

META ANALISIS FAKTOR RISIKO PENYAKIT STROKE DI ASIA

Tesis

**FADHILATUL HASNAH
NIM. 1720322008**



Pembimbing I : Dr.dr. Yuniar Lestari, M.Kes.,FISPH, FISCMI

Pembimbing II : Abdiana, SKM, M. Epid

**PROGRAM STUDI PASCASARJANA KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

META ANALISIS FAKTOR RISIKO PENYAKIT STROKE DI ASIA

FADHILATUL HASNAH

NIM. 1720322008



PROGRAM STUDI PASCASARJANA KESEHATAN MASYARAKAT

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

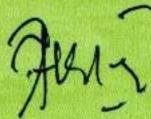
HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Penelitian : META ANALISIS FAKTOR RISIKO PENYAKIT
STROKE DI ASIA
Nama Mahasiswa : FADHILATUL HASNAH
Nomor BP : 1720322008
Program Studi : PASCASARJANA KESEHATAN MASYARAKAT

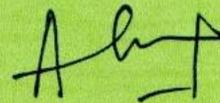
Tesis ini telah diuji dan dipertahankan didepan sidang panitia ujian akhir Magister
Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Pascasarjana Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan dinyatakan lulus
pada tanggal 30 Januari 2020.

Menyetujui,

1. Komisi Pembimbing

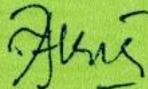


DR. dr. Yuniar Lestari, M. Kes, FISPH, FISCAM
Ketua



Abdiana, SKM, M.Epid
Anggota

2. Plt. Koordinator Program Studi Pasca
Sarjana Kesehatan Masyarakat



DR. dr. Yuniar Lestari, M. Kes, FISPH, FISCAM
NIP. 196706141997022001

3. Plt. Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang



DR. dr. Rika Susanti, Sp.F
NIP. 197607312002122002

HALAMAN PENGESAHAN

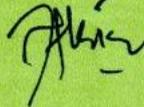
META ANALISIS FAKTOR RISIKO PENYAKIT STROKE DI ASIA

Yang dipersiapkan dan dipertahankan oleh:

FADHILATUL HASNAH
NIM: 1720322008

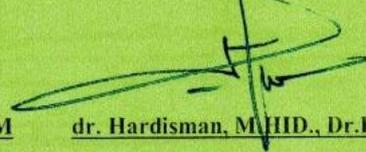
Tesis ini telah diuji dan dipertahankan dihadapan Dewan Penguji Tesis Program Studi Pascasarjana Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada tanggal 30 Januari 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Ketua Sidang



DR. dr. Yuniar Lestari, M.Kes, FISP, FISC

Penguji I



dr. Hardisman, M.HID., Dr.PH

Penguji II



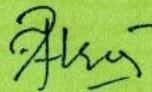
Dr. dr. Edison, MPH

Penguji III



dr. Hendra Permana, Sp. S. M. Biomed

Padang, 30 Januari 2020
Plt. Koordinator Prodi S2 Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



DR. dr. Yuniar Lestari, M.Kes, FISP, FISC
NIP. 196706141997022001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini saya, Fadhilatul Hasnah yang beralamat di Jln. Banuaran No. 6 RT 1 RW 3 Kelurahan Banuaran Nan XX Kecamatan Lubuk Begalung Padang (25222) menyatakan bahwa tesis yang berjudul "Meta analisis Faktor Risiko Penyakit Stroke Di Asia" adalah hasil karya sendiri dan bukan merupakan hasil karya orang lain yang digunakan untuk memperoleh gelar akademik di perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah dan disebutkan dalam daftar kepustakaan.

Padang, Januari 2020

Penulis



Fadhilatul Hasnah

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Fadhilatul Hasnah
Tempat / Tanggal Lahir : Padang / 05 April 1994
Program Studi : S2 Kesehatan Masyarakat
Agama : Islam
Email : fhasnah@gmail.com

Riwayat Pendidikan

1. TK Nurul Indah Lulus Tahun 2000
2. SD N 08 Pulau Air Padang Lulus Tahun 2006
3. SMP N 17 Padang Lulus Tahun 2009
4. SMA Kartika 1-5 Padang Lulus Tahun 2012
5. S1 Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas Lulus Tahun 2016
6. S2 Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas Lulus Tahun 2020



HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

"...My Lord, enable me that I may be grateful for Your favours, which You have bestowed on me and on my parents, and that I may work the righteousness that will please You: and admit me, by Your Grace, to the ranks of Your righteous servants".

(Q.S. An-Naml: 19)

*My dear Mom and Dad, my dear Sister and Brother,
For all those times I left it unsaid, thank you. Thanks for being there for me, for showing me the way, for being patient with me even when I made it difficult for you, for believing in me and encouraging me to dream and being such an inspire presence in my life.*

Thank you for the many things you've done all the times, even though I might not say, I appreciate all you do. Richly blessed is how I feel having a Mom, Dad, Sist and Bro just like you.

My best friend Blo/Lan Zhan/Yu End, whatever.!

When I'm sad, you were always there to make sure I'm okay. That in my worst moments I can always call you and ask for help, because no matter what, you will always make time for me and help me. That there wasn't a single day, that I didn't enjoy with you.

*Thank you my mentor, Mis. Yuniar Lestari and Mis. Abdiana,
You have been my source of inspiration and motivation. With love and patience, you helping me to learn, you teach with heart. I want you to know the impact you've made, because of you, I'll move up a grade. Thank you for being the best mentor for me, with all your support, I'm sure to go far.*

And thanks you for all my friends, Nyun-nyuns (Kak Nana abal-abal, Febi Bebeb, Sist Aan, Sist Ira sang mentor kecantikan and Sist Fika), classmates, my dearest PIJ team, and all amazing people in my life, thank you for the all things you do and for your big heart.

- Fadhilatul Hasnah -

META ANALISIS FAKTOR RISIKO PENYAKIT STROKE DI ASIA

Oleh :

FADHILATUL HASNAH
(1720322008)

(Dibawah bimbingan: Dr. dr. Yuniar Lestari, M.Kes, FISCHM, FISPH dan
Abdiana, SKM, M. Epid)

Abstrak

Penyakit stroke semakin meningkat setiap tahunnya dan penelitian-penelitian tentang faktor risiko stroke juga semakin banyak dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi risiko orang dengan faktor risiko merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke di Asia dan melihat analisis faktor-faktor tersebut dengan tipe stroke iskemik dan hemoragik. Penelitian ini menggunakan metode meta-analisis dengan penelusuran penelitian dengan desain kohor dan *case-control* pada database PubMed, EBSCO dan MEDLINE. Uji bias publikasi dilakukan dengan menggunakan *funnelplot*, Egger's test dan teknik *trim and fill* untuk mengestimasi nilai central. Hasil identifikasi dan setelah melalui tahap seleksi pada penelitian-penelitian relevan yang diidentifikasi, sebanyak 16 artikel masuk ke dalam meta-analisis. Merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan kurang aktivitas fisik secara signifikan meningkatkan risiko stroke dengan *pooled OR* masing-masing sebesar 2,04 (95% CI 1,57-2,65) untuk merokok, 5,90 (95% CI 4,50-7,74) untuk hipertensi dan 2,68 (95% CI 2,27-3,16) untuk diabetes mellitus. *Pooled OR* 1,68 (95% CI 1,21-2,33) untuk obesitas dan 7,44 (95% CI 1,71-32,25) untuk kurang aktivitas fisik. Merokok dan obesitas secara signifikan berhubungan dengan penyakit stroke iskemik dan hemoragik. Untuk menekan peningkatan penyakit stroke di Asia perlu adanya upaya pencegahan dan pengendalian faktor risiko stroke. Menambah area bebas rokok serta mengontrol tekanan darah perlu dilakukan untuk meminimalisir risiko terjadinya stroke. Pola hidup sehat dan rutin berolahraga sangat disarankan untuk menurunkan risiko stroke.

Kata kunci : Stroke, Faktor Risiko Stroke, Meta-analisis
Daftar Pustaka: 118 (1979-2019)

META ANALYSIS: RISK FACTORS OF STROKE IN ASIA

By:

FADHILATUL HASNAH

(1720322008)

(Guidance by: Dr. dr. Yuniar Lestari, M. Kes, FISCHM, FISPH and
Abdiana, SKM, M. Epid)

Abstract

Stroke is increasing every year and studies on risk factors for stroke are also increasingly carried out. This study aims to estimate the risk of risk factors for smoking, hypertension, diabetes mellitus, obesity and lack of physical activity with stroke in Asia and see the analysis of these factors with ischemic and hemorrhagic stroke types. This study uses a meta-analysis method with research tracing with cohort and case-control designs in the PubMed, EBSCO and MEDLINE databases. The publication bias test is carried out using a funnelplot, Egger's test and trim and fill techniques to estimate the central value. The results of the identification and after going through the selection stage in the relevant identified studies, as many as 16 articles were entered into the meta-analysis. Smoking, hypertension, diabetes mellitus, obesity and lack of physical activity significantly increased the risk of stroke with pooled OR respectively 2.04 (95% CI 1.57-2.65) for smoking, 5.90 (95% CI 4, 50-7.74) for hypertension and 2.68 (95% CI 2.27-3.16) for diabetes mellitus. Pooled OR 1.68 (95% CI 1.21-2.33) for obesity and 7.44 (95% CI 1.71-32.25) for lack of physical activity. Smoking and obesity are significantly associated with ischemic and hemorrhagic stroke. To reduce the increase in stroke in Asia, it is necessary to have efforts to prevent and control stroke risk factors. Adding a smoking-free area and controlling blood pressure need to be done to minimize the risk of a stroke. A healthy lifestyle and regular exercise are recommended to reduce the risk of stroke.

Keywords : Stroke, Stroke Risk Factors, Meta-analysis

References : 118 (1979-2019)



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal tesis dengan judul yaitu “**Meta Analisis Faktor Risiko Penyakit Stroke Di Asia**”.

Peneliti banyak mendapatkan bimbingan dari berbagai pihak dalam penulisan tesis ini. Peneliti mengucapkan terimakasih banyak kepada yang terhormat :

1. Bapak Dr.dr. Rika Susanti, SpF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
2. Ibu Dr.dr. Yuniar Lestari, M.Kes.,FISPH, FISCN selaku Ketua Program Studi Pascasarjana Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas Padang
3. Ibu Dr.dr. Yuniar Lestari, M.Kes.,FISPH, FISCN selaku Pembimbing 1 yang telah memberikan arahan dan motivasi dalam penulisan tesis ini.
4. Ibu Abdiana, SKM, M. Epid selaku Pembimbing 2 yang telah memberikan arahan dan motivasi dalam penulisan tesis ini.
5. Bapak dr. Hardisman, M.HID., Dr.PH selaku Penguji 1 yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan tesis ini.
6. Bapak Dr. dr. Edison, MPH selaku Penguji 2 yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan tesis ini.
7. Bapak dr. Hendra Permana, Sp. S, M.Biomed selaku Penguji 3 yang telah memberikan kritik dan saran dalam penulisan tesis ini.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis berharap semoga penelitian tesis ini diterima dan dimanfaatkan bagi perkembangan ilmu pengetahuan ke depannya.

Padang, Juni2020

Fadhilatul Hasnah

DAFTAR ISI

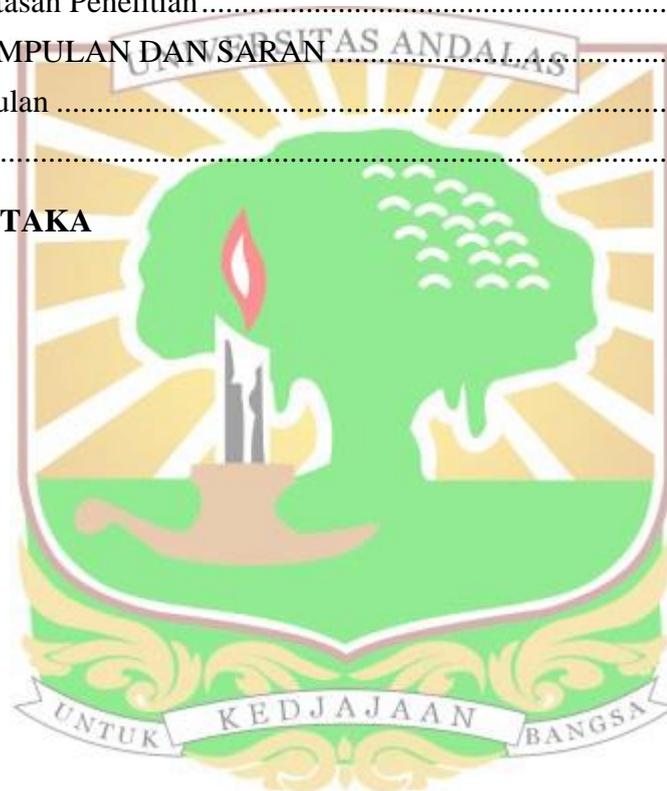
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
ABSTRAK	
ABSTRACT	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN.....	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah Penelitian.....	6
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus	6
D. Manfaat Penelitian	7
1. Aspek Teoritis.....	7
2. Aspek Praktis	7
E. Ruang Lingkup Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Stroke	8
1. Definisi Stroke	8
2. Epidemiologi Stroke	8
3. Klasifikasi Dan Gejala Stroke.....	9
4. Faktor Risiko Stroke	10
B. Hipertensi	16
1. Definisi Hipertensi	16
2. Epidemiologi Hipertensi	17
3. Hipertensi sebagai Faktor Risiko Stroke	18
C. Perilaku Merokok.....	19
1. Definisi Merokok.....	19
2. Epidemiologi Perilaku Merokok.....	20

3.	Merokok sebagai Faktor Risiko Stroke	20
D.	Kurang Aktifitas Fisik.....	22
1.	Definisi Kurang Aktivitas Fisik.....	22
2.	Klasifikasi Kurang Aktivitas Fisik	22
3.	Aktivitas Fisik sebagai Faktor Risiko Stroke	24
E.	Diabetes Mellitus	24
1.	Definisi Diabetes Mellitus	24
2.	Klasifikasi Diabetes Mellitus.....	25
3.	Diabetes Mellitus sebagai Faktor Risiko Stroke.....	25
F.	Obesitas	26
1.	Definisi Obesitas.....	26
2.	Penyebab Obesitas	27
3.	Obesitas sebagai Faktor Risiko Stroke	28
G.	Meta-analisis	29
1.	Publikasi Ilmiah dan Pemanfaatannya.....	29
2.	Tujuan Meta-analisis.....	31
3.	Kelemahan Dan Kelebihan Meta-analisis.....	32
4.	Prosedur Meta-analisis.....	33
5.	Etik dalam Meta-analisis	34
H.	Penelitian-penelitian Meta-analisis Faktor Risiko Penyakit Stroke yang Telah Dilakukan	36
BAB III KERANGKA TEORITIS		39
A.	Kerangka Teori Penelitian.....	39
B.	Kerangka Konsep Penelitian	40
C.	Definisi Operasional.....	41
BAB IV METODE PENELITIAN		44
A.	Jenis Penelitian.....	44
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	44
C.	Seleksi Studi.....	45
1.	Kriteria Inklusi	45
2.	Kriteria Ekslusi	45
D.	Abstraksi Data.....	45
E.	Analisis Data	46
F.	Uji Bias Publikasi	46
G.	Uji Sensitivitas	46
BAB V HASIL PENELITIAN		47
A.	Hasil Seleksi Artikel	47

B.	<i>Critical Appraisal</i> Artikel	48
C.	Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia	58
1.	Meta-analisis Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia	58
2.	Bias Publikasi Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia.....	61
D.	Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia	63
1.	Meta-analisis Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia.....	63
2.	Bias Publikasi Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia.....	65
E.	Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia	68
1.	Meta-analisis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia.....	68
2.	Bias Publikasi Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia.....	71
F.	Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia.....	73
1.	Meta-analisis Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia	73
2.	Bias Publikasi Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia	76
G.	Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia.....	78
1.	Meta-analisis Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia.....	78
2.	Bias Publikasi Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia.....	79
H.	Uji Sensitivitas	79
BAB VI PEMBAHASAN PENELITIAN		81
A.	Hasil Seleksi Artikel	81
B.	<i>Critical Appraisal</i> Artikel	82
C.	Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia.....	83
1.	Meta-analisis Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia	83
2.	Bias Publikasi Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia.....	87
D.	Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia	88
1.	Meta-analisis Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia.....	88
2.	Bias Publikasi Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia.....	90
E.	Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia	91
1.	Meta-analisis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia.....	91

2.	Bias Publikasi Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia.....	94
F.	Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia.....	95
1.	Meta-analisis Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia	95
2.	Bias Publikasi Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia	97
G.	Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia	98
1.	Meta-analisis Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia.....	98
2.	Bias Publikasi Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia.....	99
H.	Uji Sensitivitas	99
I.	Keterbatasan Penelitian.....	100
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		102
A.	Kesimpulan	102
B.	Saran.....	103

DAFTAR PUSTAKA



DAFTAR TABEL

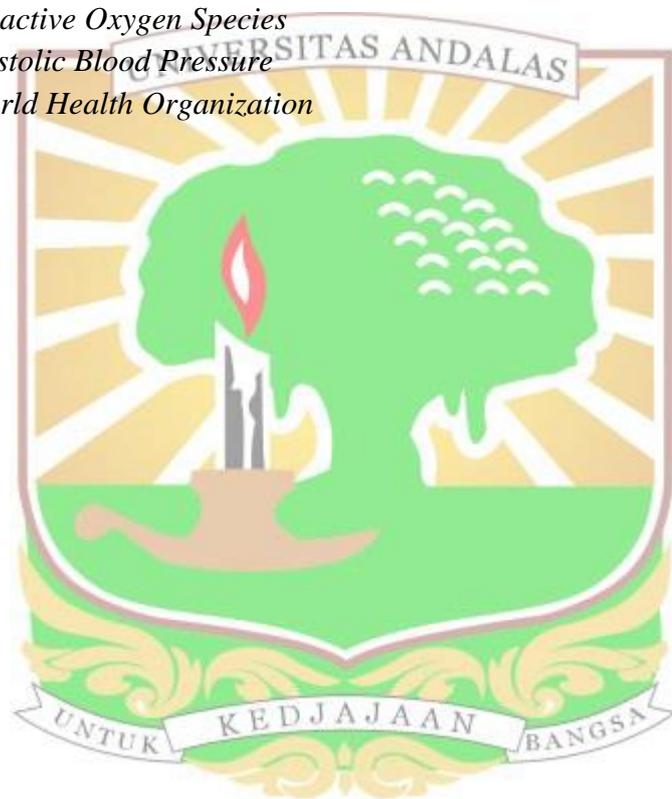
Tabel 1. Kematian, Insiden, Prevalen dan DALY's Akibat Stroke di Negara-negara Asia.....	9
Tabel 2. Prevalensi Faktor Risiko di Asia (Hipertensi,Merokok, Aktivitas Fisik, Diabetes mellitus, dan Obesitas).....	17
Tabel 3. Klasifikasi Berat Badan yang Diusulkan berdasarkan BMI pada Penduduk Asia Dewasa (WHO, 2000)	27
Tabel 4. Penelitian Meta analisis Faktor Risiko Stroke	37
Tabel 5 Definisi Operasional	41
Tabel 6. <i>Search Terms</i> Pencarian Literatur.....	44
Tabel 7.Karakteristik Artikel Penelitian Meta-analisis Faktor Risiko Stroke di Asia	49
Tabel 8. <i>Critical Appraisal</i> Artikel Penelitian Meta-Analisis Faktor Risiko Stroke di Asia.....	51
Tabel 9. Meta-Analisis Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik Dan Stroke Hemoragik)	58
Tabel 10 <i>Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke</i>	63
Tabel 11. Meta-Analisis Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik)	63
Tabel 12. <i>Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke</i>	67
Tabel 13. Meta-Analisis Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik Dan Stroke Hemoragik)	68
Tabel 14. <i>Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke</i>	72
Tabel 15. Meta-Analisis Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik)	73
Tabel 16. <i>Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke</i>	77
Tabel 17. Perbandingan <i>Pooled Odds Ratio Estimate</i> Antara <i>Fixed-Effect Model</i> Dengan <i>Random-Effect Model</i> Faktor Risiko Stroke	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Hipertensi Menyebabkan Stroke	19
Gambar 2. <i>Knowledge Pyramid for Actionable Messages</i>	30
Gambar 3. Hierarchy of Evidence.....	31
Gambar 4. PRISMA 2009 Diagram <i>Flow Chart</i>	34
Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian.....	39
Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian	40
Gambar 7. <i>Flow Chart</i> Hasil Seleksi Artikel Faktor Risiko Stroke di Asia	48
Gambar 8. <i>Forest Plot</i> Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke	59
Gambar 9. <i>Forest Plot</i> Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik	60
Gambar 10. <i>Funnel Plot</i> Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke.....	61
Gambar 11. <i>Trim And Fill</i> Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke (<i>Left Side Missing</i> Artikel)	62
Gambar 12. <i>Trim And Fill</i> Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke (<i>Right Side Missing</i> Artikel)	62
Gambar 13. <i>Forest Plot</i> Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke	64
Gambar 14. <i>Forest Plot</i> Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke Iskemik.....	65
Gambar 15. <i>Funnel Plot</i> Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke.....	66
Gambar 16. <i>Trim And Fill</i> Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke.....	67
Gambar 17. <i>Forest Plot</i> Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke	69
Gambar 18. <i>Forest Plot</i> Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik.....	70
Gambar 19. <i>Funnel Plot</i> Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke.....	71
Gambar 20. <i>Trim And Fill</i> Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke	72
Gambar 21. <i>Forest Plot</i> Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Stroke Di Asia	74
Gambar 22. <i>Forest Plot</i> Hubungan Obesitas Dengan Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik	75
Gambar 23. <i>Funnel Plot</i> Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke.....	76
Gambar 24. <i>Trim And Fill</i> Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke.....	77
Gambar 25. <i>Forest Plot</i> Hubungan Kurang Aktifitas Fisik Dengan Kejadian Stroke	78

DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

AHEI	: <i>Alternative Healthy Eating analysis</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CMA	: <i>Comprehensive Meta-analysis</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
MET	: <i>Metabolic Equivalent</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SBP	: <i>Systolic Blood Pressure</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB IPENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit tidak menular atau penyakit degeneratif sejak beberapa dasawarsa silam telah menjadi masalah tersendiri bagi tiap negara di seluruh dunia. Bersama dengan permasalahan yang diakibatkan oleh berbagai macam penyakit menular, kasus penyakit tidak menular yang semakin meningkat dan menimbulkan beban ganda bagi dunia kesehatan (Handajani et al., 2010). Penyakit tidak menular adalah penyebab utama kematian secara global dan menjadi salah satu tantangan kesehatan utama. Pada 2016, tercatat terjadi kematian sebanyak 57 juta. Penyakit tidak menular bertanggung jawab atas 41 juta (71%) dari 57 juta kematian yang terjadi secara global. Penyakit tidak menular utama yang bertanggung jawab atas kematian adalah penyakit kardiovaskular sebesar 17,9 juta kematian, kanker sebesar 9 juta kematian, penyakit saluran pernapasan kronis sebesar 3,8 juta kematian dan penyakit diabetes sebesar 1,6 juta kematian (WHO, 2018a).

Salah satu penyakit kardiovaskular yang menjadi penyakit paling mematikan adalah penyakit stroke. Pada tahun 2016, lebih dari setengah kematian global (54%) disebabkan oleh 10 penyebab kematian dan salah satunya adalah penyakit stroke. Stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian di dunia pada tahun 2016. Stroke bersama dengan penyakit jantung koroner menjadi penyakit paling mematikan dengan 15,2 juta kematian (WHO, 2018b).

Asia merupakan salah satu benua yang terdiri dari 5 bagian yaitu Asia Timur, Asia Barat, Asia Selatan, Asia Tenggara dan Asia Utara. Asia terdiri dari 45 negara. Negara-negara Asia didominasi oleh negara dengan pendapatan menengah sebanyak 30 negara, berpendapatan tinggi sebanyak 11 negara dan berpendapatan rendah sebanyak 4 negara. Beberapa negara dengan pendapatan tinggi di Asia yaitu negara Jepang, Korea, Qatar, Arab Saudi, Singapura, Uni Arab Emirat, Brunei Darussalam, Oman, Israel, Bahrain dan Kuwait. Negara berpendapatan rendah yaitu Afganistan, Nepal, Yaman, dan Maladewa. Lainnya adalah negara-negara pendapatan menengah. Stroke menempati urutan ke-2 sebagai penyebab kematian pada negara-negara berpendapatan tinggi dan menengah, dan menempati urutan ke-5 sebagai penyebab kematian rendah.

Stroke adalah masalah kesehatan yang serius di Asia. Benua Asia menampung hampir dua pertiga populasi dunia. Asia adalah rumah bagi populasi yang sangat beragam baik dalam hal keragaman etnis dan perbedaan sosial ekonomi, dengan negara-negara dalam berbagai tahap perkembangan dan transisi epidemiologis. Pada tahun 2017, 15 negara Asia masuk ke dalam 50 negara dengan rata-rata kematian stroke tertinggi. Indonesia menempati urutan pertama sebagai negara dengan rata-rata kematian tertinggi akibat stroke diikuti oleh Mongolia pada urutan ketiga dan Korea Utara di urutan keempat (WHO, 2017). Beban ini diperkirakan akan semakin meningkat karena negara-negara Asia mengalami perkembangan, peningkatan umur harapan hidup dan ada perubahan faktor gaya hidup. Negara-negara Asia Selatan (India, Pakistan, Bangladesh dan Sri Lanka) merupakan 22% dari populasi dunia dan 40% dari negara berkembang, dan merupakan wilayah yang paling terkena dampak dan bertanggung jawab atas lebih dari 40% kematian akibat stroke global. *Global Burden of Disease Study 2017* mengestimasi bahwa stroke yang menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian pada tahun 2016, akan tetap berada di posisi yang sama pada tahun 2040. Oleh karena itu, beban global stroke dan kematian terkait stroke tidak dapat dikurangi secara substansial tanpa adanya intervensi di Asia (Mehndiratta et al., 2014).

Ada banyak faktor yang menyebabkan kejadian stroke, baik disebabkan oleh faktor risiko yang bisa diubah maupun tidak bisa diubah. Menurut *American Stroke Association* (2017) beberapa faktor risiko stroke yang tidak dapat diubah seperti umur, jenis kelamin, ras dan seseorang yang sudah pernah mengalami stroke. Beberapa faktor risiko yang dapat diubah seperti hipertensi, kebiasaan merokok, diabetes, kolesterol tinggi, obesitas, kurang aktivitas fisik, *carotid* atau *other artery disease*, TIA's, *atrial fibrillation*, *certain blood disorder* dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Menurut WHO (2018a) beberapa faktor risiko *modifiable* penyebab penyakit kardiovaskular termasuk stroke yaitu merokok, kurang aktivitas fisik, diet tidak sehat dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Beberapa faktor risiko metabolik yang mempengaruhi kejadian stroke seperti hipertensi, kegemukan/obesitas, *hyperglycemia* dan *hyperlipidemia*. Faktor risiko metabolik yang paling banyak menyebabkan stroke adalah hipertensi, obesitas dan peningkatan kadar glukosa dalam darah (WHO, 2018a).

Di Asia, ada beberapa faktor risiko dominan yang menyebabkan kejadian stroke di Asia. Penelitian meta-analisis oleh Chen et al. (2014) yang meneliti tentang faktor risiko stroke pada orang Asia dan Western menunjukkan ada enam faktor risiko yang menjadi penyebab kejadian stroke pada orang Asia dan Western yaitu BMI, SBP (*systolic Blood Pressure*), hipertensi, merokok dan konsumsi alkohol. Hipertensi, diabetes mellitus, dan obesitas merupakan faktor risiko yang paling kuat terjadi pada populasi Asia dibandingkan populasi Western (Chen et al., 2014). Penelitian mengenai faktor risiko stroke pada orang Asia lainnya dilakukan oleh Venketasubramanian et al. (2017) yang *me-review* tentang epidemiologi stroke di negara-negara Asia Selatan, Asia Barat dan Asia Tenggara. Penelitian oleh Venketasubramanian et al. (2017) menemukan bahwa faktor risiko stroke pada orang Asia adalah hipertensi, merokok, diabetes mellitus, obesitas dan kurang aktivitas fisik. Review yang dilakukan oleh Wasay et al. (2014) pada negara-negara Asia Selatan juga menemukan bahwa hipertensi, merokok, diabetes dan obesitas merupakan faktor risiko stroke di Asia Selatan. Sehingga, dari banyaknya faktor risiko penyebab stroke, faktor risiko merokok, hipertensi, diabetes, obesitas dan kurang aktivitas fisik merupakan faktor risiko paling dominan sebagai penyebab kejadian stroke di Asia.

Kelima faktor risiko stroke diatas juga diestimasikan akan terus meningkat. Menurut Kearney et al. (2005) pada penelitiannya yang berjudul *Global Burden Of Hypertension: Analysis Of Worldwide Data* mengestimasikan jumlah orang dewasa dengan hipertensi akan meningkat sebesar 60% pada 2025. Sebuah penelitian tentang estimasi obesitas yang dilakukan oleh Finkelstein et al. (2012) menyebutkan bahwa pada tahun 2030 diestimasikan 51% penduduk obesitas. Diabetes mellitus diestimasikan menjadi penyebab 2,5 juta (3,5%) kematian yang diestimasikan terjadi pada 2030 (WHO, 2013). Pada 2030 diestimasikan akan terjadi peningkatan kematian akibat rokok sebesar 10 juta kematian dan 70% terjadi di negara-negara berkembang. Aktivitas fisikpun tidak memperlihatkan adanya perbaikan. Setelah 15 tahun, tidak terlihat adanya peningkatan kebiasaan aktivitas fisik yang pada 2001 sebesar 28,5% dan sebesar 27,5% pada 2016. Di Asia, prevalensi hipertensi yang tinggi terlihat di Mongolia dan Pakistan (rendah di Korea dan Singapura). Prevalensi diabetes mellitus yang tinggi terlihat di Papua Nugini, Pakistan, dan Mongolia (rendah di Vietnam, Timor Leste, dan DPR Korea). Prevalensi tinggi kurang aktivitas fisik di Malaysia (rendah di Nepal dan Laos); obesitas di Brunei, Papua

Nugini, dan Mongolia (rendah di Timor Leste, Kamboja, dan Bangladesh); merokok tembakau di Indonesia (rendah di India)(Venketasubramanian et al., 2017).Adanya estimasi peningkatan faktor risiko merokok, hipertensi, diabetes, obesitas dan kurang aktivitas fisik, memungkinkan terjadinya peningkatan kejadian stroke di Asia seiring dengan peningkatan faktor risikonya.

Hipertensi merupakan masalah kesehatan yang sangat dan sering disebut sebagai *the silent killer*. Pasien hipertensi mempunyai peluang sebesar 4 kali menderita stroke dibandingkan pasien non hipertensi (Sofyan et al., 2015). Penelitian meta analisis menunjukkan bahwa risiko kejadian stroke pada orang dengan hipertensi sebesar 5.43 kali dibanding dengan orang tidak hipertensi(He et al., 1995).

Obesitas sebagai faktor risiko stroke dibuktikan dalam beberapa penelitian. Penelitian oleh Yonemoto et al. (2011) yang dilakukan di Jepang menyatakan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara indeks masa tubuh dengan penyakit stroke iskemik cenderung lebih banyak terjadi pada pria dibanding wanita. Selanjutnya sebuah penelitian meta analisis oleh Strazzullo et al. (2010) menyatakan bahwa orang dengan obesitas memiliki risiko 1.64 kali untuk terjadi stroke iskemik dan 1.24 kali untuk stroke hemoragik. Diabetes mellitus juga meningkatkan risiko stroke. Penelitian oleh Marwat et al. (2009) di Pakistan menemukan bahwa 48% pasien stroke menderita diabetes. Penelitian lain oleh Janghorbani et al. (2007) yang dilakukan di Amerika membuktikan bahwa baik diabetes tipe 1 atau diabetes tipe 2 berhubungan secara substansial dalam meningkatkan kejadian stroke, baik iskemik ataupun hemoragik.

Merokok merupakan faktor risiko utama yang berkontribusi menyebabkan banyak kematian. Secara global pada 2016, sekitar 34% pria dan 6% wanita umur 15 tahun keatas merupakan perokok. Pada negara berpenghasilan tinggi, prevalensi merokok pada pria sebesar 29% dan pada wanita sebesar 19%. Pada negara berpendapatan menengah dan rendah, prevalensi wanita merokok masih dibawah rata-rata global. Prevalensi pria merokok pada negara-negara berpenghasilan rendah sebesar 20%, sedangkan pada negara berpenghasilan menengah keatas sebesar 41%(WHO, 2018b). Sebuah penelitian meta-analisis oleh Pan et al. (2019) tentang hubungan merokok dengan stroke menunjukkan bahwa perokok berisiko 1,61 kali untuk mengalami stroke dibanding dengan tidak perokok.

Aktifitas fisik merupakan faktor risiko yang juga mempengaruhi kejadian penyakit stroke. Beberapa penelitian sudah memberikan bukti bahwa aktifitas fisik

dapat mengurangi risiko kejadian stroke. Penelitian oleh Hu et al. (2000) pada perawat wanita berumur 40-65 tahun di Amerika membuktikan bahwa aktifitas fisik mampu menurunkan resiko kejadian stroke. Melakukan aktifitas fisik berat lebih dari 3 jam/minggu seperti jogging, olahraga lari, berkebun di waktu senggang mampu menurunkan risiko semua kategori penyakit stroke (Hu et al., 2005). Meta analisis oleh Lee et al. (2003) menyatakan bahwa individu yang sangat aktif memiliki risiko stroke atau kematian 27% lebih rendah dibandingkan dengan orang dengan tingkat aktivitas yang lebih rendah. Penelitian meta analisis oleh Wendel-Vos et al. (2004) juga menyimpulkan hal yang tidak jauh berbeda bahwa orang dengan aktifitas fisik tinggi cenderung terlindungi dari penyakit stroke.

Di Asia, penelitian tentang kelima faktor risiko stroke diatas sudah banyak dilakukan. Namun masih dipertanyakan apakah sudah dapat disimpulkan untuk direkomendasikan sebagai inferensi di kawasan Asia sendiri. Satu penelitian tidak cukup kuat untuk digeneralisasikan ke populasi, sehingga dibutuhkan beberapa penelitian tentang kebiasaan merokok, aktivitas fisik, hipertensi, diabetes melitus dan obesitas dengan kejadian stroke sehingga dapat ditarik kesimpulan dengan power yang lebih kuat (Stroup et al., 2000).

Melihat jumlah publikasi penelitian saat ini, tentu tidak mudah bagi pembuat kebijakan untuk menemukan hasil penelitian yang relevan. Harus disadari bahwa penentu kebijakan dan peneliti mempunyai karakteristik yang berbeda. Penentu kebijakan berfokus pada dunia kebijakan yang bercirikan politis, sementara peneliti hidup pada dunia penelitian yang bercirikan ilmiah. Perbedaan karakteristik antara penentu kebijakan dan peneliti menjadi salah satu penyebab kendala dalam transisi hasil penelitian menjadi kebijakan. Publikasi hasil penelitian masih belum mempunyai dampak langsung kepada kebijakan dan masih berperan sebagai tambahan pengetahuan (Haidich, 2010).

World Health Organization (WHO) menganjurkan bahwa terdapat hirarki metode penelitian untuk masukan kebijakan. Hirarki tersebut menunjukkan tahap-tahap yang dilalui agar hasil penelitian dapat dipakai oleh penentu kebijakan. *Knowledge Pyramid* oleh WHO menunjukkan bahwa untuk mencapai *actionable messages*, maka penelitian-penelitian tunggal, artikel ataupun laporan haruslah disintesis terlebih dahulu (WHO, 2004b). *Systematic review* yang disertai dengan meta-analisis menjadi desain terbaik dalam memberikan *evidence* (Berlin and Golub, 2014). *Systematic review* sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari

berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Haidich, 2010).

Meta-analisis sebagai teknik statistik yang digunakan dalam mensintesis hasil penelitian, maka akan didapatkan paduan data secara kuantitatif dan mencapai sebuah kesimpulan yang kuat untuk dipertimbangkan dalam mengambil keputusan (Anwar, 2005). Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai meta analisis faktor risiko penyakit stroke di Asia.

B. Rumusan Masalah Penelitian

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah berapa besar risiko faktor risiko stroke (hipertensi, merokok, kurang aktivitas fisik, diabetes mellitus dan obesitas) dengan penyakit stroke di Asia.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui besar risiko antara faktor risiko stroke (hipertensi, merokok, kurang aktivitas fisik, diabetes mellitus dan obesitas) dengan penyakit stroke di Asia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui artikel-artikel penelitian publikasi tentang hubungan antara faktor risiko stroke (hipertensi, merokok, kurang aktivitas fisik, diabetes mellitus dan obesitas) dengan penyakit stroke di Asia.
- b. Mengetahui besar risiko merokok dengan penyakit stroke di Asia.
- c. Mengetahui besar risiko hipertensi dengan penyakit stroke di Asia.
- d. Mengetahui besar risiko diabetes mellitus dengan penyakit stroke di Asia.
- e. Mengetahui besar risiko obesitas dengan penyakit stroke di Asia.
- f. Mengetahui besar risiko kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke di Asia.
- g. Mengetahui bias publikasi pada meta-analisis faktor risiko merokok dengan penyakit stroke di Asia.
- h. Mengetahui bias publikasi pada meta-analisis faktor risiko hipertensi dengan penyakit stroke di Asia.
- i. Mengetahui bias publikasi pada meta-analisis faktor risiko diabetes mellitus dengan penyakit stroke di Asia.

