
<i>FBN1</i>	:	<i>Fibrillin 1</i>
FK	:	Fakultas Kedokteran
<i>FOXF2</i>	:	<i>Forkhead Transcription Factor</i>
<i>GAL-α</i>	:	<i>Galactosidase A</i>
<i>HBB/β-globin</i>	:	<i>Hemoglobin Subunit</i>
<i>HDAC9</i>	:	<i>Histone Deacetylase</i>
HDL	:	<i>High Density Lipoprotein</i>
HELLP	:	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, And Low Platelet</i>
HPAL	:	<i>Hormonal Gut-Brain Axis Primarily Targeting The Hypothalamus</i>
<i>HTRA1/HtrA</i>	:	<i>Serine Peptidase-1</i>
IK95%	:	<i>Interval Kepercayaan 95%</i>
IL-6	:	<i>Interleukin-6</i>
IMT	:	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
Kemenkes	:	Kementerian Kesehatan
LDL	:	<i>Low Density Lipoprotein</i>
mmHg	:	Milimeter Air Raksa
<i>MT-TL1</i>	:	<i>Mitochondrially Encoded Trna Leucine 1</i>
OR	:	<i>Odd Ratio</i>
P2PTM	:	<i>Pencegahan Dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular</i>
PJK	:	<i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PTM	:	<i>Penyakit Tidak Menular</i>
Risikesdas	:	Riset Kesehatan Dasar
RP	:	Rasio Prevalensi
RS Tk. II	:	Rumah Sakit Tingkat II
RSU	:	Rumah Sakit Umum
RSUD	:	Rumah Sakit Umum Daerah
SLE	:	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SPSS	:	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TIK	:	Tekanan Intrakranial
TNF-α	:	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
<i>TSPAN2</i>	:	<i>Tetraspanin-2</i>
UNISSULA	:	Universitas Islam Sultan Agung
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

INTISARI

Stroke merupakan klinis akut yang disebabkan oleh gangguan neurologis yang persisten selama ≥ 24 jam atau berdampak kematian karena gangguan pembuluh darah. Stroke diklasifikasikan 2 jenis yaitu stroke hemoragi dan non hemoragik atau iskemik. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko kejadian stroke. Hasil dari penelitian sebelumnya terdapat inkonsistensi obesitas sebagai faktor resiko stroke sebab perbedaan dalam penilaian obesitas yang menggunakan parameter berbeda. Penelitian ini bertujuan meneliti kembali obesitas sebagai faktor risiko stroke di RSUD Gondosuwarno periode 2017-2022.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Sampel penelitian berjumlah 260 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penilaian obesitas berdasarkan IMT dan penilaian stroke berdasarkan diagnosis yang ditetapkan dokter spesialis saraf. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medik. Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi square* dengan program SPSS.

Hasil pada penelitian ini terdapat 260 pasien di bangsal saraf RSUD Gondosuwarno periode 2017-2022. Total 127 pasien mengalami kejadian stroke dengan obesitas sebanyak 74 pasien (58.3%) dan tanpa obesitas sebanyak 53 pasien (41.7%), sedangkan total 127 pasien tidak mengalami stroke dengan obesitas sebanyak 57 pasien (44.9%) dan tidak obesitas sebanyak 70 pasien (55.1%). Berdasarkan hasil analisis terdapat hubungan bermakna obesitas sebagai faktor risiko stroke dengan nilai *p value* 0.044 (OR=1.715; I95%(1.133 – 3.034)).

Kesimpulan pada penelitian ini ialah obesitas merupakan faktor risiko terhadap kejadian stroke pada pasien di RSUD Gondosuwarno periode 2017-2022. Pasien obesitas memiliki risiko 1.715 kali lebih tinggi mengalami stroke dibandingkan pasien yang tidak obesitas.

Kata kunci: *stroke, obesitas, kesehatan*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan manifestasi klinis akut yang disebabkan oleh keseluruhan atau sebagian disfungsi neurologis otak, medula spinalis serta retina yang persisten selama ≥ 24 jam atau berdampak kematian karena gangguan pembuluh darah (Kemenkes RI, 2019). Angka kejadian stroke menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) cenderung meningkat karena dalam setiap tahun ada 13,7 juta kasus baru dengan 5,5 juta kematian (Infodatin Kemenkes RI, 2019). Stroke diklasifikasikan kedalam dua jenis umum yaitu stroke hemoragik yaitu pecahnya pembuluh darah yang memvaskularisasi otak dan non hemoragik atau iskemik yaitu adanya sumbatan atau penyempitan pembuluh darah sehingga terjadi penurunan vaskularisasi darah menuju otak (Dinata *et al.*, 2015). Berbagai macam faktor risiko terkait kejadian stroke salah satunya ialah faktor risiko yang bisa dimodifikasi seperti obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, merokok. Pengendalian terhadap faktor risiko stroke merupakan salah satu kunci strategi pencegahan primer pada populasi non stroke dan pasien stroke agar tidak berulang (Irdelia *et al.*, 2016).

Prevalensi stroke secara Nasional menurut Kementerian kesehatan tahun 2018 meningkat sebesar 55,7% dari tahun 2013 (Infodatin Kemenkes RI, 2019). Kasus baru stroke di Provinsi Jawa Tengah adalah sebesar 3,8% di tahun 2019 (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2020), sementara pada

tahun 2021 turun menjadi 1,2% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2021). Kasus stroke di Provinsi Jawa Tengah salah satunya berasal dari Kabupaten Semarang yang dapat dilihat dari jumlah kasus stroke rawat inap di RS Ken Saras sebanyak 20,5% dan di RSUD Gondosuwarno Ungaran yang proses tahun 2017 ditemukan sebanyak 512 kasus meningkat menjadi 538 kasus di tahun 2018 (Jatendra *et al.*, 2020). Diantara faktor risiko stroke yaitu obesitas (Kemenkes, 2018), yang merupakan kondisi akumulasi lemak tubuh secara berlebihan (Hamalding *et al.*, 2019). Kasus obesitas secara global menurut WHO dilaporkan lebih dari 50% (WHO, 2021) sedangkan obesitas di Indonesia per tahun 2013, 2016, dan 2018 untuk penduduk berusia >18 tahun cenderung mengalami peningkatan dari 52,5% menjadi 65,6% serta 71,0% (BPS, 2022). Kasus baru obesitas di Provinsi Jawa Tengah tahun 2019 adalah sebesar 5,5% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2020), dan tahun 2020 meningkat sebesar 6,4% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2021). Obesitas di Kabupaten Semarang termasuk dalam 10 besar penyakit yang membutuhkan rawat inap dengan angka sebesar 532 kasus pada tahun 2020 (Dinas Kesehatan Kabupaten Semarang, 2021). Angka stroke dan obesitas tampak cenderung meningkat sehingga perlu upaya pencegahan diantaranya dengan meneliti keterkaitan keduanya.

Penelitian-penelitian mengenai obesitas sebagai faktor risiko stroke telah banyak dilaporkan, antara lain pada penelitian di Poli Saraf RSU Raden Mattaher Jambi dengan nilai *odd ratio* (OR) 4,251 dan $p=0,000$ dimana individu obesitas berisiko 4,251 kali lebih mungkin mengalami stroke

dibandingkan individu tidak obesitas (Jeki, 2017). Hasil penelitian di RSU Petala Bumi Provinsi Riau juga melaporkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko stroke iskemik dengan OR 2,427 dan $p=0,017$ (Prayoga & Rasyid, 2022). Penelitian di RS Tk. II Moh Ridwan Meuraksa Jakarta Timur juga melaporkan nilai OR sebesar 2,618 dan $p=0,041$ untuk obesitas pada stroke (Hikmah *et al.*, 2019). Namun ada juga penelitian yang tidak sejalan, dimana obesitas tidak terbukti sebagai faktor risiko stroke, diantaranya pada penelitian di RSUD Indrasari Rengat dimana hubungan obesitas dan stroke didapatkan $p=1,000$ (Elmukhsinur & Kusumarini, 2022).

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan, tampak bahwa jenis penelitian yang digunakan adalah *case control*, dan ada inkonsistensi tentang obesitas sebagai faktor risiko stroke. Sebab dari perbedaan dapat karena penilaian obesitas menggunakan parameter yang berbeda, ada yang mengukur dari nilai indeks massa tubuh (IMT), ada juga yang mengukur dari lingkar perut. Penelitian ini bermaksud meneliti kembali obesitas sebagai faktor risiko stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang pada subjek usia 45-60 tahun dengan pengambilan data dalam lima tahun terakhir yaitu selama tahun 2017-2022 yang dilakukan secara kohort retrospektif. Usia 45-60 tahun dipilih karena pada kelompok usia tersebut lebih tinggi kemungkinannya untuk mengalami stroke dan dapat berdampak pada sosial ekonominya akibat subjek mengalami penurunan produktivitas kerja (Hassan *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah obesitas sebagai faktor risiko stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui obesitas sebagai faktor risiko pada kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran?

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui gambaran kejadian obesitas dan tidak obesitas yang mengalami kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.
2. Mengetahui gambaran kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.
3. Mengetahui faktor risiko (Odds Ratio/OR) obesitas pada kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan bahan informasi bagi penelitian lebih lanjut tentang obesitas sebagai faktor risiko stroke.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pentingnya menjaga berat badan ideal agar dapat terhindar dari risiko stroke.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Stroke ialah disfungsi neurologis akut akibat terganggunya system kardiovaskuler yang muncul secara tiba-tiba serta mendadak dengan gejala serta tandanya yakni ada gangguan daerah fokal otak. Stroke juga didefinisikan sebagai dampak dari penyumbatan yang timbul secara mendadak karena adanya penggumpalan, penyempitan arteri/vena, perdarahan, yang mampu menghambat distribusi darah ke otak, sehingga otak mengalami defisiensi oksigen serta berbagai senyawa makanan yang dibutuhkan oleh jaringan otak dan dengan demikian bisa terjadi kematian sel-sel otak (Hutagalung, 2021).

