

Kadar Apolipoprotein B dan Aterosklerosis Arteri Karotis Interna pada Pasien Pasca Stroke Iskemik

Haryo Teguh *, Retnaningsih *, MI. Widiastuti *

ABSTRACT

Relations between apolipoprotein B level with internal carotid artery atherosclerosis in post ischemic stroke patient

Background: Ischemic stroke is caused by brain artery obstruction or brain artery narrowing called atherosclerosis. Its marker is the thickness of tunica intima-media (intima-media thickness/IMT) of the artery. Apolipoprotein B is one of the indicator of atherosclerosis diseases. Most of the previous studies investigate association between apolipoprotein B level and cardiovascular disease, while the association between apolipoprotein B and atherosclerosis in post ischemic stroke patients has not been studied yet.

Objective: To investigate association between apolipoprotein B level and internal carotid artery atherosclerosis based on thickness of intima-media in patients post ischemic stroke.

Method: This cross-sectional study was done in post ischemic stroke (first attack) subjects in outpatient clinic of Neurology Department Kariadi Hospital Semarang, during December until February 2011. Apolipoprotein B level was measured with Integra method, during 1 month after the onset. The thickness of tunica intima-media of the internal carotid artery was measured by Ultrasonography Duplex.

Result: Forty four patients post ischemic stroke that met the inclusion and exclusion criteria, comprise of 22 male (50%) and 22 female (50%). Atherosclerosis which was defined as tunica intima-media thickness >0.9 mm, was found in 24 subjects (54.6%). Apolipoprotein B level, which designated as high if apoB >105 mg/dl, was found in 25 subjects (56.8%). Multivariate logistics regression test controlling lipid factor as confounding factors resulted in OR 142.1 ($p=0.0001$).

Conclusion: Apolipoprotein B level significantly correlate with atherosclerosis of internal carotid artery represented by thickness of intima-media in patients post ischemic stroke.

Keywords: Apolipoprotein B level, internal carotid artery atherosclerosis, ischemic stroke

ABSTRAK

Latar belakang: Stroke iskemik disebabkan obstruksi atau penyempitan pembuluh darah arteri otak yang disebut aterosklerosis. Marker aterosklerosis adalah ketebalan tunika intima-media (intima-media thickness/IMT) di pembuluh darah tersebut. Kadar apolipoprotein B merupakan indikator penyakit yang disebabkan aterosklerosis. Penelitian yang ada kebanyakan menghubungkan pengaruh apoB dengan penyakit kardiovaskuler, pengaruh apoB dengan aterosklerosis pada pasien pasca stroke iskemik belum pernah dilakukan.

Tujuan: Membuktikan adanya hubungan antara kadar apolipoprotein B dengan aterosklerosis arteri karotis interna yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media pada pasien pasca stroke iskemik.

Metode: Penelitian cross sectional, dilaksanakan di Poli Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang, periode Desember 2010-Februari 2011. Subyek penelitian adalah pasien pasca stroke iskemik pertama kali yang diambil secara consecutive sampling. Kadar apolipoprotein B diukur dengan menggunakan metode Integra, pemeriksaan ketebalan tunika intima-media arteri karotis interna menggunakan Ultrasonografi Duplex.

Hasil: Empat puluh empat pasien pasca stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari pria 22 (50,0%) dan wanita 22 (50,0%). Dikategorikan aterosklerosis bila ketebalan tunika intima-media $>0,9$ mm dan terjadi pada 24 subyek (54,6%). Kadar apolipoprotein B tinggi (apoB >105 mg/dl) terdapat sebanyak 25 subyek (56,8%). Hasil analisis uji regresi logistik multivariat yang mengendalikan faktor lipid (kolesterol, LDL, trigliserid) menunjukkan OR 142,1 ($p=0,0001$).

* Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara kadar apolipoprotein B dengan aterosklerosis arteri karotis interna

yang dilihat dari ketebalan tunika intima-media pada pasien pasca stroke iskemik.