- j. Mengetahui bias publikasi pada meta-analisis faktor risiko obesitas dengan penyakit stroke di Asia.
- k. Mengetahui bias publikasi pada meta-analisis faktor risiko kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke di Asia.

D. Manfaat Penelitian

1. Aspek Teoritis

Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai bahan referensi bagi para akademisi dan pihak-pihak yang membutuhkan guna pengembangan ilmu kesehatan masyarakat mengenai faktor risiko penyakit stroke di Asia.

2. Aspek Praktis

- a. Diharapkan dapat menjadi masukan untuk program, terutama, bagi *stakeholder* di bidang kesehatan masyarakat untuk menentukan prioritas langkah pencegahan dan penanggulangan penyakit stroke melalui pengendalian faktor risiko stroke seperti hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, merokok dan kurang aktivitas fisik.
- b. Sebagai bahan referensi bagi penelitian selanjutnya, guna pengembangan penelitian terkait faktor risiko penyakit stroke di wilayah Asia.

E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui besar risiko merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke di Asia. Penelitian ini dilakukan dengan desain studi meta-analisis. Pencarian artikel dilakukan melalui penelusuran pada database PubMed, EBSCO, dan EMBASE. Analisis dilakukan dengan menggunakan *software Review Manager 5* dan *software CMA* versi 3.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke

1. Definisi Stroke

Stroke menurut WHO (World Health Organisation) adalah gangguan otak fokal ataupun global secara mendadak yang disebabkan oleh gangguan vaskuler dan dapat menyebabkan kematian yang berlangsung selama 24 jam atau lebih (Truelsens et al., 2000). Menurut Bustan (2007) stroke adalah disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh gangguan pembuluh darah dan timbul secara mendadak (dalam beberapa detik) atau cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala-gejala dan tanda-tanda yang sesuai dengan daerah fokal otak yang terganggu. Stroke merupakan bentuk penyakit akibat gangguan suplai darah ke otak

Untuk dapat menjalankan fungsinya dengan baik, sel-sel saraf dalam otak harus terus menerus mendapatkan suplai darah, oksigen, dan glukosa. Fungsinya dapat terganggu jika suplai ini terganggu. Jika kerusakannya berat atau berlangsung lama, sel-sel otak bisa mati dan diikuti dengan kerusakan yang permanen dan gejala yang dialami oleh penderita stroke sesuai dengan bagian otak yang rusak (Bustan, 2007).

2. Epidemiologi Stroke

Di seluruh dunia, stroke adalah penyebab utama kematian kedua dan penyebab utama kecacatan ketiga. Stroke, kematian mendadak beberapa sel otak karena kekurangan oksigen ketika aliran darah ke otak hilang oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah ke otak, juga merupakan penyebab utama demensia dan depresi. Secara global, 70% dari stroke dan 87% dari kematian akibat stroke dan kecacatan terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Selama empat dekade terakhir, kejadian stroke di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah meningkat lebih dari dua kali lipat. Selama beberapa dekade ini, insiden stroke telah menurun sebesar 42% di negara-negara berpenghasilan tinggi. Rata-rata, stroke terjadi 15 tahun sebelumnya dan menyebabkan lebih banyak kematian di negara berpenghasilan rendah dan menengah, jika dibandingkan dengan mereka yang di negara berpenghasilan tinggi (WHO, 2012).

Stroke adalah masalah yang sangat serius di Asia. Kematian akibat stroke di Asia lebih tinggi dibandingkan dengan Eropa, Amerika maupun Australia. Asia bertanggung jawab lebih dari 40% kematian akibat stroke di dunia. Di Asia, rata-rata kematian akibat stroke paling tinggi dialami oleh negara Mongolia (222,6/100.000 orang per tahun) dan Indonesia (193,3/100.000 orang per tahun) lalu diikuti oleh Myanmar dan Korea Utara. Rata-rata kematian akibat stroke terendah terlihat pada negara Jepang (43,4/1.000.000 orang per tahun) dan Singapura (47,9/100.000 orang per tahun) lalu diikuti oleh Bangladesh, Papua New Guinea dan Bhutan (Venketasubramanian et al., 2017).

Tabel 1. Kematian, Insiden, Prevalensi dan DALY's Akibat Stroke di Negara-negara Asia

Country	Age-sex standardized mortality /100,000 person-years (2010) ²	Incidence /100,000 person-years	Prevalence /1,000	Age-sex standardized DALYs lost /100,000 people (2010) ²
South Asia				
Bangladesh	54.8	-	9.4 (>30 years) ¹⁶	888.1
Bhutan	58.3	-	-	990.8
India	82.4	119-145 ⁷	0.84-4.24 ⁷	1,420.3
Nepal	73.5	-	-	1,284.0
Pakistan	83.3	250 ⁶	191 (>35 years) ⁸	1,467.2
Sri Lanka	65.4	-	0.1 (>18 years) ¹⁷	1,073.6
East Asia				
China	126.9	116-219 ⁹	2.6-7.2 ⁹	2,101.5
DPR Korea	149.6	-	-	2,698.8
Japan	43.4	422 (M), 212 (F) ¹⁰	27.0 (>65 years) ¹⁸	706.6
Mongolia	222.6	326 (IS) ¹¹	71.3 (>55 years) ¹⁹	4,409.8
Korea	77.4	216 ¹²	15.9 ¹²	1,117.8
Taiwan	56.8	330 ⁶	19.3 ⁶	992.1
South-East Asia				
Brunei	68.6	-	-	1,103.2
Cambodia	137.8	-	-	2,627.9
Indonesia	193.3	-	0.02-8.0 ²⁰	3,382.2
Lao PDR	141.3	-	-	2,727.9
Malaysia	84.3	67 ¹³	-	1,480.4
Myanmar	165.4	-	-	2,971.3
Papua New Guinea	56.04	-	-	1,353.1
Philippines	109.6	-	9.0 ¹	2,171.9
Singapore	47.9	180 ¹⁴	36.5 (>50 years) ²²	804.2
Thailand	62.8	-	18.8 (>45 years) ²²	1,108.1
Timor Leste	117.3	-	-	2,236.3
Vietnam	124.5	250 ¹⁵	6.1 ¹⁵	1,955.0

DALYs, disability adjusted life-years; IS, ischemic stroke; F, female; M, male.

Sumber : Venketasubramanian et al. (2017)

3. Klasifikasi Dan Gejala Stroke

Secara garis besar, stroke dikategorikan kedalam dua jenis yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Kejadian stroke iskemik sekitar 70% dari total

kejadian stroke, sedangkan kejadian stroke hemoragik 25% dari total kejadian stroke, dan 5% stroke akibat hal lain (Bustan, 2007).

Stroke iskemik adalah stroke yang terjadi karena adanya hambatan dalam pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak. Penyebab dari hambatan adalah tumpukan lemak sepanjang dinding pembuluh darah. Menurut Arenillas (2011) stroke hemoragik adalah akibat dari pembuluh darah yang melemah dan pecah sehingga menimbulkan perdarahan disekitar otak. darah berkumpul dan menekandarah sekitar jaringan otak.

Menurut Arenillas (2011) gejala stoke adalah 1) Mati rasa atau rasa lemah yang tiba-tiba pada wajah, lengan dan kaki, terutama pada sebelah badan, 2) Kekacauan dan kesulitan dalam bicara dan memahami yang tiba-tiba, 3) Kesulitan melihat pada salah satu atau kedua mata yang tiba-tiba, 4) Kesulitan berjalan, pusing, dan kehilangan keseimbangan atau koordinasi tubuh yang tiba-tiba, dan 5) Sakit kepala hebat tanpa ada sebab yang tiba-tiba.

4. Faktor Risiko Stroke

Terjadinya stroke berkaitan erat dengan faktor risiko yang dipunyai oleh penderita. Faktor-faktor risiko stroke di bagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi (AHA/ASA, 2014). Faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, ras, jenis kelamin, genetik dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, kelainan jantung, diabetes, dislipidemia, merokok, obesitas dan lain-lain (Harsono, . 2005).

a. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

1) Umur

Kemunduran sistem pembuluh darah meningkat seiring dengan bertambahnya usia sehingga makin bertambah usia makin tinggi kemungkinan mendapat stroke. Insiden stroke meningkat dengan bertambahnya usia dari <45 tahun hingga >85 tahun (AHA/ASA, 2014). Peningkatan insiden dengan usia terlihat untuk stroke iskemik serta untuk perdarahan intraserebral (ICH) dan juga sampai batas tertentu untuk perdarahan subaraknoid. Risiko stroke lebih dari dua kali lipat dengan setiap dekade peningkatan usia setelah 55 tahun setidaknya hingga usia 84. Juga setelah usia 84, risiko stroke terus meningkat (Lindgren, 2014).

2) Berat lahir rendah

Berat badan lahir rendah dilaporkan dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke ketika dewasa. Setelah penyesuaian untuk faktor sosial ekonomi masa kanak-kanak, risiko penyakit vaskular di masa dewasa dapat tetap ada (Johnson and Schoeni, 2011). Dapat disarankan bahwa berat badan lahir, dari perspektif populasi, merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi jika mempertimbangkan situasi gizi ibu selama kehamilan (Lindgren, 2014).

3) Jenis Kelamin

Jenis kelamin laki-laki meningkatkan risiko stroke iskemik. Risiko stroke untuk pria adalah sekitar 1,3 kali lebih tinggi daripada wanita pada usia tertentu kecuali pada usia tertingggi. Namun, perbedaan gender ini kurang jelas ketika memperhitungkan jumlah faktor risiko pada setiap individu. Perbedaan risiko antara jenis kelamin tampaknya menghilang pada usia tinggi di atas 80-85 tahun. Risiko gender berbeda untuk perdarahan subaraknoid di mana risiko lebih tinggi untuk wanita (Lindgren, 2014).

4) Ras

Studi epidemiologis mendukung perbedaan ras dan etnis dalam risiko stroke. Ras kulit hitam dan beberapa orang Amerika Latin/hispanik memiliki insiden yang lebih tinggi dari semua jenis stroke dan tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang kulit putih (AHA/ASA, 2014). Proporsi ICH lebih tinggi (sekitar 28%) di antara orang Cina daripada di antara orang Kaukasia (Zhang et al., 2003). Juga telah dilaporkan bahwa pada stroke iskemik, prevalensi stenosis arteri intrakranial lebih sering terjadi di Asia Timur dan Afrika-Amerika daripada di Kaukasia (Lindgren, 2014).

5) Faktor genetik

Studi Framingham menunjukkan bahwa riwayat orang tua dari stroke sebelum usia 65 tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke 3 kali lipat pada keturunannya. Pengaruh genetik pada risiko stroke dapat dipertimbangkan berdasarkan pengaruhnya pada faktor risiko individu, genetika jenis stroke dan penyebab stroke keluarga (AHA/ASA, 2014).

b. Faktor resiko yang dapat dirubah

1) Aktivitas fisik

Aktivitas fisik mengurangi risiko stroke dibandingkan tanpa aktivitas fisik (Wendel-Vos et al., 2004). Ketidakaktifan fisik dikaitkan dengan berbagai

efek kesehatan yang merugikan, termasuk peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, dan stroke. Pedoman aktivitas fisik pada tahun 2008 untuk orang Amerika memberikan ulasan yang luas dan menyimpulkan bahwa pria dan wanita yang aktif secara fisik umumnya memiliki risiko stroke atau kematian 25% hingga 30% lebih rendah daripada yang paling tidak aktif (AHA/ASA, 2014). Olahraga harian setidaknya 30 menit mengurangi risiko relatif stroke menjadi antara 0,69 dan 0,74 (Chiuve et al., 2008).

2) Dislipidemia

Kadar lipoprotein terdiri dari tiga komponen yakni: *low density lipoprotein cholesterol* (LDL), *high density lipoprotein cholesterol* (HDL), dan trigliserida. Kelebihan kalori dalam tubuh akan dirubah menjadi trigliserida dan disimpan dalam sel lemak di seluruh tubuh. Kolesterol LDL didepositkan di dinding arteri dan dapat menyebabkan aterosklerosis. Secara umum, semakin rendah kolesterol LDL semakin baik untuk pembuluh darah. Kolesterol HDL melindungi dari penyakit pembuluh darah dengan menghilangkan kolesterol LDL dari dinding arteri. Total kolesterol darah diukur dari kadar LDL, HDL, dan komponen lemak lainnya. Kolesterol darah tinggi meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke (AHA/ASA, 2014).

3) Diet

Beberapa diet telah dikaitkan dengan risiko stroke yang lebih rendah. Skor diet berbasis Alternatif Alternate Healthy Eating (AHEI) didasarkan pada asupan lemak trans, rasio poli-tak jenuh ganda terhadap lemak jenuh, rasio ayam dan ikan dengan daging merah, buah-buahan, sayuran, kedelai, kacang-kacangan, serat sereal, dan penggunaan multivitamin dan telah dikaitkan dengan rendahnya risiko stroke pada wanita (Chiuve et al., 2008).

4) Hipertensi

Hipertensi adalah faktor risiko stroke yang paling penting untuk diobati. Riwayat hipertensi meningkatkan OR menjadi 2,6 untuk stroke dan memiliki PAR 35%. Hipertensi biasanya terdeteksi pada pasien stroke di bawah 55 tahun. Hipertensi tetap menjadi faktor risiko stroke pada lansia dan juga pada usia di atas 60 tahun. Di seluruh kelompok umur, termasuk orang dewasa ≥ 80 tahun, manfaat pengobatan hipertensi dalam mencegah stroke mampu mengurangi kejadian stroke (AHA/ASA, 2014).

5) Obesitas dan lemak perut

Indeks massa tubuh (BMI) 25 kg/m^2 atau lebih pada pria dan 30 kg/m^2 lebih banyak pada wanita meningkatkan risiko stroke iskemik, sedangkan risiko ICH tidak selalu meningkat dengan peningkatan BMI (Chiuve et al., 2008). Sebagai contoh, BMI $30,0-31,9 \text{ kg/m}^2$ pada wanita dan $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ pada pria membawa risiko relatif masing-masing 1,44 dan 1,43 untuk stroke iskemik. Rasio pinggang: pinggul juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke, bahkan setelah penyesuaian untuk BMI (Suk et al., 2003).

6) Diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah faktor risiko independen untuk stroke. Diabetes mellitus meningkatkan risiko lebih dari dua kali lipat untuk kejadian stroke, dan lebih dari 20% pasien dengan diabetes mellitus akan meninggal karena stroke (AHA/ASA, 2014). Diabetes juga meningkatkan risiko kekambuhan stroke (Idris et al., 2006). Efek diabetes sebagian dapat dimediasi oleh faktor risiko lain seperti hipertensi dan perubahan lipid dan ada kemungkinan bahwa ini dan faktor risiko lainnya seperti merokok saling mempotensiasi (Lindgren, 2014).

7) Merokok

Merokok kemungkinan berkontribusi pada peningkatan risiko stroke melalui kedua efek jangka pendek pada risiko generasi trombus di arteri aterosklerotik dan efek jangka panjang terkait dengan peningkatan aterosklerosis (AHA/ASA, 2014). Merokok meningkatkan risiko dua kali lipat untuk mengalami stroke iskemik (Lindgren, 2014). Perokok pasif juga memiliki potensi untuk mengalami stroke (Bonita et al., 1999). Orang yang berhenti merokok dapat mengurangi risiko kejadian stroke sebanyak 50% (Shinton and Beevers, 1989).

8) Fibrilasi atrium

Fibrilasi Atrium (AF) adalah faktor risiko yang lazim, kuat, dan dapat diobati untuk stroke emboli. AF, bahkan tanpa adanya penyakit katup jantung, dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke iskemik 4-5 kali lipat akibat embolisme pembentukan trombi yang diinduksi stasis di appendage atrium kiri (LAA) (AHA/ASA, 2014). Risiko stroke tergantung pada apakah faktor-faktor lain hadir bersamaan dengan AF. Sering menggunakan skor CHADS 2 (satu poin untuk masing-masing: gagal jantung kongestif, hipertensi, usia > 75 , diabetes; dan 2 poin untuk stroke atau TIA) adalah metode yang berguna untuk

memperkirakan risiko stroke pada pasien dengan AF. Dengan tidak ada faktor yang disebutkan dalam CHADS 2, risiko stroke tahunan pada pasien rata-rata 1,9%, dengan satu faktor hadir risikonya sekitar 2,8%, dan dengan semua faktor yang ada, risiko tahunan rata-rata 18,2% (Camm et al., 2010, Lindgren, 2014).

c. Faktor risiko *modifiable* lain yang berpotensi menyebabkan stroke

1) Migrain

Hubungan antara migrain dan stroke sangat kompleks. Migrain dan stroke iskemik sering terjadi pada pasien yang sama. Gejala mirip migrain dapat menunjukkan penyakit lain yang mendasarinya yang dapat menyebabkan stroke, mis. malformasi arteriovenosa, diseksi arteri, CADASIL, MELAS, ensefalitis, atau bahkan aterosklerosis. Migrain sebagai faktor risiko stroke berinteraksi dengan faktor risiko lain seperti merokok dan penggunaan kontrasepsi oral (Lindgren, 2014). Sakit kepala migrain paling sering dikaitkan dengan stroke pada wanita muda <55 tahun. Sebuah meta-analisis dari 21 studi (13 kasus-kontrol dan 8 kohort) melaporkan RR keseluruhan 2,04 (95% CI, 1,72-2,43). Tetapi mekanisme yang menghubungkan kedua kondisi ini masih belum jelas (AHA/ASA, 2014).

2) *Metabolic syndrome*

Program Pendidikan Kolesterol Nasional (Panel Perawatan Dewasa III) awalnya mendefinisikan sindrom metabolik sebagai kehadiran ≥ 3 dari yang berikut: (1) obesitas perut yang ditentukan oleh lingkar pinggang > 102 cm (> 40 in) untuk pria dan > 88 cm (> 35 in) untuk wanita; (2) trigliserida ≥ 150 mg / dL; (3) kolesterol HDL < 40 mg / dL untuk pria dan < 50 mg / dL untuk wanita; (4) tekanan darah $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg; dan (5) glukosa puasa ≥ 110 mg / dL. Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Nutrisi Nasional, di antara 10.357 subyek, prevalensi sindrom metabolik lebih tinggi pada orang dengan riwayat stroke yang dilaporkan sendiri (43,5%) dibandingkan pada mereka yang tidak memiliki riwayat stroke atau infark miokard (22,8%; $P \leq 0,001$). Sindrom metabolik secara independen terkait dengan riwayat stroke pada semua kelompok etnis dan pada kedua jenis kelamin (OR, 2,16; 95% CI, 0,48-3,16) (AHA/ASA, 2014).

3) Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebihan meningkatkan risiko stroke (Lindgren, 2014). Konsumsi alkohol yang berat dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas hipertensi,

berkurangnya aliran darah otak, dan peningkatan risiko fibrilasi atrium. Studi menunjukkan peningkatan risiko stroke pada pasien hipertensi yang mengonsumsi alkohol, serta kontrol tekanan darah yang buruk pada peminum berat dengan hipertensi (AHA/ASA, 2014). Konsumsi alkohol berlebihan meskipun hanya untuk jangka waktu yang singkat atau sementara, juga berpotensi untuk mengalami kejadian stroke mendadak (Guiraud et al., 2010).

4) Penggunaan narkoba

Penyalahgunaan narkoba dapat menyebabkan stroke karena beberapa mekanisme patogenetik. Kokain adalah agen vasokonstriktor kuat. Penyalahgunaan kokain telah dikaitkan dengan infark serebral dan ICH (Westover et al., 2007). Ada laporan kasus stroke yang terkait dengan penggunaan ganja tetapi risiko penyebab yang jelas masih tetap tidak pasti (Singh et al., 2012). Simptomimetik dan obat-obatan vasoaktif lain termasuk kanabis, kokain, dan amfetamin juga telah dikaitkan dengan sindrom vasokonstriksi serebral (Ducros, 2012).

5) *Sleep Apnea* (Gangguan pernapasan saat tidur)

Beberapa studi longitudinal telah mengidentifikasi sleep apnea sebagai faktor risiko independen untuk stroke. Data prospektif pertama yang menunjukkan hubungan antara sleep apnea dan risiko stroke berasal dari Wisconsin Sleep Cohort Study. Kohort ini termasuk 1.189 mata pelajaran yang ditindaklanjuti selama 4 tahun. Ada peningkatan 3 kali lipat dalam risiko stroke (OR, 3,09; 95% CI, 0,74-12,81) untuk subjek dengan AHI ≥ 20 peristiwa per jam. Pasien dengan sleep apnea seringkali memiliki faktor risiko stroke yang bersamaan, termasuk hipertensi, AF, diabetes mellitus, obesitas, dan hiperlipidemia, dan beberapa penelitian telah menunjukkan pentingnya menyesuaikan faktor-faktor ini ketika memeriksa hubungan antara sleep apnea dan risiko stroke (AHA/ASA, 2014).

6) Hyperhomocysteinemia

Hyperhomocysteinemia dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke. Uji coba yang meneliti efek terapi penurunan homocysteine dengan vitamin B kompleks pada risiko stroke tidak konsisten. Pengurangan stroke umumnya ditemukan dalam uji coba di mana durasi pengobatan melebihi 3 tahun, penurunan konsentrasi homocysteine plasma adalah $> 20\%$, wilayah dimana pasien direkrut tidak memperkuat diet dengan folat, dan peserta tidak memiliki riwayat stroke sebelumnya (AHA/ASA, 2014).

7) Peradangan dan infeksi

Peradangan memiliki efek prothrombotik dan berperan dalam faktor risiko stroke utama seperti atrium fibrilasi, yang dapat meningkatkan risiko stroke. Infeksi kronis seperti periodontitis, bronkitis kronis, dan infeksi *helicobacter pylori*, *chlamydia pneumoniae*, atau cytomegalovirus dapat meningkatkan aterosklerosis dan meningkatkan risiko stroke (AHA/ASA, 2014). Infeksi akut atau kronis yang mendahului timbulnya stroke dan menyebabkan peningkatan risiko stroke mungkin setidaknya sebagian dimediasi oleh inflasi. Infeksi akut, mis. infeksi saluran pernapasan atau saluran kemih, dapat mendahului timbulnya stroke dan menunjukkan peningkatan risiko stroke (Lindgren, 2014).

B. Hipertensi

1. Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan *systole*, tergantung pada usia individu yang terkena. Tekanan darah berfluktuasi dalam batas-batas tertentu, tergantung posisi tubuh, usia, dan tingkat stress yang dialami (Tambayong, 2001). Seseorang mengalami hipertensi apabila tekanan darahnya lebih dari 140/90 mmHg (Pinzon and Asanti, 2010). Hipertensi diartikan sebagai suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang melebihi batas tekanan darah normal. Hipertensi merupakan faktor risiko yang potensial pada kejadian stroke karena hipertensi dapat mengakibatkan pecahnya pembuluh darah otak atau menyebabkan penyempitan pembuluh darah otak. Pecahnya pembuluh darah otak akan mengakibatkan perdarahan otak, sedangkan jika terjadi penyempitan pembuluh darah otak akan mengganggu aliran darah ke otak yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel-sel otak (Dinata et al., 2013).

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder (Smeltzer and Bare, 2001). Hipertensi primer adalah peningkatan tekanan darah yang tidak diketahui penyebabnya dan 90% kasus hipertensi merupakan hipertensi primer. Beberapa faktor yang diduga berkaitan dengan berkembangnya hipertensi primer adalah genetik, jenis kelamin, usia, diet, berat badan, gaya hidup. Hipertensi sekunder adalah peningkatan tekanan darah karena suatu kondisi fisik yang ada sebelumnya seperti penyakit ginjal atau gangguan tiroid dan 10% kasus hipertensi merupakan hipertensi sekunder. Faktor pencetus munculnya

hipertensi sekunder antara lain: penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, peningkatan volume intravaskular, luka bakar dan stres (Udjianti, 2010).

2. Epidemiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah medis yang serius dan secara signifikan meningkatkan resiko serangan jantung, stroke dan penyakit lainnya. Dua per tiga populasi dunia diestimasi menderita hipertensi (1,13 Miliar) dan orang-orang ini hidup di negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah. Pada 2015, 1 dari 4 pria dan 1 dari 5 wanita memiliki hipertensi dan lebih dari 1 dari 5 orang dengan hipertensi memiliki masalah kesehatan. Hipertensi bertanggung jawab untuk 51% kematian akibat stroke. Hipertensi telah mengakibatkan kematian sekitar 8 juta orang setiap tahun, dimana 1,5 juta kematian terjadi di Asia Tenggara yang 1/3 populasinya menderita hipertensi (WHO, 2019). Hipertensi merupakan faktor risiko kejadian stroke paling dominan di Asia. Prevalensi hipertensi paling tinggi terjadi pada Mongolia dan Pakistan dan prevalensi terendah pada negara Korea dan Singapura (Venketasubramanian et al., 2017).

Tabel 2. Prevalensi Faktor Risiko di Asia (Hipertensi, Merokok, Aktivitas Fisik, Diabetes mellitus, dan Obesitas)

Country	Hypertension (SBP > 140 mmHg and DBP > 90 mmHg) (2015) 18+ years (%)		Diabetes mellitus (FBS > 7.0 mmol/L or on medication) (2014) 18+ years (%)		Hypercholesterolemia (TC > 6.2 mmol/L) (2008) 25+ years (%)		Insufficient physical activity (2010) 18+ years (%)		Obesity (BMI > 30) (2014) 18+ years (%)		Smoking (2015) > 15 years (%)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
South Asia												
Bangladesh	24.5	24.9	10.3	9.3	4.4	5.5	10.2	43.4	1.8	4.9	39.8	0.7
Bhutan	28.5	27.6	11.9	11.5	6.0	6.3	5.7	11.8	4.2	8.2	-	-
India	26.6	24.7	9.1	8.3	4.5	6.0	10.8	16.1	2.3	5.1	20.4	1.9
Nepal	29.7	29.5	11.2	9.5	3.7	4.9	4.5	3.7	2.2	5.3	37.1	11.1
Pakistan	31.5	29.5	12.6	12.1	5.7	6.6	20.2	31.7	4.1	8.2	41.9	3.0
Sri Lanka	23.0	21.6	7.0	7.7	6.6	9.5	17.3	30.3	3.3	9.1	28.4	0.4
East Asia												
China	21.5	16.8	9.9	7.6	5.9	8.4	22.5	25.6	7.4	8.2	47.6	1.8
DPR Korea	29.3	27.6	5.8	5.9	4.2	6.1	-	-	2.0	3.7	-	-
Japan	22.5	12.6	8.4	5.0	15.7	15.8	31.1	36.5	3.7	3.0	33.7	10.6
Mongolia	32.3	25.6	12.2	11.2	7.5	8.3	19.6	23.2	14.0	18.4	47.7	5.3
Korea	13.8	8.2	9.3	6.7	8.6	10.2	28.9	37.9	4.6	6.0	49.8	4.2
Taiwan ^a	-	-	11.6	8.0	-	-	-	-	19.2	13.4	35.0	4.1
South-East Asia												
Brunei	22.0	15.8	9.2	9.7	15.7	18.1	-	-	15.3	18.5	29.3	3.1
Cambodia	26.3	25.5	7.4	6.9	4.6	6.6	9.7	10.9	1.6	4.2	44.1	2.8
Indonesia	24.3	23.1	7.4	8.0	6.4	8.9	25.5	22.0	3.5	8.1	76.2	3.6
Lao PDR	24.5	24.9	7.7	7.6	5.4	7.8	4.7	16.0	2.0	4.8	56.6	9.1
Malaysia	25.3	20.8	11.4	10.7	13.3	17.4	46.7	58.0	11.4	15.9	43.0	1.4
Myanmar	24.9	24.2	6.9	7.9	5.1	7.5	8.3	11.6	2.0	5.5	31.6	6.4
Papua New Guinea	25.1	25.8	15.4	14.3	7.6	9.7	11.8	17.5	14.5	23.6	-	-
Philippines	24.1	21.0	7.1	7.3	8.2	12.5	13.1	18.6	4.1	17.0	43.0	8.5
Singapore	17.8	11.3	9.4	6.5	15.2	19.4	30.9	35.3	6.2	7.1	28.0	5.0
Thailand	24.2	20.3	8.3	8.8	14.4	16.7	12.9	16.7	5.9	11.4	41.4	2.3
Timor Leste	26.9	28.1	5.6	5.5	4.2	6.3	-	-	1.0	2.9	-	-
Vietnam	25.0	21.6	5.5	5.1	6.8	9.4	22.1	25.8	8.6	19.3	47.1	1.3

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; TC, total cholesterol; BMI, body mass index; M, male; F, female.

Sumber: Venketasubramanian et al. (2017)

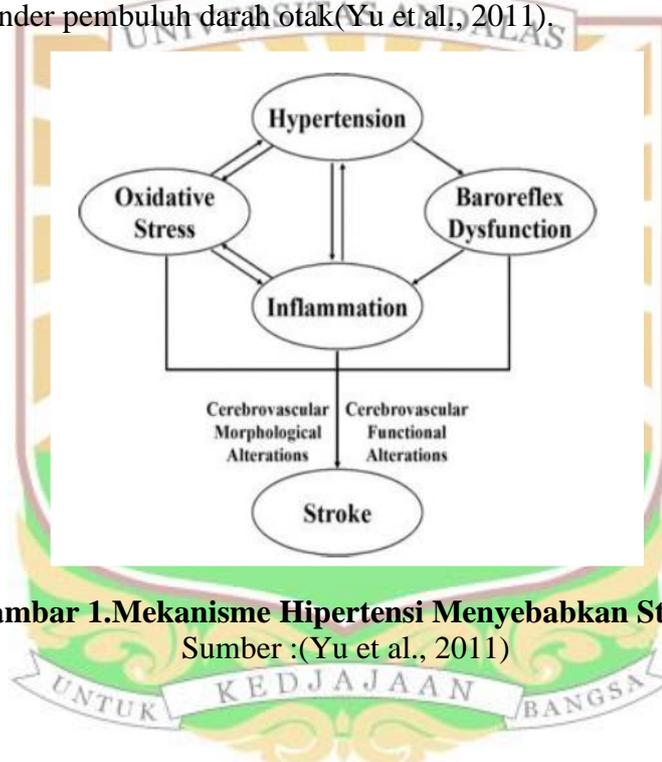
3. Hipertensi sebagai Faktor Risiko Stroke

Penyakit hipertensi dapat menyebabkan berbagai komplikasi, salah satu diantaranya adalah stroke. Definisi stroke menurut *World Health Organization (WHO):Task Force in Stroke and other Cerebrovascular Disease* adalah suatu gangguan disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah dan terjadi secara mendadak (dalam beberapa detik) atau setidak-tidaknya secara cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala-gejala dan tanda-tanda yang sesuai dengan daerah fokal otak yang terganggu (Yonata and Pratama, 2016). Penelitian oleh Yu et al. (2011) ada hubungan antara onset dari hipertensi dan komplikasi hipertensi. Selama jangka waktu yang panjang ini, serangkaian perubahan terjadi dalam sistem kardiovaskular termasuk sirkulasi serebral. Perubahan ini, seperti renovasi vaskular, peradangan, stres oksidatif dan disfungsi barorefleks, dan lain-lain yang dapat berkontribusi pada patogenesis stroke oleh hipertensi.

Penelitian oleh Yu et al. (2011) menjelaskan bagaimana hipertensi memiliki efek besar pada struktur pembuluh darah otak. Hipertensi mencetus timbulnya plak aterosklerotik di arteri serebral dan arteriol, yang dapat menyebabkan oklusi arteri dan cedera iskemik. Studi eksperimental dan klinis telah menunjukkan bahwa hipertensi menyebabkan baik batas bawah maupun batas atas autoregulasi dari aliran darah otak bergeser ke arah tekanan yang lebih tinggi, yang merupakan predisposisi penderita hipertensi untuk hipoperfusi serebral dan mungkin iskemia (Traon, 2002). Peningkatan tonus miogenik, *remodelling* dan hipertrofi yang terjadi pada hipertensi berkontribusi pada pergeseran dalam autoregulasi dengan mengurangi lumen pembuluh darah dan meningkatkan resistensi serebrovaskular (Yu et al., 2011).

Stres oksidatif adalah suatu kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) yang melebihi kapasitas dari sistem pertahanan antioksidan. Ada bukti kuat bahwa stres oksidatif memainkan bagian penting dalam patogenesis hipertensi, dan stroke sebagai komplikasi jangka panjang (Yu et al., 2011, Traon, 2002). Proses berikutnya ialah peradangan. Peradangan adalah proses penting yang menyebabkan perubahan dalam integritas dinding pembuluh darah, dan muncul sebagai mekanisme patologis umum dalam berbagai penyakit pembuluh darah, termasuk aterosklerosis dan aneurisma otak. Penelitian telah menunjukkan bahwa biomarker peradangan dapat memprediksi risiko stroke iskemik primer. (Yu et al., 2011).

Disfungsi barorefleksi arteri juga berperan. Barorefleksi arteri adalah salah satu mekanisme fisiologis yang paling penting dalam mengontrol regulasi tekanan darah. Tidak hanya hipertensi tetapi juga disfungsi barorefleksi arteri yang menyertainya, merupakan faktor penentu penting stroke. Disfungsi barorefleksi dan variabilitas tekanan darah secara signifikan dapat mengubah perfusi serebral dan meningkatkan edema perihematomal setelah iskemik atau stroke hemoragik. Selain itu, disfungsi baroreflex secara signifikan meningkatkan kadar IL-1 dan IL-6, serta volume infark (Yu et al., 2011). Secara keseluruhan, dapat ditarik hubungan interkausal antara stres oksidatif, inflamasi, disfungsi barorefleksi, dan hipertensi. Ini mungkin berujung pada stroke sebagai akibat dari perubahan morfologi dan fungsional sekunder pembuluh darah otak (Yu et al., 2011).



Gambar 1. Mekanisme Hipertensi Menyebabkan Stroke
Sumber : (Yu et al., 2011)

C. Perilaku Merokok

1. Definisi Merokok

Merokok adalah suatu kebiasaan menghisap rokok yang dilakukan dalam kehidupan sehari-hari, merupakan suatu kebutuhan yang tidak bisa dihindari bagi orang yang mengalami kecenderungan terhadap rokok. Rokok merupakan salah satu bahan adiktif artinya dapat menimbulkan ketergantungan bagi pemakainya. Sifat adiktif rokok berasal dari nikotin yang dikandungnya. Setelah seseorang menghirup asap rokok, dalam 7 detik nikotin akan mencapai otak (Soetjiningsih, 2010).

2. Epidemiologi Perilaku Merokok

Jumlah perokok di seluruh dunia kini mencapai 1,2 miliar orang dan 800 juta diantaranya berada di negara berkembang. Menurut *The Tobacco Atlas 3rd edition*, 2009 terkait persentase penduduk dunia yang mengkonsumsi tembakau didapatkan sebanyak 57% pada penduduk Asia dan Australia, 14% pada penduduk Eropa Timur dan pecahan Uni Soviet, 12% penduduk Amerika, 9% penduduk Eropa Barat, dan 8% pada penduduk Timur Tengah serta Afrika. Sementara itu ASEAN merupakan sebuah kawasan dengan 10% dari seluruh perokok dunia dan 20% penyebab kematian global akibat tembakau. Persentase perokok pada penduduk di negara ASEAN tersebar di Indonesia (46,16%), Filipina (16,62%), Vietnam (14,11%), Myanmar (8,73%), Thailand (7,74%), Malaysia (2,90%), Kamboja (2,07%), Laos (1,23%), Singapura (0,39%) dan Brunei (0,04%). Menurut data WHO, Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok terbesar di dunia setelah Cina dan India. Peningkatan konsumsi rokok berdampak pada makin tingginya beban penyakit akibat rokok dan bertambahnya angka kematian akibat rokok. Tahun 2030 diperkirakan angka kematian perokok di dunia akan mencapai 10 juta jiwa, dan 70% diantaranya bersal dari negaa berkembang. Saat ini 50% kematian akibat rokok berada di negaara berkembang. Bila kecenderungan ini terus berlanjut, sekitar 650 juta orang akan terbunuh oleh rokok, yang setengahnya berusia produktif dan akan kehilangan umur hidup sebesar 20-25 tahun (Kementerian Kesehatan, 2013).