Stroke adalah penyakit pembuluh darah otak, sedangkan menurut WHO stroke adalah suatu keadaan dimana ditemukan tanda-tanda klinis yang berkembang cepat berupa defisit neurologik fokal dan global, yang dapat memberat dan berlangsung lama selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vascular (P2PTM Kemenkes RI, 2018).

2.1.2 Klasifikasi

Stroke dibedakan atas 2 macam yakni stroke hemoragik (berdarah) serta non hemoragik ataupun juga dikenal sebagai stroke

iskemik (stroke sumbatan). Stroke hemoragik dibedakan atas (P2PTM Kemenkes RI, 2019):

1. Stroke akibat perdarahan intraserebral yaitu masuknya aliran darah ke dalam jaringan akibat pembuluh darah mengalami ruptur hingga mengakibatkan sel-sel otak menjadi mati serta berakibat kepada terhentinya kinerja otak. Sebab tersering dari stroke jenis ini adalah hipertensi.
2. Stroke akibat perdarahan subarachnoid yaitu ruptur pembuluh darah dekat permukaan otak kemudian terjadi kebocoran darah pada celah antara tulang tengkorak dengan otak. Penyebab stroke ini beragam, namun umumnya akibat ruptur aneurisma.

Stroke iskemik dibedakan atas stroke trombotik serta emboli. Stroke emboli disebabkan karena adanya plak ataupun pembekuan darah pada jantung ataupun aorta yang teralirkan ke otak, sedangkan stroke trombotik disebabkan karena plak ataupun pembekuan darah pada pembuluh darah penyuplai oksigen menuju otak (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

2.1.3 Faktor risiko

Faktor risiko pada stroke terbagi atas dua hal, yaitu bisa dimodifikasi (diubah) serta tak bisa dimodifikasi. Faktor risiko yang tak bisa dimodifikasi dari stroke yaitu usia, jenis kelamin, ras, serta genetik. Adapun faktor risiko yang bisa dimodifikasi yaitu diabetes mellitus, hipertensi, merokok, serta obesitas (Boehme *et al.*, 2017).

2.1.3.1. Usia

Stroke sebelumnya dikenal sebagai penyakit yang mungkin dialami pada kelompok usia madya dan lanjut, namun saat ini stroke juga dapat ditemukan pada kelompok usia yang relatif muda (< 45 tahun) dengan proporsi sekitar 10%. Stroke pada kelompok usia muda timbul karena penyakit yang mendasarinya antara lain karena kelainan pembuluh darah serebral, *systemic lupus erythematosus* (SLE), trombofilia, diseksi arteri, atau karena ada riwayat genetik, sedangkan untuk faktor risikonya dapat meliputi penggunaan kontrasepsi oral pada perempuan perokok, migren dengan aura serta hipertensi; kehamilan dengan penyulit preeklampsia, eklampsia, dan sindrom *hemolysis* (H), peningkatan enzim hati atau *elevated liver enzym* (EL), dan rendah trombosit atau *low platelet* (LP) disingkat sindrom HELLP (Birawa & Amalia, 2015).

2.1.3.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin perempuan lebih berisiko menderita stroke daripada laki-laki karena perempuan cenderung memiliki jangka hidup yang lebih lama. Hubungan antara jenis kelamin dengan stroke terkait dengan usia. Pada usia yang lebih muda perempuan memiliki risiko stroke yang serupa atau lebih tinggi daripada pria. Risiko tersebut muncul karena faktor kehamilan dan kondisi pasca persalinan yang juga berhubungan dengan faktor hormonal terutama pada perempuan pengguna kontrasepsi hormonal (Boehme *et al.*, 2017).

2.1.3.3. Ras

Ras kulit hitam yang tidak memiliki riwayat stroke sebelumnya lebih berisiko mengalami stroke daripada ras kulit putih. Baik ras kulit hitam maupun putih, perempuan usia 45-64 tahun berisiko stroke lebih rendah dibanding laki-laki, namun pada usia 75 tahun risikonya sama besar (Howard *et al.*, 2019).

2.1.3.4. Genetik

Variabilitas genetik dapat berkontribusi pada stroke dalam beberapa mekanisme. Gangguan gen tunggal yang terutama menyebabkan stroke diantaranya: gen/protein NOTCH3, *APP/β-amyloid precursor protein*, *Col4A1/α1 chain of collagen type 4* yang diwariskan secara autosomal dominan serta *HTRA1/HtrA serine peptidase-1* yang diwariskan secara autosomal resesif melalui mekanisme penyakit pembuluh darah kecil, ruptur pembuluh darah kecil kortikal atau subkortikal. Manifestasi stroke yang disebabkan oleh gangguan genetik diantaranya terjadi karena kelainan gen/protein seperti *Col3A1/type III procollagen*, *GAL/α-galactosidase A*, *FBN1/fibrillin 1*, mitochondrial DNA (*MT-TL1*)/mitochondrially encoded *tRNA leucine 1* (UUA/G); *HBB/β-globin* (hemoglobin subunit), dan *ACTA2/smooth muscle α-actin* melalui mekanisme diseksi arteri, penyakit arteri besar dan kecil, embolisme jantung, kegagalan energi dan metabolik stroke, serta sindrom Moyamoya. Variasi genetik yang umum pada stroke antara lain variasi pada gen

TSPAN2/tetraspanin-2, *FOXF2/forkhead transcription factor*, *ABO/blood group protein*, *HDAC9/histone deacetylase*, *PITX2*, *ZFHX3* melalui mekanisme pengembangan vaskular dan aterosklerosis, penyakit pembuluh darah kecil, kelainan sel otot polos, penutupan perisit oleh pembuluh darah otak, trombosis, pengembangan nodus sinoatrial, dan regulasi saluran ion, modulasi konduksi jantung serta fibrilasi atrial (Boehme *et al.*, 2017).

2.1.3.5. Hipertensi

Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko utama untuk berbagai jenis stroke. Diperkirakan terjadi peningkatan terjadinya risiko stroke sebesar 1.6 kali setiap peningkatan 10 mmHg tekanan sistolik, dan 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan manajemen tekanan darah yang baik (Tugasworo & Retnaningsih, 2018). Menurut salah satu hasil penelitian yang dilakukan di negara Iran, prevalensi pasien stroke iskemik dengan komorbid hipertensi 1,755 kali lebih tinggi daripada stroke hemoragik (Habibi-Koolae *et al.*, 2018). Hipertensi berefek kuat pada struktur pembuluh darah otak. Faktor mekanik, saraf, dan humoral, semua berkontribusi terhadap perubahan komposisi dan struktur dinding serebrovaskular. Hipertensi mencetus timbulnya plak aterosklerotik di arteri serebral dan arteriol sehingga menyebabkan oklusi arteri dan cedera iskemik (Yonata & Pratama, 2016).

2.1.3.6. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang dicirikan dengan peningkatan atau penurunan fraksi lemak darah. Kelainan fraksi lemak terbanyak berupa peningkatan kadar kolesterol total (> 200 mg/dl), *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida (> 200 mg/dl), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Kadar kolesterol terutama LDL yang tinggi dapat memicu aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (PJK) yang berikutnya akan berdampak pada stroke (Purwani, 2018).

2.1.3.7. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolisme yang terbukti menjadi faktor risiko terjadinya stroke dengan peningkatan risiko relatif pada stroke iskemik 1,6 hingga 8 kali (Tugasworo & Retnaningsih, 2018). Salah satu penelitian yang dilakukan di negara Iran juga menyebutkan bahwa DM merupakan faktor risiko stroke terbanyak kedua setelah hipertensi (Daneshfard *et al.*, 2015).

2.1.3.8. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko stroke yang bisa meningkatkan terjadinya stroke melalui kenaikan tekanan darah, kolesterol, & kadar glukosa darah (Boehme *et al.*, 2017). Penderita obesitas juga berisiko untuk terkena stroke 1,6 – 1,8 kali lebih berisiko untuk mengalami stroke (Kivimäki *et al.*, 2017). Obesitas dapat meningkatkan risiko stroke karena adanya inflamasi yang disebabkan oleh jaringan lemak berlebihan sehingga mempersulit

aliran darah dan meningkatkan risiko penyumbatan dimana keduanya mmenjadi penyebab stroke. Mekanisme obesitas terhadap risiko stroke juga dimediasi oleh faktor sekunder lain diantaranya sleep apnea dan hipertensi. Obesitas meningkatkan pelebaran sisi kiri jantung (hipertrofi ventrikular kiri) yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah dan peregangan jantung, sementara itu baik hipertrofi ventrikular kiri maupun hipertensi merupakan prediktor stroke. Obesitas juga dikaitkan dengan diabetes mellitus yang berhubungan erat dengan stroke (Obesity Action Coalition, 2016). Obesitas juga dikaitkan dengan stroke iskemik melalui mediasi sindrom metabolik (Horn *et al.*, 2021).

2.1.3.9. Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan kelainan jantung yang sering menjadi penyebab stroke berulang. Sebab lain berupa fibrilasi atrium, penyakit jantung iskemik, gagal jantung dan infark miokard. Lesi yang terdapat pada jantung dapat melepaskan emboli ke sirkulasi arterial (Purwani, 2018).

2.1.3.10. Merokok

Merokok menyebabkan pembentukan aneurisma sehingga terjadi perdarahan subaraknoid, juga menyebabkan perubahan arteri karotis sehingga terjadi perdarahan serebral. Merokok menyebabkan terbentuknya plak arteri, menurunkan kadar HDL, dan meningkatkan kadar trigliserida dalam darah sehingga memicu PJK. Nikotin dalam

rokok dapat meningkatkan laju jantung dan tekanan darah, sedangkan karbon monoksida hasil pembakaran rokok dapat menurunkan jumlah oksigen di arteri dan seluruh jaringan tubuh termasuk otak (Purwani, 2018).