PENDAHULUAN

Salah satu dari penyakit saraf yang cukup memprihatinkan dan senantiasa membutuhkan perhatian kita bersama adalah stroke. Penyakit ini disebut juga sebagai serangan otak atau *brain attack* yang merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker, serta merupakan penyebab kecacatan utama di Indonesia pada kelompok usia di atas 45 tahun.¹ Penderita dengan stroke iskemik adalah penderita dengan tanda gangguan neurologik fokal yang disebabkan karena obstruksi atau penyempitan pembuluh darah arteri otak yang disebut aterosklerosis.² Salah satu penyebab dari penyempitan pembuluh darah adalah dislipidemia, yaitu kelainan fraksi lipid yang ditandai kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserid, serta penurunan kadar kolesterol HDL.³

Apolipoprotein B (apoB) merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis, komponen utama dari lipoprotein aterogenik, yaitu *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), dan *low density lipoprotein* (LDL), yang bertanggung jawab untuk membawa kolesterol ke jaringan. Tiap lipoprotein mengandung 1 molekul apoB, dan konsentrasi apoB plasma mencerminkan jumlah lipoprotein aterogenik yang beredar dalam sirkulasi. Aterosklerosis ditandai dengan peningkatan ketebalan tunika intima media pada arteri karotis.⁴ Ketebalan normal tunika intima media arteri karotis pada orang dewasa antara 0,36-0,90 mm (Salonen and Salonen Atherosclerosis 1990), ketebalan lebih dari 0,90 mm menandakan suatu abnormalitas atau aterosklerosis yang meningkat dengan bertambahnya usia. Kadar apoB adalah indikator yang lebih baik sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang disebabkan aterosklerosis dibandingkan kolesterol total maupun LDL.^{5,6,7,8}

Pemeriksaan kadar apolipoprotein B serum dapat dilakukan baik dengan cara metode *immunoturbidimetry* maupun metode *Integra*, kedua metode pemeriksaan didapatkan hasil yang hampir sama, yaitu kadar normal metode *immunoturbidimetry* adalah 66-101 mg/dl, sedangkan metode *Integra* adalah 69-105 mg/dl (COBAS Integra 400 plus). Pengukuran kadar apolipoprotein B serum penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Integra*.

Penelitian kohort yang dilakukan oleh *The Quebec Cardiovascular Study* yang diikuti oleh 2.115 sampel dan diikuti selama 5 tahun mendapatkan bahwa pasien dengan kadar apolipoprotein B 120 mg/dl mempunyai risiko penyakit kardiovaskular 6 kali lipat.⁹

Penurunan kadar apoB terbukti dapat menurunkan mortalitas penyakit *cardiovascular*, mengurangi timbulnya gejala klinik serta menghambat progresi lesi aterosklerotik bahkan dapat meregresi lesi aterosklerotik di pembuluh darah arteri.^{3,10}

Penelitian tentang apolipoprotein B yang selama ini sudah banyak dilakukan hanya dihubungkan dengan penyakit kardiovaskuler, seperti yang dilakukan oleh Williams K dkk yang meneliti perbandingan antara kadar apoB dan LDL sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan penelitian Pischon T dkk meneliti perbandingan kadar apoB, non-HDL, dan LDL, sebagai prediktor penyakit jantung koroner pada laki-laki usia 40-75 tahun.^{5,7} Penelitian hubungan apolipoprotein B dengan aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik yang diukur dengan menggunakan alat ultrasonografi duplek karotis belum pernah dilakukan. Diharapkan hasil penelitian ini dapat merupakan dasar pemikiran untuk membantu mencegah terjadinya stroke ulang.