3. Merokok sebagai Faktor Risiko Stroke

Banyak penyakit telah terbukti terjadi akibat merokok, baik secara langsung maupun tidak langsung. Kebiasaan merokok bukan saja merugikan si perokok, tetapi juga bagi orang di sekitarnya. Asap yang dihembuskan para perokok dapat dibagi atas asap utama (*main stream smoke*) dan asap samping (*side stream smoke*). Asap utama merupakan asap tembakau yang dihirup langsung oleh perokok, sedangkan asap samping merupakan asap tembakau yang disebarkan ke udara bebas, yang akan dihirup oleh orang lain atau perokok pasif. Penyumbatan pembuluh darah otak yang bersifat mendadak atau stroke banyak dikaitkan dengan merokok. Risiko stroke dan risiko kematian lebih tinggi pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok. Selain itu kebiasaan merokok juga menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskuar lainnya (Tandra, 2003).

Asap rokok merupakan faktor risiko penting untuk semua penyebab kematian karena penyakit vascular. Farmingham merupakan yang pertama kali membahas

hubungan merokok dengan jenis stroke, banyaknya jumlah rokok yang dikonsumsi, dan efek dari berhenti merokok. Mereka menyimpulkan bahwa merokok menimbulkan kontribusi yang sangat signifikan pada faktor risiko stroke dan khususnya infark otak. Perokok berat (>40 rokok/hari) risikonya meningkat 2 kali dibandingkan dengan perokok sedang (>10 rokok/hari), dan risiko bertambah meningkat dengan bertambahnya jumlah rokok yang dikonsumsi setiap hari (Aldoori and Rahman, 1998).

Karbon monoksida juga ada dalam asap rokok, dimana efeknya menimbulkan pengurangan oksigen yang dibawa dalam aliran darah. Karbon monoksida juga menimbulkan efek pada bagian dalam pembuluh darah arteri, dan juga menyebabkan terjadinya sumbatan lemak di arteri. Kerusakan pada endotel vaskuler, menimbulkan penumpukan monosit dan lipid (berupa lipoprotein berdensitas rendah) pada tempat kerusakan. Monosit masuk ke dalam lapisan intima dinding pembuluh dan berdiferensiasi menjadi makrofag, yang selanjutnya mencerna dan mengoksidasi tumpukan lipoprotein, sehingga penampilan makrofag menyerupai busa. Sel busa makrofag ini kemudian bersatu pada pembuluh darah dan membentuk *fatty steak*. Dengan berjalannya waktu *fatty steak* menjadi lebih besar dan bersatu, dan jaringan otot polos serta jaringan fibrosa disekitarnya berproliferasi untuk membentuk plak yang makin lama makin besar. Makrofag juga melepaskan zat yang menimbulkan inflamasi dan proliferasi lebih lanjut dari jaringan fibrosa dan otot polos pada permukaan dalam dinding arteri. Fibroblas plak akhirnya menimbun sejumlah besar jaringan ikat padat, sklerosis menjadi sangat besar dan arteri menjadi kaku dan tidak lentur. Selanjutnya garam kalsium seringkali mengendap bersama dengan kolesterol dan lipid yang lain dari plak, yang menimbulkan kalsifikasi sekeras tulang yang dapat membuat arteri seperti saluran kaku. Kedua tahap lanjut dari penyakit ini disebut pengerasan arteri (Morris et al., 2007). Kedua efek ini menimbulkan ketidakseimbangan dalam memenuhi kebutuhan metabolisme sel. Sehingga pembuluh darah menjadi mudah pecah ditambah dengan meningkatnya tekanan darah, maka pembuluh darah ruptur dan terjadi perdarahan dalam otak (Barzi Federica dkk, 2010).

D. Kurang Aktifitas Fisik

1. Definisi Kurang Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah gerakan tubuh yang dihasilkan otot rangka yang memerlukan suatu pengeluaran energi (WHO, 2008). Kurang olahraga merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya stroke dan penyakit jantung. Kurang aktivitas fisik adalah keadaan dimana seseorang beraktivitas fisik kurang dari 5 kali 30 menit seminggu atau aktivitas fisik berat kurang dari 3 kali 20 menit seminggu. Olahraga secara cukup rata-rata 30 menit/hari dapat menurunkan risiko stroke (Yulianto, 2011). Kurang gerak menyebabkan kekakuan otot serta pembuluh darah. Selain itu orang yang kurang gerak akan menjadi kegemukan yang menyebabkan timbunan lemak yang berakibat pada tersumbatnya aliran darah oleh lemak (atheroklerosis). Akibatnya terjadi kemacetan aliran darah yang bisa menyebabkan stroke (Dourman, 2013).

Penderita stroke direkomendasikan melakukan latihan fisik (olahraga) secara teratur 3-7 hari/minggu dengan durasi 20-60 menit/hari. Penelitian memperlihatkan setelah latihan fisik dilakukan secara teratur selama 12 minggu, terjadi peningkatan kekuatan otot bagian bawah sebanyak 68% (Gordon et al., 2004). Ahli bedah umum Amerika merekomendasikan untuk melakukan latihan fisik secara teratur setiap hari selama 30 menit. Latihan fisik secara teratur membantu mengurangi timbulnya penyakit jantung dan stroke (Billinger et al., 2014).

2. Klasifikasi Kurang Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dilakukan otot-otot rangka yang menghasilkan pengeluaran sejumlah energi yang dinyatakan dalam satuan kilo kalori. Keluaran energi tubuh setiap harinya merupakan jumlah total dari ketiga komponen berikut :

a. Resting Metabolik rate (RMR)

Jumlah minimal energi yang dibutuhkan untuk mendukung proses fisiologis yaitu sejumlah 60-75% dari seluruh energi yang dikeluarkan.

b. Thermic Effect of a Meal (TEM)

Kalori yang digunakan untuk proses pencernaan makanan mulai dari digesti, absorpsi, transportasi dan lain-lain mendekati 10% dari jumlah kalori yang dikeluarkan.

c. Thermic Effect Activity (TEA)

Energi yang dikeluarkan melampaui RMR untuk memenuhi kebutuhan dalam melakukan aktivitas fisik yang jumlahnya berkisar antara 15-30% dari jumlah kalori yang dikeluarkan. Beberapa hasil studi menunjukkan bahwa rendahnya aktivitas fisik merupakan faktor yang bertanggung jawab terhadap terjadinya obesitas. Sebagai contoh para atlet yang aktif melakukan kegiatan olah raga tidak pernah mengalami obesitas namun para atlet yang berhenti melakukan olah raga lebih sering mengalami kenaikan berat badan dan kegemukan.

Aktivitas fisik merupakan komponen yang memiliki tantangan tersendiri dalam pengukuran terutama untuk menentukan reliabilitasnya. Aktivitas fisik dikelompokkan kedalam aktivitas mekanik (statis atau dinamis) dan metabolik (aerobik dan anaerobik). Karakteristik dan intensitas aktivitas fisik bersifat sangat relatif. Aktivitas fisik sehari-hari dapat diukur dengan menggunakan kuesioner, diaries atau dengan monitor gerakan tubuh dan dapat pula ditinjau dengan respon psikologis.

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) adalah salah satu jenis kuesioner yang dapat digunakan untuk mengukur aktivitas fisik seseorang. Kuesioner ini berisikan pertanyaan tentang jenis aktivitas, durasi dan frekuensi seseorang melakukan aktivitas fisik dalam jangka waktu tertentu misalnya dalam 7 hari terakhir. Berbagai aktivitas fisik tersebut dikelompokkan menjadi aktivitas ringan, aktivitas sedang, aktivitas berat. Pengukuran aktivitas fisik bisa dilakukan dengan mengukur banyaknya energi yang dikeluarkan/dibutuhkan pada setiap menit kegiatan.

Kelebihan metode pengukuran aktivitas fisik dengan menggunakan metode IPAQ adalah memiliki ketelitian yang tinggi, mudah digunakan khususnya pada orang dewasa, perhitungannya berdasarkan jumlah energi yang dikeluarkan/dibutuhkan tubuh dari setiap bobot kegiatan fisik oleh tubuh/hari. Sebagai standar adalah banyaknya energi yang dikeluarkan oleh tubuh dalam keadaan istirahat duduk yang dinyatakan dalam satuan METs. METs merupakan kelipatan dari resting metabolic rate (RMR) dimana 1 METs adalah energi yang dikeluarkan per menit/kg BB orang dewasa (1 METs = 1.2 kkal/menit) aktivitas fisik dinyatakan dalam skor yaitu METs-min sebagai jumlah kegiatan setiap menit. IPAQ menetapkan skor aktivitas fisik dengan rumus $\text{METs-min/minggu} = \text{METs Level (jenis aktivitas)} \times \text{Jumlah Menit Aktivitas} \times \text{Jumlah hari/minggu}$.

Kategori aktivitas fisik menurut IPAQ :

1. Aktivitas ringan jika tidak melakukan aktivitas fisik tingkat sedang-berat <10 menit/hari atau <600METs-min/minggu
2. Aktivitas sedang apabila
 - a) ≥ 3 hari melakukan aktivitas fisik berat > 20 menit/hari
 - b) ≥ 5 hari melakukan aktivitas sedang/berjalan 30 menit/hari
 - c) ≥ 5 hari kombinasi berjalan intensitas sedang, aktivitas berat minimal > 600 METs-min/minggu
3. Aktivitas berat, apabila
 - a) Aktivitas berat > 3 hari dan dijumlahkan > 1500 METs-min/minggu
 - b) ≥ 7 hari berjalan kombinasi dengan aktivitas sedang/berat dan total METs > 3000 METs-min/minggu

3. Aktivitas Fisik sebagai Faktor Risiko Stroke

Aktivitas fisik jelas memberikan pengaruh pada kejadian stroke, namun mekanisme biologis yang mendasari asosiasi ini masih belum jelas. Efek perlindungan dari aktivitas fisik sebagian dapat dimediasi melalui perannya dalam mengendalikan berbagai faktor risiko stroke yang diketahui, seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan berat badan (Boden-Albala and Sacco, 2000). Studi epidemiologis telah mendokumentasikan penurunan risiko untuk pengembangan hipertensi pada orang yang aktif secara fisik. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa tekanan darah pasien hipertensi berkurang selama satu hingga tiga jam setelah 30-45 menit latihan aerobik (Gordon et al., 1990). Olahraga aerobik submaksimal meningkatkan sensitivitas insulin pada otot rangka dan jaringan lain sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah dalam tubuh (Blair et al., 1992). Mekanisme biologis lainnya juga dikaitkan dengan aktivitas fisik, termasuk pengurangan fibrinogen plasma dan aktivitas platelet, dan peningkatan aktivitas aktivator plasminogen jaringan plasma dan konsentrasi lipoprotein densitas tinggi (HDL) (Boden-Albala and Sacco, 2000).

E. Diabetes Mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Akibat diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Akibatnya terjadi peningkatan

konsentrasi glukosa di dalam darah (Kementrian Kesehatan, 2014). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010 yang tertulis dalam PERKENI (2011), diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (PERKENI, 2011).

2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi DM berdasarkan (PERKENI, 2011) adalah sebagai berikut:

- a. Diabetes mellitus tipe 1
- b. Diabetes mellitus tipe 2
- c. Diabetes mellitus tipe lain
- d. Diabetes mellitus gestasional

3. Diabetes Mellitus sebagai Faktor Risiko Stroke

Diabetes Mellitus meningkatkan resiko sebesar dua sampai tiga kali lipat untuk terjadinya stroke, baik stroke pertama maupun stroke ulang. DM juga dilaporkan sebagai faktor independent kematian pada pasien yang menderita stroke (Adams et al., 2003). Hiperglikemia yang berperan pada endotel pembuluh darah baik secara mekanik, maupun dengan peningkatan stres oksidatif (Kamada et al., 2007). Hiperglikemia yang menyertai stroke fase akut dapat menambah kerusakan otak akibat adanya disfungsi endothelial nitric oxide (eNOS), sehingga menyebabkan stres oksidatif dan vasokonstriksi pembuluh darah otak, serta adanya adhesi leukosit yang menyebabkan penyumbatan mikrovaskuler. Pengendalian kadar glukosa darah yang ketat berhubungan dengan berkurangnya angka kematian pada pasien stroke yang keadaannya kritis (Garg et al., 2006).

Gangguan toleransi gula darah pada penderita diabetes maupun hiperglikemia pada non diabetes setelah serangan stroke pertama, memberikan kontribusi untuk memburuknya risiko penyakit kardiovaskular dan kecenderungan untuk stroke berulang (Ivey et al., 2007). Tingginya kadar gula darah dapat menimbulkan komplikasi pembuluh darah. Mikroangiopati (gangguan mata, ginjal dan syaraf) maupun makroangiopati (stroke dan gangguan jantung). Jika glukosa darah berlebih, glukosa akan berikatan dengan protein termasuk sel dinding pembuluh darah. Ikatan tersebut akan menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi pembuluh darah. Kerusakan atau komplikasi yang terjadi tidak dapat dipulihkan hanya dapat dihentikan atau diperlambat prosesnya (Theresa, 2004).

Dalam kondisi hiperglikemia, aktivitas protein kinase C di sel endotel vaskular meningkat akibat peningkatan sintesis de novo dari diasilgliserol, yang merupakan suatu regulator protein kinase C dari glukosa. PKC diketahui memiliki pengaruh terhadap agregasi trombosit, permeabilitas vaskular, sintesis growth factor dan vasokonstriksi. Peningkatan permeabilitas vaskular akan menyebabkan terjadinya ekstrasvasi plasma, sehingga viskositas darah intravaskular meningkat disertai dengan peningkatan agregasi trombosit yang saling berinteraksi menyebabkan terjadinya trombosis. Selain itu, sintesis growth factor akan menyebabkan peningkatan proliferasi sel otot polos vaskular dan matriks ekstraseluler termasuk jaringan fibrosa, sebagai akibatnya akan terjadi penebalan dinding vaskular, ditambah dengan aktivasi endotelin-1 yang merupakan vasokonstriktor sehingga lumen vaskular makin menyempit (Cipolla et al., 2011).

Hiperglikemia dapat terjadi pembentukan *reactive oxygen species* yang akan menghambat pembentukan nitrit oxide. Penurunan pembentukan nitrit oxide akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan penyempitan lumen vaskuler. Dengan pembentukan *reactive oxygen species* dan protein kinase C mempengaruhi permeabilitas antar sel endotel. Termasuk endotel yang melapisi pembuluh darah. Akibatnya pembuluh darah dapat dimasuki oleh lipoprotein berdensitas rendah (LDL) yang dikenal sebagai kolesterol buruk. LDL mudah menempel pada pembuluh darah dan memicu aterosklerosis yang apabila terjadi pada arteri carotis akan menimbulkan stroke (Kaneto et al., 2010).

F. Obesitas

1. Definisi Obesitas

Obesitas menurut WHO (2010) adalah BMI ≥ 30 kg/m². Di dunia, 2,8 juta orang meninggal karena obesitas dan diperkirakan 35,8 juta orang mengalami kecacatan akibat obesitas. Obesitas memicu efek buruk terhadap tekanan darah, kolesterol, dan resistansi insulin. Risiko penyakit stroke meningkat seiring dengan meningkatnya *body mass index* (BMI) yang merupakan hasil pengukuran berat badan relatif terhadap tinggi. Untuk mendapatkan kesehatan yang optimal, median BMI untuk populasi orang dewasa berkisar antara 21-23 kg/m², sementara target untuk individu adalah menjaga agar BMI tetap dalam rentangan 18,5-24,9 kg/m². Berikut ini adalah klasifikasi berat badan yang dianjurkan untuk orang Asia.

Tabel 3. Klasifikasi Berat Badan yang Diusulkan berdasarkan BMI pada Penduduk Asia Dewasa (WHO, 2000)

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Resiko morbiditas
Kurus	< 18.5	Rendah
Normal	18.5 – 24.9	Sedang
Kegemukan	> = 25	
Pre-obes	25 – 29.9	Meningkat
Obes I	30 – 34.9	Sedang
Obes II	35 – 39.9	Berat
Obes III	> 40	Sangat berat

2. Penyebab Obesitas

Adapun beberapa penyebab obesitas yaitu:

a. Genetik

Adapun yang dimaksud faktor genetik adalah keturunan yang berasal dari orang tua. Pengaruh tersebut sebenarnya belum terlalu jelas sebagai penyebab kegemukan. Namun demikian, ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa faktor genetik merupakan faktor penguat terjadinya kegemukan (Purwati et al., 2001).

b. Hormonal

Pada wanita yang telah mengalami menopause, fungsi hormone tiroid didalam tubuhnya akan menurun. Oleh karena itu, kemampuan untuk menggunakan energi akan berkurang. Terlebih lagi pada usia ini juga terjadi penurunan metabolisme basal tubuh, sehingga mempunyai kecenderungan untuk meningkat berat badannya (Purwati et al., 2001).

c. Faktor fisiologis

Obesitas dapat disebabkan karena faktor fisiologis tubuh seseorang. Hal ini dikarenakan obesitas terjadi sebagai akibat adanya peningkatan jumlah sel lemak dalam tubuh. Obesitas meningkat sesuai dengan penambahan umur dan kemudian menurun sebelum akhirnya berhenti pada usia lanjut (Wiramihardja, 2000).

d. Faktor kebiasaan

Faktor kebiasaan disini terkait dengan pola makan yang tidak teratur dan berlebihan, serta kebiasaan jarang berolahraga.

e. Obat-obatan

Saat ini sudah terdapat beberapa obat yang dapat merangsang pusat lapar didalam tubuh. Sehingga orang yang mengkonsumsi obat-obatan, nafsu makannya akan meningkat, apalagi jika dikonsumsi dalam waktu yang relatif lama, seperti dalam keadaan penyembuhan suatu penyakit, maka hal ini akan memicu terjadinya kegemukan (Purwati et al., 2001).

f. Asupan makanan

Asupan makanan adalah banyaknya makanan yang dikonsumsi seseorang. Asupan energi yang berlebih secara kronis akan menimbulkan kenaikan berat badan, berat badan lebih (over weight), dan obesitas (Gibney et al., 2009).

3. Obesitas sebagai Faktor Risiko Stroke

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan jumlah kalori yang masuk lewat makanan dan minuman lebih besar dari pada jumlah kalori yang dikeluarkan untuk tumbuh kembang, metabolisme maupun beraktifitas, ketidakseimbangan itu dipengaruhi oleh berbagai faktor. Obesitas berkaitan dengan kegemaran mengkonsumsi makanan tinggi lemak serta meningkatkan risiko terjadinya hipertensi akibat faktor lain. Makin besar massa tubuh, makin meningkat volume darah yang dibutuhkan untuk memasok oksigen dan makanan ke jaringan tubuh. Lalu dinding arteri mendapatkan tekanan yang lebih besar. Sehingga jantung akan bekerja ekstra keras pula sehingga tekanan darah terjadi peningkatan (Kembuan et al., 2016).

Pada orang yang obesitas terjadi peningkatan kerja pada jantung untuk memompa darah. Berat badan berlebihan menyebabkan bertambahnya volume darah dan luas dan perluasan sistem sirkulasi. Makin besar massa tubuh, makin banyak pula suplai darah yang dibutuhkan untuk memasok oksigen dan nutrisi ke jaringan tubuh. Hal ini mengakibatkan volume darah yang beredar melalui pembuluh darah akan meningkat sehingga tekanan pada dinding arteri menjadi lebih besar (Kembuan et al., 2016).

Obesitas dapat menyebabkan hipertensi dan penyakit stroke melalui mekanisme pengaktifan sistem renin-angiotensin-aldosteron, meningkatkan aktivitas simpatis. Leptin yang disekresikan oleh sel adipose berkaitan dengan reseptor pada hipotalamus dan meningkatkan sodium renal dan ekskresi air dan mengubah substansi vasoaktif seperti nitric oxide pada pembuluh darah (Kembuan et al., 2016).

G. Meta-analisis

1. Publikasi Ilmiah dan Pemanfaatannya

Saat ini jumlah publikasi ilmiah semakin bertambah. Hal ini dikarenakan semakin banyaknya jumlah penelitian ilmiah di dunia. Dalam *The STM Report* edisi ke empat (2015) menyebutkan bahwa jumlah artikel dan jurnal semakin meningkat setiap tahunnya. Jumlah jurnal meningkat sekitar 3,5% per tahun dan jumlah artikel meningkat sekitar 3% per tahun. Database PubMed mencatat sekitar 6,7% kenaikan jumlah artikel pada tahun 2003-2013. Pada periode yang sama, database *Web of Knowledge* dan Scopus mencatat peningkatan jumlah artikel sebanyak 5% (Mabe, 2015). Ulrich's Web Dictionary mencatat hingga tahun 2014, terdapat lebih dari 28.100 jurnal berbahasa Inggris yang masih aktif. Angka ini meningkat menjadi 34.585 jika digabungkan dengan jurnal-jurnal yang tidak berbahasa Inggris. Jurnal kesehatan merupakan jurnal terbanyak yang diterbitkan dengan persentase kurang lebih 30% (Mabe, 2015).

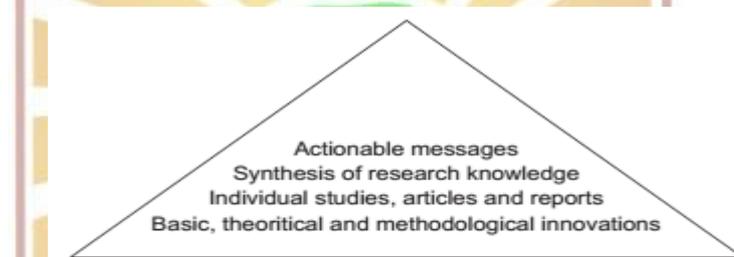
Dalam mengambil kebijakan, dikenal prinsip *evidence-based*. Prinsip ini sangat penting karena menekankan pada adanya bukti-bukti ilmiah dalam mengambil keputusan. Prinsip *evidence-based* menekankan kepada salah satunya yaitu pemanfaatan hasil-hasil penelitian sebagai acuan dalam mengambil kebijakan. Hasil penelitian pun memegang peran penting dalam kebijakan selain kemampuan dan pengalaman klinik, karena:

1. Membantu mengidentifikasi masalah menjadi agenda kebijakan,
2. Membantu solusi masalah,
3. Membantu penentu kebijakan untuk memikirkan kebijakan alternatif (*policy option*) baik menyangkut prioritas masalah maupun solusi, dan
4. Membantu justifikasi suatu keputusan kebijakan (Siswanto, 2010).

Buku *The World Report on Knowledge for Better Health* mengungkapkan bahwa salah satu tantangan dalam sistem kesehatan adalah kurangnya pemanfaatan hasil penelitian yang sudah ada. Bukan hanya di negara berkembang, permasalahan yang sama juga terjadi di negara maju. Bahwasanya merupakan suatu hal penting bagi peneliti dan *funders* untuk lebih mengkomunikasikan pentingnya menggunakan prinsip *evidence-based* dengan berdasarkan hasil-hasil penelitian secara efektif. Disaat yang sama, pembuat kebijakan dan pihak terkait lainnya perlu untuk menemukan penelitian yang relevan untuk kebijakan (WHO, 2004a).

Dalam hal ini, penting adanya komunikasi yang efektif dari peneliti dengan pengguna penelitian ataupun dengan pengambil kebijakan. Untuk memberikan fakta bagi pengguna penelitian ataupun penentu kebijakan, peneliti di samping harus mampu memberikan fakta yang valid dan komprehensif, juga harus mampu mengemas fakta tersebut dalam format yang dipahami oleh penentu kebijakan. Rekomendasi berdasarkan pada hasil penelitian haruslah mencapai pengguna yang potensial. Hasil penelitian pun haruslah ditransfer dan dikemas dengan baik agar bisa dengan mudah digunakan oleh pengambil kebijakan (WHO, 2004a).

World Health Organization menganjurkan bahwa terdapat hirarki metode penelitian untuk masukan kebijakan. Hirarki tersebut menunjukkan tahap-tahap yang dilalui agar hasil penelitian dapat dipakai oleh penentu kebijakan (WHO, 2004a).



Gambar 2. Knowledge Pyramid for Actionable Messages

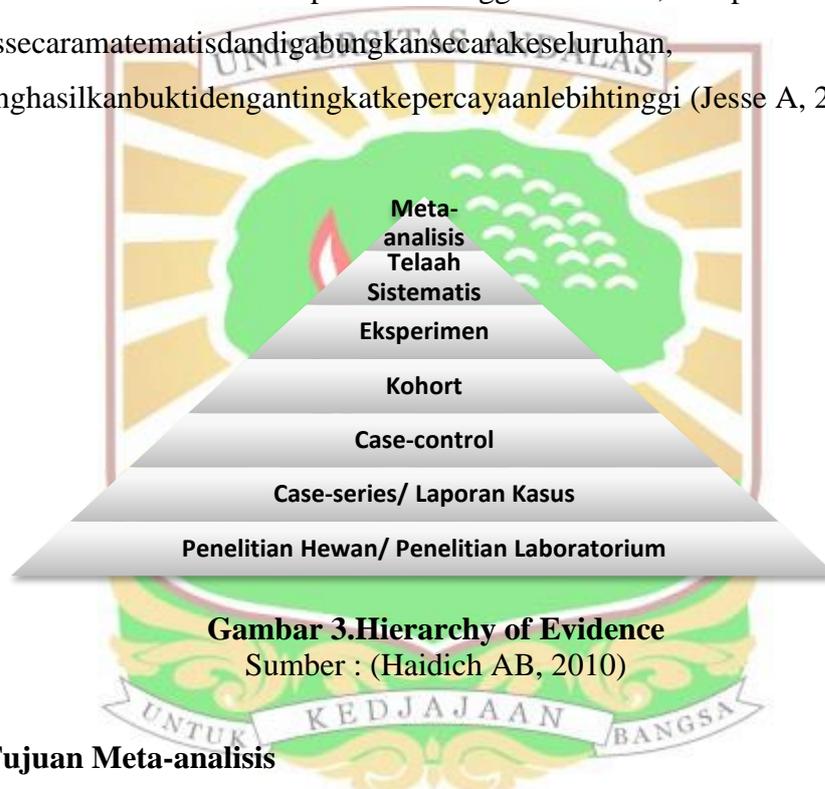
Sumber : (WHO, 2004a)

Knowledge Pyramid diatas menunjukkan bahwa untuk mencapai *actionable messages*, maka penelitian-penelitian tunggal, artikel ataupun laporan haruslah disintesis terlebih dahulu (Haidich AB, 2010). Sintesis penelitian (*research synthesis*) dapat didefinisikan sebagai tinjauan penelitian primertentang topik tertentu dengan tujuan mengintegrasikan hasil temuan. Sintesis penelitian merupakan pusat dari kegiatan ilmiah. Tanpa sintesis penelitian, bukti untuk berbagai hipotesis tidak dapat dievaluasi dengan benar dan generalisasi tidak dapat dicapai, sehinggakemajuan bidang ilmiah serta aplikasi praktis potensial terhambat. Sintesis penelitian dapat dilakukan baik secara kualitatif, dalam bentuk review narasi, atau kuantitatif, dengan menggunakan berbagai metode statistik untuk integrasi hasil dari studi individu (Julia, 2013).

Systematic review menjadi 'gold standard' dalam mensintesis hasil penelitian. *Systematic review* adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menjadi

perhatian (Kitchenham, 2004). Dengan menerapkan metodologi yang ketat dan transparan dalam mensintesis penelitian, *systematic review* mengurangi potensi bias dan *random error* (WHO,2004). *Systematic review* sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Haidich AB, 2010).

Beberapa ahli menyatakan bahwa *systematic review* dengan meta-analisis adalah desain terbaik dalam memberikan bukti. Hal ini karena metode ini mampu mengintegrasikan semua penelitian yang relevan dan memberikan jawaban yang tidak bisa diberikan oleh penelitian tunggal. Selain itu, penelitian yang disintesis secara matematis dan digabungkan secara keseluruhan, dapat menghasilkan bukti dengan tingkat kepercayaan lebih tinggi (Jesse A, 2014).



2. Tujuan Meta-analisis

Meta-analisis merupakan suatu teknik statistik dengan pendekatan sistematis dalam mengidentifikasi, menilai, mensintesis dan mengkombinasi hasil dua atau lebih penelitian yang relevan, sehingga mendapatkan paduan data secara kuantitatif dan mencapai sebuah kesimpulan yang kuat untuk dipertimbangkan dalam mengambil keputusan (Anwar, 2005). Meta-analisis dapat menjadi *tool* yang sangat kuat jika dirancang dengan baik dan dilakukan dengan tepat. Meta-analisis memiliki prinsip-prinsip matematika dan statistik yang didefinisikan dengan baik untuk evaluasi kritis data medis. Oleh karena itu, hasil yang diperoleh dari meta-analisis yang dilakukan valid dan tidak perlu untuk penyelidikan lebih lanjut tentang masalah yang diteliti (Ivana, 2009).

Maclure (1993) menjabarkan tujuan meta-analisis sebagai berikut:

- a. Mengetahui konsistensi antar hubungan *exposure-outcome* dengan desain penelitian yang berbeda
- b. Mengkombinasikan data kuantitatif dari beberapa penelitian ke dalam sebuah ringkasan estimasi
- c. Memperoleh estimasi *effect size*, yaitu kekuatan hubungan ataupun besarnya perbedaan antar variabel
- d. Melakukan inferensi dari dalam sample ke populasi, baik dengan uji hipotesis (nilai p) maupun estimasi (interval kepercayaan)
- e. Melakukan control terhadap variabel yang potensial bersifat sebagai perancu (*confounding*) agar tidak menganggu makna statistik dari hubungan atau perbedaan
- f. Secara sistematis, mengestimasi rata-rata efek pada setiap penelitian. Sedangkan secara analitik, mengidentifikasi dan mengestimasi perbedaan efek spesifik.

3. Kelemahan Dan Kelebihan Meta-analisis

Setiap desain penelitian tentu implisit mengandung kelebihan dan kekurangan; demikian pula meta-analisis. Kualitas meta-analisis tergantung, untuk sebagian besar pada kualitas studi yang dipadukan. Paduan banyak penelitian yang tidak adekuat sama buruknya dengan masing-masing studi yang tidak adekuat tersebut. Dengan demikian, maka studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis harus berkualitas baik. Berikut kelebihan dan keterbatasan meta-analisis (Anwar, 2005):

A. Kelebihan

- 1) Meta-analisis mendorong pemikiran sistematis tentang metode kategorisasi, populasi, intervensi, *outcome*, dan cara memadukan berbagai bukti. Metode ini menawarkan mekanisme untuk estimasi besarnya efek dalam pengertian statistika dan kemaknaannya.
- 2) Penggabungan data dari berbagai studi akan meningkatkan kemampuan generalisasi dan *power* statistika, sehingga dampak suatu prosedur dapat dinilai lebih lengkap.

- 3) Jumlah individu yang bertambah banyak dalam meta-analisis memberi kesempatan untuk interpretasi data tentang keamanan ataupun bahaya dengan tingkat kepercayaan yang lebih besar
- 4) Jumlah subyek yang besar juga memungkinkan untuk dilakukan analisis terhadap sub-grup yang tidak dapat dilakukan pada penelitian aslinya, misalnya efek intervensi pada lelaki atau perempuan secara terpisah, atau pada kelompok usia tertentu.
- 5) Hasil meta-analisis dapat memberi petunjuk penelitian lebih lanjut.

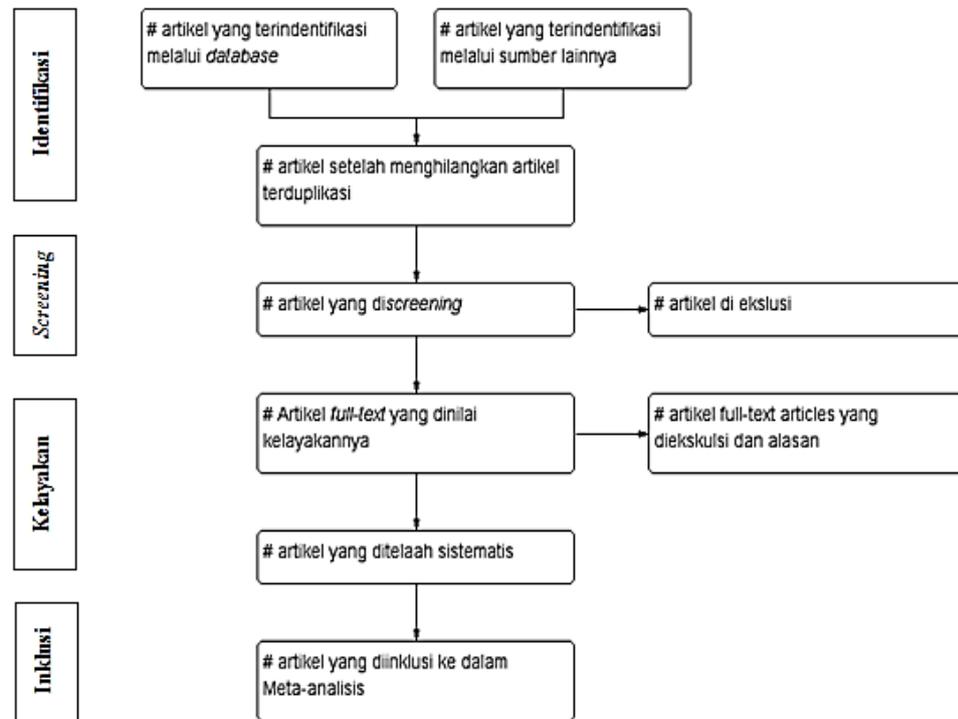
B. Keterbatasan

- 1) Karena masih dalam taraf pengembangan, masalah metodologi menjadi salah satu kekurangan yang harus diperhatikan bila kita membaca artikel tentang meta-analisis. Hal-hal yang merupakan kontroversi dapat dianggap juga merupakan keterbatasan atau kekurangan meta-analisis, termasuk kesesuaian penggabungan data berbagai studi, pemakaian metode statistik, variabilitas antar studi, pengembangan model untuk mengukur variabilitas, dan peran penilaian kualitas studi.
- 2) Bias publikasi merupakan masalah yang mengancam pada meta-analisis. Meta-analisis yang hanya mencakup studi yang dipublikasi mungkin tidak menggambarkan keadaan yang sebenarnya, karena banyak studi yang hasilnya negatif tidak dipublikasikan atau tidak diusulkan untuk publikasi. Sebaliknya apabila disertakan data yang tidak dipublikasi, harus diyakinkan bahwa sumber datanya tidak mempunyai *conflict of interest*, dan sumber data yang tidak dipublikasi tersebut harus ditelusur dengan teliti.
- 3) Perbedaan mendasar antara meta-analisis dengan jenis penelitian lain ialah bahwa pada meta-analisis data telah dikumpulkan, pilihan peneliti terbatas dalam menyertakan atau menyingkirkan studi-studi yang ada. Dengan demikian, besar sampel dalam meta-analisis sangat dibatasi oleh studi yang relevan yang ada.

4. Prosedur Meta-analisis

Pada tahun 2009, dibuat sebuah prokol mengenai prosedur meta-analisis yang dinamakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis*). Prosedur ini merupakan acuan dalam penelitian meta-analisis. PRISMA

menggambarkan langkah-langkah yang dilakukan oleh peneliti dalam melakukan meta-analisis mulai dari identifikasi penelitian hingga penelitian yang masuk ke dalam meta-analisis.



Gambar 4. PRISMA 2009 Diagram Flow Chart

Dalam penelitian meta-analisis, bisa dikatakan suatu keharusan untuk mencantumkan diagram PRISMA. Dalam beberapa penelitian meta-analisis, cara peneliti menggambarkan alur penelitiannya beragam namun tetap mengacu kepada PRISMA. Ada yang menggambarkan alur penelitian dengan sederhana sampai yang lebih kompleks.

5. Etik dalam Meta-analisis

Sintesis penelitian berfokus pada studi empiris dan upaya untuk merangkum beberapa penelitian yang membahas hipotesis yang sama atau terkait dengan menarik kesimpulan keseluruhan dari penelitian-penelitian tersebut. Tujuan sintesis penelitian adalah untuk menyajikan keadaan pengetahuan tentang hubungan yang menarik dan untuk menyoroti masalah-masalah penting yang belum terselesaikan penelitian. Meta-analisis adalah jenis sintesis penelitian. Ini melibatkan integrasi statistik data dari studi terpisah tetapi serupa biasanya menggunakan ringkasan statistik yang disajikan

dalam laporan penelitian. Meta-analisis: (a) secara sistematis mengumpulkan sebanyak mungkin laporan yang diterbitkan dan tidak dipublikasikan yang membahas suatu topik sebanyak mungkin, (b) mengekstrak ukuran efek dari laporan, (c) secara statistik menggabungkan ukuran efek untuk mendapatkan perkiraan ukuran efek rata-rata dan yang terkait interval kepercayaan, dan (d) memeriksa sampel dan fitur penelitian yang dapat mempengaruhi hasil studi (Panter and Sterba, 2011).

Ketika dihadapkan pada etik penelitian, tidak seperti penelitian primer, meta-analisis tidak menghadapi masalah mengenai perawatan manusia atau hewan yang berpartisipasi dalam penelitian tersebut. Tidak ada dewan peninjau kelembagaan untuk meyakinkan bahwa manfaat penelitian sintesis atau meta-analisis lebih besar daripada risikonya. Karena dalam meta-analisis, objek studinya adalah dokumen-dokumen atau penelitian-penelitian primer, *informed consent* dan kerahasiaan bukan masalah etik dalam meta-analisis (Panter and Sterba, 2011).