2.1.3.11. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik terutama olah raga dapat membantu menjaga kesehatan dan kebugaran tubuh. Olah raga memberikan manfaat dapat mengoptimalkan oksigen dalam tubuh, menurunkan asam lemak, menghasilkan efisiensi glukosa, menurunkan tekanan darah, menurunkan potensi gangguan irama jantung, menurunkan fraksi lemak jahat (LDL dan kolesterol), juga meningkatkan kadar HDL sehingga dapat meminimalkan risiko kemungkinan terkena stroke (Purwani, 2018).

2.1.4 Gejala dan tanda

Salah satu tanda khas dari stroke adalah kelainan saraf yang timbulnya secara mendadak. Terdapat perbedaan manifestasi klinis pada stroke hemoragik dan stroke non hemoragik. Pada stroke hemoragik, onset terjadi pada saat sedang aktif yang timbul secara mendadak, disertai dengan nyeri kepala yang hebat serta penurunan kesadaran dan muntah dikarenakan peningkatan tekanan intrakranial (TIK) pada stroke hemoragik disertai dengan kejang. Pemeriksaan fisik didapatkan bradikardi, dan sering disertai dengan udem pupil. Tanda Kernig, Brudzinski dan kaku kuduk positif. Stroke non

hemoragik memiliki onset/awitan timbul secara mendadak pada saat tidak beristirahat, tanpa disertai kejang dan muntah yang juga disertai dengan nyeri kepala dan penurunan kesadaran atau tidak. Jenis stroke non hemoragik tidak didapatkan udem papil, kaku kuduk, maupun tanda-tanda lain seperti Kernig, dan Brudzinski (Tugasworo & Retnaningsih, 2018).

2.1.5 Patofisiologi Stroke

2.1.5.1 Patofisiologi Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik memiliki 2 jenis yaitu perdarahan intraserebral dan perdarahan subarachnoid spontan. Perdarahan intraserebral pada umumnya disebabkan oleh hipertensi. Tekanan darah yang meningkat secara mendadak juga dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah walaupun tanpa disertai dengan hipertensi kronik sebelumnya. Perdarahan intraserebral bisa disebabkan oleh hipertensi dan juga malformasi pembuluh darah. Predileksi tersering perdarahan intraserebral akibat hipertensi adalah ganglion lateral dan kapsula (40%), talamus (12%), lobus substansia alba (15% sampai 20%), nukleus kaudatus (8%), pons (8%), dan serebelum (8%). Perdarahan intraserebral yang disebabkan oleh malformasi pembuluh pada umumnya ditemukan di daerah subkortikal/dekat permukaan otak. Kemudian perdarahan intraserebral akibat obat terlarang terutama kokain dan amfetamin, juga menyebabkan peningkatan tekanan darah secara akut sehingga memiliki distribusi umum yang

sama dengan perdarahan yang diakibatkan hipertensi. Trauma, gangguan perdarahan, dan perubahan degeneratif juga bisa mengawali terjadinya perdarahan intraserebral yang kemudian mekanismenya sama dengan perdarahan intraserebral akibat hipertensi (Tugasworo & Retnaningsih, 2018).

Jenis lain dari stroke hemoragik yaitu perdarahan subarachnoid yang biasanya disebabkan oleh hipertensi yang kemudian menyebabkan ruptur aneurisma intrakranial. Segera setelah ruptur tersebut terjadi iskemi serebral global transient dan patologi cedera otak awal (*early brain injury*/EBI) yaitu perkembangan kerusakan otak 72 jam pertama setelah perdarahan. EBI juga ikut berkontribusi pada iskemi serebral tertunda (*delayed cerebral ischemia*/DCI) yang juga disebabkan karena mikrotrombus, disfungsi autoregulasi, penyebaran kortikal, depolarisasi serta vasospasme akibat ruptur aneurisma. EBI dan DCI selanjutnya berdampak pada kerusakan jaringan otak, defisit neurologis dan *outcome* yang buruk (Wulandari *et al.*, 2021).

2.1.5.2 Patofisiologi Stroke Non-Hemoragik

Stroke non-hemoragik atau stroke iskemik terjadi akibat defisiensi suplai darah dan oksigen ke otak. Oklusi iskemik menyebabkan kondisi trombotik serta emboli dalam otak. Saat trombosis aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis. Akumulasi plak mempersempit ruang vaskular

dan membentuk bekuan mengakibatkan stroke trombotik. Emboli otak terjadi karena aliran darah ke otak berkurang, sehingga terjadi stres berat dan nekrosis yang diikuti oleh gangguan membran plasma, bengkak organel serta kebocoran isi seluler ke ruang ekstraseluler dan hilangnya fungsi saraf (Kuriakose & Xiao, 2020).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis stroke dapat diinisiasi oleh anamnesis, diikuti dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang dilakukan yaitu menanyakan tentang faktor risiko, kejadian yang terjadi sebelumnya, ada tidaknya riwayat trauma, onset, serta progres tanda dan gejala. Sementara untuk pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi penetapan status kesadaran dan pemeriksaan tanda vital meliputi tekanan darah, detak nadi dan jantung, status gizi, keberadaan sianosis di wajah dan lidah, pemeriksaan leher, paru-paru, jantung dan pemeriksaan neurologis yang meliputi pemeriksaan sensorik, motorik, nervus kranialis, serta pemeriksaan fungsi luhur dan keseimbangan. Sedangkan untuk pemeriksaan penunjangnya meliputi CT scan, *magnetic resonance imaging* (MRI), angiografi, ultrasonografi karotis, dan pungsi lumbal (American Heart Association, 2018).

Diagnosis banding primer dari stroke diantaranya migren berat, hipoglikemia, *transient ischemic attack* (TIA), sindrom enselopati posterior atipikal reversibel, tumor otak, malformasi vaskular,

cerebral palsy, multiple sclerosis, meningitis/ensefalitis, cedera otak traumatik, epilepsi, hematoma subdural, hipertensi emergensi, hiponatremia, infeksi sistemik dan lain-lain (Vilela, 2017).

2.2 Obesitas

2.2.1. Definisi

Obesitas merupakan kondisi dimana indeks massa tubuh (IMT) di atas 30 kg/m^2 untuk populasi di negara-negara barat dan $\text{IMT} > 27,5 \text{ kg/m}^2$ untuk populasi Asia (Davey, 2015; WHO, 2022). Obesitas juga dinyatakan sebagai kondisi penumpukan lemak tubuh berlebih sehingga berat badan melebihi normal dan dapat berakibat buruk pada kesehatan. Obesitas termasuk dalam penyakit epidemik dan kronik yang bisa diobati dan berhubungan dengan beberapa jenis penyakit lain yang dapat menurunkan kualitas hidup (Irwan, 2016).

Obesitas juga dianggap sebagai penyakit kronik atau penyakit tidak menular (PTM). Obesitas terjadi karena akumulasi lemak yang berlebihan baik regional, global atau keduanya sehingga meningkatkan risiko kesehatan (Purnell, 2018). Obesitas seringkali terjadi karena kalori yang masuk lebih banyak daripada yang dibakar melalui olahraga dan kegiatan normal sehari-hari. Upaya pengendalian obesitas antara lain mengurangi jumlah kalori dari lemak dan gula yang dikonsumsi, meningkatkan porsi asupan buah, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian dan kacang-kacangan harian, dan melakukan aktivitas fisik secara teratur (60 menit per hari

untuk anak-anak) dan 150 menit per minggu untuk orang dewasa) (WHO, 2022).

2.2.2. Etiologi

Etiologi obesitas antara lain meliputi:(Davey, 2015)

1. Genetik, obesitas 20-40% karena keturunan.
2. Lingkungan, terdiri dari diet lemak tinggi, diet tinggi kalori, kemudahan memperoleh makanan (*junk food*), dan gaya hidup *sedentary*. Obesitas dapat disebabkan oleh pola makan dan gaya hidup konsumtif dan menurut ahli, orang dengan frekuensi makan 4-5 kali/hari akan cenderung mengalami obesitas (Ridwan, 2017).
3. Neuroendokrin, berhubungan dengan kerjasama hormon hipotalamus yang merangsang nafsu makan (neuropeptida Y) dengan hormon penekan nafsu makan dan pelepasan energi (leptin) dan neurotransmitter lain untuk mengatur keseimbangan energi.

2.2.3. Penilaian obesitas

Penghitungan IMT merupakan salah satu pemastian obesitas disamping penilaian pola distribusi lemak tubuh dan rasio pinggang/panggul. Individu obesitas menurut IMT dinyatakan jika melebihi 30 kg/m^2 ; sedangkan menurut rasio pinggang/panggul adalah di atas 0,9 untuk wanita dan $>1,0$ untuk laki-laki. Penilaian obesitas lainnya adalah berdasarkan perjalanan obesitas, apakah baru saja atau sudah lama dialami, ada tidaknya tindakan terapi obesitas dan riwayat keluarga, serta kebiasaan makan dan aktivitas fisik. Sindrom cushing, hipertiroidisme,

gangguan hipotalamus, sindrom Prader-Willi atau sindrom Lawrence-Moon-Biedl juga perlu dipertimbangkan dalam penilaian obesitas, begitu halnya dengan penilaian risiko kardiovaskular keseluruhan (Davey, 2015).

2.2.4. Patofisiologi

Obesitas didasari oleh ketidakseimbangan intake dan pengeluaran energi sehingga berdampak pada akumulasi jaringan lemak dan penyimpanannya sebagai cadangan energi tubuh (Irwan, 2016; Susetyowati *et al.*, 2019). Energi tersebut berasal dari nutrisi penting seperti karbohidrat, protein dan lemak. Karbohidrat merupakan tahap pertama penyuplai energi, pada saat konsumsinya berlebihan akan dikonversi menjadi lemak, yang juga berperan sebagai sumber energi jika kadar karbohidrat tidak mencukupi atau dikenal sebagai lipolisis dimana lemak diubah menjadi asam lemak dan gliserol (Jiménez, 2016).