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional. Rancangan penelitian *cross sectional* (belah lintang) dimana antara variabel bebas dan terikat diukur pada waktu yang bersamaan. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar apolipoprotein B dan variabel terikat dalam penelitian ini adalah ketebalan tunika intima media arteri karotis interna; variabel perancunya adalah diabetes melitus, dislipidemia, obesitas.¹¹

Penelitian dilakukan dari Desember 2010-Februari 2011, tempat penelitian di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Populasi penelitian adalah pasien pasca stroke iskemik pertama kali usia 45-75 tahun yang telah melewati fase akut sampai 1 bulan, baik laki-laki dan wanita (dibuktikan dengan CT Scan kepala) dan pasien atau keluarga setuju sebagai peserta penelitian (menandatangani *informed consent*). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan ketergantungan alkohol/penyalahgunaan obat, pasien dengan gangguan fungsi hati, fungsi ginjal, fungsi tiroid, pasien dalam keadaan hamil. Besar subyek dalam penelitian ini adalah 42 subyek.

Pemeriksaan laboratorium dilakukan setelah puasa 8 jam di Laboratorium Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang sedang pemeriksaan apoB tidak perlu puasa dan dilakukan di Laboratorium CITO Semarang. Pemeriksaan USG Duplek Karotis dilakukan untuk melihat ketebalan tunika intima media arteri karotis

interna oleh 1 orang dokter spesialis radiologi yang berkompentensi di Bagian Radiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Analisis univariat untuk deskripsi seluruh data penelitian. Analisis bivariat untuk menguji hubungan antara kadar apolipoprotein B dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna, dengan tingkat kepercayaan 95%. Data dari variabel lain yang berhubungan dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik multivariat dengan metode *enter*.¹² Persetujuan penelitian diperoleh dari Komisi Etik

Penelitian Fakultas Kedokteran UNDIP/RSDK Semarang, seluruh biaya penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

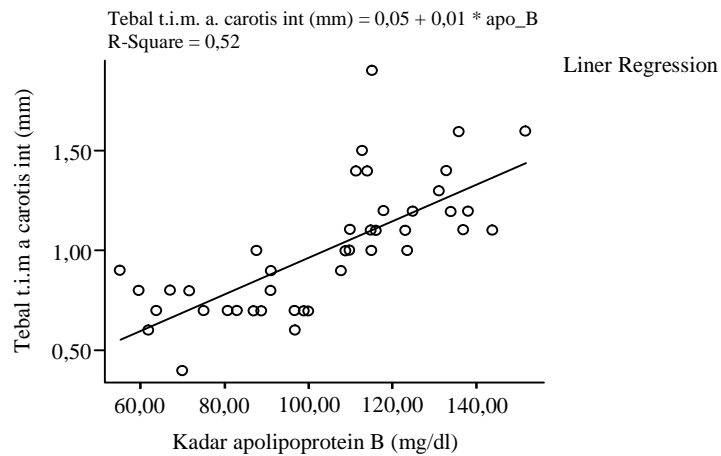
HASIL

Didapatkan sebanyak 44 subyek pasien paska stroke iskemik, yang memenuhi kriteria penelitian. Subyek yang memenuhi kriteria penelitian diberikan *informed consent*, kemudian dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

Variabel	f	%	Rerata (SB)	Min-maks	Atero (+)		Atero (-)		p
					N:24		N:20		
					n	%	n	%	
Umur (tahun)			58,7 (9,76)	45-75					1,000
55	18	40,9			10	55,6	8	44,4	
55	26	59,1			14	53,8	12	46,2	
Jenis kelamin									0,762
Pria	22	50,0			13	59,1	9	40,9	
Wanita	22	50,0			11	50,0	11	50,0	
Pendidikan									0,839
SD	24	54,5			12	50,0	12	50,0	
SLTP	9	20,5			6	66,7	3	33,3	
SLTA	6	13,6			3	50,0	3	50,0	
Sarjana	5	11,4			3	60,0	2	40,0	
Pekerjaan									0,969
PNS/ABRI	4	9,1			2	50,0	2	50,0	
Pegawai swasta	6	13,6			4	66,7	2	33,3	
Wiraswasta	2	4,5			1	50,0	1	50,0	
Pensiunan	5	11,4			3	60,0	2	40,0	
Tidak bekerja	12	27,3			7	58,3	5	41,7	
Petani	15	34,1			7	46,7	8	53,3	
Riwayat merokok									1,000
Perokok	7	15,9			4	57,1	3	42,9	
Bukan perokok	37	84,1			20	54,1	17	45,9	

Uji statistik *Chi Square*



Gambar 1. Grafik tebar hubungan kadar apolipoprotein B dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna

Hasil uji regresi linier sederhana membuktikan ada hubungan yang bermakna antara kadar apolipoprotein B dengan ketebalan tunika intima media arteri karotis interna ($r=0,718$; $p=0,0001$).