Meskipun demikian, melakukan sintesis penelitian atau meta-analisis bukan tanpa pertimbangan etis. Meta-analisis menghadapi masalah etika yang sama yang dihadapi oleh para ahli metodologi kuantitatif tetapi dalam konteks yang berbeda. Beberapa pertimbangan etis ini berkaitan dengan proses pelaporan dan penerbitan hasil penelitian. Salah satu etik dalam pelaporan dan penerbitan hasil penelitian dapat dilihat dalam Prinsip Etika Psikolog dan Kode Etik (American Psychological Association [APA], 2002). Di sini, para peneliti, baik melaporkan pengumpulan data baru atau meta-analisis, berkewajiban untuk tidak membuat data, untuk memperbaiki kesalahan ketika ditemukan, tidak menjiplak karya orang lain atau mempublikasikan data lebih dari sekali, untuk mengalokasikan kredit kepengarangan dengan tepat, dan untuk membagikan data mereka dengan orang lain untuk keperluan verifikasi. Kewajiban etis ini direproduksi secara verbatim dari Prinsip APA (Panter and Sterba, 2011).

Dalam konteks membahas penggunaan dan penyalahgunaan metode kuantitatif secara lebih umum, Brown dan Hedges (2009) memberikan pernyataan mengenai meta-analisis dalam konteks etis. "Ketelitian metodologis berkaitan erat dengan kewaspadaan etis: Ketika penelitian, perhitungan statistik, dan penyajian data dapat dilakukan dengan lebih baik dan lebih akurat, seharusnya demikian. Artinya, ada keharusan etis untuk menuntut dan menggunakan standar tertinggi penelitian dan penyajian data (Brown & Hedges, 2009, p. 375).

Berkenaan dengan meta-analisis khususnya, Brown dan Hedges mengidentifikasi tiga poin di mana kurangnya ketelitian metodologis menimbulkan masalah etika. Pertama, bahwa meta-analisis dapat melibatkan pengumpulan, meringkas, dan mengintegrasikan sejumlah besar data. Melakukan tugas-tugas ini secara tidak tepat - baik secara sengaja atau tidak sengaja - dapat menyebabkan kesimpulan yang salah. Tentu saja ketika meta-analisis dilakukan secara tidak sengaja dengan sengaja pelanggaran etika itu jelas. Dalam kasus yang tidak disengaja, kurangnya kewaspadaan atau pelaksanaan analisis yang berada di luar keahlian peneliti juga dapat memicu pelanggaran etika. Kedua, Brown dan Hedges menunjukkan bahwa keputusan untuk memasukkan atau mengecualikan studi dari meta-analisis dapat menimbulkan masalah etika kecuali kriteria untuk inklusi dan eksklusi studi telah dibuat transparan dan diterapkan secara seragam untuk studi. Akhirnya, Brown dan Hedges menegaskan bahwa itu adalah kewajiban etis dari meta-analisis untuk mempertimbangkan kemungkinan bahwa bias publikasi dapat mempengaruhi hasil (Panter and Sterba, 2011).

Dengan demikian, tampak adanya tiga etika yang harus diikuti dalam melakukan dan melaporkan meta-analisis: (a) mengekstrak dan menganalisis data secara akurat; (b) membuat kriteria inklusi dan eksklusi secara eksplisit dan menerapkannya secara konsisten; dan (c) menguji bias publikasi. Brown dan Hedges menunjukkan bahwa "apa yang dimulai sebagai identifikasi praktik terbaik dapat berkembang menjadi harapan etis" (hal. 378). "Praktik terbaik" menjadi pertimbangan etis, karena teknik yang digunakan dalam meta-analisis relatif baru dan masih berkembang, dengan mengantisipasi bahwa standar praktik terbaik dan harapan etis juga berkembang pesat (Panter and Sterba, 2011).

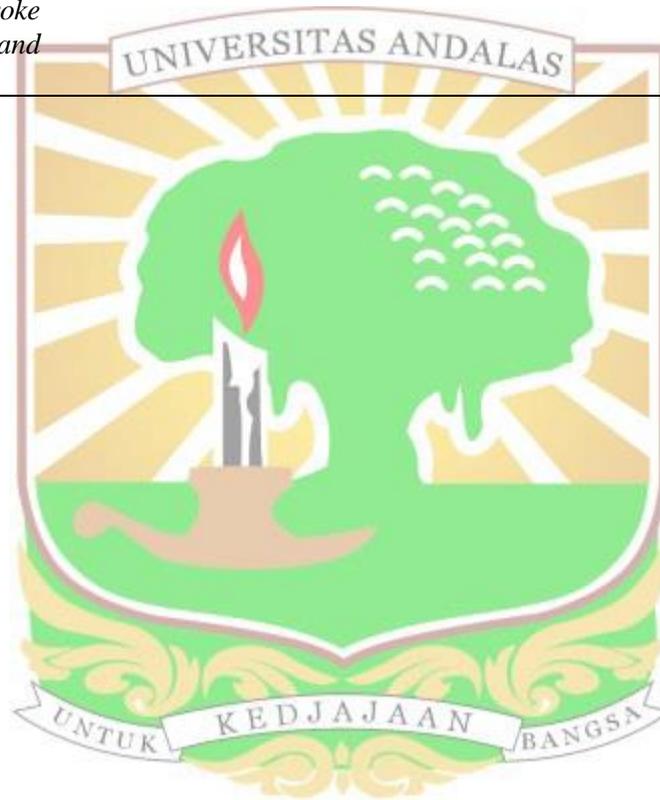
H. Penelitian-penelitian Meta-analisis Faktor Risiko Penyakit Stroke yang Telah Dilakukan

Beberapa faktor risiko (hipertensi, merokok, aktivitas fisik, diabetes mellitus dan obesitas) yang berhubungan dengan kejadian penyakit stroke pada penelitian sebelumnya dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4. Penelitian Meta analisis Faktor Risiko Stroke

Penulis	Judul	Desain	Variabel	<i>p-value</i>	PR/OR
Strazzullo et al. (2010)	<i>Excess Body Weight and Incidence of Stroke: Meta-analysis of Prospective Studies with 2 Million Participants.</i>	Meta analisis	Obesitas	$P < 0.0001$	1.64 (95% CI, 1.36 – 1.99)
				untuk stroke iskemik	
				$P < 0.059$	1.24 (95% CI, 0.99 – 1.54)
				untuk stroke hemorragik	
Hackshaw et al. (2018)	<i>Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports.</i>	Meta-analisis	Merokok	$P < 0.001$	1.25 (95% CI, 1.13 - 1.38)
					untuk pria perokok 1 batang per hari
					1.31 (95% CI, 1.13 - 1.52)
					untuk wanita perokok 1 batang per hari
Shinton and Beevers (1989)	<i>Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke</i>	Meta analisis	Merokok	-	1.51 (95% CI, 1.45 – 1.58)
Pan et al. (2019)	<i>The Relationship Between Smoking and Stroke</i>	Meta analisis	Merokok	$P < 0.001$	1.61 (95% CI, 1.34– 1.93)
Peters et al. (2013)	<i>Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men</i>	Meta analisis	Merokok	-	1.06 [95% CI, 0.99– 1.13]
He et al. (1995)	<i>Stroke in the People's Republic of China. II. Meta-analysis of hypertension and risk of stroke</i>	Meta analisis	Hipertensi	-	5.43 (95% CI, 4.62 - 6.39)
Lee et al. (2003)	<i>Physical Activity and Stroke Risk : A Meta analysis</i>	Meta-analisis	Aktivitas fisik	$P < 0.001$	0.91 (95% CI, 0.08 – 1.05)
					untuk stroke iskemik

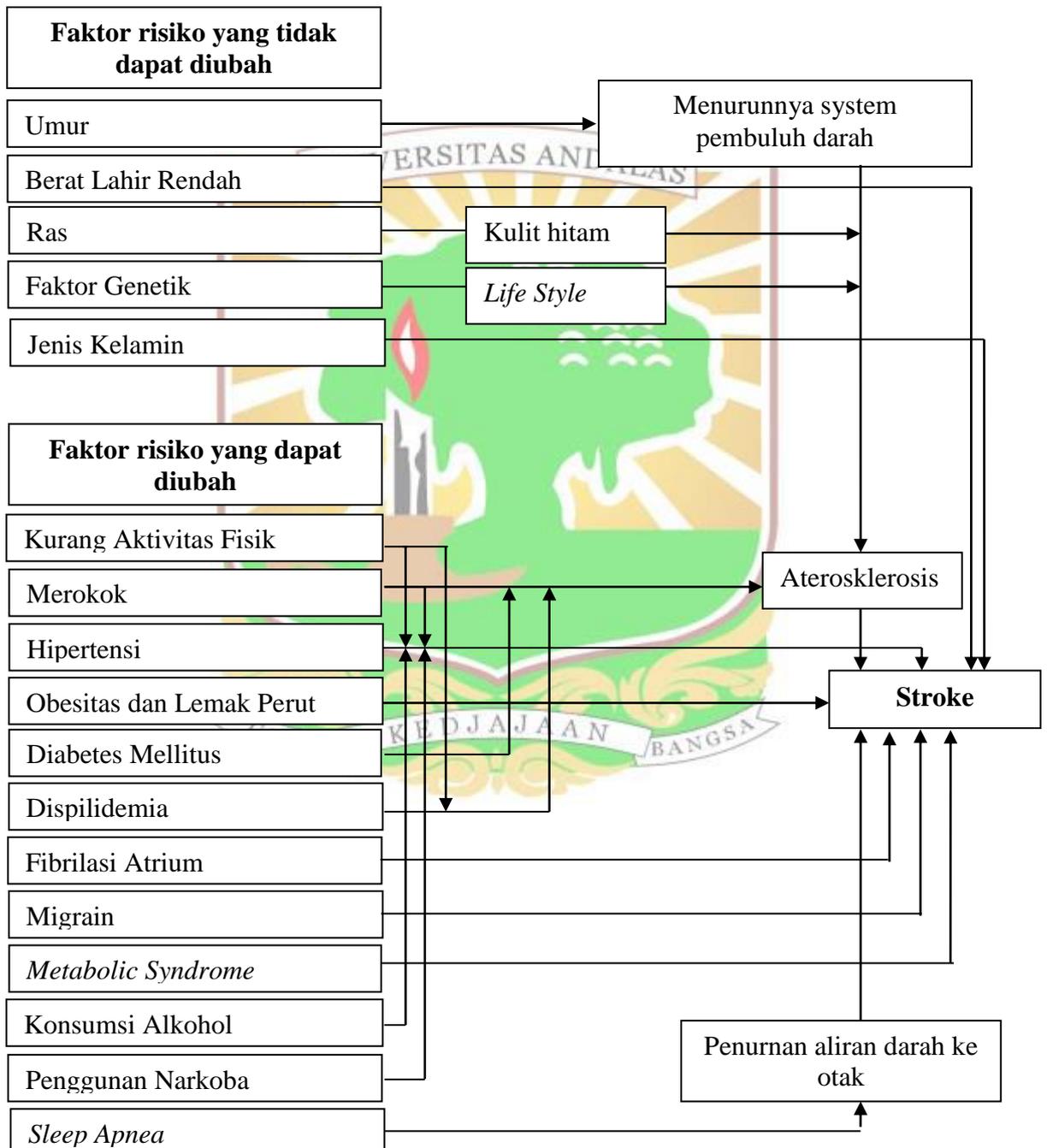
					0.85 (95% CI, 0.64 – 1.13) untuk stroke hemoragik
Diep et al. (2010)	<i>Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis</i>	Meta analisis	Aktifitas fisik	$P < 0.01$	0.89 (95% CI 0.86-0.93) moderate PA 0.81 (95% CI 0.77-0.84) high PA



BAB III KERANGKA TEORITIS

A. Kerangka Teori Penelitian

Berdasarkan teori yang diuraikan maka dikembangkan suatu kerangka teori seperti di bawah ini :

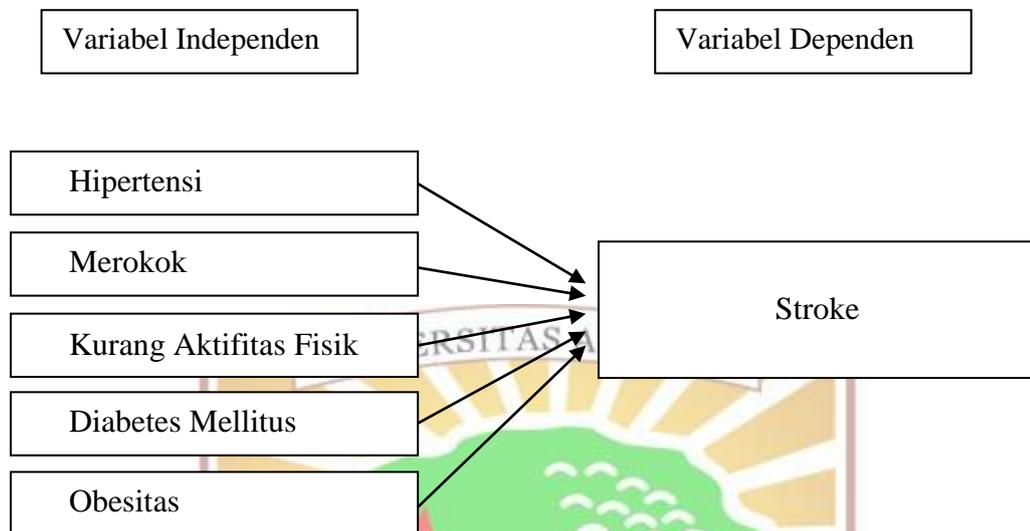


Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian

Sumber :ModifikasiAHA/ASA (2014) dan Lindgren (2014)

B. Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan kerangka teori didapatkan variabel yang diduga mempunyai hubungan dengan kejadian stroke yang dapat digambarkan pada gambar dibawah ini:



Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

C. Definisi Operasional

Adapun definisi operasional penelitian ini dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

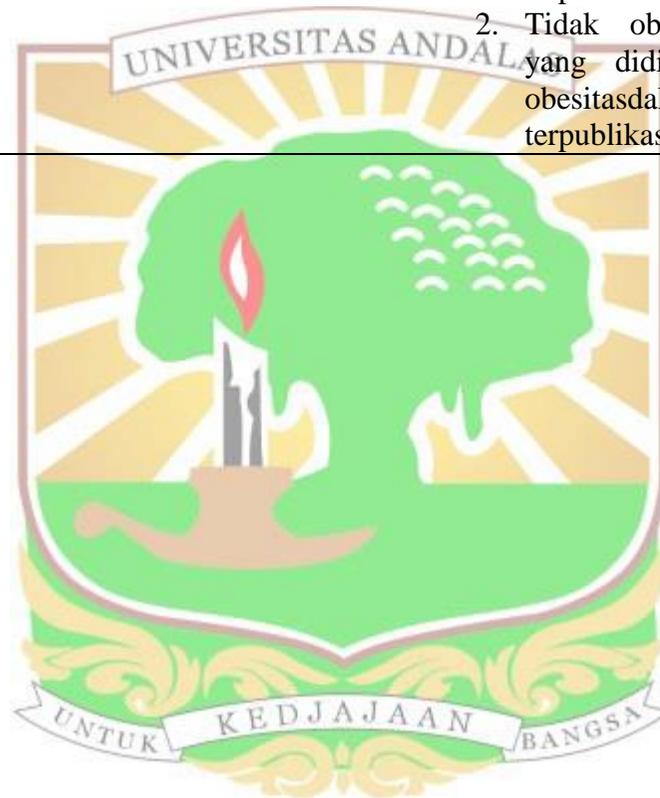
Tabel 5 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran	Hasil Ukur	Skala
Stroke	Keadaan dimana terjadinya gangguan otak fokal ataupun global secara mendadak yang disebabkan oleh gangguan vaskuler dan dapat menyebabkan kematian yang berlangsung selama 24 jam atau lebih.	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stroke (Orang yang didiagnosis menderita stroke iskemik atau hemoragik dalam artikel terpublikasi) 2. Tidak stroke (Orang yang didiagnosis tidak menderita stroke iskemik atau hemoragik dalam artikel terpublikasi) 	Nominal
Hipertensi	Suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang melebihi batas tekanan darah normal	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensi (Orang yang didiagnosis hipertensi dalam artikel terpublikasi) 2. Tidak hipertensi (Orang yang didiagnosis tidak menderita hipertensi dalam artikel terpublikasi) 	Nominal

Merokok	Orang yang memiliki kebiasaan merokok setiap hari pada artikel terpublikasi	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Merokok (Orang yang dinyatakan sebagai perokok dalam artikel terpublikasi) 2. Tidak merokok (Orang yang dinyatakan bukan perokok atau telah berhenti merokok dalam artikel terpublikasi) 	Nominal
Aktivitas Fisik	Aktivitas fisik adalah gerakan tubuh yang dihasilkan otot rangka yang memerlukan suatu pengeluaran energi (dikategorikan menjadi aktivitas fisik ringan, sedang dan berat)	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktivitas fisik kurang (Orang yang dinyatakan kurang aktivitas fisik dalam artikel terpublikasi) 2. Aktifitas fisik cukup (Orang yang dinyatakan beraktivitas sedang atau berat dalam artikel terpublikasi) 	Nominal
Diabetes Mellitus	Orang yang telah didiagnosis menderita diabetes mellitus dalam artikel penelitian	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus (Orang yang didiagnosis diabetes mellitus dalam artikel terpublikasi) 2. Tidak diabetes mellitus (Orang yang didiagnosis tidak menderita diabetes mellitus dalam artikel terpublikasi) 	Nominal



Obesitas	Orang yang telah didiagnosis obesitas dalam artikel penelitian	Telaah artikel	<ol style="list-style-type: none">1. Obesitas (Orang yang didiagnosis obesitas dalam artikel terpublikasi)2. Tidak obesitas (Orang yang didiagnosis tidak obesitas dalam artikel terpublikasi)	Nominal
-----------------	--	----------------	---	---------



BAB IV METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat kuantitatif dengan desain studi Meta-analisis. Meta-analisis adalah analisis dari beberapa penelitian dengan menggunakan pendekatan sistematis dan teknik statistik untuk mengidentifikasi, menilai, dan menggabungkan hasil dari penelitian yang relevan untuk mencapai sebuah kesimpulan yang lebih kuat. (Stroup et al., 2000).

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Juni 2019 sampai bulan Desember 2019. Sumber data penelitian ini didapatkan melalui penelusuran literatur di internet melalui database PubMed, EBSCO, dan EMBASE. Pencarian literatur dibatasi yaitu hanya penelitian yang dilakukan dalam rentang tahun 1995-2019. Dalam penelitian ini, kontak dengan peneliti terkait atau penelusuran secara manual tidak dilakukan. Kata kunci yang dipakai dalam penelusuran adalah kombinasi antara kata kunci terkait dengan penyakit stroke dengan kata kunci untuk faktor risiko merokok, hipertensi, diabetes mellitus dan obesitas dengan kata kunci untuk wilayah di Asia (detail strategi pencarian literature dapat dilihat pada Tabel 6).

Tabel 6. Search Terms Pencarian Literatur

Search Terms Pencarian Literatur Faktor Risiko Penyakit Stroke di Asia	
1. Kata Kunci Stroke	<i>Stroke OR Ischemic OR Hemorrhagic</i>
2. Kata Kunci Merokok, Aktivitas Fisik, Hipertensi, Diabetes Mellitus dan Obesitas	<i>Risk Factor OR Smoking OR Tobacco OR Cigarette OR Physical activity OR Physical inactivity OR Exercise OR Leisure time activity OR Hypertension OR High Blood Pressure OR High Blood Glucose OR Diabetes Mellitus OR Obesity OR BMI OR IMT</i>
3. Kata Kunci Desain Studi	<i>Cohort OR Case-control OR Follow Up OR Prospective OR Retrospective OR Observational OR Epidemiology Studies</i>
4. Kata Kunci Wilayah	<i>Asia OR Japan OR Korea OR Qatar OR Saudi Arabia OR Singapore OR Uni Arab Emirat OR Brunei Darussalam OR Oman OR Israel OR Bahrain OR Kuwait OR Bangladesh OR Bhutan OR Cambodia OR China OR Taiwan OR India OR Indonesia OR Iran OR Iraq</i>

ORJordaniaORKhazakhstan OR Lebanon OR Malaysia OR Suriah OR Myanmar OR Pakistan OR Philippines OR Rusia OR Sri Lanka OR Tajikistan OR Thailand OR Timor-Leste OR Turkmenistan OR Uzbekistan OR Vietnam OR Kirgizstan OR Laos OR Mongolia OR Afganistan OR Nepal OR Yaman OR Maladewa

C. Seleksi Studi

Studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis harus diseleksi terlebih dahulu berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas.

1. Kriteria Inklusi

- a. Penelitian yang melihat hubungan merokok, aktivitas fisik, hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas dengan penyakit stroke
- b. Penelitian dengan desain studi *cohort* dan *case-control*
- c. Penelitian berbentuk *full text*
- d. Penelitian berbahasa Inggris
- e. Penelitian yang dilakukan dalam rentang tahun 1995-2019
- f. Penelitian yang memiliki cukup data untuk dianalisis

2. Kriteria Eksklusi

- a. Penelitian yang memiliki definisi operasional yang berbeda dari yang dimaksudkan dalam penelitian ini
- b. Penelitian dengan *outcome* kematian akibat stroke atau *reoccurrent* stroke
- c. Penelitian anonim
- d. Penelitian yang terduplikasi atau penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya

D. Abstraksi Data

Informasi yang didapatkan dari setiap penelitian bisa didapatkan informasi berupa data mentah berupa pajanan dan *outcome*. Data tersebut diubah kedalam format tabel yang seragam seperti, tahun publikasi, lokasi, desain, pajanan, definisi dari pajanan dan *outcome* dari masing-masing penelitian.

E. Analisis Data

Analisis data menggunakan *fixed effect model* atau *random effect model*. Pada *fixed effects model* diasumsikan bahwa variabilitas di antara berbagai penelitian semata-mata didasarkan oleh faktor peluang; artinya apabila penelitian dilakukan tak terbatas, akhirnya akan diperoleh hasil yang sama. Pada *random effects model*, selain variabilitas intra-studi juga diperhitungkan variabilitas antar-studi. Dengan teknik ini akan diperoleh interval kepercayaan yang lebih lebar dibanding pada *fixed effects model* (Anwar, 2005). Software yang digunakan untuk melakukan Meta-Analisis adalah *Review Manager 5*. Hasil pengolahan data disajikan dalam grafik *forest plot* untuk menggambarkan ukuran efek gabungan dari setiap variabel yang diteliti.

F. Uji Bias Publikasi

Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot*, Egger's test dan teknik *trim and fill*. *Funnel plot* digunakan untuk melihat sebaran artikel yang digabungkan dalam meta-analisis. Jika sebaran artikel tidak simetris maka terjadi bias publikasi pada hubungan variabel yang sedang diteliti. Egger's test dilakukan untuk lebih memastikan keberadaan bias publikasi. Jika nilai *intercept* sama dengan nol (0) maka disimpulkan bias publikasi tidak mempengaruhi hubungan variabel yang sedang diuji. Teknik *trim and fill* dilakukan untuk mengestimasi penelitian relevan yang *missing* untuk menghilangkan bias publikasi pada hubungan variabel yang sedang diteliti. Uji bias publikasi dilakukan dengan menggunakan software *Comprehensive Meta-analysis (CMA)* versi 3.

G. Uji Sensitivitas

Uji sensitivitas dilakukan untuk membuktikan apakah hasil meta-analisis relatif stabil terhadap perubahan. Uji sensitivitas yang dilakukan pada penelitian ini dengan cara membandingkan hasil bila dianalisis menggunakan *fixed effect model* dengan hasil yang dianalisis dengan *random effect model*. Bila hasilnya sama atau hampir sama, dapat disimpulkan bahwa variasi antar-penelitian tidak begitu berarti pada set data tersebut.

BAB V HASIL PENELITIAN

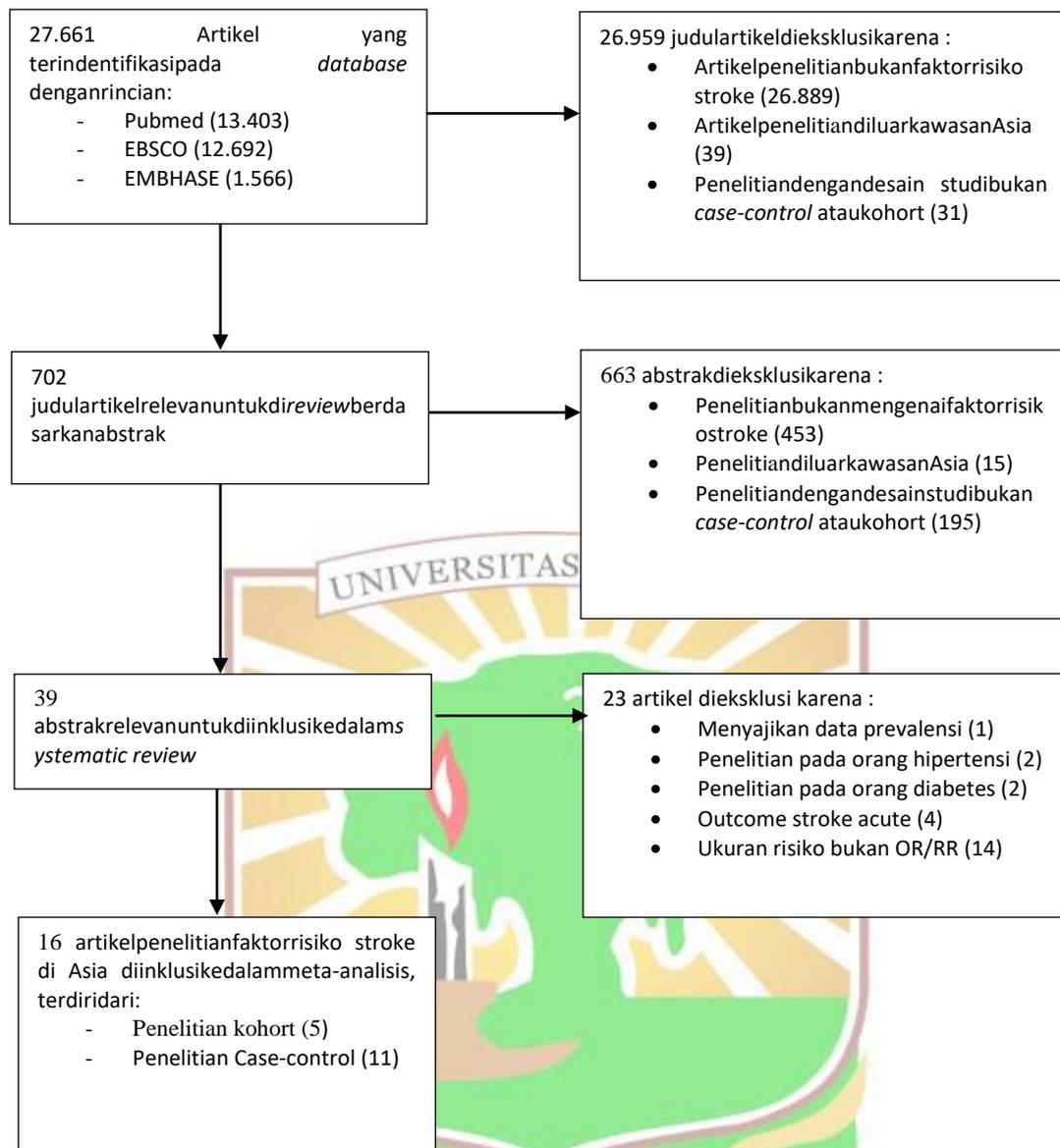
A. Hasil Seleksi Artikel

Artikel yang akan ditelaah adalah artikel jurnal, berbahasa Inggris dan subjek penelitian adalah manusia. Tahun publikasi artikel yang ditelusuri yaitu mulai tahun 1995 sampai 2019. Penelusuran dilakukan dengan memasukkan kombinasi kata kunci pada database PubMed, EBSCO, dan EMBASE. Hasil identifikasi artikel dari setiap database digabungkan menjadi satu ke dalam software *endnote 5*.

Pada *database* PubMed teridentifikasi artikel sebanyak 13.403 artikel. Pada *database* EBSCO dan EMBASE teridentifikasi artikel sebanyak 12.692 dan 1.566 artikel. Total artikel yang di dapat dari ketiga *database* yaitu sebanyak 27.661 artikel. Setelah mengidentifikasi 27.661 artikel, dilakukan *review* terhadap judul artikel-artikel tersebut. Sebanyak 26.889 diekslusi karena tidak meneliti faktor risiko yang dimaksudkan dalam penelitian ini. Sebanyak 39 artikel diekslusi karena penelitian berada diluar wilayah Asia. Sebanyak 31 artikel diekslusi karena penelitian bukan penelitian dengan desain kohor atau *case-control*. Sebanyak 26.959 artikel diekslusi berdasarkan judul.

Hasil seleksi berdasarkan abstrak, sebanyak 453 abstrak artikel diekslusi karena tidak meneliti hubungan faktor risiko yang dimaksudkan dalam penelitian ini. Sebanyak 15 abstrak artikel diekslusi karena penelitian dilakukan diluar wilayah Asia. Sebanyak 195 abstrak artikel diekslusi karena desain penelitian bukan kohor ataupun *case-control*. Secara keseluruhan, sebanyak 663 artikel diekslusi berdasarkan *review* abstrak. Sehingga hanya 39 artikel yang kemudian bisa *direview* berdasarkan *full text*.

Hasil seleksi artikel berdasarkan *full text* masing-masing artikel, sebanyak satu artikel diekslusi karena data yang disajikan berupa prevalensi. Sebanyak 4 artikel diekslusi karena outcome berupa *acute* stroke dan 4 artikel diekslusi karena meneliti faktor risiko stroke dilakukan pada subjek yang memiliki salah satu faktor risiko yang dimaksud dalam penelitian ini. Sebanyak 14 artikel diekslusi karena ukuran efek bukan OR/RR. Hasil seleksi studi dapat dilihat pada *flow chart* dibawah :



Gambar 7. Flow Chart Hasil Seleksi Artikel Faktor Risiko Stroke di Asia

B. Critical Appraisal Artikel

Sebanyak 16 artikel penelitian masuk dalam meta-analisis. Enam belas artikel penelitian tersebut terdiri dari 11 artikel dengan desain studi *case-control* dan 5 artikel kohort. Penelitian-penelitian tersebut diekstraksi ke dalam tabel yang berisi informasi tentang setiap artikel. Tabel karakteristik artikel berisikan nama peneliti dan tahun publikasi, nama jurnal dan *database*, desain penelitian, lokasi penelitian, jumlah sampel, jumlah kasus, jenis stroke dan faktor risiko yang diteliti. Tabel *critical appraisal* berisikan waktu penelitian dilakukan, subjek penelitian, sumber data, definisi faktor risiko, *p-value*/OR/RR hasil penelitian:

Tabel 7. Karakteristik Artikel Penelitian Meta-analisis Faktor Risiko Stroke di Asia

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Jurnal/Database	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Sumber Data	Jumlah sampel	Jumlah Kasus	Jenis Stroke	Faktor Risiko
1	Mannami et al. (2004)	Stroke/ PubMed	Kohor	Japan	Public Health Center	41282	1149	All stroke Iskemik Hemoragik	Merokok
2	Yamagishi et al. (2003)	Hypertension Res/ PubMed	Kohor	Japan	Ikawa Population Survey	3626	257	All stroke Iskemik Hemoragik	Merokok
3	Kelly et al. (2008)	Stroke/ PubMed	Kohor	China	China National Hyertension Survey	158666	6780	All stroke	Merokok
4	Gu et al. (2008)	American Journal of Hypertension/ PubMed	Kohor	China	China National Hyertension Survey	169871	7151	All stroke	Hipertensi
5	Iso et al. (2004)	Diabetologia/ EBSCO	Kohor	Japan	Cardiovascular Risk Survey	10582	400	All Stroke Iskemik	Diabetes
6	Bi et al. (2010)	Neurological Research/ PubMed	Case-control	China	Beijing Neurologist Club	14248	1988	All stroke	Merokok
7	Kisjanto et al. (2005)	Cerebrovascular Disease/ PubMed	Case-control	Indonesia	Inform consent 14 rumah sakit di Jakarta	336	73	All stroke	Obesitas, Hipertensi, Diabetes mellitus
8	Sharmin et al. (2017)	European Journal of Preventive Medicine/ EBSCO	Case-control	Banglades h	Departement of Biochemistry	100	50	Iskemik	Merokok
9	Shah et al. (2013)	BMC / PubMed	Case-control	Pakistan	RS pemerintah	150	50	All stroke	Merokok, Hipertensi, Diabetes, Obesitas, Kurang Aktivitas fisik

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Jurnal/Database	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Sumber Data	Jumlah sampel	Jumlah Kasus	Jenis Stroke	Faktor Risiko
10	Sorganvi et al. (2014)	International Journal of Current Research and Review / EBSCO	<i>Case- control</i>	India	BLDEU's Shri B M Patil Medical Colleges Hospital and Research Centre	200	100	All stroke	Merokok, Hipertensi, Diabetes, Obesitas
11	El-Hajj et al. (2019)	Journal of Epidemiology and Global Health/ PubMed	<i>Case- control</i>	Lebanon	5 RS <i>private</i> dan RS Pemerintah	650	205	All stroke Iskemik Hemoragik	Merokok, Hipertensi, Diabetes, Obesitas
12	El-Hajj et al. (2017)	Journal of the Royal Society of Medicine Open/ PubMed	<i>Case- control</i>	Lebanon	RS pemerintah dan swasta Beirut	732	202	All stroke	Merokok, Hipertensi, Diabetes, Obesitas
13	Feigin et al. (1998)	Stroke/ PubMed	<i>Case- control</i>	Rusia	Stroke Reg Departement	474	237	All stroke	Merokok, Hipertensi, Diabetes
14	Ismail et al. (2010)	ZANCO Journal of Medical Sciences/ EBSCO	<i>Case- control</i>	Iraq	RS Erbil	346	173	All stroke Iskemik Hemoragik	Merokok, Hipertensi, Diabetes, Obesitas, Kurang Aktivitas Fisik
15	Khodabandehlou et al. (2016)	Biostat Epidemiologi/ EBSCO	<i>Case- control</i>	Iran	Firoozgar Hospital of Tehran City	144	72	Iskemik stroke	Obesitas, Hipertensi, Diabetes
16	Bandasak et al. (2011)	Southeast Asian J Trop Med Public Health/ PubMed	<i>Case- control</i>	Thailand	RS <i>private</i> Bangkok	196	98	All stroke	Merokok, Hipertensi, Diabetes

Tabel 8. *Critical Appraisal* Artikel Penelitian Meta-Analisis Faktor Risiko Stroke di Asia

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	<i>p-value</i> / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
1	Mannami et al. (2004)	1990 – 2001 (11 tahun <i>follow up</i>)	Pria dan wanita umur 40-59 tahun	Kuisisioner, <i>medical record, letter or telephone interview</i>	Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok (untuk wanita) dengan klasifikasi 1- \geq 40 batang/hari (untuk pria)	Pria : RR 1,34 (1,11 – 1,61) Wanita : RR 1,97 (1,42 – 2,72)	RR yang dicantumkan merupakan <i>age-adjusted</i> RR. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia
2	Yamagishi et al. (2003)	1980- 1997 (14,3 tahun <i>follow up</i>)	Pria umur 40-69 tahun	Pemeriksaan, kuisisioner <i>by email, reports, medical record</i>	Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok >20 batang/hari	RR 1,9 (1,3-2,7)	RR yang dicantumkan merupakan <i>age-community adjusted</i> RR. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia
3	Kelly et al. (2008)	1991-1999 (8,3 tahun <i>follow up</i>)	Pria dan wanita umur \geq 40 tahun	Kuisisioner, wawancara mendalam, <i>hospital record</i>	Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok (1- \geq 20 batang/hari)	RR 1,22 (1,16-1,29)	RR yang dicantumkan merupakan <i>age-sex adjusted</i> RR. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia
4	Gu et al. (2008)	1991-1999 (8,3 tahun <i>follow up</i>)	Pria dan wanita umur \geq 40 tahun	Pemeriksaan dan kuisisioner	Hipertensi adalah orang dengan tekanan darah >140/90 mm/Hg	RR 3,67 (3,29-4,08)	*RR untuk BP 140-159/90-99 mm/hg merupakan <i>age-sex adjusted</i> RR. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	p-value / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
5	Iso et al. (2004)	1980-2000 (17 tahun follow up)	Pria dan wanita umur 40-69 tahun	Survey, kuisisioner by email	Diabetes yaitu orang dengan <i>fasting glucose level</i> ≥ 7.0 mmol/l, a <i>non-fasting glucose level</i> $\geq 11,1$ mmol/l or use of medication for DM	Men RR 1,9 (1,1-3,4) Wanita RR 2,6 (1,4-4,6)	RR yang dicantumkan merupakan <i>age-community adjusted</i> . Artikel ini diinklusi karena tersedia cukup data untuk diolah untuk tipe <i>all stroke</i> dan stroke iskemik.
6	Bi et al. (2010)	1 Jan 1969 – 31 Des 2000	Pasien stroke umur 35-45 tahun	kuisisioner	Merokok yaitu seseorang yang memiliki kebiasaan merokok	P < 0,01	OR tidak tercantum dalam artikel. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia
7	Kisjanto et al. (2005)	1 Jan 1989 – 1 Juni 1993	Wanita umur 20-44 tahun	Wawancara terstruktur dan rekam medis	1. Hipertensi yaitu orang yang didiagnosa hipertensi 2. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa hipertensi 3. Obesitas yaitu orang dengan BMI ≥ 27 kg/m ²	OR 13,85 (8,34-23,00) OR 7,42 (2,33-23,6) OR 2,88 (1,39-6,00)	OR yang ditampilkan merupakan OR yang <i>matching variable</i> . Penelitian ini diinklusi ke dalam meta-analisis
8	Sharmin et al. (2017)	Jan-Des 2014	Pasien stroke	<i>Apreformed data collection sheet</i>	Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok	P=0,032	OR tidak tercantum dalam artikel asli, namun tersedia data yang cukup untuk dianalisis sehingga penelitian ini diinklusi ke dalam meta-analisis
9	Shah et al. (2013)	24 April-Oktober 2012	Pasien stroke	Kuisisioner	1. Merokok yaitu orang yang masih merokok dalam 1 tahun terakhir	OR 2,05	Rentang 95% CI tidak tercantum dalam artikel. Artikel ini diinklusi karena memiliki cukup data untuk dianalisis.