Asupan energi yang lebih besar pengeluarannya meningkatkan jaringan adiposa yang mensekresi leptin, hormon yang berperan penting pada nafsu makan dan regulasi keseimbangan energi (Khanna & Rehman, 2021). Leptin, hormon anoreksigenik, meregulasi metabolisme lemak dengan menstimulasi lipolisis dan inhibisi lipogenesis. Leptin memberi sinyal rasa kenyang pada hipotalamus dan kemudian akan mengurangi *intake* makanan dan menyimpan lemak sambil memodulasi pengeluaran energi dan metabolisme karbohidrat untuk mencegah penambahan berat badan. Defek pada leptin atau reseptor leptin berakibat pada peningkatan kadar leptin pada sirkulasi (Lin & Li, 2021).

Jaringan adiposa juga mensekresi adipokin yang berkorelasi positif dengan simpanan lemak tubuh. Rasio leptin dan adiponektin berhubungan dengan kerusakan jaringan adiposa. Hormon lain yang disekresikan oleh jaringan adiposa adalah resistin, suatu adipokin pro-inflamasi yang berfungsi untuk resistensi insulin (Khanna & Rehman, 2021). Insulin merupakan hormon pankreas yang berperan pada homeostasis glukosa dan dapat menembus sawar darah otak untuk berikatan dengan reseptor di nukleus arkuata hipotalamus guna mengurangi asupan makanan. Resistensi insulin sentral dan leptin sentral dapat mempengaruhi perkembangan obesitas (Lin & Li, 2021).

Substansi-substansi dari saluran pencernaan seperti *cholecystokinin* (CCK), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *peptide YY3-36* (PYY3-36), serta *ghrelin* berikutnya ikut menyampaikan informasi tentang status energi melalui *hormonal gut-brain axis primarily targeting the hypothalamus* (HPAL) dan batang otak, serta dapat secara langsung atau tidak langsung berinteraksi dengan jalur mesolimbik dopamin otak tengah untuk mempengaruhi *intake* makanan (Lin & Li, 2021).

2.3 Obesitas sebagai faktor risiko stroke

Obesitas dapat memicu adiposopati yaitu disfungsi jaringan lemak yang patologis akibat jaringan adiposa yang berlebihan, inflamasi adiposa, gangguan angiogenesis adiposa, dan adipositokin yaitu penurunan adiponektin, resistensi leptin dan peningkatan resistin. Fenomena adiposopati tersebut memunculkan berbagai peristiwa seperti resistensi

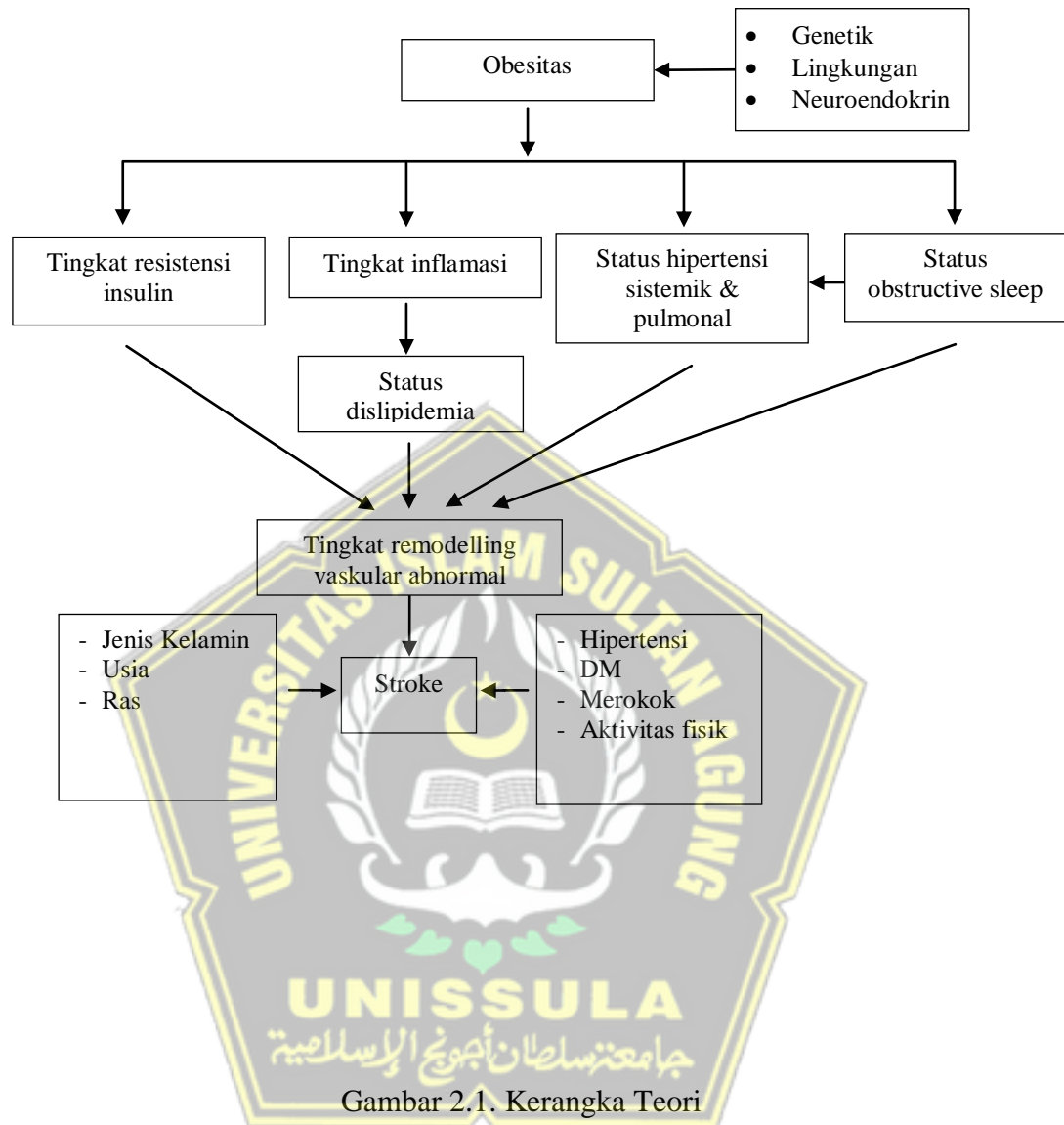
insulin, inflamasi (ditandai dengan peningkatan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *C-reactive protein* (CRP) serta interleukin-6 (IL-6) dan asam lemak bebas), hipertensi sistemik dan pulmonal, *obstructive sleep apnea* (OSA), peningkatan sirkulasi volume darah, peningkatan volume stroke dan peningkatan detak jantung, juga aktivasi simpatetik. Diantara beberapa peristiwa tersebut, yang berkaitan dengan stroke yaitu resistensi insulin, inflamasi, OSA dan hipertensi sistemik serta pulmonal. Dua peristiwa yang terakhir memiliki hubungan dimana OSA juga dapat memperparah hipertensi sistemik serta pulmonal. Stroke muncul karena *remodelling* vaskular tidak normal yang disebabkan secara langsung oleh resistensi insulin, secara tidak langsung oleh inflamasi melalui mediasi dislipidemia, serta oleh hipertensi sistemik dan pulmonal. Kondisi *remodelling* vaskular tidak normal menyebabkan disfungsi endotel, migrasi dan perlekatan makrofag, proliferasi otot polos, pembentukan sel-sel busa, ruptur plak, juga trombosis yang merupakan faktor pencetus stroke (Hastuti, 2019).

Keterkaitan antara obesitas dengan stroke selain bergantung pada jumlah lemak tubuh juga tergantung pada distribusi lemak di tubuh utamanya di daerah abdominal (Hutagaluh, 2019). Obesitas menyebabkan peningkatan kolesterol dan trigliserida darah sehingga dapat berakibat pada stroke (Tandra, 2021). Obesitas dicirikan dengan kelebihan lemak. Kadar lemak dalam kondisi optimum berfungsi sebagai cadangan energi, regulator suhu, hingga berfungsi sebagai protektor tubuh dari cedera/trauma, tetapi kadar lemak yang melebihi ambang batas maksimal akan menimbulkan

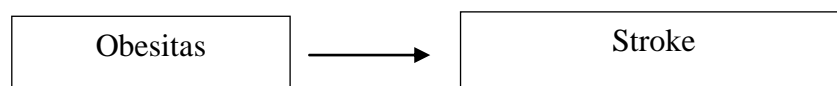
masalah bagi tubuh misalnya DM yang terkait erat dengan stroke. Kondisi obesitas menyebabkan produksi insulin oleh pankreas terhambat oleh tumpukan lemak dalam tubuh, kelanjutan dampaknya adalah peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) yang jika terjadi terus menerus dan tidak terkendali maka muncul DM. Kondisi DM mengakibatkan pembekuan darah sehingga suplai darah ke otak juga terhambat dan berakibat stroke (Ridwan, 2017).



2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Obesitas merupakan faktor risiko pada kejadian stroke di RSUD Gondo Suwarno Ungaran.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *case control* yaitu dengan cara melakukan penelusuran kelompok pasien obesitas dan non obesitas yang telah mengalami stroke dan non stroke di periode sebelumnya (Tambunan *et al.*, 2016).

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Obesitas

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Stroke

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Obesitas

Definisi : Hasil pengukuran IMT pasien yang didapatkan dari rekam medis pasien di Bangsal Saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang yaitu membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter. IMT berikutnya dinyatakan sebagai obesitas jika $> 27,5 \text{ kg/m}^2$ dan tidak obesitas jika $\text{IMT} \leq 27,5 \text{ kg/m}^2$ (Davey, 2015; WHO, 2022).