Uji t tidak berpasangan menghasilkan perbedaan bermakna rerata kadar apoB antara kelompok yang aterosklerosis dan kelompok yang tidak aterosklerosis, dengan nilai $p=0,0001$. Rerata kadar apoB pada kelompok aterosklerosis ($121,75\pm 14,17$ mg/dl) lebih

tinggi dibanding pada kelompok yang tidak aterosklerosis ($82,80\pm 16,38$ mg/dl).

Faktor risiko aterosklerosis untuk hipertensi, kategorinya sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg. Kebiasaan merokok didapat dari anamnesis yaitu kebiasaan merokok lebih dari 10 batang per hari. Diabetes mellitus ditegakkan apabila kadar HbA1C $>6,5$. Status *body mass index* (BMI), dibagi 3, yaitu normal $>18,5-22,9$, *overweight*: 23,0-24,9, obesitas 25,0.

Tabel 2. Hasil uji *Chi-square* kadar apoB dengan kejadian aterosklerosis

Kadar apolipoprotein B	Kejadian aterosklerosis		RP	IK 95%		Nilai-p
	Ya	Tidak		min	maks	
Tinggi (>105 mg/dl)	23 (92,0%)	2 (8,0%)	17,5	2,6	118,2	0,0001
Normal (105 mg/dl)	1 (5,3%)	18 (94,7%)				

Uji statistik *Chi Square*

Tabel 3. Analisis bivariat variabel yang mempengaruhi kejadian aterosklerosis

	f	(%)	Aterosklerosis (+)		Aterosklerosis (-)		p	RP	IK 95%	
			N : 24		N : 20				min	maks
			n	%	n	%				
Jenis kelamin										
Pria	22	50,0	13	59,1	9	40,9	0,762	1,18	0,69	2,05
Wanita	22	50,0	11	50	11	50				
Umur										
55 tahun	18	40,9	10	55,6	8	44,4	1,000	1,03	0,59	1,78
55 tahun	26	59,1	14	53,8	12	46,2				
Riwayat merokok										
Ya	7	15,9	4	57,1	3	42,9	1,000	1,06	0,52	2,14
Tidak	37	84,1	20	54,1	17	45,9				
Riwayat hipertensi										
Ya	33	75,0	18	54,5	15	45,5	1,000	1,00	0,54	1,86
Tidak	11	25,0	6	54,5	5	45,5				
Riwayat DM										
Ya	7	15,9	5	71,4	2	28,6	0,572	1,39	0,79	2,44
Tidak	37	84,1	19	51,4	18	48,6				
BMI										
Obese	6	13,6	3	50,0	3	50,0	0,918	-	-	-
<i>Overweight</i>	8	18,2	4	50,0	4	50,0				
Normal	30	68,2	17	56,7	13	43,3				
Kolesterol total										
200 mg/dl	25	56,8	19	76,0	6	24,0	0,003	2,89	1,32	6,33
200 mg/dl	19	43,2	5	26,3	14	73,7				
Trigliserida										
150 mg/dl	11	25,0	9	81,8	2	18,2	0,080	1,80	1,13	2,87
150 mg/dl	33	75,0	15	45,5	18	54,5				
Kolesterol LDL										
130 mg/dl	22	50,0	7	31,8	15	68,2	0,006	0,41	0,21	0,79
130 mg/dl	22	50,0	17	77,3	5	22,7				
Kolesterol HDL										
40 mg/dl	18	40,9	9	50,0	9	50,0	0,845	0,87	0,49	1,53
40 mg/dl	26	59,1	15	57,7	11	42,3				