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	<i>p-value</i> / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
					2. Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	OR 4,16	
					3. Obesitas yaitu orang dengan BMI ≥ 30 kg/m ²	OR 1,71	
					4. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa diabetes setelah melakukan <i>test glucose test</i>	OR 2,49	
					5. Kurang aktivitas fisik yaitu orang yang tidak memenuhi kriteria aktivitas fisik sedang ataupun berat	OR 3,60	
10	Sorganvi et al. (2014)	Rekam medis, kuisiner	Pasien stroke umur 30- ≥ 80 tahun		1. Merokok yaitu orang merokok >10 batang/hari dalam 6 bulan	OR 2,24 (1,25-4,0)	Artikel ini diinklusi kedalam meta-analisis karena memiliki cukup data untuk dianalisis
					2. Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	OR 3,8 (2,11-6,8)	
					3. Diabetes yaitu oran dengan <i>blood glucose level</i> ≥ 120 mm/dl	OR 3,47 (1,75-6,86)	

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	p-value / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
					4. Obesitas jika lingkar pinggang $\geq 0,9$ cm pada pria dan $\geq 0,8$ cm pada wanita	OR 2,47 (1,25-4,87)	
11	El-Hajj et al. (2019)	1 Jan 2015-31 Des 2016	Pasien stroke ≥ 18 tahun	Kuisisioner	1. Merokok yaitu orang merokok $<20->60$ pack/tahun 2. Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg 3. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa diabetes 4. Obesitas yaitu orang yang didiagnosa obesitas 5. Aktivitas fisik aktif yaitu orang yang beraktivitas fisik aktif	OR 2,79 (1,72-4,57) OR 12,56 (3,77-41,82) OR 1,26 (0,4-4,0) OR 2,28 (1,53-3,39) OR 0,46 (0,29-0,73)	OR yang tercantum merupakan OR yang sudah <i>diadjusted</i> . Variabel aktivitas fisik dieksklusi karena memiliki definisi operasional yang berbeda dengan yang dimaksudkan dalam penelitian ini
12	El-Hajj et al. (2017)	1 Jan 2012 – 31 Des 2014	Pasien stroke ≥ 18 tahun	Not reporteds	1. Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok 2. Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg 3. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa diabetes	P= 0,003 P<0,001 P<0,001	OR crude tidak tercantumkan dalam artikel. OR yang tersedia merupakan OR multivariate. Artikel ini diinklusi karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR dapat diperoleh dari data yang tersedia

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	p-value / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
					4. Obesitas yaitu orang yang didiagnosa obesitas	P=0,604	
13	Feigin et al. (1998)	1 Jan - 31 Des 1992	Pria dan wanita pasien stroke	Rekam medis, kuisisioner	1. Merokok yaitu orang yang merokok minimal 1 batang/hari 2. Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 160/99$ mm/hg 3. Diabetes mellitus yaitu orang yang didiagnosa diabetes sebelum terjadi stroke atau 30 hari setelah gejala stroke	OR 3,9 (1,71-9,03) OR 6,2 (3,58-10,57) OR 1,9 (0,83-4,19)	OR yang tercantum merupakan OR <i>adjusted by age</i> . Variabel diabetes mellitus dieksklusi karena sedikitnya kasus diabetes baik pada kelompok kasus maupun kontrol, dengan distribusi hanya sebesar 3,8% .
14	Ismail et al. (2010)	1 Jan- 30 Juni 2009	Pasien stroke	Wawancara dan kuisisioner	1. Merokok yaitu orang yang merokok minimal 1 batang/hari 2. Hipertensi yaitu orang didiagnosa hipertensi 3. Diabetes yaitu orang dengan <i>blood glucose level</i> ≥ 126 mm/dl (≥ 7 mmol/dl) 4. Obesitas yaitu orang yang didiagnosa obesitas	OR 3,04 (2,05-4,51) OR 2,78 (1,51-3,12) OR 1,78 (0,84-5,12) OR 1,09 (1,02-1,17)	OR yang tercantum merupakan OR yang sudah dilakukan analisis multivariat. Variabel aktivitas fisik diinklusi karena tersedia data kasus-kontrol sampel yang kurang aktivitas fisik. OR crud untuk variabel kurang aktivitas fisik dapat diperoleh dari data yang tersedia.

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Waktu Penelitian	Subjek Penelitian	Cara Ukur Data	Defini Faktor Risiko	<i>p-value</i> / OR / RR (All stroke outcome)	Keterangan
					5. Aktivitas fisik yaitu orang yang memenuhi kriteria aktivitas sedang ataupun berat	OR 0,08 (0,03-0,21)	
15	Khodabande hlou et al. (2016)	Juni 2012 – September 2013	Pasien stroke iskemik	Rekam medis, wawancara via telephone	1. Hipertensi yaitu orang yang didiagnosa hipertensi 2. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa diabetes 3. Obesitas yaitu orang dengan BMI ≥ 30 kg/m ²	OR 11,2 (4,68-26,77) OR 2,1 (0,93-4,58) OR 2,1 (1,02-4,57)	Artikel ini diinklusi karena tersedia cukup data untuk dianalisis. Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia
16	Bandasak et al. (2011)	2006 - 2007	Pasien stroke umur 15-45 tahun	Kuisisioner	1. Merokok yaitu orang yang memiliki kebiasaan merokok 2. Hipertensi yaitu orang didiagnosa hipertensi 3. Diabetes yaitu orang yang didiagnosa diabetes 4. Aktivitas fisik yaitu orang yang berolahraga teratur	OR 3,77 (0,61-23,08) OR 8,94 (1,47-54,34) OR 0,91 (0,10-7,96) OR 8,06 (1,12-57,60)	OR yang dicantumkan merupakan OR yang sudah <i>adjusted</i> . Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis. OR <i>crude</i> bisa didapatkan berdasarkan data yang tersedia. Variabel aktivitas fisik dieklusi karena memiliki definisi operasional yang berbeda.

Tabel *overview* diatas menunjukkan bahwa dari 16 artikel penelitian tersebut, lokasi penelitian terbanyak adalah Jepang sebanyak 3 artikel penelitian, China sebanyak 3 artikel penelitian, dan Lebanon sebanyak 2 artikel penelitian. Indonesia, Bangladesh, Pakistan, India, Rusia, Iraq, Iran dan Thailand masing-masing 1 artikel penelitian. Estimasi risiko dari penelitian-penelitian diatas berupa *Odds Ratio* (OR) dan *Relative Risk* (RR) yang diantaranya dilaporkan langsung dalam artikel penelitian dan dihitung dari data yang tersedia.

Penelitian yang memuat hubungan merokok dengan penyakit stroke yaitu penelitian oleh Mannami (2004), Yamagishi (2002), Tanika (2008), Qibi (2010), Sharmin (2016), Shah (2013), Sorgenvi (2014), El Hajj (2019), El Hajj (2017), Feigin (1998), Ismail (2010), dan Badansak (2011). Penelitian yang memuat hubungan merokok dengan *subtype* stroke yaitu penelitian oleh Mannami (2004), Yamagishi (2002), Sharmin (2016), El Hajj (2019) dan Ismail (2010). Penelitian yang memuat hubungan hipertensi dengan penyakit stroke yaitu penelitian oleh Gu (2008), Kisjanto (2005), Shah (2013), Sorgenvi (2014), El Hajj (2019), El Hajj (2017), Feigin (1998), Ismail (2010), Khodabandehlou (2016), dan Badansak (2011). Penelitian yang memuat hubungan hipertensi dengan *subtype* stroke yaitu El Hajj (2019), Ismail (2010), dan Khodabandehlou (2016).

Penelitian yang memuat hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke yaitu penelitian oleh Iso (2004), Kisjanto (2005), Shah (2013), Sorgenvi (2014), El Hajj (2019), El Hajj (2017), Ismail (2010), Khodabandehlou (2016) dan Badansak (2011). Penelitian yang memuat hubungan diabetes mellitus dengan *subtype* stroke yaitu penelitian oleh Iso (2004), El Hajj (2019), Ismail (2010), dan Khodabandehlou (2016). Penelitian yang memuat hubungan obesitas dengan penyakit stroke yaitu penelitian oleh Kisjanto (2005), Shah (2013), Sorgenvi (2014), El Hajj (2019), El Hajj (2017), Ismail (2010), dan Khodabandehlou (2016). Penelitian yang memuat hubungan obesitas dengan *subtype* stroke yaitu penelitian oleh Hajj (2019), Ismail (2010), dan Khodabandehlou (2016). Penelitian yang memuat hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke yaitu penelitian oleh Shah (2013) dan Ismail (2010). Beberapa variabel tidak bisa diinklusi karena keterbatasan data dan definisi operasional yang berbeda dari yang dimaksudkan dalam penelitian ini.

C. Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

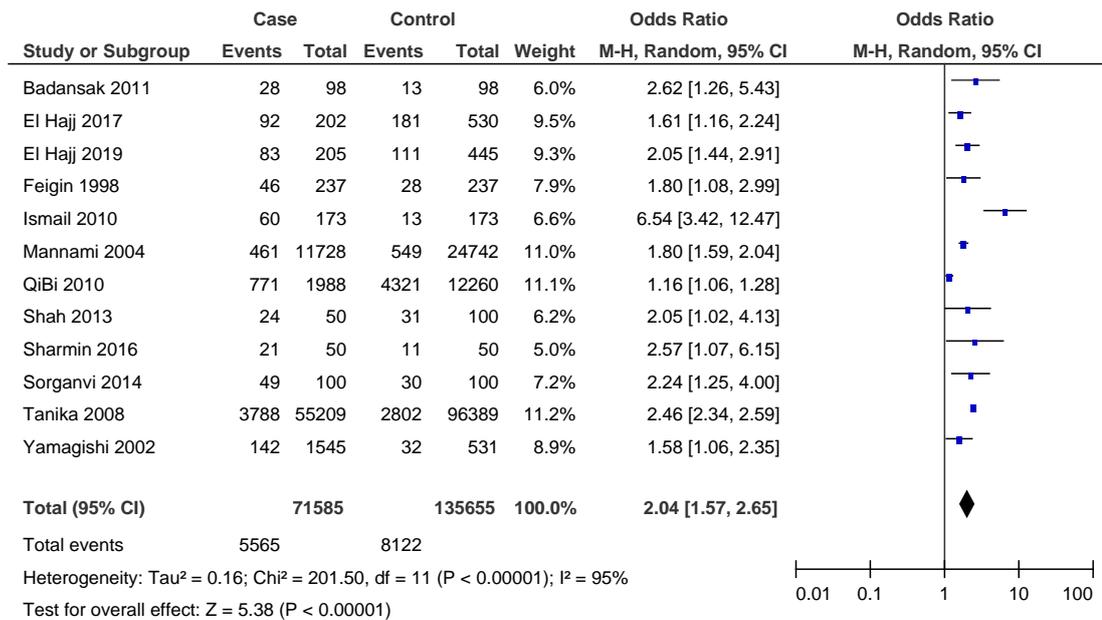
1. Meta-analisis Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan merokok dengan kejadian stroke di Asia adalah sebanyak 12 artikel yang terdiri dari 3 artikel dengan desain penelitian kohor dan 9 artikel dengan desain penelitian *case-control*. Berikut ini adalah hasil meta-analisis hubungan merokok dengan kejadian stroke di Asia.

Tabel 9. Meta-Analisis Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik Dan Stroke Hemoragik)

No.	Outcome	Jumlah Penelitian	Total Partisipan	Metode Statistik	Estimasi Efek
1	Hubungan merokok dengan kejadian stroke	12	207240	Odds Ratio (M-H Random, 95% CI)	2,04 (95% CI 1,57-2,65)
2	Hubungan merokok berdasarkan jenis stroke				
	A. Stroke Iskemik	6	39528	Odds Ratio (M-H Random, 95% CI)	2,69 (95% CI 1,54-4,45)
	B. Stroke Hemoragik	4	39247	Odds Ratio (M-H Random, 95% CI)	2,77 (95% CI 1,41-5,43)

Tabel 10 diatas menunjukkan masing-masing estimasi efek hubungan merokok dengan kejadian stroke baik total stroke, stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada analisis hubungan merokok dengan kejadian stroke iskemik dan hemoragik, tidak semua artikel dapat dianalisis. Pada hubungan merokok terhadap kejadian stroke iskemik, sebanyak 6 artikel yang bisa dianalisis. Pada hubungan merokok terhadap kejadian stroke hemoragik, sebanyak 4 artikel yang dapat dianalisis. Detail analisis gabungan hubungan merokok dengan kejadian stroke, baik total maupun stroke iskemik dan hemoragik dapat dilihat pada *forest plot* dibawah.



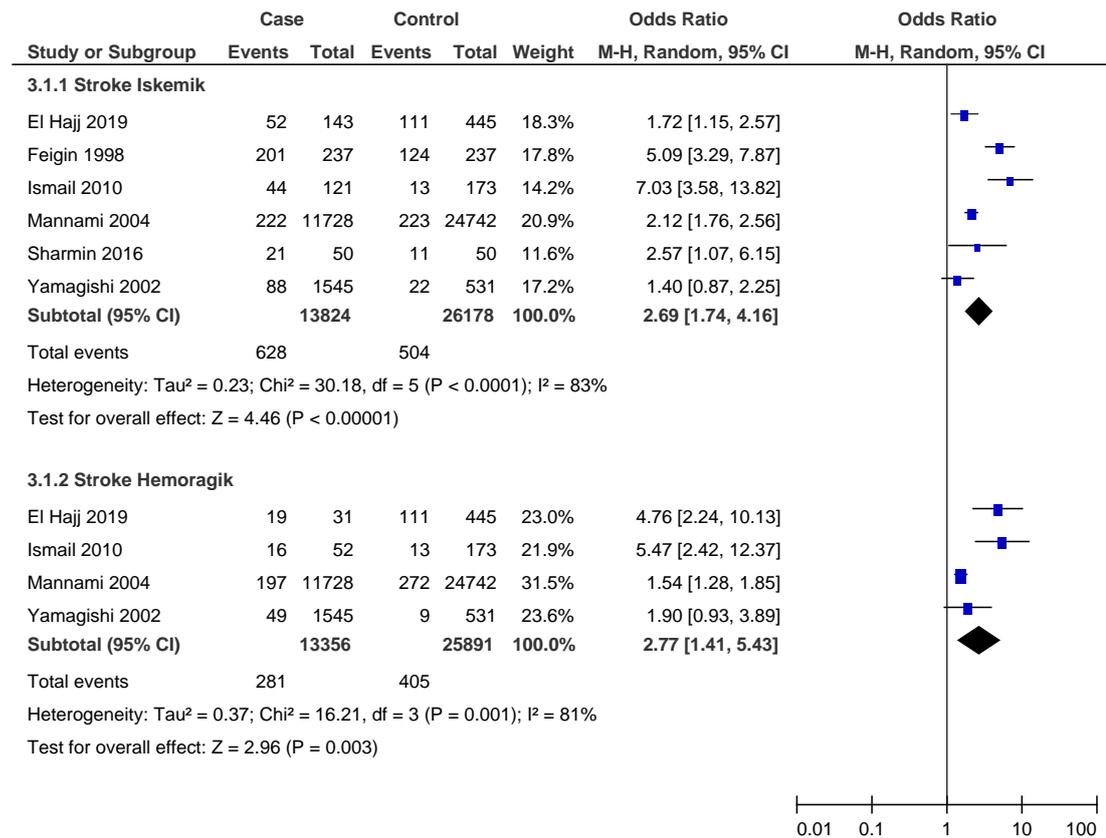
Gambar 8. Forest Plot Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled* OR

Berdasarkan gambar 10, menunjukkan hasil analisis data dari 12 artikel penelitian mengenai hubungan merokok dengan kejadian stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Random Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai p lebih kecil 0,05 pada uji *heterogeneity* yaitu $p < 0,00001$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 95%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan merokok dengan terjadi stroke dengan nilai $p < 0,05$ yaitu $p < 0,00001$ dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 2,04 (95% CI 1,57-2,65), sehingga dapat disimpulkan bahwa perokok berisiko 2,04 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan bukan perokok.



Gambar 9. Forest Plot Hubungan Merokok Dengan Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled OR*

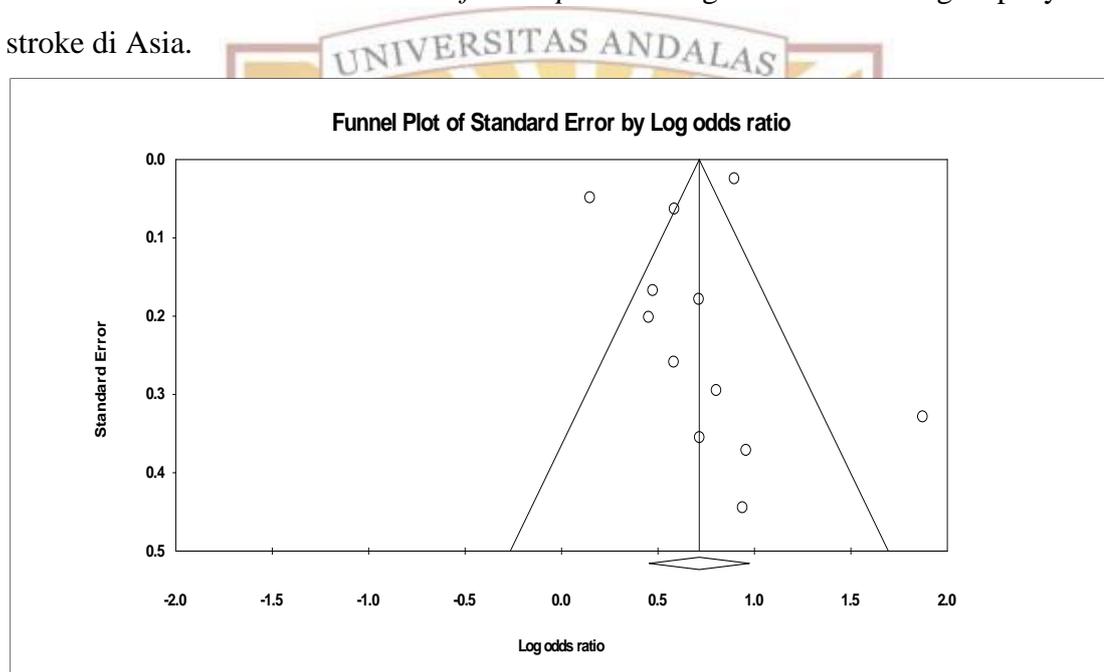
Berdasarkan gambar 11, menunjukkan hasil analisis data mengenai hubungan merokok dengan kejadian stroke iskemik dan stroke hemoragik dengan menggunakan model analisis *Random Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian pada kedua *subtype* adalah heterogen, dengan nilai p lebih kecil 0,05 pada uji *heterogeneity* yaitu $p < 0,003$ dan $p < 0,001$ nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 85% dan 83%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan merokok dengan terjadi stroke iskemik dan hemoragik dengan nilai $p < 0,05$ yaitu $p < 0,00001$ dan $p < 0,003$ dengan nilai *pooled odds ratio* masing-masing sebesar 2,69 (95% CI 1,54-4,45) dan 2,77 (95% CI 1,41-5,43). Sehingga dapat disimpulkan bahwa perokok berisiko 2,69 kali mengalami kejadian stroke iskemik

dibandingkan bukan perokok dan beresiko 2,77 kali mengalami kejadian stroke hemoragik dibandingkan bukan perokok.

2. Bias Publikasi Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

Meta-analisis yang menggabungkan hasil penelitian tanpa identifikasi secara kritis, akan menghasilkan kesimpulan tidak tepat dan cenderung bersifat *optimistic*. Masalah semacam ini disebut dengan bias publikasi. Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Teknik *Trim and fill* juga dilakukan untuk melihat kemungkinan artikel missing yang menyebabkan *funnel plot* tidak simetris. Berikut ini adalah *funnel plot* hubungan merokok dengan penyakit stroke di Asia.

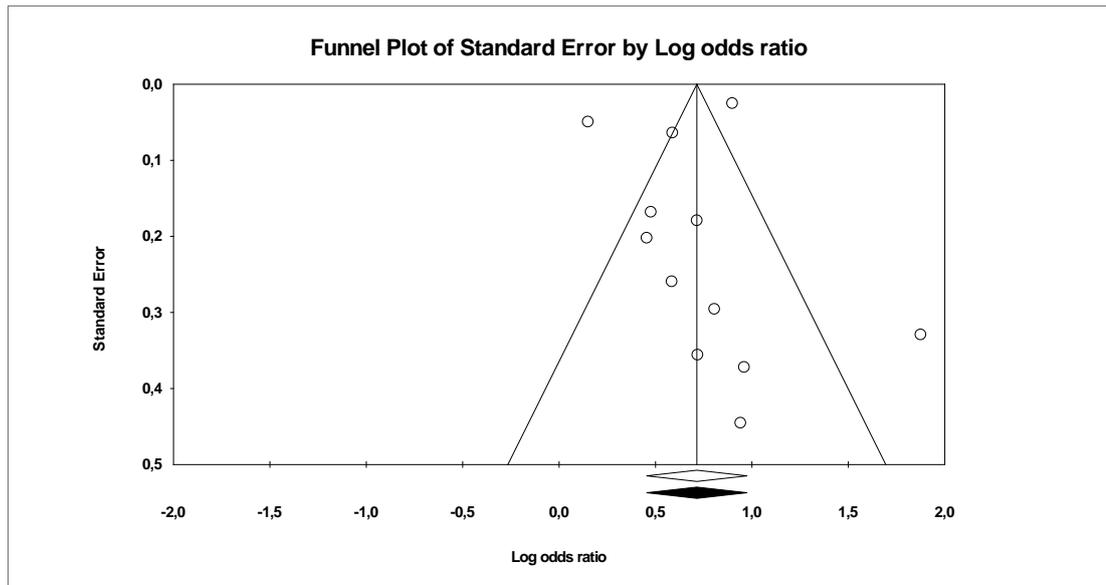


Gambar 10. Funnel Plot Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke

Ket :

◇ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*

Gambar *funnel plot* diatas memperlihatkan distribusi penelitian tampak simetris, dimana sebaran penelitian seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi tidak mempengaruhi hubungan merokok dengan penyakit stroke. Pada tes bias publikasi menggunakan Egger's regression test, diperoleh nilai *intercept* sama dengan nol yaitu -0, 77585. Berdasarkan hasil Egger's test, juga mengindikasikan pengaruh bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke sangat kecil. Berikut ini adalah *trim and fill* hubungan merokok dengan penyakit stroke di Asia.

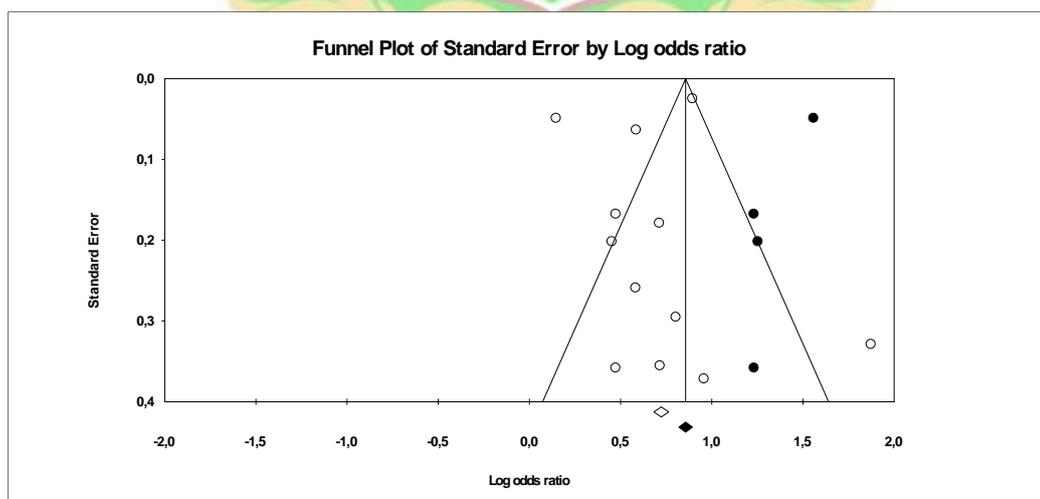


Gambar 11. Trim And Fill Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke (Left Side Missing Artikel)

Ket :

- ◊ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*
- ◼ Diamond hitam menggambarkan *pooled OR* setelah dilakukan teknik *trim and fill*

Trim and fill diatas menggunakan parameter *missing studied to the left side of the mean effect*, dimana diasumsikan bahwa adanya *missing* artikel dengan *effect size* kecil dari *mean effect*. Gambar diatas memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan antara *pooled OR* sebelum maupun sesudah dilakukan teknik *trim and fill*. Sehingga dapat disimpulkan bias publikasi tidak mempengaruhi hubungan merokok dengan penyakit stroke.



Gambar 12. Trim And Fill Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke (Right Side Missing Artikel)

Triim and fill juga dilakukan dengan menggunakan asumsi *missing studied of the right side*, didapatkan adanya *missing* artikel sebanyak 4 buah artikel serta perubahan *pooled OR ratio*.

Tabel 10 *Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Merokok Dengan Penyakit Stroke*

	<i>Studies Trimmed</i>	<i>Fixed Effect</i>	<i>Random Effect</i>	Keterangan
<i>Observed values</i>		2,06 (1,98-2,15)	2,04 (1,57-2,65)	Asumsi <i>left missing (fixed-random)</i> dan asumsi <i>right missing (random)</i>
<i>Adjusted values</i>	4	2,35 (2,26-2,44)	2,3 (1,81-3,09)	Asumsi <i>right missing (fixed)</i>

Tabel diatas menunjukkan hasil *pooled OR ratio* setelah menggunakan *trim and fill*. *Trim and fill* dengan asumsi adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan menunjukkan hasil *pooled OR ratio* yang sama. Dengan menggunakan asumsi adanya penelitian *missing* dengan hasil signifikan, yang jika penelitian tersebut masuk ke dalam meta-analisis hubungan merokok dengan penyakit stroke, terjadi perubahan nilai *pooled OR ratio* dari 2,04 (1,57-2,65) menjadi 2,3 (1,81-3,09).

D. Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

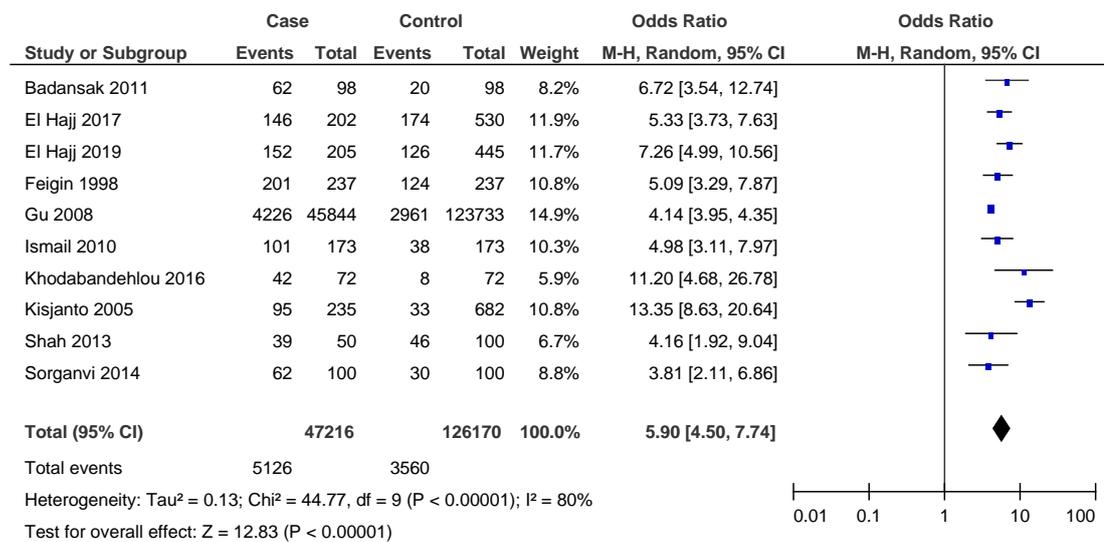
1. Meta-analisis Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

Sebanyak 10 artikel digabungkan untuk menganalisis hubungan hipertensi dengan kejadian stroke di Asia yang terdiri dari 1 artikel dengan desain penelitian kohor dan 9 artikel dengan desain penelitian *case-control*. Berikut ini adalah hasil meta-analisis hubungan hipertensi dengan kejadian stroke di Asia.

Tabel 11. Meta-Analisis Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik)

No.	<i>Outcome</i>	Jumlah Penelitian	Total Partisipan	Metode Statistik	Estimasi Efek
1	Hubungan hipertensi dengan kejadian stroke	10	173390	Odds Ratio (M-H Random, 95% CI)	5,90 (95% CI 4,50-7,74)
2	Hubungan hipertensi berdasarkan jenis stroke				
	A. Stroke Iskemik	4	1026	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	6,10 (95% CI 4,75-7,84)
	B. Stroke Hemoragik	-	-	-	-

Tabel 12 diatas menunjukkan masing-masing estimasi efek antara hipertensi dengan kejadian stroke baik total stroke, stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada analisis hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik dan stroke hemoragik, tidak semua artikel dapat dianalisa. Pada hubungan hipertensi terhadap kejadian stroke iskemik, sebanyak 3 artikel yang bisa dianalisis. Hubungan hipertensi dengan stroke hemoragik tidak bisa dianalisis tidak bisa dilakukan karena tidak adanya artikel yang memuat data yang cukup untuk di analisis. Meta-analisis gabungan hubungan hipertensi dengan kejadian stroke, baik total maupun *subtype* stroke dapat dilihat pada *forest plot* dibawah.



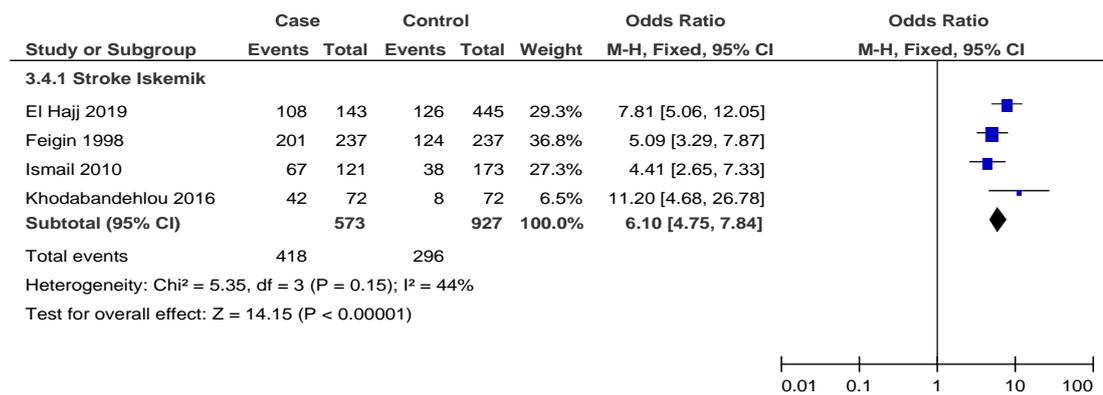
Gambar 13. Forest Plot Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled* OR

Gambar 15, menyajikan hasil analisis data dari 10 artikel penelitian mengenai hubungan hipertensi dengan kejadian stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Random Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai p lebih kecil 0,05 pada uji *heterogeneity* yaitu $p < 0,00001$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 80%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot* menunjukkan bahwa adanya hubungan hipertensi dengan kejadian stroke dengan $p < 0,00001$ dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 5,90 (95% CI 4,50-7,74), sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa hipertensi berisiko 5,90 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang didiagnosa tidak menderita hipertensi.



Gambar 14. Forest Plot Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke Iskemik

Ket :

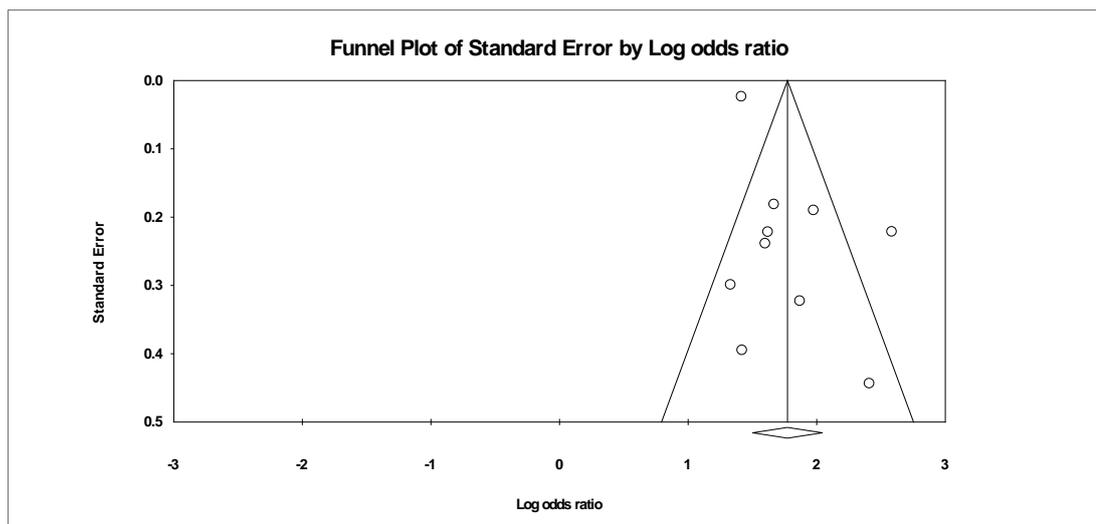
- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled OR*

Berdasarkan gambar 16, menunjukkan hasil analisis data dari 3 artikel penelitian mengenai hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik dan dianalisis menggunakan model analisis *Fixed Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasinya adalah homogen, dengan nilai p uji *heterogeneity* yaitu $p > 0,15$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 44%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik dengan nilai $p < 0,00001$. Nilai *pooled odds ratio* sebesar 6,10 (95% CI 4,75-7,84). Sehingga dapat disimpulkan bahwa orang hipertensi berisiko 6,10 kali mengalami kejadian stroke iskemik dibandingkan orang yang tidak menderita hipertensi.

2. Bias Publikasi Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Teknik *Trim and fill* juga dilakukan untuk melihat kemungkinan artikel missing yang menyebabkan *funnel plot* tidak simetris. Berikut ini adalah *funnel plot* hubungan hipertensi dengan penyakit stroke di Asia.



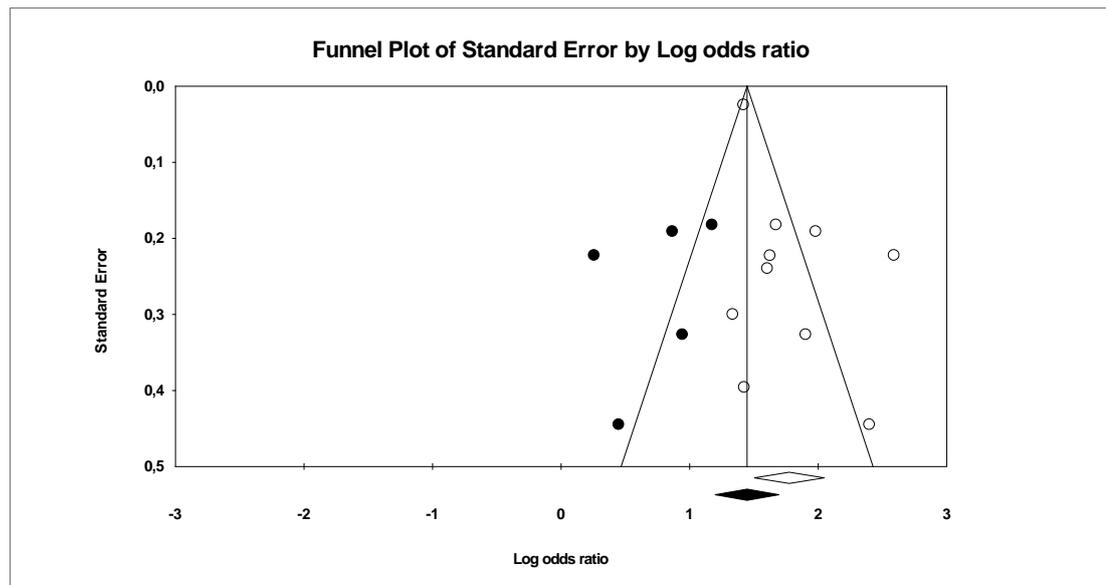
Gambar 15. *Funnel Plot* Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke

Ket :

◇ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*

Gambar *funnel plot* diatas memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi hubungan hipertensi dengan penyakit stroke. Pada tes bias publikasi menggunakan Egger's regression test, diperoleh nilai *intercept* tidak sama dengan nol yaitu 1,76926. Berdasarkan hasil Egger's test, juga mengindikasikan adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan hipertensi dengan penyakit stroke.