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Stroke

Definisi : Responden yang terdiagnosis stroke stroke hemoragik maupun non hemoragik oleh dokter spesialis saraf.

Skala : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Populasi target dari penelitian ini adalah pasien stroke di Bagian Penyakit Saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran.

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien stroke yang dirawat inap di Bagian Penyakit Saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran selama tahun 2017-2022.

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini yaitu pasien stroke yang menjalani rawat inap di Bagian Penyakit Saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran selama tahun 2021-2022 yang memiliki kriteria berikut :

a. Kriteria inklusi kasus

- 1) Berusia 45-60 tahun
- 2) Melakukan follow up rutin sesuai yang dijadwalkan
- 3) Memiliki catatan rekam medis lengkap

- 4) Terdiagnosis stroke
- b. Kriteria eksklusi kasus
 - 1) Tidak melakukan follow up rutin sesuai yang dijadwalkan
- c. Kriteria inklusi kontrol
 - 1) Berusia 45-60 tahun
 - 2) Melakukan follow up rutin sesuai yang dijadwalkan
 - 3) Memiliki catatan rekam medis lengkap
 - 4) Tidak terdiagnosis stroke
- d. Kriteria eksklusi kontrol
 - 1) Tidak melakukan follow up rutin sesuai yang dijadwalkan

3.3.3. Besar sampel

Besar sampel penelitian ini dihitung menggunakan perhitungan besar

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

sampel studi *case control*, yaitu

Keterangan :

n_1 = sampel pasien stroke

n_2 = sampel pasien tidak stroke

Z_{α} = kesalahan tipe I sebesar 5% (1,96)

Z_{β} = power penelitian sebesar 80% (0,842)

OR = 1,2 (Bardugo *et al.*, 2021)

$$P1 = \frac{OR \times P2}{(OR \times P2) + (1 - P2)} = 96\%$$

pasien obesitas dengan stroke 25%

P2 = pasien dengan obesitas tetapi tidak mengalami stroke sebanyak 80%

$$Q1 = 1 - P1 = 0,04$$

$$Q2 = 1 - P2 = 0,20$$

$$P = \frac{1}{2} (P1 + P2) = 0,12$$

$$Q = 1 - P = 0,88$$

$$N1 = N2 = \frac{(1.96 \cdot \sqrt{(2 \cdot 0.12 \cdot 0.88)} + 0.842 \cdot \sqrt{0.96 \cdot 0.04 + 0.8 \cdot 0.2})^2}{(0.96 - 0.80)^2}$$

$$= 63,57 \text{ dibulatkan } 64$$

Sehingga jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini sebanyak 64 pasien stroke dan 64 pasien tidak stroke

3.3.4. Teknik sampling

Sampel penelitian diambil secara *consecutive sampling* yaitu mengambil sampel secara berurutan sehingga didapatkan besar sampel hingga memenuhi kebutuhan penelitian

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan untuk mendapatkan data penelitian adalah status rekam medis dari Bangsal Saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran untuk mendapatkan data mengenai status stroke dan obesitas.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Tahap Persiapan

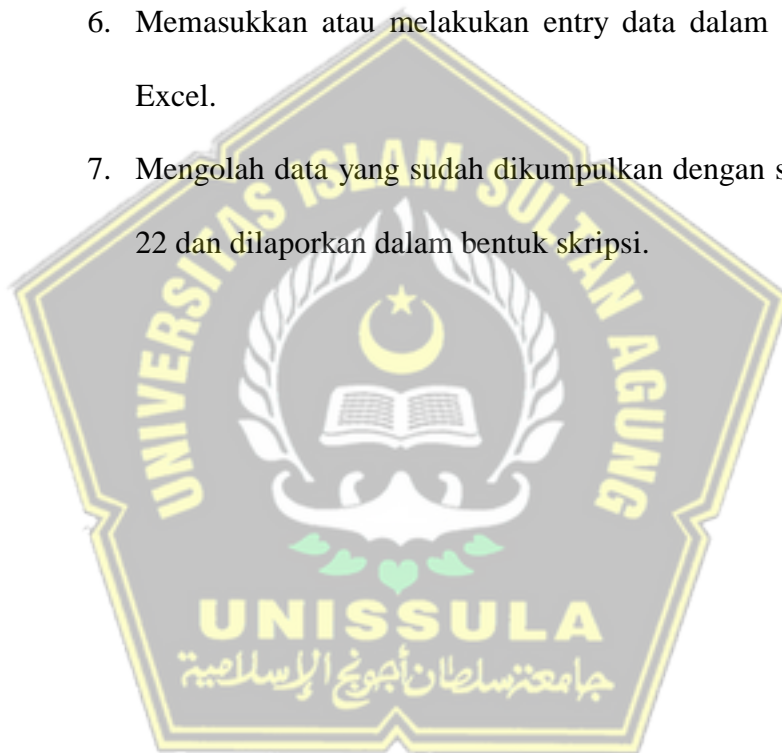
1. Menyusun usulan penelitian.
2. Mengajukan usulan penelitian dan melakukan pembimbingan usulan penelitian. Setelah mendapatkan persetujuan dari Dosen Pembimbing dilanjutkan ujian review proposal.
3. Mengajukan *Ethical Clearance* (EC) ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Meminta surat rekomendasi ijin penelitian dari Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang untuk diajukan ke RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.

3.5.2. Tahap Pelaksanaan

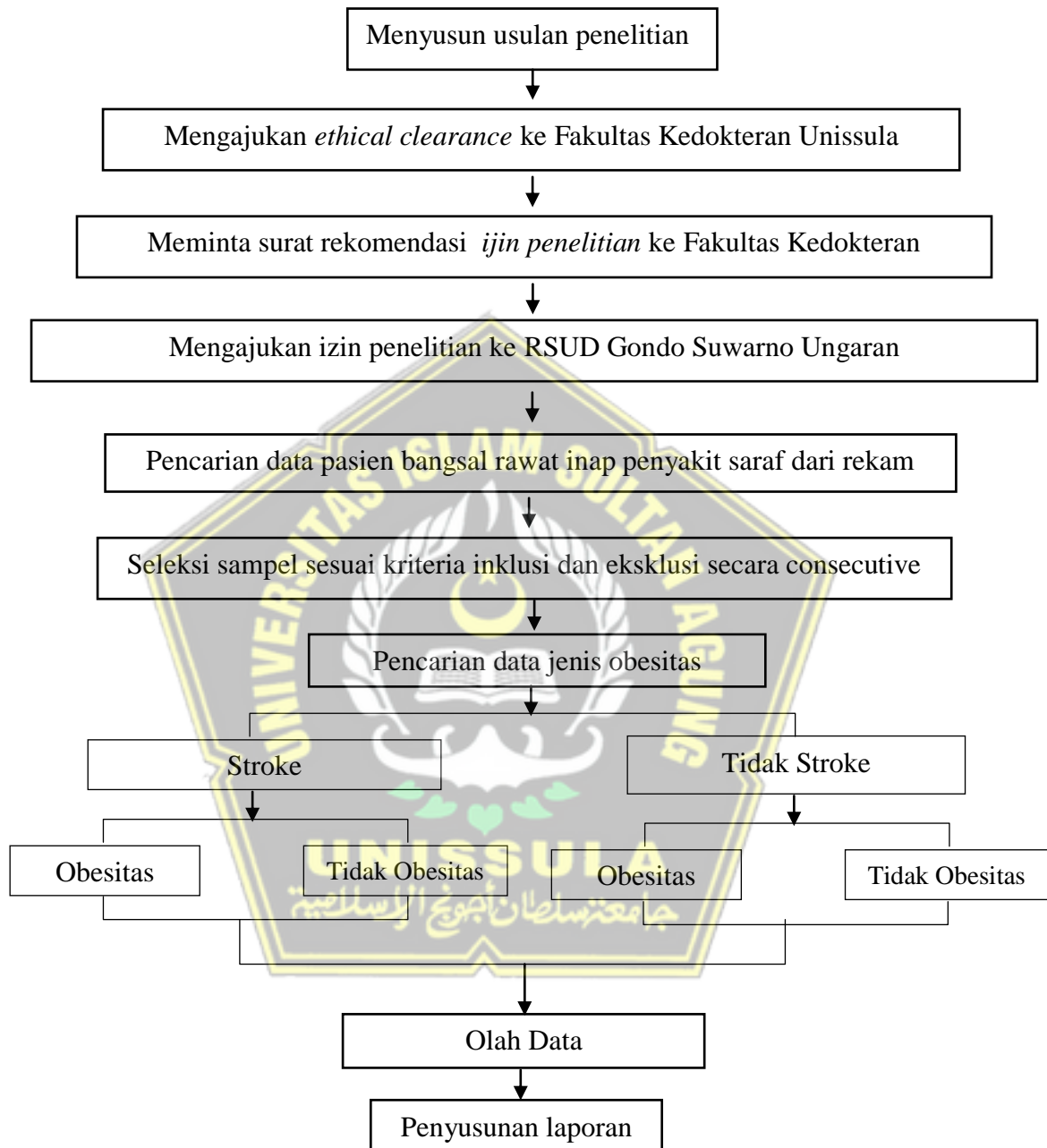
1. Mengumpulkan data-data yang dibutuhkan dari rekam medis pasien di Bangsal Saraf RSUD Gondosuwarno Semarang setelah mendapatkan persetujuan/EC.
2. Menentukan sampel penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan menggunakan metode *total sampling*.
3. Mencatat pasien stroke yang dirawat inap di RSUD Gondosuwarno Semarang pada tahun 2022.
4. Mencatat data berat dan tinggi badan pasien stroke yang dirawat inap di RSUD Gondosuwarno Semarang pada tahun 2022 dan

satu tahun sebelumnya (tahun 2021). Data berat dan tinggi badan diambil dari rekam medis.