Uji statistik *Chi Square*

Tabel 4. Hasil uji regresi logistik multivariat metode enter

Variabel	B	P	OR	IK 95%	
				min	mak
Kadar apo B	4,956	0,0001	142,1	9,586	2106,3
Kadar kolesterol	0,493	0,877	1,6	0,003	850,8
Kadar trigliserida	1,369	0,408	3,9	0,2	100,6
Kadar LDL	-0,131	0,968	0,9	0,002	493,2
Constant	-3,164	0,359	0,04		

Hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium serta hasil pemeriksaan USG arteri karotis interna pada subyek penelitian memberikan hasil untuk tekanan sistolik rerata subyek $150,9 \pm 21,11$ mmHg dan tekanan diastolik rerata subyek $90,68 \pm 11,08$ mmHg. Berdasarkan JNC VII subyek penelitian menunjukkan hipertensi *stage 1* tapi tidak ada perbedaan bermakna baik pada subyek dengan atau tanpa aterosklerosis ($p=1,000$).

Rerata kadar apolipoprotein B subyek yang menjadi inti dari penelitian ini, menunjukkan hasil rerata $104,05 \pm 24,72$ mg/dl. Terdapat perbedaan bermakna antara subyek dengan aterosklerosis dan subyek tanpa aterosklerosis dengan nilai $p=0,0001$. Rerata ketebalan tunika intima media (IMT) arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik pada penelitian ini yang melibatkan 44 subyek adalah $1,01 \pm 0,32$ mm, dan menunjukkan perbedaan bermakna antara subyek dengan aterosklerosis dan subyek tanpa aterosklerosis ($p=0,0001$).

Dari Tabel 3 tampak bahwa ada tiga variabel pengganggu yang mempunyai nilai $p < 0,25$, sehingga memenuhi asumsi untuk masuk dalam analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik multivariat, yaitu kadar kolesterol total ($p=0,003$), kadar trigliserida ($p=0,080$), dan kadar kolesterol LDL ($p=0,006$).

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 44 subyek pasien pasca stroke iskemik dengan menggunakan *consecutive sampling*. Rerata umur pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya $58,7 \pm 9,76$ tahun. Penelitian sebelumnya mengatakan setelah umur 55 tahun risiko stroke iskemik akan meningkat 2 kali lipat tiap dekade. Jenis kelamin menurut penelitian sebelumnya laki-laki cenderung untuk terkena stroke lebih tinggi dibandingkan wanita dengan perbandingan 1,3:1.¹³ Penelitian ini perbandingan laki-laki dan wanita tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu 1:1.

Untuk kebiasaan merokok pada penelitian ini yang didapatkan pada 7 subyek (15,9%), hasilnya sesuai

dengan yang ada di kepustakaan yang menyebutkan bahwa kebiasaan merokok kurang dari 20 batang per hari berisiko terkena stroke iskemik 2,02 kali dan yang merokok lebih dari 20 batang per hari risiko terkena stroke 2,52 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan perokok. Hal ini disebabkan karena efek zat kimia yang terdapat pada rokok (tar, CO, nikotin, pestisida, polonium, dll) dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi fibrinogen, hematokrit dan agregasi platelet, menurunkan aktivitas fibrinolitik dan aliran darah serebral, menyebabkan vasokonstriksi sehingga mempercepat terjadinya plak aterosklerotik.¹⁴ Perlu menjadi perhatian di sini adalah efek dari merokok tidak langsung hilang setelah berhenti merokok tapi tergantung dari berapa lama subyek telah merokok.