Teknik *trim and fill* merupakan teknik yang digunakan untuk mengestimasi jumlah penelitian relevan yang *missing* agar *funnel plot* menjadi simetri dan tidak dipengaruhi oleh bias publikasi. Berikut ini adalah *trim and fill* hubungan hipertensi dengan penyakit stroke di Asia.



Gambar 16. Trim And Fill Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke

Ket :

- ◊ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*
- ◼ Diamond hitam menggambarkan *pooled OR* setelah dilakukan teknik *trim and fill*

Gambar diatas menunjukkan bahwa ada perbedaan antara *pooled OR* sebelum dan sesudah menggunakan *trim and fill*. Pada *trim and fill* hubungan hipertensi dengan penyakit stroke diasumsikan ada 5 (lima) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi.

Tabel 12. Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Hipertensi Dengan Penyakit Stroke

	Studies	Fixed Effect	Random Effect	Keterangan
Observed values	Trimmed	4,13 (4,11-4,51)	5,90 (4,50-7,74)	Asumsi <i>left missing (random)</i> dan asumsi <i>right missing (fixed-random)</i>
Adjusted values	5	4,15 (3,97-4,34)	4,2 (3,31-5,44)	Asumsi <i>left missing (fixed)</i>

Tabel diatas menunjukkan hasil *pooled OR ratio* setelah menggunakan *trim and fill*. *Trim and fill* dengan asumsi adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan menunjukkan hasil adanya penelitian *missing* sebanyak 5 artikel, yang jika penelitian tersebut masuk ke dalam meta-analisis hubungan hipertensi dengan penyakit stroke, terjadi perubahan nilai *pooled OR ratio* dari 5,90 (4,50-7,74) menjadi 4,2 (3,31-5,44).

E. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

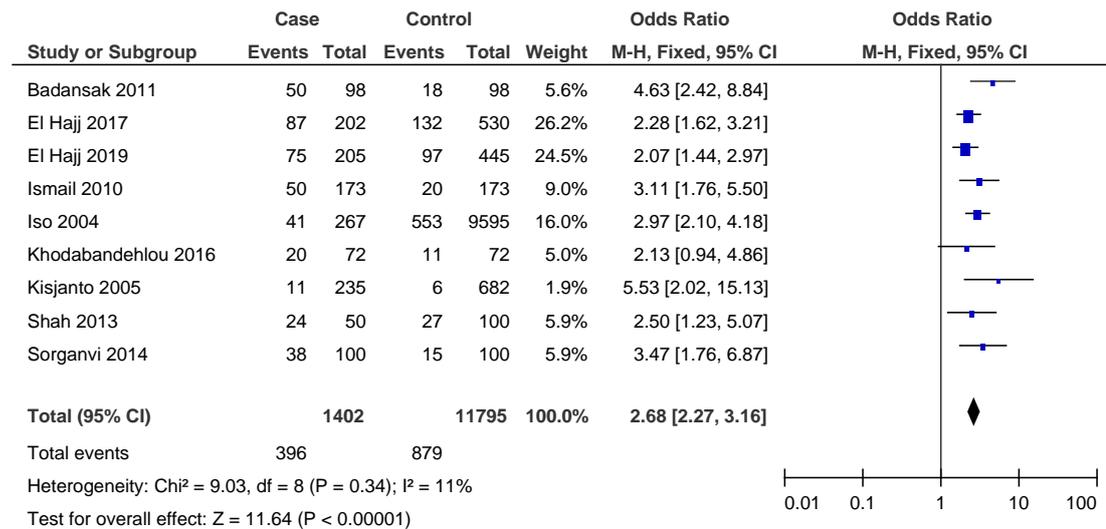
1. Meta-analisis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke di Asia adalah sebanyak 9 artikel yang terdiri dari 1 artikel dengan desain penelitian kohor dan 8 artikel dengan desain penelitian *case-control*. Berikut ini adalah hasil meta-analisis hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke di Asia.

Tabel 13. Meta-Analisis Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik Dan Stroke Hemoragik)

No.	Outcome	Jumlah Penelitian	Total Partisipan	Metode Statistik	Estimasi Efek
1	Hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke	9	13201	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	2,68 (95% CI 2,27-3,16)
2	Hubungan diabetes mellitus berdasarkan jenis stroke				
	A. Stroke Iskemik	4	10912	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	2,54 (95% CI 1,97-3,27)
	B. Stroke Hemoragik	2	701	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	1,66 (95% CI 0,93-2,96)

Tabel 14 diatas menunjukkan masing-masing estimasi efek hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke baik total stroke, stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada analisis hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke iskemik dan hemoragik, tidak semua artikel dapat dianalisa. Pada hubungan diabetes mellitus terhadap kejadian stroke iskemik, sebanyak 4 artikel yang bisa dianalisis. Pada hubungan diabetes mellitus terhadap kejadian stroke hemoragik, sebanyak 2 artikel yang dapat dianalisis. Detail analisis gabungan hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke, baik total stroke, stroke iskemik dan stroke hemoragik dapat dilihat pada *forest plot* dibawah.



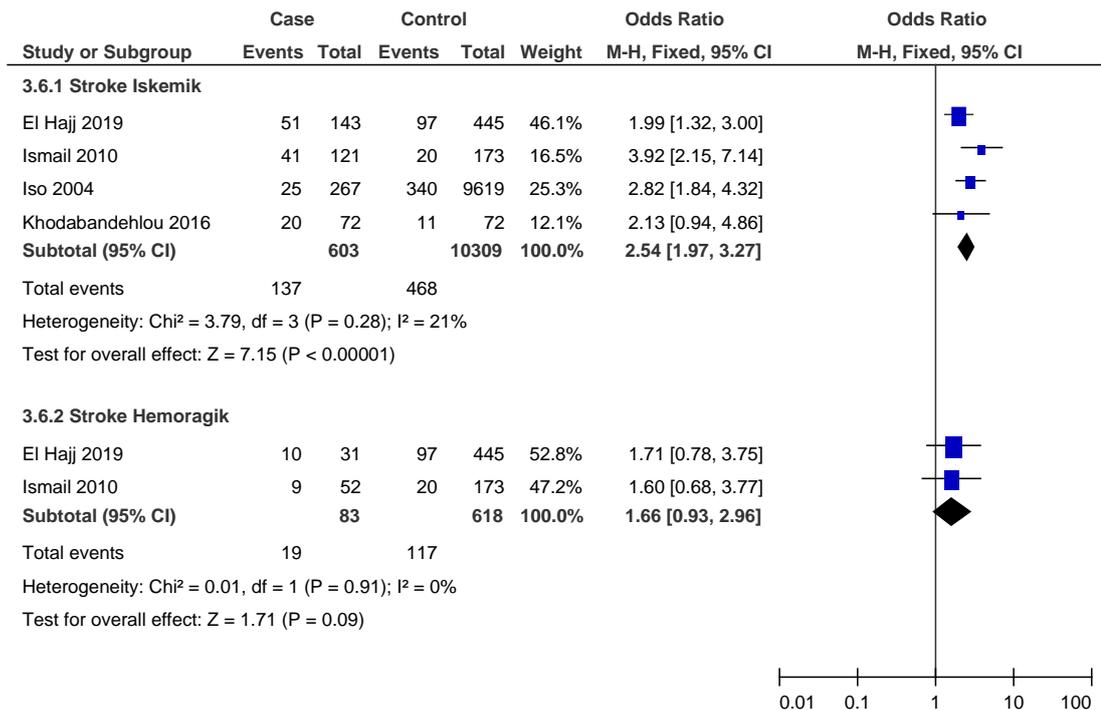
Gambar 17. Forest Plot Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled* OR

Gambar 20 menyajikan hasil analisis data dari 9 artikel penelitian mengenai hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Fixed Effect Mode*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah homogen, dengan nilai p lebih besar 0,05 pada uji *heterogenety* yaitu $p=0,35$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 10%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungandiabetes mellitus dengan kejadian stroke dengan nilai $p < 0,05$ yaitu $p < 0,00001$ dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 2,68 (95% CI 2,27-3,16), sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa diabetes mellitus berisiko 2,68 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang didiagnosa tidak menderitadiabetes mellitus.



Gambar 18. Forest Plot Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik

Ket :

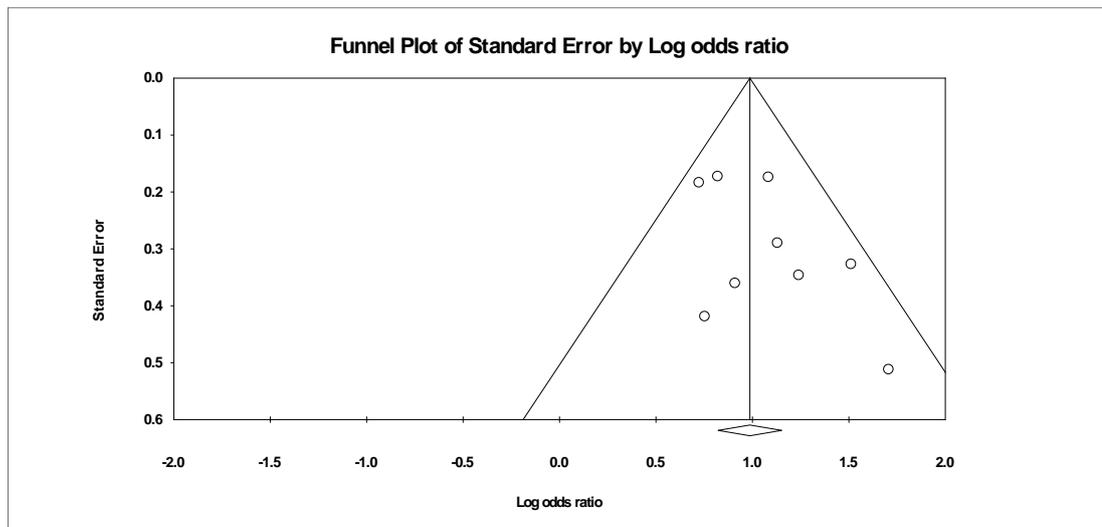
- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- Diamond menggambarkan *pooled OR*

Berdasarkan gambar 21, menunjukkan hasil analisis data dari 4 artikel penelitian mengenai hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke berdasarkan *subtype* stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Fixed Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian pada kedua *subtype* adalah homogen, dengan nilai $p > 0,05$ pada uji *heterogeneity* yaitu $p < 0,28$ dan $p < 0,91$ nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 21% dan 0%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke iskemik dengan nilai $p < 0,00001$ dan *pooled odds ratio* sebesar sebesar 2,54 (95% CI 1,97-3,27). Sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa diabetes mellitus berisiko 2,54 kali mengalami kejadian stroke iskemik. Pada *forest plot* hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke hemoragik, didapatkan $p > 0,05$ yaitu $p < 0,09$ dengan nilai *pooled odds ratio* 1,66 (95% CI 0,93-2,96). Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara diabetes mellitus dengan kejadian stroke hemoragik.

2. Bias Publikasi Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Teknik *Trim and fill* juga dilakukan untuk melihat kemungkinan artikel *missing* yang menyebabkan *funnel plot* tidak simetris. Berikut ini adalah *funnel plot* hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke di Asia.



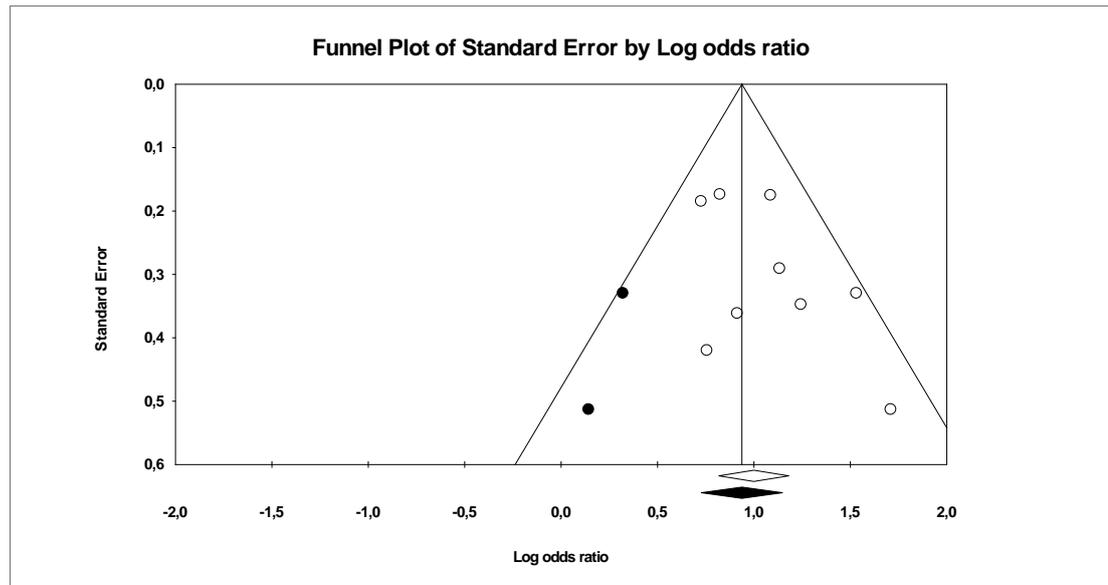
Gambar 19. Funnel Plot Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke

Ket :

◇ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*

Gambar *funnel plot* diatas memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Pada tes bias publikasi menggunakan Egger's regression test, diperoleh nilai *intercept* tidak sama dengan nol yaitu 1,55024. Berdasarkan hasil Egger's test, juga mengindikasikan adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke.

Teknik *trim and fill* merupakan teknik yang digunakan untuk mengestimasi jumlah penelitian relevan yang *missing* agar *funnel plot* menjadi simetri dan tidak dipengaruhi oleh bias publikasi. Berikut ini adalah *trim and fill* hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke di Asia.



Gambar 20. Trim And Fill Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke

Ket :

- ◊ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*
- ◼ Diamond hitam menggambarkan *pooled OR* setelah dilakukan teknik *trim and fill*

Gambar diatas menunjukkan bahwa ada perbedaan antara *pooled OR* sebelum dan sesudah menggunakan *trim and fill*. Pada *trim and fill* hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke diasumsikan ada 2 (dua) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi.

Tabel 14. Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Diabetes Mellitus Dengan Penyakit Stroke

	Studies	Fixed Effect	Random Effect	Keterangan
Observed values	Trimmed	2,68 (2,27-3,16)	2,72 (2,27-3,26)	Asumsi <i>right missing</i> (fixed/random)
Adjusted values	2	2,52 (2,15-2,95)	2,55 (2,06-3,15)	Asumsi <i>left missing</i> (fixed/random)

Tabel diatas menunjukkan hasil *pooled OR ratio* setelah menggunakan *trim and fill*. *Trim and fill* dengan asumsi adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan menunjukkan hasil adanya penelitian *missing* sebanyak 2 artikel, yang jika penelitian tersebut masuk ke dalam meta-analisis hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke, terjadi perubahan nilai *pooled OR ratio* dari 2,68 (2,27-3,16) menjadi 2,52 (2,15-2,95).

F. Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

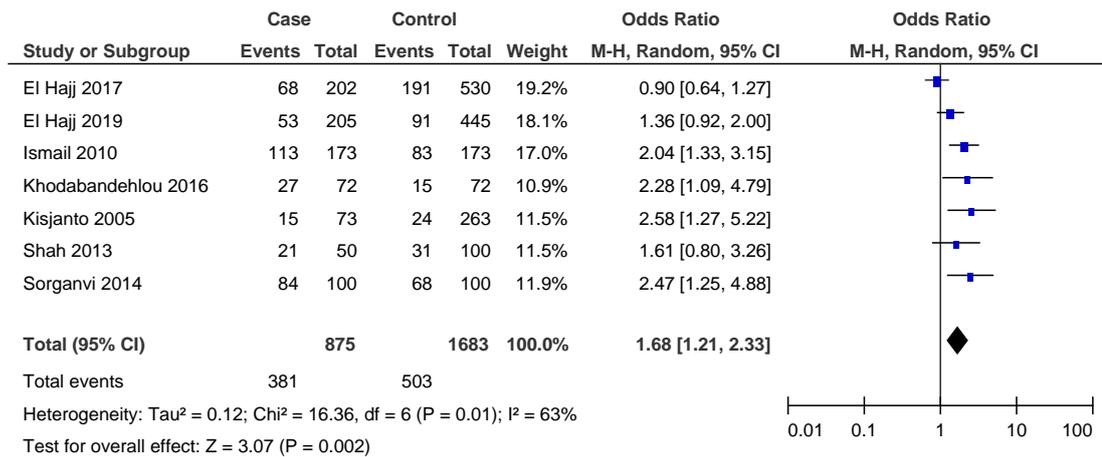
1. Meta-analisis Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan obesitas dengan kejadian stroke di Asia adalah sebanyak 7 artikel dengan desain penelitian *case-control*. Berikut ini adalah hasil meta-analisis hubungan obesitas dengan kejadian stroke di Asia.

Tabel 15. Meta-Analisis Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Stroke (Total Stroke, Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik)

No.	Outcome	Jumlah Penelitian	Total Partisipan	Metode Statistik	Estimasi Efek
1	Hubungan obesitas dengan kejadian stroke	7	2558	Odds Ratio (M-H Random, 95% CI)	1,68 (95% CI 1,21-2,33)
2	Hubungan obesitas berdasarkan jenis stroke				
	A. Stroke Iskemik	3	1026	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	1,63 (95% CI 1,21-2,19)
	B. Stroke Hemoragik	2	701	Odds Ratio (M-H Fixed, 95% CI)	1,77 (95% CI 1,07-2,93)

Tabel 16 di atas menunjukkan masing-masing estimasi efek hubungan obesitas dengan kejadian stroke baik total stroke dan *subtype* stroke. Pada analisis hubungan obesitas dengan kejadian stroke iskemik dan stroke hemoragik, tidak semua artikel dapat dianalisis. Pada hubungan obesitas terhadap kejadian stroke iskemik, sebanyak 3 artikel yang bisa dianalisis. Pada hubungan obesitas terhadap kejadian stroke hemoragik, sebanyak 2 artikel yang dapat dianalisis. Detail analisis gabungan hubungan obesitas dengan kejadian stroke, baik total stroke, stroke iskemik dan stroke hemoragik dapat dilihat pada *forest plot* dibawah.



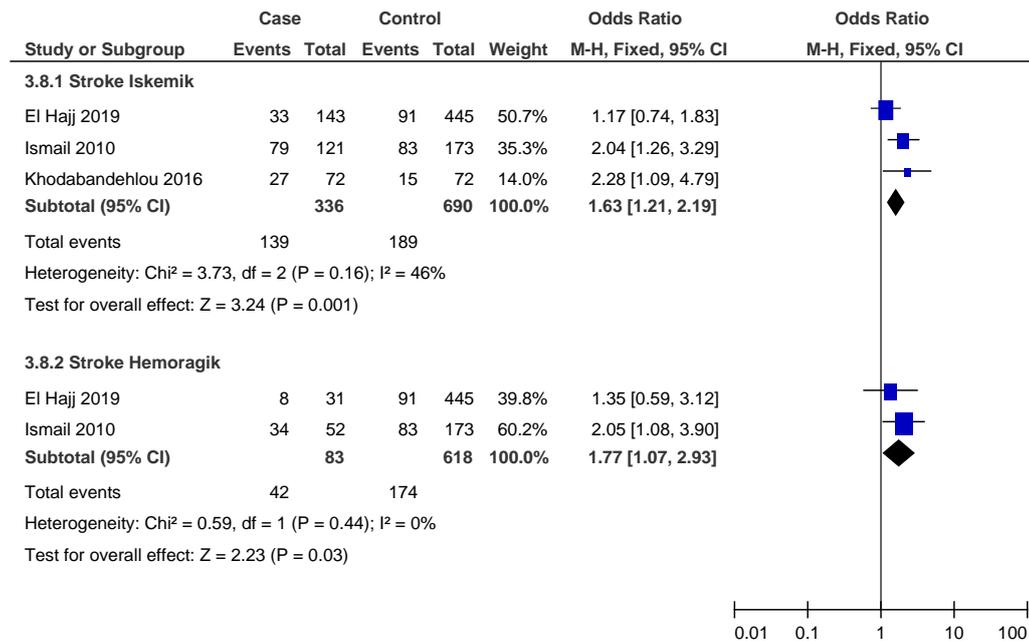
Gambar 21. Forest Plot Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Stroke Di Asia

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled* OR

Berdasarkan gambar 24, menunjukkan hasil analisis data dari 7 artikel penelitian mengenai hubungan obesitas dengan kejadian stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Random Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai uji *heterogeneity* yaitu $p=0,01$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 63%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan obesitas dengan kejadian stroke dengan nilai $p= 0.002$ dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 1,68 (95% CI 1,21-2,33), sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa obesitas berisiko 1,68 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang tidak obesitas.



Gambar 22. Forest Plot Hubungan Obesitas Dengan Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik

Ket :

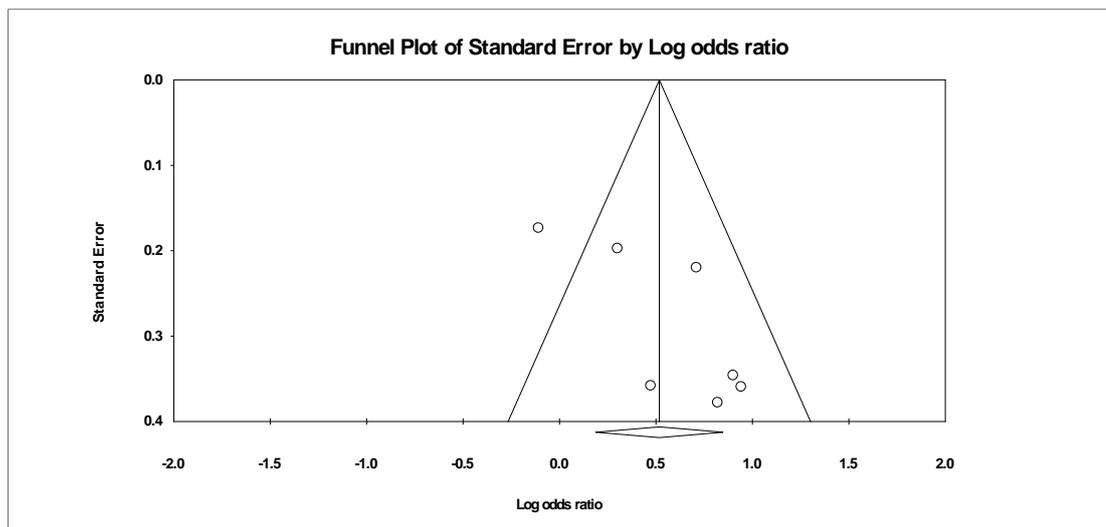
-  Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
-  Diamond menggambarkan *pooled* OR

Berdasarkan gambar 25, menunjukkan hasil analisis hubungan obesitas dengan kejadian stroke berdasarkan *subtype* stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Fixed Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian pada kedua *subtype* adalah homogen, dengan nilai $p > 0,05$ pada uji *heterogeneity* yaitu $p = 0,16$ dan $p = 0,44$ nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 46% dan 0%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan obesitas dengan kejadian stroke iskemik dengan nilai $p < 0,0001$ dan *pooled odds ratio* sebesar sebesar 1,63 (95% CI 1,21-2,19). Sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa obesitas berisiko 1,63 kali mengalami kejadian stroke iskemik. Pada *forest plot* hubungan obesitas dengan kejadian stroke hemoragik, didapatkan $p = 0,03$ dengan nilai *pooled odds ratio* 1,77 (95% CI 1,07-2,93). Sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa obesitas berisiko 1,77 kali mengalami kejadian stroke hemoragik.

2. Bias Publikasi Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Teknik *Trim and fill* juga dilakukan untuk melihat kemungkinan artikel missing yang menyebabkan *funnel plot* tidak simetris. Berikut ini adalah *funnel plot* hubungan obesitas dengan penyakit stroke di Asia.



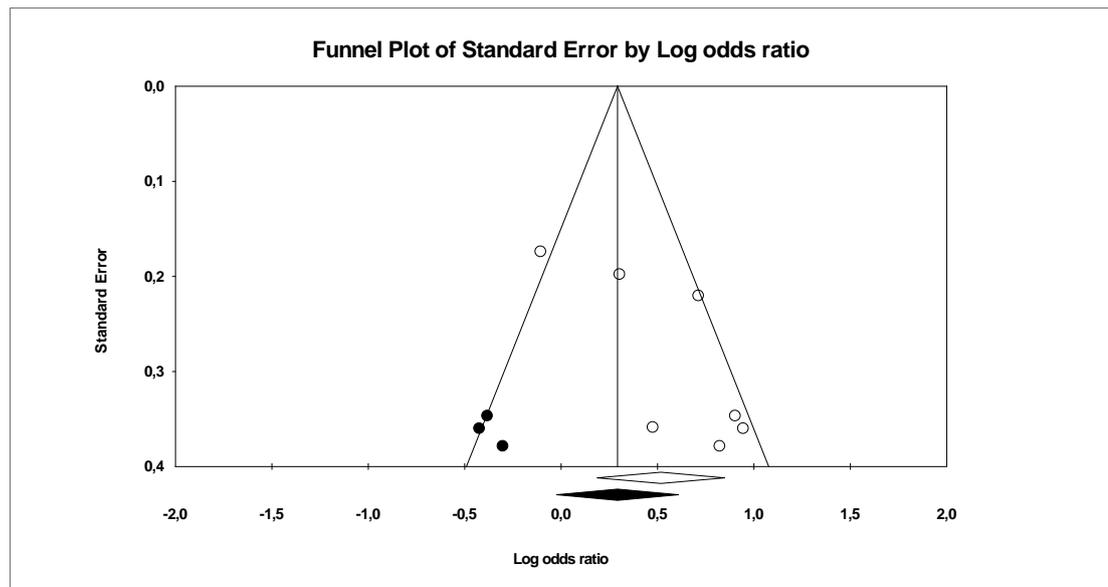
Gambar 23. Funnel Plot Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke

Ket :

◇ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*

Gambar *funnel plot* diatas memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi hubungan obesitas dengan penyakit stroke. Pada tes bias publikasi menggunakan Egger's regression test, diperoleh nilai *intercept* tidak sama dengan nol yaitu 3,88384. Berdasarkan hasil Egger's test, juga mengindikasikan adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan obesitas dengan penyakit stroke.

Teknik *trim and fill* merupakan teknik yang digunakan untuk mengestimasi jumlah penelitian relevan yang *missing* agar *funnel plot* menjadi simetri dan tidak dipengaruhi oleh bias publikasi. Berikut ini adalah *trim and fill* hubungan obesitas dengan penyakit stroke di Asia.



Gambar 24. Trim And Fill Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke

Ket :

- ◊ Diamond putih menggambarkan *pooled OR*
- ◼ Diamond hitam menggambarkan *pooled OR* setelah dilakukan teknik *trim and fill*

Gambar diatas menunjukkan bahwa ada perbedaan antara *pooled OR* sebelum dan sesudah menggunakan *trim and fill*. Pada *trim and fill* hubungan obesitas dengan penyakit stroke diasumsikan ada 3 (tiga) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi.

Tabel 16. Pooled OR Ratio Trim And Fill Hubungan Obesitas Dengan Penyakit Stroke

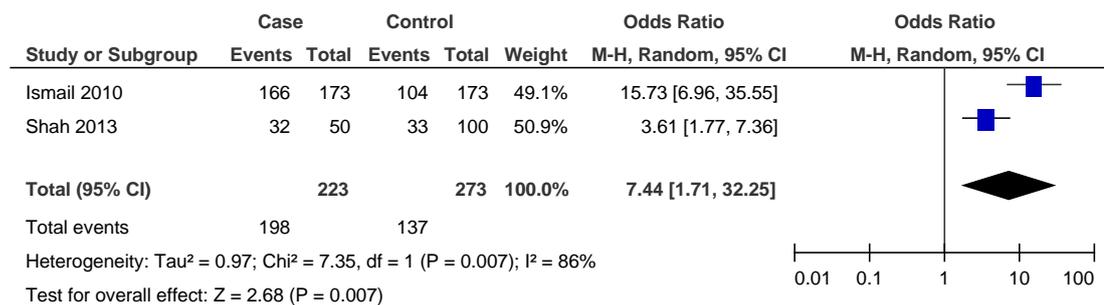
	<i>Studies Trimmed</i>	<i>Fixed Effect</i>	<i>Random Effect</i>	Keterangan
<i>Observed values</i>		1,48 (1,23-1,78)	1,68 (1,21-2,33)	Asumsi <i>right missing (fixed/random)</i>
<i>Adjusted values</i>	3	1,29 (1,09-1,54)	1,3 (0,97-1,83)	Asumsi <i>left missing (fixed)</i>
	2	1,38 (1,16-1,64)	1,47 (1,09-1,99)	Asumsi <i>left missing (random)</i>

Tabel diatas menunjukkan hasil *pooled OR ratio* setelah menggunakan *trim and fill*. *Trim and fill* dengan asumsi adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan menunjukkan hasil adanya penelitian *missing* sebanyak 3 artikel, yang jika penelitian tersebut masuk ke dalam meta-analisis hubungan obesitas dengan penyakit stroke, terjadi perubahan nilai *pooled OR ratio* dari 1,68 (1,21-2,33) menjadi 1,3 (0,97-1,83).

G. Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan kurang aktifitas fisik dengan kejadian stroke di Asia adalah sebanyak 2 artikel dengan desain penelitian *case-control*. Berikut ini adalah hasil meta-analisis hubungan kurang aktifitas fisik dengan kejadian stroke di Asia.



Gambar 25. Forest Plot Hubungan Kurang Aktivitas Fisik Dengan Kejadian Stroke

Ket :

- Persegi menggambarkan bobot masing-masing studi dan garis horizontal menggambarkan 95% CI
- ◆ Diamond menggambarkan *pooled OR*

Berdasarkan gambar 28, menunjukkan hasil analisis data dari 2 artikel penelitian mengenai hubungan aktifitas fisik dengan kejadian stroke dan dianalisis menggunakan model analisis *Random Effect Model*. Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai p lebih kecil 0,05 pada uji *heterogeneity* yaitu $p = 0,007$ dan nilai variasi antar penelitian (I^2) sebesar 86%.

Hasil analisis data yang ditampilkan pada *forest plot*, menunjukkan bahwa adanya hubungan kurang aktivitas fisik dengan kejadian stroke dengan nilai $p < 0,05$ yaitu $p = 0,007$ dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 7,44 (95% CI 1,71-32,25), sehingga dapat disimpulkan bahwa orang yang kurang beraktifitas fisik berisiko 7,44 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang beraktifitas fisik sedang atau berat.

2. Bias Publikasi Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Teknik *trim and fill* dilakukan untuk mencoba mengestimasi *missing* artikel agar *funnel plot* menjadi simetri. Pada variabel kurang aktivitas fisik, deteksi bias publikasi tidak bisa dilakukan. Hal ini dikarenakan sedikitnya artikel yang digabungkan dalam mengestimasi efek hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke. Untuk bisa melakukan *funnel plot*, paling sedikit jumlah artikel yang digabungkan sebanyak 3 (tiga) buah artikel. Pada hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke, hanya 2 (dua) artikel yang digabungkan sehingga tidak memungkinkan dilakukan deteksi bias publikasi.

H. Uji Sensitivitas

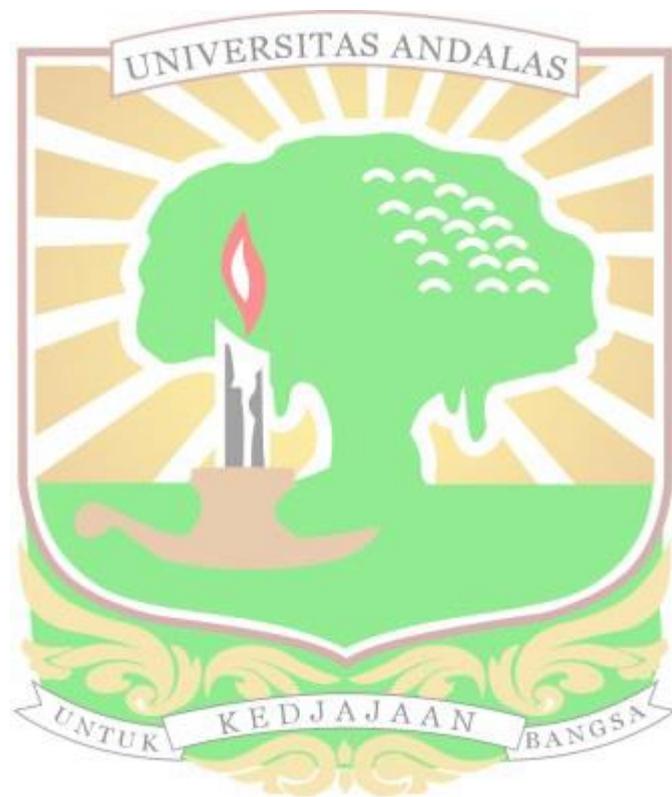
Uji sensitivitas yang dapat dilakukan adalah dengan membandingkan antara *fixed-effect model* dengan *random-effect model*. Uji sensitivitas yang dilakukan sangat terbatas dikarenakan jumlah studi yang sangat sedikit. Perbandingan antara hasil *fixed-effect model* dengan *random-effect model* dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 17. Perbandingan Pooled Odds Ratio Estimate Antara Fixed-Effect Model Dengan Random-Effect Model Faktor Risiko Stroke

Variabel Penelitian	<i>p value</i> heterogenitas	<i>Fixed Effect</i> <i>Model</i>	<i>Random Effect</i> <i>Model</i>
Merokok	P<0,00001	2,06 (1,98-2,15)	2,04 (1,57-2,65)
Hipertensi	P<0,00001	4,31 (4,11-4,51)	5,90 (4,50-7,74)
Diabetes Mellitus	P = 0,35	2,68 (2,27-3,16)	2,72 (2,27-3,26)
Obesitas	P = 0,01	1,48 (1,23-1,78)	1,68 (1,21-2,33)
Kurang Aktivitas Fisik	P = 0,007	7,82 (4,68-13,05)	7,44(1,71-32,25)

Tabel 18 diatas, menunjukkan perbandingan *pooled OR* *fixed-effect model* dengan *random-effect model*. Pada variabel merokok, terlihat adanya penurunan *pooled OR* dari *fixed-effect model* ke *random-effect model* dan sedikit memperlebar *confident interfal*. Pada variabel hipertensi, variasi antar-memiliki pengaruh yang signifikan. Terlihat adanya kenaikan nilai *pooled OR* dari *fixed-effect model* ke *random-effect model* serta makin lebarnya *confident interfal*. Pada variabel diabetes

mellitus, variasi antar-penelitian tidak bermakna. Tampak *pooled* OR antara *fixed-effect model* dan *random-effect model* tidak jauh berbeda. Pada variabel obesitas, variasi antar-memiliki pengaruh yang signifikan. Terlihat adanya kenaikan nilai *pooled* OR dari *fixed-effect model* ke *random-effect model* serta makin lebarnya *confident interfal*. Pada variabel kurang aktivitas fisik, variasi antar-memiliki pengaruh yang signifikan. Terlihat adanya penurunan nilai *pooled* OR dari *fixed-effect model* ke *random-effect model* serta makin lebarnya *confident interfal*.



BAB VI PEMBAHASAN PENELITIAN

A. Hasil Seleksi Artikel

Pencarian artikel dilakukan pada 3 *database* (PubMed, EBSCO dan EMBHASE) dengan menggunakan kombinasi dari kata kunci yang relevan untuk mengidentifikasi artikel-artikel penelitian yang relevan dengan tujuan penelitian. Dalam mengidentifikasi, pencarian pada *database* dibatasi untuk artikel berbahasa Inggris dan subjek penelitian manusia dan penelitian yang dilakukan dalam rentang tahun 1995-2019. Artikel yang teridentifikasi dikumpulkan ke dalam *software* Endnote. Proses seleksi artikel bertahap berdasarkan judul, abstrak dan *full text* dilakukan dalam *software* Endnote. Sebanyak 27.661 artikel penelitian ditemukan dan kemudian dilakukan seleksi berdasarkan judul, abstrak dan *full text*.