5. Mencatat data-data lain seperti riwayat stroke di keluarga, hipertensi, DM, dan merokok selama pasien stroke menjalani rawat inap di RSUD Gondosuwarno Ungaran pada tahun 2022 dan 1 tahun sebelumnya.
6. Memasukkan atau melakukan entry data dalam file berformat Excel.
7. Mengolah data yang sudah dikumpulkan dengan software SPSS 22 dan dilaporkan dalam bentuk skripsi.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.

3.7.2. Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni - Agustus 2023.

3.8. Analisis Hasil

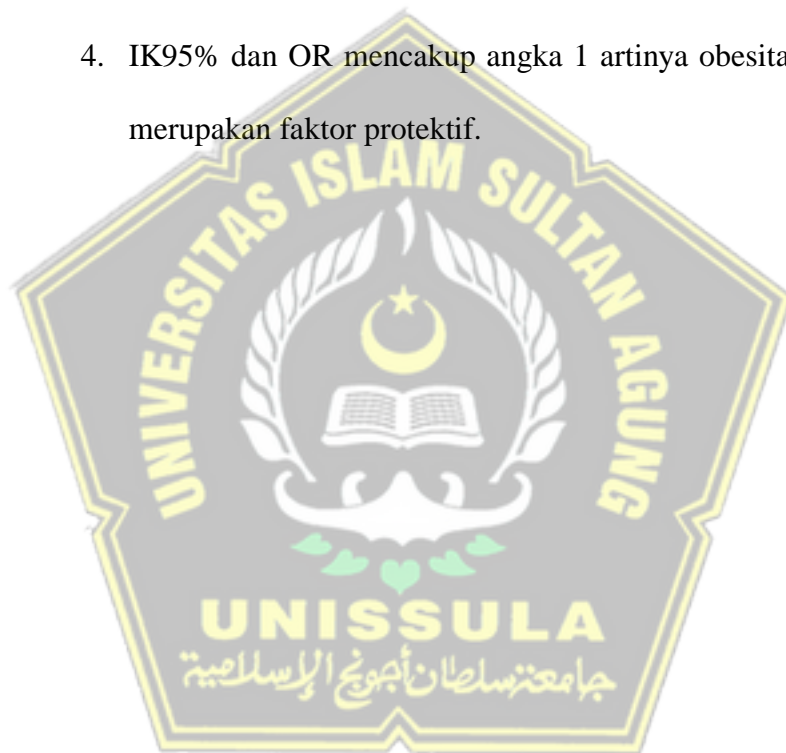
3.8.1. Analisis univariat

Analisis univariat digunakan untuk melihat deskripsi kejadian obesitas dan kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang.

3.8.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk membuktikan benar tidaknya obesitas sebagai faktor risiko stroke. Uji yang dipilih untuk menganalisis obesitas sebagai faktor risiko stroke adalah *Chi Square* dengan nilai odd ratio (OR) beserta nilai interval kepercayaan (IK95%). Ketentuan mengenai nilai OR sebagai berikut (Sastroasmoro & Ismael, 2016):

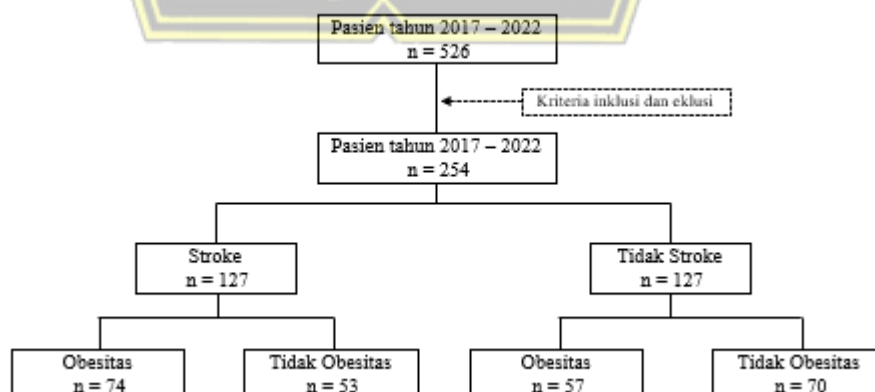
1. $OR = 1$ artinya obesitas bukan sebagai faktor risiko stroke
2. $OR > 1$ dan nilai IK95% tidak mencakup angka 1 menunjukkan bahwa obesitas sebagai faktor risiko stroke yang bermakna.
3. $OR < 1$ dan nilai IK95% tidak mencakup angka 1 menunjukkan bahwa obesitas sebagai faktor protektif (faktor menguntungkan) bagi stroke karena memiliki sifat meminimalkan risiko stroke
4. IK95% dan OR mencakup angka 1 artinya obesitas belum tentu merupakan faktor protektif.



BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini mengenai faktor resiko obesitas pada kejadian stroke yang dilakukan pada total jumlah pasien yang berkunjung di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang periode 2017-2022 sejumlah 526 pasien lalu dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eklusi sehingga didapatkan 254 pasien yang sudah sesuai. 254 pasien akan terbagi menjadi pasien dengan stroke sebanyak 127 pasien dan pasien tanpa stroke sebanyak 127 pasien. Selanjutnya pasien dengan stroke akan dibagi menjadi pasien stroke dengan obesitas berjumlah 74 pasien dan pasien stroke tanpa obesitas berjumlah 53 pasien, sedangkan pasien tanpa stroke dengan obesitas berjumlah 57 pasien dan pasien tanpa stroke dan tanpa obesitas berjumlah 70 pasien. Selanjutnya 254 pasien akan dilakukan analisis.



Gambar 4.1 Proses perolehan Sampel

Penelitian ini menggunakan rekam medis pasien sebagai sumber data dan karakteristik pasien yang disertakan adalah jenis kelamin dan usia pasien. Hubungan usia dengan kejadian stroke sebagai berikut:

Tabel 4. 1. Hubungan Usia dengan Kejadian Stroke

Kelompok Usia	Stroke		Tidak Stroke		Total		<i>p</i>	<i>OR</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
56--60 tahun	55	43.3%	43	33.9%	98	38.6%	0,046	0.670 (0.403- 1.114)
45-55 tahun	72	56.7%	84	66.1%	156	61.4%		
total	127	100%	127	100%	254	100%		

*uji *chi square*

Berdasarkan hasil tabel 4.1 menunjukkan bahwa pasien stroke terbanyak pada kelompok usia 46-55 tahun dengan jumlah 72 pasien (56.7%), sedangkan pasien tidak stroke terbanyak pada kelompok usia 46-55 tahun sebanyak 84 pasien (66.1%), sedangkan stroke pada kelompok usia 56-60 tahun sebanyak 55 pasien (43.3%) dan tidaks stroke sebanyak 43 pasien (33.9%). Korelasi antara usia dengan kejadian stroke dinilai berdasarkan hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,046(< 0,05) yang berarti bahwa usia memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. Berdasarkan hasil *odds ratio* didapatkan 0.670 (I95%(0.403-1.114)) yang berarti bahwa pasien kelompok 45-55 tahun memiliki faktor protektif terhadap kejadian stroke sebesar 0.670 kali dibandingkan kelompok usia 56-60 tahun.

Hubungan jenis kelamin dengan kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang ditunjukkan pada tabel, sebagai berikut:

Tabel 4. 2. Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Stroke

Jenis Kelamin	Stroke		Tidak Stroke		Total		<i>p</i>	<i>OR</i>
	n	%	n	%	n	%		
Laki-laki	47	37%	66	52%	113	45.5%		0.543
Perempuan	80	63%	61	48%	141	55.5%	0.023	(0.329-
total	127	100%	127	100%	254	100%		0.896)

*uji *chi square*

Berdasarkan hasil tabel 4.2 menunjukkan bahwa pasien stroke terbanyak pada jenis kelamin Perempuan sebanyak 80 pasien (63%), sedangkan pasien non stroke terbanyak pada jenis kelamin laki-laki dengan jumlah 66 pasien (52%). Korelasi antara jenis kelamin dengan kejadian stroke dinilai berdasarkan hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,023 (< 0,05) yang berarti bahwa jenis memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. Berdasarkan hasil *odds ratio* didapatkan 0.543 (I95%(0.329-0.896)) yang berarti bahwa pasien jenis kelamin laki-laki memiliki faktor protektif terhadap kejadian stroke sebesar 0.543 kali dibandingkan jenis kelamin perempuan.

Tabel 4. 3. Hubungan Obesitas dengan Kejadian Stroke

Obesitas	Stroke		Tidak Stroke		Total		<i>p</i>	<i>OR</i>
	n	%	n	%	n	%		
Obesitas	74	58.3%	57	44.9%	137	51.6%		1.715
Tidak Obesitas	53	41.7%	70	55.1%	123	48.4%	0,044	(1.043-
total	127	100%	127	100%	254	100%		2.818)

*uji *chi square*

Berdasarkan hasil tabel 4.3 menunjukkan bahwa pasien stroke dengan obesitas memiliki jumlah terbanyak yaitu 74 pasien (58.3%) dibandingkan pasien stroke tidak obesitas sebanyak 53 pasien (41.7%).

pasien tidak stroke dengan obesitas memiliki jumlah 57 pasien (44.9%) lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang tidak obesitas sejumlah 70 pasien (55.1%). Korelasi antara Obesitas dengan kejadian stroke dinilai berdasarkan hasil uji *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,044 ($<0,05$) yang berarti bahwa obesitas memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. Berdasarkan hasil *odds ratio* didapatkan 1.715 (95%(1.043-2.818)) yang berarti bahwa pasien kelompok obesitas memiliki faktor risiko terhadap kejadian stroke sebesar 1.715 kali dibandingkan kelompok tidak obesitas.