Riwayat hipertensi pada penelitian ini terdapat sebanyak 33 subyek (75%), dengan rerata tekanan sistolik $150,9 \pm 21,11$ mmHg dan rerata tekanan diastolik $90,68 \pm 11,08$ mmHg dan berdasarkan JNC VII sebagian besar subyek penelitian menunjukkan hipertensi *stage 1*. Hipertensi dapat menyebabkan stroke iskemik maupun stroke hemoragik, tetapi kejadian stroke hemoragik akibat hipertensi lebih banyak sekitar 80%. Hipertensi kronis diduga menyebabkan lipohialinosis parenkim pembuluh darah kecil sehingga menyebabkan terjadinya stroke hemoragik, sedangkan stroke iskemik pada hipertensi disebabkan melalui proses *shear stress* yang mengakibatkan disfungsi endotel dinding pembuluh darah yang kemudian berkembang menjadi plak aterosklerotik. Menurut studi Framingham tekanan darah $>160/95$ mmHg akan menyebabkan risiko stroke sebesar 3,1 kali pada pria dan 2,9 kali pada wanita.¹⁴

Riwayat diabetes mellitus (DM) terdapat sebanyak 7 subyek (15,9%). Dari kepustakaan disebutkan DM menyebabkan stroke iskemik karena terbentuknya plak aterosklerotik pada dinding pembuluh darah yang disebabkan gangguan metabolisme sistemik. Diabetes mellitus mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) maupun pembuluh darah besar (makroangiopati) di seluruh pembuluh darah termasuk pembuluh darah otak.¹⁴

Rerata BMI subyek pada penelitian ini $21,47 \pm 3,48$, menunjukkan bahwa rerata BMI subyek mempunyai

status gizi normal, sedangkan yang status gizi *over-weight* sebanyak 8 subyek (18,2%) dan status gizi obesitas sebanyak 6 subyek (13,7%). Obesitas memicu proses aterosklerosis bila disertai dengan hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes mellitus. Studi Framingham membuktikan bahwa berat badan 30% atau lebih di atas normal merupakan faktor risiko independen yang bermakna bagi laki-laki berumur antara 35-64 tahun dan wanita berumur 65-94 tahun.¹⁴

Rerata kolesterol total $201,52 \pm 34,22$ mg/dl yang hiperkolesterolemia didapatkan sebanyak 25 subyek (56,8%), rerata trigliserida $122,16 \pm 56,55$ mg/dl yang hipertrigliseridemia sebanyak 11 (25%), rerata kadar LDL $126,46 \pm 34,39$ mg/dl yang hiper LDL sebanyak 22 (50%), rerata kadar HDL $42,75 \pm 9,34$ mg/dl yang kadar HDL < 40 mg/dl sebanyak 18 (40,9%). Pada analisis bivariat kadar lipid mempunyai hubungan bermakna dengan aterosklerosis pada pasien pasca stroke iskemik adalah kadar kolesterol total ($p=0,003$) dan kadar LDL ($p=0,006$). Sesuai dengan penelitian *The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration* yang diikuti 352.033 orang, dijumpai peningkatan stroke iskemik sebesar 25% setiap kenaikan kolesterol total sebesar 1 mmol/L (38,7 mg/dl). *The Eurostroke project* yang diikuti 22.183 orang menemukan kenaikan stroke iskemik sebesar 6% setiap kenaikan kolesterol total sebesar 1 mmol/L.¹⁵ Sedangkan hasil penelitian yang dilakukan oleh *The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL)* tahun 2006, pada orang pasca stroke iskemik atau TIA dengan level kolesterol LDL 100 sampai 190 mg/dl kalau tidak mendapat pengobatan akan mengalami kejadian stroke ulang sebesar 13,1% dan yang mendapat pengobatan mengalami kejadian stroke ulang sebesar 11,2%.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar apolipoprotein B $104,05 \pm 24,72$ mg/dl. Didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar apolipoprotein B tinggi (> 105 mg/dl) dengan aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik ($p=0,0001$). Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa konsentrasi apolipoprotein B plasma mencerminkan jumlah lipoprotein aterogenik yang beredar dalam sirkulasi. Risiko yang ditimbulkan dari partikel apolipoprotein B berhubungan dengan ukuran dan jumlah apoB dan lamanya apoB dalam plasma.⁶ ApoB diidentifikasi lebih akurat yang bertanggung jawab dalam proses aterosklerosis dibanding LDL, yaitu masuknya partikel apoB dalam dinding pembuluh darah arteri adalah kunci dalam patofisiologi aterosklerosis.⁶ Kadar apolipoprotein B menggambarkan jumlah partikel lipoprotein yang bersifat aterogenik, maka pemeriksaan kadar apoB dapat digunakan untuk memprediksi risiko terjadinya aterosklerosis.^{6,17}

Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan Keulen ETP et al. Pada *familial combined hyperlipidemia (FCHL)* dengan kadar apoB > 106 mg/dl terdapat peningkatan IMT arteri karotis komunis sebesar $57 \mu\text{m}$ dibanding kontrol sehat dengan $p < 0,05$.⁴

Dari 44 subyek pada penelitian ini didapatkan subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B tinggi (> 105 mg/dl) sebanyak 25 (56,8%) dan yang menderita aterosklerosis sebanyak 23 (92,0%), sedangkan jumlah subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B normal (105 mg/dl) sebanyak 19 (43,2%) dan yang menderita aterosklerosis sebanyak 1 (5,3%). Perhitungan rasio prevalen (RP) dari tabel 2x2 menghasilkan subyek yang mempunyai kadar apolipoprotein B tinggi (> 105 mg/dl) mempunyai risiko 17,5 kali terjadi aterosklerosis pada arteri karotis interna dibanding dengan subyek yang kadar apoB normal (105 mg/dl). Hasil ini mendukung penelitian terdahulu yang dilakukan oleh *The Quebec Cardiovascular Study* yang diikuti oleh 2.115 sampel dan diikuti selama 5 tahun mendapatkan bahwa pasien dengan kadar apolipoprotein B 120 mg/dl mempunyai risiko penyakit kardiovaskular 6 kali lipat.⁹

Analisis regresi logistik dengan mengendalikan faktor lipid: kolesterol, trigliserida dan LDL menunjukkan kadar apolipoprotein B mempunyai risiko prevalens yang tinggi yaitu 142,1 ($p=0,0001$).

Ini sesuai dengan penelitian *Framingham Offspring*, dimana kadar apolipoprotein B adalah kontribusi lebih kuat daripada kolesterol total dan LDL sebagai faktor risiko aterosklerosis. Penentu utamanya adalah kadar atau konsentrasi partikel apolipoprotein B dalam plasma.⁶ *The American Diabetes Association* dan *American College of Cardiology* merekomendasikan kadar apolipoprotein B digunakan dalam praktek klinis rutin sebagai tes terbaik untuk kecukupan terapi penurunan LDL. Mereka juga merekomendasikan bahwa ketika kolesterol target telah tercapai, kadar apolipoprotein B harus diukur untuk memastikan bahwa terapi penurunan LDL telah dicapai secara maksimal.⁶ Berdasarkan hasil penelitian ini dan penelitian sebelumnya sekarang saatnya untuk memperkenalkan pemeriksaan kadar apolipoprotein B ke dalam praktek klinis rutin dalam penanganan penyakit stroke iskemik.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah subyek penelitian diambil hanya terbatas pada Poli Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang, sehingga belum mencerminkan populasi yang sebenarnya. Penelitian ini belum menganalisis tentang pengaruh penggunaan obat-obatan anti dislipidemia yang dapat mempengaruhi kadar apolipoprotein B. Penelitian yang dilakukan oleh *The MERCURY II (Measuring effective*

reductions in cholesterol using rosuvastatin therapy) pada tahun 2008, menunjukkan bahwa obat dislipidemia golongan statin ini bisa menurunkan kadar apolipoprotein B.¹⁸

SIMPULAN

Rerata kadar apolipoprotein B pada pasien pasca stroke iskemik dalam bulan pertama setelah onset pada penelitian ini (104,05±24,72) mg/dl, sedangkan kadar apolipoprotein B yang tinggi atau hiperapolipoprotein B (>105 mg/dl) ada sebanyak 25 subyek (56,8%).