Kriteria inklusi yang digunakan pada seleksi berdasarkan judul dan abstrak berbeda dengan kriteria inklusi pada seleksi *full text*. Hal ini dikarenakan sedikitnya informasi mengenai relevan atau tidaknya artikel penelitian jika dilihat berdasarkan judul dan abstrak saja. Sehingga kriteria inklusi yang digunakan pada seleksi judul dan abstrak yaitu artikel-artikel yang meneliti hubungan merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan kurang aktivitas fisik terhadap penyakit stroke, penelitian dilakukan di wilayah Asia dan desain penelitian kohor atau *case-control*. Sebanyak 39 artikel dinyatakan relevan setelah dilakukan seleksi berdasarkan judul dan abstrak. Artikel-artikel penelitian ini kemudian dilakukan seleksi berdasarkan *full text*.

Seleksi studi berdasarkan *full text*, proses pencarian *full-text* artikel yang dilakukan melalui menu *find full-text* pada *software endnote* dan menghasilkan tiga kategori hasil pencarian yaitu *found PDF* untuk artikel-artikel yang bisa langsung ditemukan *fulltext*-nya, *found URL* untuk artikel-artikel yang hanya ditemukan link URL-nya dan *not found* untuk artikel-artikel yang tidak ditemukan *fulltext* ataupun link URL-nya. Hasil pencarian dengan kategori *found URL* dan *not found* dilakukan pencarian manual dengan langsung mengunjungi situs jurnal dimana artikel tersebut dimuat. Pada seleksi berdasarkan *full text*, artikel-artikel penelitian akan diseleksi lebih detail dengan melihat ketersediaan data yang cukup untuk dianalisa

dandiekslusi jika memiliki definisi operasional yang berbeda dengan yang dimaksudkan dalam penelitian ini.

Artikel-artikel dengan sampel yang sudah memiliki salah satu faktor risiko sebagai penyakit bawaan lalu diteliti untuk melihat risiko stroke dengan mengkombinasikannya dengan faktor risiko stroke lainnya diekslusi dari meta-analisis. Hal ini karena penyakit bawaan pada sampel ketika diteliti bersama dengan faktor risiko lainnya akan memberikan hasil positif terhadap peningkatan risiko penyakit stroke. Penelitian faktor risiko stroke pada orang hipertensi dan pada orang diabetes yang ditemukan pada seleksi *full text* diekslusi dari meta-analisis.

B. *Critical Appraisal* Artikel

Artikel-artikel yang masuk ke dalam meta-analisis diharapkan bisa mewakili Asia. Namun, jumlah artikel yang didapatkan setelah melalui proses seleksi studi, sangat sedikit. Asia Timur diwakilkan oleh penelitian yang dilakukan di Jepang dan China. Asia Barat diwakilkan oleh penelitian yang dilakukan di Iran, Iraq dan Lebanon. Asia Selatan diwakilkan oleh Bangladesh, Pakistan dan India. Asia Tenggara diwakilkan oleh penelitian yang dilakukan di Indonesia dan Thailand dan Asia Utara diwakilkan oleh penelitian yang dilakukan di Rusia.

Lima penelitian kohor dan satu penelitian *case-control* oleh Bi *et al.* (2010) merupakan penelitian *population based study*. Sepuluh artikel penelitian lainnya, dengan desain *case-control* merupakan penelitian *hospital based study*. Variabel yang paling banyak dimuat adalah variabel merokok yaitu sebanyak dua belas (12) artikel, diikuti oleh variabel hipertensi sebanyak sepuluh (10) artikel, variabel diabetes mellitus sebanyak tujuh (7) artikel dan yang paling sedikit adalah variabel kurang aktivitas fisik sebanyak dua (2) artikel. Berdasarkan *overview* yang dilakukan, tidak semua artikel menyertakan data analisis berdasarkan *subtype* stroke baik iskemik maupun hemoragik. Dari enam belas (16) total artikel, hanya enam (6) artikel yang memuat data mengenai stroke iskemik dan hemoragik. Total artikel yang memuat hubungan merokok dengan *subtype* stroke sebanyak 5 artikel (iskemik) dan 4 artikel (hemoragik). Total artikel yang memuat hubungan hipertensi terhadap *subtype stroke* sebanyak 3 artikel. Pada variabel hipertensi, hanya *subtype* stroke iskemik yang memiliki cukup data untuk dianalisis. Total artikel yang memuat hubungan diabetes mellitus dengan *subtype* stroke sebanyak 4 artikel (iskemik) dan 2 artikel (hemoragik). Total artikel yang memuat hubungan obesitas dengan *subtype* stroke

sebanyak 3 artikel (iskemik) dan 2 artikel (hemoragik). Pada variabel aktivitas fisik, tidak ada artikel yang memuat data untuk dianalisis berdasarkan *subtype*.

Banyak artikel yang memuat estimasi efek atau OR/RR yang telah *diadjusted* dalam artikel penelitian. Dengan menggunakan data yang disediakan, hasil OR yang akan diperoleh dalam meta-analisis dengan menggunakan data kasus dan kontrol yang tersedia dalam artikel merupakan OR *Crude* dari hubungan variabel yang diteliti. Nilai OR/RR yang diperoleh ini memiliki kemungkinan untuk memberikan hasil berbeda dengan OR/RR *adjusted* yang dicantumkan sebagai hasil akhir estimasi efek hubungan variabel yang diteliti. Artikel-artikel yang tidak mencantumkan nilai OR/RR dan hanya mencantumkan nilai *p-value*, maka nilai OR/RR diperoleh dari data yang tersedia dalam artikel penelitian.

C. Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

Estimasi risiko dan karakteristik penelitian diekstraksi dari penelitian asli. Data total paparan pada kelompok kasus dan kontrol diambil berdasarkan data yang disediakan dalam penelitian asli. Secara keseluruhan, artikel-artikel yang digabungkan ke dalam meta-analisis memiliki hasil penelitian yang sama yaitu adanya hubungan merokok dengan penyakit stroke. Hal ini terlihat dari sebaran artikel pada *forest plot* terletak di sebelah kanan angka 1. Metode statistik yang digunakan untuk menentukan *pooled OR ratio* hubungan merokok dengan penyakit stroke dilihat dari hasil uji heterogenitas. Uji heterogenitas hubungan merokok dengan penyakit stroke memberikan hasil $p < 0,00001$. Dapat disimpulkan bahwa variasi antar penelitian bersifat heterogen sehingga metode statistik yang digunakan adalah *random effect model*. Hasil meta-analisis hubungan merokok dengan kejadian stroke menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antaramerokok dengan kejadian stroke di kawasan Asia dengan *pooled OR ratio sebesar 2,04 (95%CI, 1,57-2,65)*. Sehingga dapat disimpulkan perokok berisiko 2,04 kali untuk menderita stroke dibandingkan bukan perokok.

Selain melihat hubungan merokok dengan penyakit stroke (*all stroke*), analisis estimasi efek pada *subtype* stroke dilakukan untuk melihat hubungan merokok pada stroke iskemik dan stroke hemoragik secara terpisah. Berbeda dengan meta-analisis hubungan merokok dengan penyakit stroke (*all stroke*), pada analisis *subgroup* ditemukan artikel yang memotong angka 1. Penelitian oleh Yamagishi

(2002) ketika dianalisis berdasarkan jenis stroke iskemik dan hemoragik memberikan hasil yang tidak signifikan pada hubungan merokok dengan stroke iskemik maupun stroke hemoragik. Yamagishi (2002) menjelaskan tidak tercapainya signifikansi hubungan merokok dengan stroke iskemik dikarenakan jumlah kasus yang sangat sedikit serta kelompok kontrol yang memang sudah terpapar dengan asap rokok di lingkungan mereka sehingga melemahkan hubungan merokok dengan stroke iskemik. Tidak tercapainya signifikansi hubungan merokok dengan stroke hemoragik dijelaskan Yamagishi (2002) dikarenakan hubungan merokok dengan stroke hemoragik lebih dominan terjadi pada wanita Jepang sementara subjek penelitian Yamagishi adalah pria. Signifikansi terlihat setelah dilakukan *adjusted* pada hubungan merokok dengan stroke iskemik dan hemoragik.

Analisa *subtype* dilakukan menggunakan data yang disediakan dalam penelitian asli sehingga pada penelitian Yamagishi (2002) hasil yang digabungkan bukan hasil yang sudah *diadjusted*. Hasil analisis berdasarkan *subtype* stroke menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan stroke iskemik dan hemoragik dengan *pooled OR ratio* masing-masing sebesar 2,69 (95%CI, 1,54-4,45) dan 2,77 (95%CI, 1,41-5,43). Sehingga bisa disimpulkan bahwa perokok beresiko 2,3 kali untuk mengalami stroke iskemik dibanding bukan perokok dan beresiko 2,77 kali untuk mengalami stroke hemoragik dibandingkan bukan perokok.

Kejadian stroke pada perokok dipicu oleh asap pada rokok. Asap memberikan efek yang berbeda pada tubuh seperti pengentalan darah, peningkatan risiko pembekuan darah dan penyempitan pembuluh darah, serta pengurangan jumlah oksigen dalam darah. Asap rokok juga mengandung lebih dari 7.000 racun bahan kimia, seperti karbon monoksida, formadehid, arsenik dan sianida. Bahan-bahan tersebut akan ditransfer dari paru-paru ke dalam aliran darah, kemudian mengubah dan merusak sel-sel di seluruh tubuh. Perubahan yang disebabkan oleh bahan kimia tersebut yang meningkatkan risiko terjadinya stroke pada perokok (AHA/ASA, 2017). Asap rokok menyebabkan disfungsi dari endotel pada pembuluh darah, yang berhubungan dengan perubahan pada proses hemostasis dan marker pada proses inflamasi. Rokok juga meningkatkan konsentrasi fibrinogen, menurunkan aktivitas fibrinolitik, meningkatkan agregasi platelet, dan menyebabkan polisitemia (Bhat, 2008).

Terdapat berbagai mekanisme tentang hubungan antara merokok dengan risiko stroke iskemik. Pertama merokok dihubungkan dengan kenaikan konsentrasi fibrinogen, kenaikan agregasi platelet, kenaikan hematokrit, menurunkan proses fibrinolitik, dan menurunkan aliran darah di otak yang disebabkan karena vasokonstriksi, yang mana mempercepat pembentukan thrombus. Kedua merokok menurunkan HDL kolesterol dan melukai endotel sel, yang menimbulkan atheroma. Berbagai efek tersebut meningkatkan risiko terjadinya iskemik stroke. Sedangkan mekanisme antara merokok dengan risiko perdarahan subarahnoid tidak pasti. (Toshifumi et al., 2004).

Di Asia, telah banyak dilakukan penelitian yang membuktikan merokok sebagai faktor risiko kejadian stroke. Penelitian oleh Abbott et al. (1986) di Jepang menyatakan bahwa perokok berisiko 3 kali lipat untuk mendapatkan stroke dibandingkan dengan bukan perokok. Penelitian lainnya di kawasan Asia seperti penelitian oleh Kondo et al. (2011) di Jepang, Kwon (1998) di Korea, Tai Hing (2015) di Hongkong dan masih banyak lagi telah dilakukan untuk membuktikan hubungan merokok sebagai faktor risiko stroke.

Hasil meta-analisis ini sejalan dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Pan, *et al* (2019) mengidentifikasi hubungan merokok dengan kejadian stroke dengan menggabungkan artikel penelitian relevan di berbagai negara seperti China, US, Hongkong dan Swedia. Penelitian Pan, *et al* (2019) menginklusi sebanyak 14 artikel penelitian dan melibatkan sebanyak 303.134 subjek penelitian. Hasil penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan dari merokok terhadap kejadian stroke dengan nilai $p < 0,001$ dan nilai *pooled odds ratio* (OR) 1,61 (95% CI, 1,34-1,93). Hasil ini dapat diartikan bahwa perokok memiliki risiko 1,61 kali mengalami stroke dibandingkan orang yang bukan perokok. Penelitian meta-analisis lainnya oleh Hackshaw (2018) dengan hasil yang menunjukkan bahwa adanya hubungan merokok dengan penyakit stroke dimana risiko sebesar 1,25 kali pada pria dan 1,31 kali pada wanita.

Beberapa penelitian seperti penelitian Framingham, CHS dan Honolulu Heart Study, dengan menggunakan analisis multivariate membuktikan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk penyakit stroke iskemik (AHA/ASA, 2014). Penelitian *case-control population based* oleh Markidan et al. (2018) di Maryland, US pada sampel pria usia 15-49 tahun dengan total 615 kasus dan 530 kontrol memberikan hasil bahwa perokok memiliki risiko 1,88 kali untuk terkena stroke

iskemik dibanding orang tidak merokok. Hasil penelitian kohor oleh Abbott et al. (1986) dengan *follow up* selama 12 tahun pada 3435 perokok dan 4437 bukan perokok membuktikan bahwa perokok beresiko 3 kali untuk mengalami stroke hemoragik dibanding orang yang tidak merokok. Hasil meta-analisis hubungan merokok dengan stroke iskemik dan stroke hemoragik pada penelitian ini sejalan dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Shinton and Beevers (1989) yang menggabungkan 32 artikel penelitian memberikan estimasi efek RR hubungan merokok dengan stroke iskemik sebesar 1,9 (95% CI 1,7-2,2), dan RR 2,9 (95% CI 2,5-3,5) untuk SAH.

Jumlah batang rokok dan lama merokok juga menjadi pemicu terjadinya stroke pada perokok. Analisis berdasarkan jumlah rokok yang dikonsumsi tidak bisa dilakukan pada penelitian ini karena sedikitnya artikel yang memuat data perokok berdasarkan jumlah konsumsi rokok perhari. Penelitian oleh Mannami (2004), Yamagishi (2002), Tanika (2008), Sorgenvi (2014) dan El Hajj (2019) yang digabungkan dalam penelitian ini melaporkan hubungan merokok dengan penyakit stroke dengan konsumsi rokok >20 batang/hari. Beberapa penelitian lainnya melaporkan hubungan merokok dengan stroke dengan definisi merokok adalah minimal 1 batang/hari dan ada atau tidaknya kebiasaan merokok. Beberapa penelitian yang digabungkan dalam analisis hubungan merokok dengan penyakit stroke melaporkan bahwa semakin banyak konsumsi rokok maka semakin tinggi risiko terjadinya stroke diantaranya adalah penelitian oleh Mannami (2004), El Hajj (2019) dan Tanika (2008).

Mannami (2004) melaporkan risiko stroke pada perokok pria semakin meningkat berdasarkan jumlah batang rokok yang dikonsumsi, yaitu RR 1,19 (95%CI, 0,93-1,52) pada perokok 1-19 batang/hari, RR 1,39 (95%CI, 1,13-1,69) pada perokok 20-39 batang/hari dan RR 1,53 (95%CI, 1,11-2,10) pada perokok \geq 40 batang/hari. El Hajj (2019) melaporkan risiko stroke pada perokok berdasarkan semakin meningkat berdasarkan *pack*/tahun dengan OR 2,26 (95%CI, 1,25-5,29) untuk konsumsi rokok 20-60 *pack*/tahun dan OR 3,81 (95%CI, 1,6-9,01) untuk konsumsi rokok >60 *pack*/tahun. Tanika (2008) melaporkan RR 1,15 (95%CI, 1,04-1,27) untuk konsumsi rokok 1-11 *pack*/tahun, RR 1,22 (95%CI, 1,11-1,35) untuk konsumsi rokok 12-25 *pack*/tahun, RR 1,35 (95%CI, 1,24-1,46) untuk konsumsi rokok >26 *pack*/tahun pada pria dan RR 1,19 (95%CI, 1,03-1,36) untuk konsumsi

rokok 1-11 *pack*/tahun dan RR 1,23 (95% CI, 1,05-1,43) untuk konsumsi rokok 12-25 *pack*/tahun pada wanita.

Merokok secara signifikan meningkatkan risiko stroke baik stroke iskemik dan hemoragik. Paparan asap rokok pada orang yang tidak merokok juga dapat menjadi pemicu kejadian stroke pada *non smoker*. Jumlah batang rokok yang dikonsumsi perokok sehari-hari juga meningkatkan risiko stroke pada perokok. Hasil meta-analisis ini memperkuat bukti bahwa merokok merupakan salah satu faktor risiko stroke di Asia.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat dihitung ukuran dampak merokok dengan penyakit stroke. Didapatkan nilai PAR% sebesar 1,16% dengan menggunakan data yang tersedia. Sebesar 1,16% kasus baru stroke dapat dicegah apabila semua individu di Asia berhenti merokok.

2. Bias Publikasi Hubungan Merokok dengan Penyakit Stroke di Asia

Uji bias publikasi dilakukan dengan menggunakan *funnel plot* dan Egger's test. Uji ini dilakukan untuk melihat potensi bias pada hubungan merokok dengan penyakit stroke yang dikarenakan adanya penelitian relevan namun tidak masuk ke dalam meta-analisis. Gambar *funnel plot* dan juga hasil dari Egger's test memberikan kesimpulan bahwa tidak terjadi bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke.

Uji *trim and fill* dilakukan untuk memastikan keberadaan bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke. Dengan mengasumsikan adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan atau penelitian yang berada disebelah kiri dari *center line* pada *funnel plot*, didapatkan kesimpulan sebanyak nol (0) artikel penelitian yang *missing*. Sehingga bisa disimpulkan tidak adanya bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke.

Peneliti mengasumsikan tidak adanya bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke dikarenakan kemungkinan penelitian-penelitian relevan yang *missing* merupakan penelitian-penelitian dengan hasil penelitian bahwa adanya hubungan merokok dengan penyakit stroke. Sehingga bias publikasi dengan asumsi artikel dengan hasil penelitian yang tidak signifikan tidak mempengaruhi meta-analisis hubungan merokok dengan penyakit stroke ini. Hal ini didukung dengan uji *trim and fill* yang dilakukan pada asumsi *missing artikel* yang berada pada sebelah kanan dari *center line*. Diperoleh hasil sebanyak 4 artikel *missing* dari meta-analisis

hubungan merokok dengan penyakit stroke. Keempat penelitian *missing* ini merupakan penelitian dengan hasil adanya hubungan antara merokok dengan penyakit stroke. Jika keempat penelitian ini digabungkan maka nilai *pooled OR ratio* hubungan merokok dengan penyakit stroke akan semakin tinggi.

D. Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

Secara keseluruhan, artikel-artikel yang digabungkan ke dalam meta-analisis memiliki hasil penelitian yang sama yaitu adanya hubungan hipertensi dengan penyakit stroke. Hal ini terlihat dari sebaran artikel pada *forest plot* terletak di sebelah kanan angka 1. Metode statistik yang digunakan untuk menentukan *pooled OR ratio* hubungan hipertensi dengan penyakit stroke dilihat dari hasil uji heteogenitas. Uji heterogenitas hubungan hipertensi dengan penyakit stroke memberikan hasil $p < 0,00001$. Dapat disimpulkan bahwa variasi antar penelitian bersifat heterogen sehingga metode statistik yang digunakan adalah *random effect model*. Hasil meta-analisis hubungan hipertensi dengan kejadian stroke menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hipertensi dengan kejadian stroke di kawasan Asia dengan *pooled OR ratio sebesar 5,90 (95% CI, 4,50-7,74)*. Sehingga dapat disimpulkan orang hipertensi berisiko 5,9 kali untuk menderita stroke dibandingkan orang yang tidak hipertensi.

Analisis data juga dilakukan berdasarkan subtype stroke yaitu stroke iskemik dan hemoragik. Namun hanya hubungan hipertensi dengan stroke iskemik yang bisa dianalisis karena tidak adanya artikel yang memuat data untuk analisis hubungan hipertensi dengan stroke hemoragik. Hasil analisis data menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara orang yang didiagnosa hipertensi terhadap kejadian stroke iskemik dibandingkan orang yang bukan didiagnosa hipertensi dengan *pooled OR ratio sebesar 6,10 (95% CI, 4,75-7,84)*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa orang hipertensi berisiko 6,1 kali untuk mengalami stroke dibandingkan dengan orang tidak hipertensi.

Hipertensi dapat memicu terjadinya stroke. Hal ini dikarenakan hipertensi memberikan tekanan darah dengan kisaran tinggi dan mendorong sisi-sisi arteri secara konsisten. Selain itu, hipertensi menambah beban kerja tambahan terhadap jantung, sehingga merusak arteri dan organ seiring waktu. Oleh karena itu, orang yang didiagnosa hipertensi lebih cenderung terkena stroke. Sebuah penelitian juga

menunjukkan sekitar 87 persen stroke disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah pada otak. Penyempitan ini menghambat aliran darah ke sel-sel otak, sehingga menambah jumlah penyumbatan darah pada dinding arteri. Selain itu, sekitar 13 persen terjadinya pembuluh darah pecah di atau dekat otak yang menyebabkan stroke hemoragik (AHA/ASA, 2013).

Hubungan hipertensi dengan stroke sudah banyak dijelaskan oleh banyak penelitian. Salah satu penelitian oleh O'Donnell et al. (2010) yang mengidentifikasi sebanyak 3.000 kasus stroke dengan hasil analisis OR 2,64. Hasil ini dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa hipertensi memiliki risiko 2,64 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang bukan didiagnosa hipertensi. Penelitian oleh Chen et al. (2014) menunjukkan orang Asia berisiko sebesar 2.84 kali mengalami stroke dengan hipertensi sebagai faktor resiko. Penelitian lainnya oleh Zhang et al. (2004) juga menyatakan bahwa hipertensi merupakan faktor resiko paling dominan yang menjadi penyebab kejadian stroke pada orang Asia. Hubungan signifikan antara stroke dengan hipertensi lainnya di wilayah Asia dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Burke and Venketasubramanian (2006) dengan OR 9.03 (95% CI, 5.25–15.5) di negara Taiwan.

Hasil meta-analisis ini sejalan dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh He J, *et al* (1995) juga meneliti hubungan hipertensi dengan kejadian stroke dengan mengidentifikasi sebanyak 2.379 kasus stroke. Penelitian tersebut membuktikan adanya hubungan hipertensi dengan kejadian stroke dengan nilai RR= 5,43. Hasil ini dapat diartikan bahwa orang-orang yang didiagnosa hipertensi memiliki risiko 5,43 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang bukan didiagnosa hipertensi. Adapun hubungan hipertensi dengan kejadian stroke berdasarkan subtype yakni hemoragik dan iskemik, hasil analisis data oleh He J, *et al* (1995) menunjukkan masing-masing nilai OR yaitu 5,44 dan 5,25. Hasil ini dapat disimpulkan bahwa orang yang didiagnosa hipertensi memiliki risiko 5,44 kali mengalami kejadian stroke iskemik dan 5,25 kali mengalami stroke hemoragik dibandingkan orang yang bukan didiagnosa hipertensi.

Grade atau level hipertensi yang diderita seseorang juga menentukan besar kecilnya risiko stroke. Analisis hubungan hipertensi berdasarkan *grade* atau level hipertensi tidak bisa dianalisis pada penelitian ini dikarenakan sedikitnya jumlah artikel yang memuat data relevan untuk dianalisis. Berdasarkan definisi hipertensi pada artikel-artikel yang digabungkan dalam meta-analisis hubungan hipertensi

dengan penyakit stroke, yang paling banyak adalah orang hipertensi dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mm/Hg, orang yang didiagnosa hipertensi dan satu penelitian dengan kategori hipertensi $\geq 160/99$ mm/Hg. Penelitian Gu (2008) melaporkan risiko stroke sebesar RR 3,67 (95%CI, 3,29-4,08) untuk orang dengan tekanan darah 140-159/90-99 mm/hg, RR 5,79 (95%CI, 5,17-6,49) untuk orang dengan tekanan darah 160-179/100-109 mm/hg dan RR 9,13 (95%CI, 8,13-10,27) untuk orang dengan tekanan darah $\geq 180/110$. Semakin tingginya tekanan darah seseorang maka semakin besar pula risiko untuk terkena stroke.

Hasil meta-analisis ini memperkuat bukti bahwa hipertensi masih menjadi faktor risiko stroke yang paling penting dan terdokumentasi dengan baik. WHO mengestimasi antara tahun 2000 hingga 2025 akan terjadi kenaikan jumlah pasien hipertensi hingga 60% hingga mencapai angka 1,56 milyar penderita dan Asia diestimasi akan memberikan kontribusi besar pada kenaikan angka ini. Hal ini memberikan gambaran potensi hipertensi sebagai faktor risiko terjadinya kenaikan kejadian stroke di Asia.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat dihitung ukuran dampak hipertensi dengan penyakit stroke. Didapatkan nilai PAR% sebesar 6,2%. Sebesar 6,2% kasus baru stroke dapat cegah apabila semua individu di Asia dapat terindar dari hipertensi.

2. Bias Publikasi Hubungan Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

Funnel plot dan juga hasil dari Egger's test hubungan hipertensi dengan penyakit stroke memberikan kesimpulan bahwa terjadi bias publikasi pada hubungan hipertensi dengan penyakit stroke. Uji *trim and fill* dilakukan untuk memastikan keberadaan bias publikasi pada hubungan hipertensi dengan penyakit stroke. Dengan mengasumsikan adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan atau penelitian yang berada disebelah kiri dari *center line* pada *funnel plot*, didapatkan kesimpulan 5 (lima) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi. *Trim and fill* memperlihatkan adanya perbedaan *pooled OR* sebelum dan sesudah uji *trim and fill* dilakukan. Diasumsikan jika lima (5) artikel *missing* tersebut digabungkan ke dalam meta-analisis, maka *pooled OR* hubungan hipertensi dengan penyakit stroke menjadi lebih kecil.

Peneliti berasumsi bias publikasi ini terjadi karena kurangnya *database* yang digunakan dalam penelitian ini dan tidak adanya pencarian manual yang dilakukan

untuk menjaring artikel-artikel dengan hasil yang tidak signifikan. Selain itu, artikel-artikel relevan yang masih dalam bentuk ‘grey literature’ seperti *conference proceeding, dissertation, thesis and technical report* tidak disertakan dalam analisis karena masih belum pasti publis atau tidak, ada yang tidak bisa diakses dan seringkali memuat data yang terbatas atau tidak lengkap.

E. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

Estimasi risiko dan karakteristik penelitian diekstraksi dari penelitian asli. Data total paparan pada kelompok kasus dan kontrol diambil berdasarkan data yang disediakan dalam penelitian asli. Delapan artikel yang digabungkan ke dalam meta-analisis memiliki hasil penelitian yang sama yaitu adanya hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Satu penelitian oleh Khodabandehlou (2016) memberikan hasil tidak signifikan pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Tidak tercapainya signifikansi hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke dijelaskan oleh Khodabandehlou (2016) dikarenakan sedikitnya sampel yang disertakan dalam penelitian.

Metode statistik yang digunakan untuk menentukan *pooled OR ratio* hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke dilihat dari hasil uji heteogenitas. Uji heterogenitas hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke memberikan hasil $p < 0,34$. Dapat disimpulkan bahwa variasi antar penelitian bersifat homogen sehingga metode statistik yang digunakan adalah *fixed effect model*. Melalui gambar 20, hasil meta-analisis menunjukkan terdapat hubungan yang disignifikan antara orang yang didiagnosa diabetes mellitus dengan kejadian stroke di kawasan Asia dengan *pooled OR* sebesar 2,68 (95%CI, 2,27-3,16). Sehingga bisa disimpulkan bahwa orang dengan diabetes mellitus beresiko sebesar 2,68 kali untuk mengalami stroke dibandingkan dengan orang tidak diabetes.

Hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stoke berdasarkan subtype stroke yakni stroke iskemik dan hemoragik diperlihatkan pada gambar 21. Pada analisis hubungan diabetes mellitus dengan stroke iskemik, penelitian oleh Khodabdandehlou merupakan satu-satunya penelitian yang memberikan hasil yang tidak signifikan. Pada analisis hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik, dua penelitian yang digabungkan memberikan hasil yang tidak signifikan. Penelitian oleh El Hajj (2019) memberikan hasil yang tidak signifikan dikarenakan jumlah

sampel kasus stroke hemoragik sangat sedikit. Hasil ini masih sama meskipun telah dilakukan *adjusted* pada hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik. Hasil tidak signifikan pada penelitian Ismail (2010) juga dikarenakan sedikitnya kasus, tapi menjadi signifikan dicapai setelah dilakukan *adjusted* pada hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik.

Analisa *subtype* dilakukan menggunakan data yang disediakan dalam penelitian asli sehingga pada penelitian El Hajj (2019) dan Ismail (2010) hasil yang digabungkan bukan hasil yang sudah *diadjusted*. Gambar 21 menunjukkan hasil meta-analisis hubungan diabetes mellitus dengan *subtype* stroke menggunakan model analisis *Fixed Effect Model* dan disajikan dengan *forest plot*. Hasil analisis data hubungan diabetes mellitus dengan stroke iskemik didapatkan nilai *p value* yaitu $p < 0,00001$ dengan *pooled odds ratio* sebesar 2,54. Hasil ini dapat diartikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes mellitus terhadap kejadian stroke iskemik.

Hasil meta-analisis menunjukkan tidak adanya hubungan antara diabetes mellitus dengan stroke hemoragik. Hal ini dikarenakan jumlah penelitian yang digabungkan sangat sedikit. Hanya dua penelitian yang bisa dianalisis untuk menggambarkan hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik. Kedua artikel yang digabungkan pun memberikan hasil yang tidak signifikan. Gagalnya kedua penelitian ini untuk membuktikan adanya hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik dikarenakan jumlah kasus hemoragik pada total sampel kasus sangat sedikit. Pada penelitian oleh El Hajj (2019) total kasus hemoragik hanya 31 orang dari 205 total kasus. Kasus stroke iskemik merupakan kasus terbanyak pada penelitian oleh El Hajj (2019) sehingga gagal mencapai signifikansi hubungan diabetes mellitus dengan stroke hemoragik. Pada penelitian oleh Ismail (2010) total kasus hemoragik hanya sebanyak 52 dari 173 total kasus stroke. Sehingga total kasus kedua penelitian ini masih tidak memberikan hasil yang signifikan setelah dilakukan penggabungan dalam meta-analisis.

Diabetes meningkatkan risiko stroke karena kelebihan glukosa dalam darah menyebabkan vasculopathy, membuatnya lebih cenderung mengalami hipertensi dan aterosklerosis. Selain itu, diabetes meningkatkan risiko pembekuan darah, yang dapat menyebabkan serangan jantung dan stroke. Kelebihan gula dalam darah memiliki efek langsung pada dinding pembuluh darah, mengikat dan mengubah struktur protein dan molekul yang melapisi pembuluh darah, membuat pembuluh lebih tebal,

kurang elastis, dan lebih mungkin memicu trombosis. Pembuluh darah yang lebih tebal dan kurang elastis berarti bahwa darah memiliki waktu yang lebih sulit mengalir melalui celah yang lebih sempit, dan harus melakukannya pada tekanan yang lebih tinggi. Perubahan ini menyebabkan kerusakan jaringan yang disebut kerusakan organ akhir. Ruang yang lebih kecil untuk darah mengalir berarti kemungkinan yang lebih besar bahwa gumpalan dapat sepenuhnya memblokir pembuluh darah, menyebabkan stroke atau serangan jantung.

Diabetes tipe 1 dan tipe 2 meningkatkan risiko stroke. Selain risiko stroke yang disebabkan oleh diabetes itu sendiri, banyak penderita diabetes juga memiliki tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi dan kelebihan berat badan, semua faktor risiko tambahan untuk stroke. Data dari Framingham Heart Study menunjukkan bahwa diabetes mungkin memiliki dampak yang lebih besar pada risiko stroke pada wanita yang lebih tua dibandingkan dengan pria (Kannel and McGee, 1979). Selain memiliki peningkatan risiko stroke, orang dengan diabetes yang mengalami stroke sering kali lebih buruk daripada korban stroke non-diabetes — terutama wanita. Satu studi menemukan bahwa 16% kematian akibat stroke pada pria dan 33% wanita disebabkan oleh diabetes (Tuomilehto et al., 1996).

Hubungan diabetes mellitus dengan kejadian stroke telah dilakukan oleh O'Donnell et al. (2010) dengan mengidentifikasi sebanyak 3.000 kasus stroke. Penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan hubungan diabetes mellitus terhadap kejadian stroke dengan nilai OR 1,36. Hasil ini dapat diartikan bahwa orang yang didiagnosa diabetes mellitus memiliki risiko 1,36 kali mengalami kejadian stroke dibandingkan orang yang bukan didiagnosa diabetes mellitus. Penelitian oleh Chen et al. (2014) menemukan bahwa diabetes merupakan faktor risiko stroke terbanyak pada orang Asia setelah hipertensi. Penelitian lainnya dilakukan di Israel oleh Telman et al. (2010) menunjukkan bahwa prevalensi diabetes tinggi pada pasien stroke. Penelitian oleh Robert and Zamzami (2014) melaporkan diabetes mellitus merupakan salah satu faktor risiko utama kejadian stroke di Saudi Arabia dengan persentase sebesar 48%. Orang dengan diabetes ditambah dengan hipertensi semakin memperparah risiko stroke khususnya pada wanita di Saudi Arabia.

Diabetes mellitus merupakan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular, termasuk stroke. Diabetes mellitus juga menjadi faktor risiko yang bersifat independen dimana 20% pasien diabetes akan meninggal dunia akibat stroke.

Hal ini disebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah di berbagai bagian tubuh. Apabila perubahan itu mempengaruhi pembuluh otak dapat menyebabkan terjadinya stroke (Rong, 2017). Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa diabetes mellitus merupakan faktor risiko stroke pada orang Asia dengan risiko sebesar 2,68 kali bagi orang dengan diabetes untuk mengalami stroke.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat dihitung ukuran dampak diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Didapatkan nilai PAR% sebesar 20,7% dengan menggunakan data yang tersedia. Sebesar 20,7% kasus baru stroke dapat dicegah apabila semua individu di Asia tidak mengalami diabetes mellitus.

2. Bias Publikasi Hubungan Diabetes Mellitus dengan Penyakit Stroke di Asia

Funnel plot dan juga hasil dari Egger's test memberikan kesimpulan bahwa terjadi bias publikasi pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Uji *trim and fill* dilakukan untuk memastikan keberadaan bias publikasi pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke. Dengan mengasumsikan adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan atau penelitian yang berada disebelah kiri dari *center line* pada *funnel plot*, didapatkan kesimpulan 2 (dua) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi. *Trim and fill* memperlihatkan adanya perbedaan *pooled OR* sebelum dan sesudah uji *trim and fill* dilakukan. Diasumsikan jika artikel *missing* tersebut digabungkan ke dalam meta-analisis, maka *pooled OR* hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke menjadi lebih kecil.

Peneliti berasumsi bias publikasi ini terjadi karena kurangnya *database* yang digunakan dalam penelitian ini dan tidak adanya pencarian manual yang dilakukan untuk menjaring artikel-artikel dengan hasil yang tidak signifikan. Selain itu, artikel-artikel relevan yang masih dalam bentuk '*grey literature*' seperti *conference proceedings, dissertation, thesis and technical report* tidak disertakan dalam analisis karena masih belum pasti publis atau tidak, ada yang tidak bisa diakses dan seringkali memuat data yang terbatas atau tidak lengkap.

F. Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

Estimasi risiko dan karakteristik penelitian diekstraksi dari penelitian asli. Data total paparan pada kelompok kasus dan kontrol diambil berdasarkan data yang disediakan dalam penelitian asli. Tiga penelitian dari 7 artikel yang digabungkan merupakan artikel dengan hasil yang tidak signifikan atau tidak ada hubungan obesitas dengan penyakit stroke.

Penelitian oleh El Hajj (2019) menunjukkan hasil tidak ada hubungan obesitas dengan penyakit stroke. Tapi setelah dilakukan *adjusted* signifikansi tercapai dan dibuktikan adanya hubungan obesitas dengan penyakit stroke. Penelitian El Hajj (2017) tidak mencapai signifikansi karena sedikitnya jumlah kasus. Persentase perokok pada kelompok kasus dan kontrol tidak jauh berbeda yaitu 33,7% perokok pada orang stroke dan 37% perokok pada orang yang tidak stroke. Hal ini diasumsikan juga menjadi penyebab gagalnya signifikansi hubungan obesitas dengan penyakit stroke pada penelitian El Hajj (2017). Penelitian oleh Shah (2013) tidak mencapai signifikansi dikarenakan sampel dalam penelitian memiliki karakteristik yang sama yaitu hampir sama dalam status ekonomi dan sosial serta gaya hidup yang sehat. Sampel dalam penelitian ini sering mengonsumsi sayur, sereal, buah, susu dan daging jauh dari bahaya makanan cepat saji dan makanan berlemak. Sehingga hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan obesitas dengan penyakit stroke. Selain penelitian El Hajj (2019), El Hajj (2017) dan Shah (2013), penelitian lainnya yang digabungkan dalam meta-analisis memiliki hasil yang menyatakan adanya hubungan antara obesitas dengan penyakit stroke.