4.2. Pembahasan

Kejadian stroke di RSUD Gondosuwarno Ungaran Kabupaten Semarang sebagian besar terjadi pada kelompok usia 46-55 tahun atau masa lansia awal sebesar 56.7%. penelitian ini sejalan dengan Kurniawan & Wibowo, (2020) karakteristik pasien stroke sebagian besar berusia 46-55 tahun sebanyak 42.4% dikarenakan pada kelompok usia lansia terjadi perubahan fisiologi yang semakin menurun sehingga berakibat terhadap organ tubuh dan meningkatkan resiko terjadinya stroke. Penelitian Lestari *et al.*, (2020) pada usia lansia terjadi kemunduran fungsi dari pembuluh darah otak akan mengalami penurunan elastisitasnya terutama pada bagian endotel yang berakibat terjadinya penebalan pada lapisan intima, sehingga rongga pembuluh darah akan menyempit dan akan berdampak pada penurunan aliran darah menuju otak. Pada penelitian ini menunjukkan

bahwa usia memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. Penelitian ini sejalan dengan Azzahra and Ronoatmodjo, (2023) bahwa risiko kejadian stroke terhadap usia memiliki p value < 0.005 dan hal ini didasari karena faktor penuaan yang mengakibatkan kemunduran dari struktur pembuluh darah di otak yang kehilangan elastisitasnya.

Berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini gambaran kejadian stroke pada lansia lebih banyak perempuan yaitu 63% dibandingkan dengan laki-laki sebesar 37% dan jenis kelamin memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. pada penelitian ini sebagian besar merupakan lansia awal dengan kelompok umur 46-55 tahun pada jenis kelamin perempuan sudah memasuki masa menopause. Hormon estrogen pada perempuan memiliki peran dalam pencegahan plak aterosklerosis terutama pada pembuluh darah otak Welten *et al.*, (2021). Ketika menopause maka akan terjadi penurunan dari hormon estrogen sehingga faktor protektif pembuluh darah akan menurun yang berakibat terhadap peningkatan risiko terjadinya stroke Farida Sohrabji *et al.*, (2019). Berdasarkan penelitian Welten *et al.*, (2021) hormon estrogen akan menurunkan tonus vaskular dan meningkatkan aliran darah menuju ke cerebrovaskular, sedangkan hormon androgen akan meningkatkan tonus vaskular. Peningkatan angiogenesis merupakan fungsi lain dari hormon estrogen. Pada mediator inflamasi dan stress oksidasi akan diturunkan oleh estrogen yang berkerja sebagai neuroprotektif terhadap sawar darah otak dan menurunkan stress oksidasi. Pada pasien menopause akan terjadi

perubahan dari kadar estrogen yang berdampak pada disfungsi cerebrovaskular seperti terbentuknya atherosklerosis yang mengakibatkan stroke.

Pasien obesitas yang mengalami stroke memiliki jumlah sebanyak 58.3% dibandingkan pasien yang tidak obesitas berjumlah 41.7%. pada penelitian ini didapatkan obesitas memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian stroke. Penelitian ini sejalan dengan Fuadi *et al.*, (2020) terdapat hubungan antara obesitas dengan stroke yang signifikan dan presentase penderita stroke meningkat sejalan dengan peningkatan dari indeks masa tubuh (IMT). Berdasarkan penelitian Barone and Krieger, (2023) keadaan obesitas dikaitkan dengan adanya ketidakseimbangan antara sitokin anti-inflamasi dan pro-inflamasi yang dipengaruhi oleh jaringan sel lemak berdampak terhadap peningkatan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular pembentukan atherosklerosis yang merupakan salah satu penyebab terjadinya stroke.

Sel adiposit pada seseorang yang tidak mengalami obesitas akan mensekresi sitokin anti-inflamasi (IL-4, IL-10, IL-19, dll), akan tetapi pada keadaan peningkatan berat badan yang obesitas terjadi penurunan sekresi sitokin anti-inflamasi dan peningkatan adipokin oleh sel adiposit. Hal ini akan memicu ketidakseimbangan antara sitokin anti-inflamasi dan pro-inflamasi akibat peningkatan adipokin. Peningkatan sekresi adipokin berbanding linier dengan peningkatan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-16, *Hepatosit Growth Hormone* (HGF), *Plasminogen Activator*

Inhibitor-1 (PAI-1) dan leptin yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko terjadinya stroke (Kawai *et al.*, 2021). Peningkatan asam lemak bebas (FFA) pada pasien obesitas menyebabkan akumulasi lipid pada jaringan non adiposa seperti hati, otot, pankreas, jaringan epikardial dan perivaskular yang memicu terjadinya hipoksia jdisfungsi infiltrasi jaringan, dan makrofag, yang menyebabkan peningkatan faktor inflamasi yang berkaitan dengan penyakit stroke seperti pembentukan atherosklerosis pada pembuluh darah (Stanek *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa pasien dengan obesitas memiliki risiko sebesar 1.715 kali mengalami stroke, dibandingkan dengan pasien yang tidak obesitas. Penelitian ini sejalan dengan Azzahra and Ronoatmodjo, (2023) bahwa pasien dengan obesitas memiliki risiko sebesar 1.41 kali mengalami stroke dibandingkan dengan pasien yang tidak obesitas. Berdasarkan penelitian Mona *et al.*, (2022) orang dengan obesitas memiliki resiko 1.75 kali mengalami stroke dibandingkan dengan orang tidak mengalami obesitas. Peneliatin oleh Horn *et al.*, (2021) menjelaskan bahwa obesitas bukan secara tunggal menjadi suatu risiko penyebab terjadinya stroke, akan tetapi adanya multifaktorial yang menyebabkan terjadinya stroke seperti sindroma metabolik memiliki risiko sebesar 1.49 kali dibandingkan pasien tanpa sindroma metabolik yang memiliki risiko 0.87 kali mengalami stroke.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu penentuan obesitas pada pasien hanya berdasarkan dari indeks massa tubuh (IMT), tidak dilakukan pengukuran lingkar perut. Pada penelitian ini tidak membedakan tipe stroke hemoragik atau stroke non hemoragik sehingga tidak diketahui obesitas lebih cenderung berhubungan dengan stroke hemoragik atau non hemoragik. Penyebab kejadian stroke merupakan multifaktorial sehingga perlu adanya analisis terhadap faktor risiko lain.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Obesitas merupakan faktor risiko terhadap kejadian stroke pada pasien di RSUD Gondosuwarno Ungaran periode 2017-2022.
- 5.1.2. Jumlah pasien dengan obesitas dan tidak obesitas yang mengalami stroke di Bagian penyakit saraf RSUD Gondosuwarno Ungaran pada tahun 2017-2022 sebanyak 127 pasien yang terdiri dari 74 pasien obesitas (58.3%) mengalami kejadian stroke dan 53 pasien tidak obesitas (41.7%) mengalami stroke.
- 5.1.3. Jumlah pasien dengan kejadian stroke di Bagian penyakit saraf RSUD Gondosuwarno pada tahun 2017-2022 sebanyak 127 pasien (50%) dari total pasien dalam penelitian yaitu 254 pasien.
- 5.1.4. Besar risiko kejadian stroke pada pasien dengan obesitas di RSUD Gondosuwarno Ungaran berdasarkan hasil analisis yaitu *odds ratio* didapatkan 1.715 (I95%(1.043 – 2.818)) yang berarti bahwa pasien dengan obesitas berisiko 1.715 kali lebih tinggi mengalami stroke dibandingkan dengan pasien tidak obesitas.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait obesitas dilakukan penilaian tambahan tidak hanya berdasarkan Indeks massa tubuh (IMT), melainkan tambahan pemeriksaan lingkaran perut.
- 5.2.2. Meneliti hubungan faktor risiko obesitas dengan tipe stroke hemoragik atau non hemoragik.
- 5.2.3. Menyertakan faktor risiko lain seperti gaya hidup, dislipidemia, dan sindroma metabolik dengan kejadian stroke.



DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association 2018. *Let's Talk About Stroke*. strokeassociation.org.
- Azzahra, V. & Ronoatmodjo, S. 2023. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke pada Penduduk Usia ≥ 15 Tahun di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (Analisis Data Riskesdas 2018). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 6(2).
- Bagaskara, F., Indriyawati, N. and Suharto, S. (2021) 'Family Support Increases Self-Esteem in Rehabilitation Stroke Patients', *Jendela Nursing Journal*, 5(1), pp. 39–47.
- Bardugo, A., Fishman, B., Libruder, C., Tanne, D., Ram, A., Hershkovitz, Y., Zucker, I., Furer, A., Gilon, R., Chodick, G., Tiosano, S., Derazne, E., Tzur, D., Afek, A., Pinhas-Hamiel, O., Bendor, C.D., Yaniv, G., Rotem, R.S. & Twig, G. 2021. *Body Mass Index in 1.9 Million Adolescents and Stroke in Young Adulthood*. *Stroke*, 52(6): 2043–2052.
- Barone, D.A. & Krieger, A.C. 2023. *Stroke and obstructive sleep apnea: A review*. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(7): 1–7.
- Birawa, A.B.P. & Amalia, L. 2015. Stroke Pada Usia Muda. *CDK-233*, 42(10): 5–34.
- Boehme, A.K., Esenwa, C. & Elkind, M.S.V. 2017. *Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention*. *Circulation Research*, 120(3): 472–495.
- BPS 2022. Prevalensi Obesitas Pada Penduduk Umur > 18 Tahun Menurut Jenis Kelamin 2013-2018.
- Daneshfard, B., Izadi, S., Shariat, A., Toudaji, M.A., Beyzavi, Z. & Niknam, L. 2015. *Epidemiology of stroke in Shiraz, Iran*. *Iranian journal of neurology*, 14(3): 158–63.
- Davey, P. 2015. *At A Glance Medicine*. Edisi 4. Erlangga. Jakarta. Hal: 77.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Semarang 2021. *Profil Kesehatan Kabupaten Semarang 2020*. Dinas Kesehatan Kabupaten Semarang. Ungaran: Dinas Kesehatan Kabupaten Semarang.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah 2020. *Profil Kesehatan Provinsi Jateng Tahun 2019*. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, Semarang.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah 2021. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2020*. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, Semarang.