Ketebalan tunika intima media arteri karotis interna pada penelitian ini menunjukkan rerata (1,01±0,32) mm, sedangkan angka kejadian aterosklerosis pada pasien pasca stroke iskemik pada penelitian ini 24 subyek (54,55%) dari 44 subyek penelitian.

Penelitian ini menyimpulkan adanya hubungan positif kuat antara kadar apolipoprotein B tinggi (>105 mg/dl) dan aterosklerosis arteri karotis interna (yang diukur dari ketebalan tunika intima media) pada pasien pasca stroke iskemik, dilihat dari rasio prevalensinya yang tinggi.

SARAN

Mengacu pada hal penelitian disarankan bahwa pada pasien stroke iskemik sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar apolipoprotein B, karena kadar apolipoprotein B lebih akurat sebagai faktor risiko aterosklerosis dibandingkan kolesterol total, trigliserida, HDL, dan LDL.

Bila dijumpai kadar apolipoprotein B yang tinggi (>105 mg/dl) pada pasien pasca stroke iskemik, sebaiknya perlu diberikan terapi untuk menurunkan kadar apolipoprotein B sehingga diharapkan dapat mencegah progresifitas aterosklerosis yang pada akhirnya dapat mencegah terjadinya stroke iskemik berulang.

DAFTAR PUSTAKA

- Noerjanto M. Masalah-masalah dalam diagnosis stroke akut. Dalam: Soetedjo, Sukoco, editors. Neurology Update: Management of acute stroke. Semarang: BP UNDIP; 2002:1-20.
- Suroto. Berbagai aspek biomolekuler dari stroke iskemik akut. Dalam: Soetedjo, Sukoco, editors. Neurology Update: Management of acute stroke. Semarang: BP UNDIP; 2002:21-38.
- Suhartono T. Hiperkolesterolemia dan aterosklerosis. Dalam: Sutikno, Hirlan, Hadi S, Gassem MH, editors. Peningkatan Kualitas dan Peran Serta Dokter Spesialis Penyakit Dalam (Internist) untuk Menyongsong Indonesia Sehat 2010. Semarang: BP UNDIP; 2008: 161-9.
- Keulen ETP, Kruijshoop M, Schaper NC, Hoeks APG, de Bruin TWA. Increased intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia associated with apolipoprotein B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:283-8.
- Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Wagenknecht, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein- and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2003;108:2312-6.
- Sniderman AD. Apolipoprotein B in the therapy of atherogenic dyslipoproteinaemias. In: Tonkin AM, editor. Therapeutic strategies in lipid disorders. Oxford: Clinical Publishing; 2009:43-56
- Pischoon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.
- Stompor T, Krasniak A, Sulowick W, Dembin A, Janda K, Wojcik K, et al. Changes in common carotid artery intima-media thickness over in 1 patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;20(2):1495-500.
- Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the quebec cardiovascular study. *Circulation.* 1996;94:273-8.
- Minematsu K, Bang OY, Uehara T. Risk Factors. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KSL, editors. Intracranial atherosclerosis. west sussex (UK): Willey-Blackwell; 2008:45-54.
- Ghazali MV, Sastroasmoro S, Soedjarwo SR, Soelaryo T, Pramulyo H. Studi *cross-sectional*. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta: CV Sagung Seto; 2002:97-126.
- Anuurad E, Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, et al. The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to preven metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health* 2003;45:335-43.
- University of medicine and dentistry of New Jersey. Stroke statistics. 2007.
- Iskandar J. Panduan praktis: pencegahan dan pengobatan stroke. Jakarta: PT. BIP; 2002:4-61,85-116
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1583-633.
- Amarenco P, Bougousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2006; 355:549-59.
- Academy Bio-medical Co. Antigen and antibody information. 2004.

18. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters relationship between apolipoprotein B and low density lipoprotein cholesterol and non high density lipoprotein cholesterol targets in high risk patients: the

MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:626-32.