- Dinata, C.A., Syafrita, Y. & Sastri, S. 2015. Artikel Penelitian. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2(2).
- Elmukhsinur & Kusumarini, N. 2022. *The Correlation of Modifiable Risk Factors with Stroke Incidence* Hubungan Faktor Risiko yang Dapat dirubah dengan Kejadian Stroke. *Jurnal Proteksi Kesehatan*, 10(2): 89–95.
- Farida Sohrabji, Andre Okoreeh, and A.P. 2019. *Sex hormones and stroke: beyond estrogens. Physiology & behavior*, 176(5): 139–148.
- Fuadi, M.I., Nugraha, D.P. & Bebasari, E. 2020. Gambaran obesitas pada pasien stroke akut di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2019. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(1): 13–17.
- Habibi-Koolae, M., Shahmoradi, L., Niakan Kalhori, S.R., Ghannadan, H. & Younesi, E. 2018. *Prevalence of Stroke Risk Factors and Their Distribution Based on Stroke Subtypes in Gorgan: A Retrospective Hospital-Based Study - 2015-2016. Neurology Research International*, 2018.
- Hamalding, H., Risna, R. & Susanti, S.R. 2019. Hubungan Gaya Hidup Terhadap *Overweight* Dan Obesitas Pada Remaja Putri Di Sma Negeri 11 Makassar. *Jurnal Komunitas Kesehatan Masyarakat*, 1(1): 1–6.
- Hassan, E., Aboufotouh, A.-S., Saleh, R. & Abd Elghany, Y. 2020. *Hospital based study in assessment of risk factors of stroke in young adults. Minia Journal of Medical Research*, 31(2): 21–30.
- Hastuti, P. 2019. *Genetika Obesitas*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Hikmah, W.M., Suginarti & Asyari, A. 2019. Hubungan Antara Obesitas dengan Risiko Stroke. *Journal of Holistic and Traditional Medicine*, 04(02): 371–373.
- Horn, J.W., Feng, T., Merkedal, B., Strand, L.B., Horn, J., Mukamal, K. & Janszky, I. 2021a. *Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. Stroke, Clinical and Populations Sciences*, 52: 3555–3561.
- Horn, J.W., Feng, T., Morkedal, B., Strand, L.B., Horn, J., Mukamal, K. & Janszky, I. 2021b. *Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. Stroke*, 52(11): 3555–3561.
- Howard, V.J., Madsen, T.E., Kleindorfer, D.O., Judd, S.E., Rhodes, J.D., Soliman, E.Z., Kissela, B.M., Safford, M.M., Moy, C.S., McClure, L.A., Howard, G. & Cushman, M. 2019. *Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke with Risk Factors. JAMA Neurology*, 76(2): 179–186.

- Hutagaluh, M.S. 2019. *Panduan Lengkap Stroke Mencegah, Mengobati dan Menyembuhkan*. Nusamedia. Bandung.
- Hutagalung, M.S. 2021. *Mengenal Stroke serta Karakteristik Penderita Stroke Haemoragik dan Non Haemoragik, Panduan Lengkap Stroke*. Digital: Nusamedia.
- Infodatin Kemenkes RI 2019. *Stroke Dont Be The One*. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Jakarta.
- Irdelia, R.R., Tri Joko, A. & Bebasari, E. 2016. Profil Faktor Risiko yang dapat dimodifikasi pada Kasus Stroke Berulang di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *Jom FK*, 1: 1–15.
- Irwan 2016. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. 1 ed. Deepublish Publisher. Yogyakarta
- Jatendra, I.K.W.A.B., Aniroh, U. & Wijayanti, F. 2020. Studi Deskriptif Kualitas Hidup Penderita Pasca Stroke yang Sedang Melakukan Rawat Jalan di RSUD Ungaran. *Universitas Ngudi Waluyo*, 101(15): 1–13.
- Jeki, A.G. 2017. Hubungan hipertensi, obesitas dan diabetes melitus dengan kejadian stroke di poli saraf rumah sakit umum daerah Raden Mattaher Jambi tahun 2017. *Scientia Journal*, 6(02): 118–126.
- Jiménez, E.G. 2016. *Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 60(1): 17–24.
- Kawai, T., Autieri, M. V. & Scalia, R. 2021. *Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 320(3): C375–C391.
- Kemenkes 2018. *Apa itu Stroke ? P2PTM Kemenkes RI*.
- Kemenkes RI 2019. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/394/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Stroke.
- Khanna, D. & Rehman, A. 2021. *Pathophysiology of Obesity*.
- Kivimäki, M., Kuosma, E., Ferrie, J.E., Luukkonen, R., Nyberg, S.T., Alfredsson, L., Batty, G.D., Brunner, E.J., Fransson, E., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Nordin, M., Oksanen, T., Pentti, J., Rugulies, R., Shipley, M.J., Singh-Manoux, A., Steptoe, A., Suominen, S.B., Theorell, T., Vahtera, J., Virtanen, M., Westerholm, P., Westerlund, H., Zins, M., Hamer, M., Bell, J.A., Tabak, A.G. & Jokela, M. 2017. *Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. The Lancet*

Public Health, 2(6): e277–e285.

Kuriakose, D. & Xiao, Z. 2020. *Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences*, 21(20): 1–24.

Kurniawan, M.B. & Wibowo, T.A. 2020. Hubungan antara Dukungan Informasi Keluarga dengan Depresi pada Pasien Pasca Stroke di Puskesmas Remaja Samarinda. *Borneo Student Research*, 1(2): 1280–1286.

Laily, S.R., Martini, S., Atik Choirul, H. & Eva Flourentina, K. 2020. *Abdominal Obesity as a Risk Factor of Ischemic Stroke Incidence in Lamongan Distric, Indonesia. Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(6): 88–93.

Lestari, L.M., Pudjonarko, D. & Handayani, F.H. 2020. *Characteristics of stroke patients: An analytical description of outpatient at the hospital in Semarang Indonesia. Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 5(1): 67–74.

Lin, X. & Li, H. 2021. *Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Frontiers in Endocrinology*, 12(September): 1–9.

Mona, J.D., Kandou, G.D., Langi, F.L.F.G., Kesehatan, F., Universitas, M. & Ratulangi, S. 2022. Proporsi Obesitas Sentral dan Stroke Menurut Provinsi di Indonesia Tahun 2018. *Jurnal KESMAS*, 11(2): 151–161.

Obesity Action Coalition 2016. *Obesity and Stroke Fact Sheet*.

P2PTM Kemenkes RI 2018. *Stroke*. p2ptm.kemkes.go.id.

P2PTM Kemenkes RI 2019. Jenis Stroke. p2ptm.kemkes.go.id.

Prayoga, A. & Rasyid, Z. 2022. Determinan Kejadian Stroke Iskemik Pasien Rawat Inap di RSUD Petala Bumi Provinsi Riau Tahun 2019. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 8(1): 52–58.

Purnell, J.Q. 2018. *Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity*. K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce & E. Al, ed., Endotext [Internet], South Dart. MDText.com, Inc.

Purwani, D.R. 2018. *Stroke's Home Care: Pencegahan, Penanganan dan Perawatan Stroke dalam Keluarga*. Anak Hebat Indonesia: Provinsi Yogyakarta

Ridwan, M. 2017. Mengenal, Mencegah, dan Mengatasi *Silent Killer*, “Stroke” Hikam Pustaka : Provinsi Yogyakarta.

- Rodríguez-Castro, E., Rodríguez-Yáñez, M., Arias-Rivas, S., Santamaría-Cadavid, M., López-Dequidt, I., Hervella, P., López, M., Campos, F., Sobrino, T. & Castillo, J. 2019. *Obesity Paradox in Ischemic Stroke: Clinical and Molecular Insights. Translational Stroke Research*, 10(6): 639–649.
- Sastroasmoro, S. & Ismael, S. 2016. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi Ke-5. Sagung Seto. Jakarta*, 10(4) : 1-14
- Stanek, A., Brożyna-Tkaczyk, K. & Myśliński, W. 2021. *The role of obesity-induced perivascular adipose tissue (Pvat) dysfunction in vascular homeostasis. Nutrients*, 13(11): 1–18.
- Susetyowati, Huriyati, E., Kandarina, B.J.I. & Faza, F. 2019. *Peranan Gizi dalam Upaya Pencegahan Penyakit Tidak Menular. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta*
- Tambunan, T., Soetomenggolo, T.S., Passat, J. & Agusman, I.S. 2016. *Studi Kohort. S. Sastroasmoro & S. Ismael, ed., Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Ke-5. Sagung Seto. Jakarta. Hal.168.*
- Tandra, H. 2021. *Kolesterol & Trigliserida: Strategi Mencegah dan Mengalahkan Serangan Jantung dan Stroke. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.*
- Tugasworo, D. & Retnaningsih 2018. *Stroke A-Z. UNDIP PRESS. Semarang*
- Vilela, P. 2017. *Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. Eur J Radiol.*, 96: 133–144.
- Welten, S.J.G.C., Onland-Moret, N.C., Boer, J.M.A., Verschuren, W.M.M. & Van Der Schouw, Y.T. 2021. *Age at Menopause and Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Stroke, (August): 2583–2591.*
- WHO 2021. *Nutrition , overweight and obesity. World Health Organization Europe*, 1–19.
- WHO 2022. *Obesity: Overview, Complication, Prevention and Control. Who.int.*
- Wulandari, D.A., Sampe, E. & Hunaifi, I. 2021. *Perdarahan Subarakhnoid (PSA). Jurnal Kedokteran*, 10(1): 338–346.
- Yonata, A. & Pratama, A.S.P. 2016. *Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke. Jurnal Majority*, 5(3): 17–21.