Metode statistik yang digunakan untuk menentukan *pooled OR ratio* hubungan obesitas dengan penyakit stroke dilihat dari hasil uji heteogenitas. Uji heterogenitas hubungan obesitas dengan penyakit stroke memberikan hasil $p=0,01$. Dapat disimpulkan bahwa variasi antar penelitian bersifat heterogen sehingga metode statistik yang digunakan adalah *random effect model*. Hasil meta-analisis hubungan obesitas dengan kejadian stroke menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan kejadian stroke di kawasan Asia dengan *pooled OR ratio sebesar* 1,68 (95%CI, 1,21-2,33). Sehingga dapat disimpulkan orang obesitas berisiko 1,68 kali untuk menderita stroke dibandingkan orang tidak obesitas.

Hubungan obesitas dengan penyakit stroke berdasarkan subtype stroke yakni stroke iskemik dan hemoragik diperlihatkan pada gambar 25. Penelitian oleh El Hajj

(2019) memberikan hasil tidak signifikan pada hubungan obesitas dengan penyakit stroke baik iskemik maupun hemoragik dikarenakan sedikitnya kasus. Signifikansi tercapai setelah dilakukan *adjusted* pada hubungan obesitas dengan stroke iskemik maupun stroke hemoragik.

Analisa *subtype* dilakukan menggunakan data yang disediakan dalam penelitian asli sehingga pada penelitian El Hajj (2019) hasil yang digabungkan bukan hasil yang sudah *diadjusted*. Gambar 25 menunjukkan hubungan obesitas dianalisis berdasarkan subtype stroke yakni stroke iskemik dan hemoragik. Analisis tersebut menggunakan model analisis *Fixed Effect Model* dan disajikan dengan *forest plot*. Hasil analisis data didapatkan nilai *p value* masing-masing yaitu $p=0,001$ dan $p=0,03$, dan nilai *pooled odds ratio* masing-masing sebesar 1,63 dan 1,77. Hasil ini dapat diartikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas terhadap kejadian stroke iskemik dan hemoragik di kawasan Asia.

Obesitas atau kegemukan merupakan akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang berisiko bagi kesehatan. Obesitas disebabkan oleh ketidakseimbangan jumlah kalori yang masuk melalui makan dan minuman dengan jumlah kalori yang dikeluarkan oleh tubuh. Obesitas termasuk dalam daftar faktor risiko modifikasi yang potensial untuk stroke pada pria terlepas dari kolesterol, hipertensi sistemik dan diabetes. dan dapat dimodifikasi ditetapkan sebagai salah satu faktor risiko stroke (Caroline, 2011).

Penelitian mengenai hubungan obesitas sebagai faktor risiko stroke sudah dilakukan di negara-negara Asia. Oki et al. (2006) dalam penelitiannya menyatakan banyak penelitian yang membuktikan bahwa orang Asia cenderung lebih banyak mengalami obesitas dan ukuran BMI orang Asia berbeda dengan Western. Peningkatan obesitas di wilayah Asia menandakan kejadian stroke juga akan lebih cepat dan sering terjadi pada orang Asia. Penelitian yang dilakukan oleh Oki et al. (2006) tentang hubungan obesitas dengan kejadian stroke di Jepang menemukan bahwa orang dengan obesitas memiliki risiko HR 2.46 kali (95% CI 1.01–5.99) untuk mengalami stroke. Indeks massa tubuh (BMI) 25 kg/m^2 atau lebih pada pria dan 30 kg/m^2 lebih banyak pada wanita meningkatkan risiko stroke iskemik, sedangkan risiko ICH tidak selalu meningkat dengan peningkatan BMI (Chiuve et al., 2008).

Hasil meta-analisis ini sejalan dengan penelitian obesitas dengan kejadian stroke telah dibuktikan melalui penelitian meta-analisis oleh Guo et al. (2016) yang menginklusi 8 penelitian kohor dan menunjukkan *pooled adjusted RR* pada stroke

sebesar 1,36 untuk orang dengan berat badan lebih dan 1,81 untuk orang yang didiagnosa obesitas. Penelitian meta-analisis lainnya oleh Strazzullo et al. (2010) yang menggabungkan data dari 25 penelitian individu dengan kasus stroke besar dari 30.000 diperoleh RR sebesar 1,64 (95% CI,1,05-1,41) pada orang obeistas untuk terjangkit stroke dan RR 1,24 (95% CI 0,99-1,54) untuk stroke hemoragik. Penelitian oelh Strazzullo *et al.*, (2010) ini juga menunjukkan peningkatan risiko iskemik stroke dengan membandingkan orang tidak obesitas dengan orang obesitas adalah sebesar 64%. Penelitian meta-analisis di Jeoang oleh Yatsuya *et al.* (2010) dengan 44.000 pasien ditemukan adanya hubungan kenaikan BMI dengan stroke iskemik dan hemoragik. Namun setelah dilakukan *adjusted* tampak bahwa hubungan tersebut lemah.

Hasil meta-analisis ini memperkuat fakta bahwa obesitas meningkatkan risiko sebesar 1,68 kali pada orang obesitas untuk mengalami stroke dan risiko sebesar 1,63 kali untuk stroke iskemik dan risiko 1,77 kali untuk stroke hemoragik. Hal ini menunjukkan bahwa di Asia, obesitas merupakan faktor risiko stroke yang perlu diperhatikan dan diintervensi.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat dihitung ukuran dampak obesitas dengan penyakit stroke. Didapatkan nilai PAR% sebesar 23,7%. Sebanyak 23,7% kasus baru stroke dapat cegah jika semua individu di Asia tidak mengalami obesitas.

2. Bias Publikasi Hubungan Obesitas dengan Penyakit Stroke di Asia

Funnel plot dan juga hasil dari Egger's test memberikan kesimpulan bahwa terjadi bias publikasi pada hubungan obesitas dengan penyakit stroke. Uji *trim and fill* dilakukan untuk memastikan keberadaan bias publikasi pada hubungan obesitas dengan penyakit sroke. Dengan mengasumsikan adanya penelitian dengan hasil tidak signifikan atau penelitian yang berada disebelah kiri dari *center line* pada *funnel plot*, didapatkan kesimpulan 3 (tiga) artikel *missing*, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi. *Trim and fill* memperlihatkan adanya ada perbedaan *pooled OR* sebelum dan sesudah uji *trim and fill* dilakukan. Diasumsikan jika artikel *missing* tersebut digabungkan ke dalam meta-analisis, maka *pooled OR* hubungan obesitas dengan penyakit stroke menjadi lebih kecil.

Peneliti berasumsi bias publikasi ini terjadi karena kurangnya *database* yang digunakan dalam penelitian ini dan tidak adanya pencarian manual yang dilakukan

untuk menjaring artikel-artikel dengan hasil yang tidak signifikan. Selain itu, artikel-artikel relevan yang masih dalam bentuk ‘grey literature’ seperti *conference proceedings, dissertation, thesis and technical report* tidak disertakan dalam analisis karena masih belum pasti publis atau tidak, ada yang tidak bisa diakses dan seringkali memuat data yang terbatas atau tidak lengkap.

G. Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

1. Meta-analisis Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

Estimasi risiko dan karakteristik penelitian diekstraksi dari penelitian asli. Data total paparan pada kelompok kasus dan kontrol diambil berdasarkan data yang disediakan dalam penelitian asli. Secara keseluruhan, artikel-artikel yang digabungkan ke dalam meta-analisis memiliki hasil penelitian yang sama yaitu adanya hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke. Hal ini terlihat dari sebaran artikel pada *forest plot* terletak di sebelah kanan angka 1

Gambar 28 menunjukkan hasil meta-analisis hubungan kurang aktivitas fisik menggunakan model analisis *Random Effect Model* dan hasil analisis ditampilkan pada *forest plot*. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai *p value* sebesar 0,007 dan nilai *pooled odds ratio* sebesar 7,74, sehingga dapat diartikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara orang yang kurang melakukan aktifitas fisik dengan kejadian stroke dibandingkan dengan orang yang melakukan aktifitas fisik sedang atau berat di kawasan Asia.

Aktifitas fisik didefinisikan sebagai semua gerakan yang dihasilkan oleh aksi otot rangka yang secara substansial dapat meningkatkan energi yang dikeluarkan. Aktifitas fisik direkomendasikan untuk menjaga kesehatan, kebugaran dan fungsi organ dari semua usia. Hal ini mengurangi risiko kematian dan mencegah terjadinya penyakit tidak menular, seperti penyakit stroke (David, 2014).

Kurangnya aktifitas fisik menjadi salah satu faktor risiko utama terjadinya stroke. Hal ini ditandai dengan penumpukan substansi lemak, kolesterol, kalsium dan unsur lain yang menyuplai darah ke otak, sehingga berdampak terhadap penurunan jumlah aliran darah ke otak. Kondisi ini semakin memburuk jika dikombinasikan dengan faktor risiko lain seperti obesitas, hipertensi, dyslipidemia dan diabetes mellitus. Berdasarkan data AHA tahun 2002 menyatakan bahwa kurangnya aktifitas fisik mampu meningkatkan risiko stroke sebanyak 50 persen (Wayunah, 2016).

Beberapa penelitian tentang aktivitas fisik sebagai faktor risiko stroke di Asia sudah dilakukan. Penelitian oleh Kim and Oh (2013) di Korea menemukan bahwa kurang aktivitas fisik mampu meningkatkan risiko kejadian stroke. Berdasarkan laporan KNHANES terjadi penurunan aktivitas fisik pada orang Korea yaitu 71.4 % dari 2005 menjadi 50.6 % pada 2011 pada pria dan dari 65.7 % dari 2005 menjadi 42.6 % pada 2011 pada wanita. Di Saudi Arabia, prevalensi kurang aktivitas fisik tinggi khususnya pada wanita. Al-Hazzaa (2004) menyatakan bahwa meningkatnya angka kejadian penyakit tidak menular termasuk stroke di Saudi Arabia dipengaruhi oleh kurang aktivitas fisik yang tinggi. Penelitian lainnya dilakukan di China oleh Liang et al. (2009) juga membuktikan bahwa kebiasaan berolahraga sangat berpengaruh terhadap penurunan risiko penyakit stroke.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat dihitung ukuran dampak kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke. Didapatkan nilai PAR% sebesar 65,4%. Sebanyak 65,4% kasus baru stroke dapat cegah jika semua individu di Asia secara rutin melakukan aktivitas fisik.

2. Bias Publikasi Hubungan Kurang Aktivitas Fisik dengan Penyakit Stroke di Asia

Pada variabel kurang aktivitas fisik, deteksi bias publikasi tidak bisa dilakukan. Hal ini dikarenakan sedikitnya artikel yang digabungkan dalam mengestimasi efek hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke. Untuk bisa melakukan *funnel plot*, paling sedikit jumlah artikel yang digabungkan sebanyak 3 (tiga) buah artikel. Pada hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke, hanya 2 (dua) artikel yang digabungkan sehingga tidak memungkinkan dilakukan deteksi bias publikasi.

H. Uji Sensitivitas

Uji sensitivitas yang dapat dilakukan adalah dengan membandingkan antara *fixed-effect model* dengan *random-effect model*. Pada hubungan merokok dengan penyakit stroke, didapatkan uji heterogenity dengan $p < 0,0001$ sehingga metode analisis yang digunakan adalah *random effect model* dimana diasumsikan hubungan merokok dengan penyakit stroke rentan terhadap perubahan. Jika diasumsikan variasi antar penelitian adalah homogen, maka *pooled OR ratio* sebesar 2,06 (95% CI 1,98-2,15). Pada hubungan hipertensi dengan penyakit stroke, di dapatkan uji

heterogeneity dengan $p < 0,00001$ sehingga metode analisis yang digunakan adalah *random effect model* dimana diasumsikan hubungan hipertensi dengan penyakit stroke rentan terhadap perubahan. Jika diasumsikan variasi antar penelitian adalah homogen, maka *pooled OR ratio* sebesar 4,31 (95% CI 4,11-4,51).

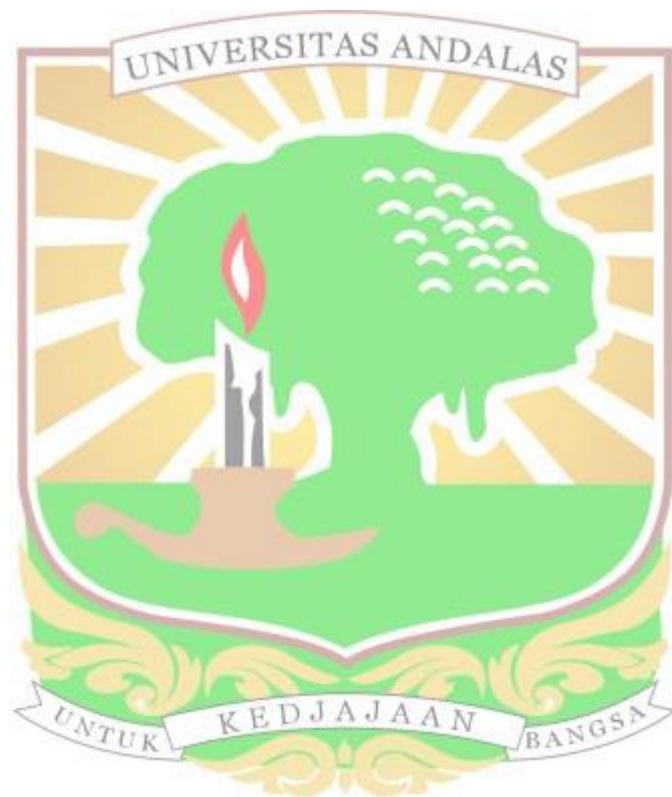
Pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke, di dapatkan uji heterogeneity dengan $p = 0,35$ sehingga metode analisis yang digunakan adalah *fixed effect model* dimana diasumsikan hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke tidak rentan terhadap perubahan. Pada hubungan obesitas dengan penyakit stroke, di dapatkan uji heterogeneity dengan $p = 0,01$ sehingga metode analisis yang digunakan adalah *random effect model* dimana diasumsikan hubungan obesitas dengan penyakit stroke rentan terhadap perubahan. Jika diasumsikan variasi antar penelitian adalah homogen, maka *pooled OR ratio* sebesar 1,48 (95% CI 1,23-1,78). Pada hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke didapatkan uji heterogeneity $p = 0,007$ sehingga metode analisis yang digunakan adalah *random effect model* dimana diasumsikan hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke rentan terhadap perubahan.

Variabel merokok, hipertensi, obesitas dan kurang aktivitas fisik dianalisis menggunakan metode *random effect model* karena penelitian heterogen dimana variabilitas antar studi pada variabel-variabel diatas lebih beragam/banyak dan membuat rentang interval kepercayaan semakin lebar. Variabel diabetes mellitus dianalisis menggunakan metode *fixed effect model* karena homogen, sehingga bisa disimpulkan variasi antar studi pada variabel tidak beragam dan rentang interval kepercayaan menjadi sempit.

I. Keterbatasan Penelitian

Ada beberapa keterbatasan dalam penelitian ini. Dalam penelitian ini tidak dilakukan kontak dengan peneliti sehingga mengakibatkan adanya beberapa artikel yang tidak dapat dianalisis karena data yang ditampilkan tidak memadai untuk dianalisis. Artikel-artikel yang harus dibeli untuk mendapatkan *fulltextnya* juga menjadi kekurangan dalam penelitian ini. Hal ini dikarenakan artikel-artikel berbayar ini sebenarnya bisa masuk ke dalam meta-analisis namun dieklusi karena keterbatasan biaya. Artikel-artikel penelitian yang digabungkan dalam meta-analisis adalah penggabungan artikel penelitian dengan desain *case-control* dan desain kohort. Hal ini menjadi kekurangan tersendiri mengingat kekuatan hubungan yang

dibuktikan masing-masing desain berbeda. Penggabungan seperti ini dilakukan karena tidak memungkinkannya untuk mengestimasi *pooled* OR berdasarkan desain studi. Hal ini dikarenakan jumlah artikel penelitian masuk dalam meta-analisis yang sangat sedikit.



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Adapun kesimpulan dari meta-analisis faktor risiko penyakit stroke di Asia adalah :

1. Diperoleh 16 artikel penelitian yang masuk ke dalam meta-analisis faktor risiko stroke di Asia yang terdiri dari 5 penelitian kohor dan 11 penelitian *case-control*.
2. Orang perokok berisiko sebesar 2,04 untuk terkena penyakit stroke di Asia.
3. Orang dengan hipertensi berisiko 5,9 kali untuk terkena penyakit stroke di Asia.
4. Orang dengan diabetes mellitus berisiko sebesar 2,86 kali untuk terkena penyakit stroke di Asia.
5. Orang dengan obesitas berisiko 1,68 kali untuk terkena stroke di Asia.
6. Orang yang kurang aktivitas fisik berisiko sebesar 7,44 kali untuk terkena stroke di Asia.
7. Tidak adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan merokok dengan penyakit stroke di Asia yang dibuktikan dengan *funnel plot* yang simetris, nilai *intercept* Egger's test sama dengan nol dan tidak ditemukannya artikel *missing* berdasarkan teknik *trim and fill*.
8. Adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan hipertensi dengan penyakit stroke di Asia yang dibuktikan dengan *funnel plot* yang asimetris, nilai *intercept* Egger's test besar dari nol dan ditemukannya artikel relevan yang diestimasi *missing* sebanyak 5 artikel penelitian berdasarkan teknik *trim and fill*.
9. Adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan diabetes mellitus dengan penyakit stroke di Asia yang dibuktikan dengan *funnel plot* yang asimetris, nilai *intercept* Egger's test besar dari nol dan ditemukannya artikel relevan yang diestimasi *missing* sebanyak 2 artikel penelitian berdasarkan teknik *trim and fill*.
10. Adanya pengaruh bias publikasi pada hubungan obesitas dengan penyakit stroke di Asia yang dibuktikan dengan *funnel plot* yang asimetris, nilai *intercept* Egger's test besar dari nol dan ditemukannya artikel relevan yang diestimasi *missing* sebanyak 3 artikel penelitian berdasarkan teknik *trim and fill*.

11. Uji bias publikasi pada hubungan kurang aktivitas fisik dengan penyakit stroke di Asia tidak bisa dilakukan karena sedikitnya artikel yang digabungkan dalam meta-analisis.

B. Saran

1. Berdasarkan hasil analisis, pemegang kebijakan bidang kesehatan untuk wilayah Asia perlu memperhatikan faktor risiko merokok, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan kurangnya aktivitas fisik sebagai faktor risiko penyebab kejadian stroke di Asia. Salah satu caranya yaitu mengencarkan kegiatan pencegahan kejadian stroke pada orang-orang yang sudah memiliki faktor risiko stroke.
2. Untuk menurunkan risiko stroke akibat perilaku merokok bisa dilakukan dengan penambahan area bebas rokok di tempat-tempat umum agar orang yang tidak merokok tidak terpapar asap rokok, menyediakan pelayanan konseling kepada perokok untuk membantu mengurangi kebiasaan merokok.
3. Upaya untuk mengurangi risiko kejadian stroke pada orang hipertensi, salah satunya dengan memicu kedisiplinan untuk memeriksakan tekanan darah rutin ke pelayanan kesehatan serta mengencarkan pola hidup sehat untuk mencegah naiknya tekanan darah dari *stage 1* menjadi *stage* yang lebih tinggi.
4. Untuk mengurangi risiko kejadian stroke pada orang diabetes mellitus bisa dilakukan dengan meningkatkan pola hidup sehat dan mengontrol tekanan darah pada orang diabetes untuk menurunkan risiko stroke.
5. Untuk mengurangi risiko kejadian stroke akibat obesitas bisa dilakukan dengan mengencarkan kebiasaan hidup sehat, dengan konsumsi buah dan sayur dan gizi seimbang. Mempromosikan perilaku sadar obesitas dengan melakukan penimbangan berat badan secara berkala untuk mengontrol kemungkinan kejadian obesitas.
6. Untuk mengurangi risiko stroke akibat kurang aktivitas fisik bisa dilakukan dengan mengencarkan perilaku olahraga rutin baik dengan intensitas sedang maupun berat.
7. Bagi peneliti selanjutnya, disarankan untuk menambah sumber *database* untuk memperbanyak identifikasi artikel serta memperkaya kata kunci dalam mengidentifikasi artikel yang relevan untuk mengurangi kemungkinan artikel relevan yang gagal ditemukan.

DAFTAR PUSTAKA

- ABBOTT, R. D., YIN, Y., REED, D. M. & YANO, K. 1986. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med.* 315(12), 717-720
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3748080> [diakses 15 Oktober 2019].
- ADAMS, H. P., JR., ADAMS, R. J., BROTT, T., DEL ZOPPO, G. J., FURLAN, A., GOLDSTEIN, L. B., GRUBB, R. L., HIGASHIDA, R., KIDWELL, C., KWIATKOWSKI, T. G., MARLER, J. R. & HADEMENOS, G. J. 2003. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 34(4), 1056-1083
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677087> [diakses 7 Agustus 2019].
- AHA/ASA. 2014. *Guidlines for the Primary Prevention of Stroke* [Online]. Available: <http://ahajournals.org>
- AL-HAZZAA, H. M. 2004. The public health burden of physical inactivity in saudi arabia. *Journal of family & community medicine.* 11(2), 45-51
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410089/> [diakses 15 Oktober 2019].
- ALDOORI, M. & RAHMAN, S. 1998. Smoking and stroke: a causative role. Heavy smokers with hypertension benefit most from stopping/ *BMJ.* 317, 962-3
https://www.researchgate.net/scientific-contributions/7863719_Munther_I_Aldoori [diakses 10 Agustus 2019].
- ANWAR, R. 2005. Meta-analisis. Bandung. Fakultas Universitas Padjajaran. 20 hal.
- ARENILLAS, J. F. 2011. *Intracranial Atherosclerosis* [Online]. Available: <https://ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.597278> [diakses 1 April 2019].
- BANDASAK, R., NARKSAWAT, K., TANGKANAKUL, C., CHINVARUN, Y. & SIRI, S. 2011. Association between hypertension and stroke among young Thai adults in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 42, 1241.
- BERLIN, J. A. & GOLUB, R. M. 2014. Meta-analysis As Evidence : Building A Better Pyramid. *Jama.* 312 (6), 603-605.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25117128> [diakses 5 April 2019].
- BHAT, V., COLE, JW, SORKIN, JD, WOZNIK, MA, MALARCHER, AM, GILES, WH, STERN, B & KITTNER, SJ 2008. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women'. *Stroke*, 39, 2439-2443. .
- BI, Q., WANG, L., LI, X. & SONG, Z. 2010. Risk factors and treatment of stroke in Chinese young adults. *Neurol Res*, 32, 366-70.
- BILLINGER, S. A., ARENA, R., BERNHARDT, J., ENG, J. J., FRANKLIN, B. A., JOHNSON, C. M., MACKAY-LYONS, M., MACKO, R. F., MEAD, G. E., ROTH, E. J., SHAUGHNESSY, M. & TANG, A. 2014. Physical Activity And Exercise Recommendations for Stroke Survivor. *AHA Journal.* 45(8), 3754-3832,
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000022> [diakses 1 April 2019].
- BLAIR, S. N., KOHL, H. W., GORDON, N. F. & PAFFENBARGER, R. S., JR. 1992. How much physical activity is good for health? *Annu Rev Public*

- Health. 13, 99-126 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1599603> [diakses 10 Agustus 2019].
- BODEN-ALBALA, B. & SACCO, R. L. 2000. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Current atherosclerosis reports*. 2(2), 160-166 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-000-0111-3> [diakses 13 Agustus 2019].
- BONITA, R., DUNCAN, J., TRUELSEN, T., JACKSON, R. T. & BEAGLEHOLE, R. 1999. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 8(2), 156-160 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478399> [diakses 15 Agustus 2019].
- BURKE, T. A. & VENKETASUBRAMANIAN, R. N. 2006. The epidemiology of stroke in the East Asian region: a literature-based review. *Int J Stroke*. 1(4), 208-215 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706018> [diakses 16 Oktober 2019].
- BUSTAN, N. 2007. *Epidemologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta. PT. Rineka Cipta. 221 hal.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 31(19), 2369-429 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802247> [diakses 8 Agustus 2019].
- CHEN, X., ZHOU, L., ZHANG, Y., YI, D., LIU, L., RAO, W., WU, Y., MA, D., LIU, X., ZHOU, X. H., LIN, H., CHENG, D. & YI, D. 2014. Risk factors of stroke in Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Public Health*. 14, 776 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/776> [diakses 10 Agustus 2019].
- CHIUVE, S. E., REXRODE, K. M., SPIEGELMAN, D., LOGROSCINO, G., MANSON, J. E. & RIMM, E. B. 2008. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 118(9), 947-954 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697819> [diakses 8 Agustus 2019].
- CIPOLLA, M. J., HUANG, Q. & SWEET, J. G. 2011. Inhibition of protein kinase C β reverses increased blood-brain barrier permeability during hyperglycemic stroke and prevents edema formation in vivo. *Stroke*. 42(11), 3252-3257 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852606> [diakses 6 Agustus 2019].
- DIEP, L., KWAGYAN, J., KURANTSIN-MILLS, J., WEIR, R. & JAYAM-TROUTH, A. 2010. Association of Physical Activity Level And Stroke Outcomes in Men And Women : A Meta-analysis. *Journal of Women's Health*. 19(10), 1815-1822, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929415> [diakses 2 April 2019].
- DINATA, C. A., SAFRITA, Y. S. & SASTRI, S. 2013. Gambaran faktor risiko dan tipe stroke pada pasien rawat inap di bagian penyakit dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan periode 1 Januari 2010-31 Juni 2012. *Jurnal*

- Kesehatan Andalas 2(2), 57-61, <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/119> [diakses 3 April 2019].
- DOURMAN, K. 2013. Waspadai Stroke Usia Muda. Jakarta. Cerdas Sehat.
- DUCROS, A. 2012. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *The Lancet Neurology*. 11(10), 906-917 [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(12\)70135-7/abstract](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(12)70135-7/abstract) [diakses 9 Agustus 2019].
- EL-HAJJ, M., SALAMEH, P., RACHIDI, S., AL-HAJJE, A. & HOSSEINI, H. 2019. Cigarette and Waterpipe Smoking are Associated with the Risk of Stroke in Lebanon. *J Epidemiol Glob Health*, 9, 62-70.
- EL-HAJJ, M., SALAMEH, P., RACHIDI, S., AL-HAJJE, A., LAHOUD, N. & HASSAN, H. 2017. Stroke risk factors: a hospital-based case-control study in Lebanon. *JR Soc Med Open*, 8, 1-10.
- FEIGIN, V. L., WIEBERS, D. O., NIKITIN, Y. P., O'FALLON, W. M. & WHISNANT, J. P. 1998. Risk factors for ischemic stroke in a Russian community: a population-based case-control study. *Stroke*, 29, 34-9.
- FINKELSTEIN, E. A., KHAVJOU, O. A., THOMPSON, H., TROGDON, J. G., PAN, L., SHERRY, B. & DIETZ, W. 2012. Obesity And Severe Obesity Forecasts Through 2030. *American Journal of Preventive Medicine*. 42(6), 563-570, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608371> [diakses 2 April 2019].
- GIBNEY, M., MARGETTS, B KEARNEY, J. & ARAB, L. 2009. Gizi Kesehatan Masyarakat. Jakarta. EGC. 467 hal.
- GORDON, N. F., GULANICK, M., COSTA, F., FLETCHER, G., FRANKLIN, B. A., ROTH, E. J. & SHEPHARD, T. 2004. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation*. 109(16), 2031-2041, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117863> [diakses 3 April 2019].
- GORDON, N. F., SCOTT, C. B., WILKINSON, W. J., DUNCAN, J. J. & BLAIR, S. N. 1990. Exercise and mild essential hypertension. *Sports medicine*. 10(6), 390-404 <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-199010060-00005> [diakses 5 Agustus 2019].
- GU, D., KELLY, T. N., WU, X., CHEN, J., DUAN, X., HUANG, J. F., CHEN, J. C., WHELTON, P. K. & HE, J. 2008. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in Chinese men and women. *Am J Hypertens*, 21, 265-72.
- GUIRAUD, V., AMOR, M. B., MAS, J. L. & TOUZE, E. 2010. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 41(11), 2669-2677 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947837> [diakses 4 Agustus 2019].
- GUO, Y., YUE, X. J., LI, H. H., SONG, Z. X., YAN, H. Q., ZHANG, P., GUI, Y. K., CHANG, L. & LI, T. 2016. Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: a Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25, 2995-3004.
- HACKSHAW, A., MORRIS, J. K., BONIFACE, S., TANG, J.-L. & MILENKOVIĆ, D. 2018. Low Cigarette Consumption And Risk of Coronary Heart Disease And Stroke : Meta-analysis of 141 Cohort Studies in 55 Study Reports. *BMJ*, 360, j5855, .

- Haidich, A.-B. 2010. Meta-analysis in Medical Research. *Hippokratia*. 14 (Suppl 1), 29, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/> [diakses 18 April 2019].
- Haidich AB 2010. Meta-analysis in Medical Research. *HIPPOKRATIA*.
- Handajani, A., Roosihermatie, B. & Maryani, H. 2010. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Pola Kematian pada Penyakit Degeneratif di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. Vol. 13 No. 1 <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/hsr/article/view/2755> [diakses 10 April 2019].
- Harsono. 2005. Buku Ajar Neurologi Klinis. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press. 373 hal.
- He, J., Klag, M. J., Wu, Z. & Whelton, P. K. 1995. Stroke in the People's Republic of China. II. Meta-analysis of hypertension and risk of stroke. *Stroke*, 26(12). 2228-32, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7491641> [diakses 10 April 2019].
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Ascherio, A., Rexrode, K. M., Willett, W. C. & Manson, J. E. 2000. Physical Activity And Risk of Stroke in Women. *Jama*. 283(2), 2961-2967, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865274> [diakses 1 Mei 2019].
- Hu, G., Sarti, C., Jousilahti, P., Silventoinen, K., Barengo, N. C. & Tuomilehto, J. 2005. Leisure time, occupational, and commuting physical activity and the risk of stroke. *Stroke*. 36(9), 1994-1999, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081862> [diakses 2 Mei 2019].
- Idris, I., Thomson, G. A. & Sharma, J. C. 2006. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract*. 60(1), 48-56 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409428> [diakses 8 Agustus 2019].
- Ismail, K., Al-Tawil, N. & Al-Hadithi, T. 2010. Risk Factors for Stroke in Erbil City: A Case-Control Study. *Zanco J Med Sci*, 14, 90-96.
- Iso, H., Imano, H., Kitamura, A., Sato, S., Naito, Y., Tanigawa, T., Ohira, T., Yamagishi, K., Iida, M. & Shimamoto, T. 2004. Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia*, 47, 2137-44.
- Ivey, F. M., Ryan, A. S., Haffer-Macko, C. E., Goldberg, A. P. & Macko, R. F. 2007. Treadmill aerobic training improves glucose tolerance and indices of insulin sensitivity in disabled stroke survivors: a preliminary report. *Stroke*. 38(10), 2752-2758 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17702957> [diakses 14 Agustus 2019].
- Janghorbani, M., Hu, F. B., Willett, W. C., Li, T. Y., Manson, J. E., Logroscino, G. & Rexrode, K. M. 2007. Prospective Study of Type 1 And Type 2 Diabetes And Risk of Stroke Subtypes: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 30(7), 1730-1735, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389335> [diakses 3 Mei 2019].
- Johnson, R. C. & Schoeni, R. F. 2011. Early-life origins of adult disease: national longitudinal population-based study of the United States. *American journal of public health*. 101(12), 2317-2324 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222421/> [diakses 5 Agustus 2019].
- Kamada, H., Yu, F., Nito, C. & Chan, P. H. 2007. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier

- dysfunction. *Stroke*. 38(3), 1044-1049
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828129/> [diakses 10 Agustus 2019].
- KANETO, H., KATAKAMI, N., MATSUHISA, M. & MATSUOKA, T.-A. 2010. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of inflammation*. 2010, 453892-453892
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2825658/> [diakses 8 Agustus 2019].
- KANNEL, W. B. & MCGEE, D. L. 1979. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*, 241, 2035-8.
- KEARNEY, P. M., WHELTON, M., REYNOLDS, K., MUNTNER, P., WHELTON, P. K. & HE, J. 2005. Global Burden of Hypertension : Analysis of Worldwide Data. *The Lancet*. 365(9455), 217-223,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652604> [diakses 5 Mei 2019].
- KELLY, T. N., GU, D., CHEN, J., HUANG, J.-F., CHEN, J.-C., DUAN, X., WU, X., CHEN, C.-S. & HE, J. 2008. Cigarette smoking and risk of stroke in the chinese adult population. *Stroke*, 39, 1688-1693.
- KEMBUAN, I. Y., KANDOU, G. & KAUNANG, W. P. 2016. Hubungan obesitas dengan penyakit hipertensi pada pasien Poliklinik Puskesmas Touluaan Kabupaten Minahasa Tenggara. *Paradigma*. 4(2), 16-35
<http://www.ejournalhealth.com/index.php/paradigma/article/download/23/>
 [13 Agustus 2019]
- KEMENTERIAN KESEHATAN, R. I. 2013. *Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia*, Jakarta.
- KEMENTERIAN KESEHATAN, R. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia 2014*. Jakarta. 382 hal
- KHODABANDEHLOU, M., MANSOURNIA, M.-A., MEHRPOUR, M. & NAIENI, K. H. 2016. Risk factors associated with ischemic stroke: A case-control study. *Journal of Biostatistics and Epidemiology*, 2, 111-117.
- KIM, H. C. & OH, S. M. 2013. Noncommunicable diseases: current status of major modifiable risk factors in Korea *Journal of preventive medicine and public health*. 46(4), 165-172
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740221/> [diakses 15 Oktober 2019].
- KISJANTO, J., BONNEUX, L., PRIHARTONO, J., RANAKUSUMA, T. A. & GROBBEE, D. E. 2005. Risk factors for stroke among urbanised Indonesian women of reproductive age: a hospital-based case-control study. *Cerebrovasc Dis*, 19, 18-22.
- KITCHENHAM, B. 2004. *Procedures for Performing Systematic Reviews*, UK, Keele University.
- KONDO, T., OSUGI, S., SHIMOKATA, K., HONJO, H., MORITA, Y., MAEDA, K., YAMASHITA, K., MURAMATSU, T., SHINTANI, S., MATSUSHITA, K. & MUROHARA, T. 2011. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J*. 75(12), 2885-2892
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979146> [diakses 15 Oktober 2019].
- LEE, C. D., FOLSOM, A. R. & BLAIR, S. N. 2003. Physical Activity And Stroke Risk : A Meta-analysis. *Stroke*. 34(10), 2475-2481,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500932> [diakses 5 Mei 2019].

- LIANG, W., LEE, A. H., BINNS, C. W., ZHOU, Q., HUANG, R. & HU, D. 2009. Habitual Physical Activity Reduces the Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study in Southern China. *Cerebrovascular Diseases*. 28(5), 454-459 <https://www.karger.com/Article/Abstract/235990#> [diakses 15 Oktober 2019].
- LINDGREN, A. 2014. Risk Factors. In: NORVING, B. (ed.) *Oxford Textbook of Stroke And Cerebrovascular Disorder*. United Kingdom: Oxford University Press.
- MABE, M. 2015. The STM Report: An Overview of Scientific and Scholarly Journal Publishing. Fourth Edition ed. Netherlands: International Association of Scientific, Technical and Medical Publisher.
- MANNAMI, T., ISO, H., BABA, S., SASAKI, S., OKADA, K., KONISHI, M. & TSUGANE, S. 2004. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*, 35, 1248-53.
- MARKIDAN, J., COLE, J. W., CRONIN, C. A., MERINO, J. G., PHIPPS, M. S., WOZNIAK, M. A. & KITTNER, S. J. 2018. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke*, 49, 1276-1278.
- MARWAT, M. A., USMAN, M. & HUSSAIN, M. 2009. Stroke And Its Relationship to Risk Factors. *Gomal J Med Sci*. Vol. 7 No. 1, 17-21, <http://www.gjms.com.pk/ojs24/index.php/gjms/article/view/151> [diakses 5 Mei 2019].
- MEHNDIRATTA, M. M., KHAN, M., MEHNDIRATTA, P. & WASAY, M. 2014. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(12), 1308
- MORRIS, C. D., PUSKAS, J. D., PUSCA, S. V., LATTOUF, O. M., COOPER, W. A., VASSILIADES, T. A., CHEN, E. P., THOURANI, V. H., KILGO, P. D. & GUYTON, R. A. 2007. Outcomes after off-pump reoperative coronary artery bypass grafting. *Innovations*. 2(1), 29-32 <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/155698450700200106> [diakses 12 Agustus 2019].
- O'DONNELL, M. J., XAVIER, D., LIU, L., ZHANG, H., CHIN, S. L., RAO-MELACINI, P., RANGARAJAN, S., ISLAM, S., PAIS, P., MCQUEEN, M. J., MONDO, C., DAMASCENO, A., LOPEZ-JARAMILLO, P., HANKEY, G. J., DANS, A. L., YUSOFF, K., TRUELSSEN, T., DIENER, H. C., SACCO, R. L., RYGLEWICZ, D., CZLONKOWSKA, A., WEIMAR, C., WANG, X. & YUSUF, S. 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 376, 112-23.
- OKI, I., NAKAMURA, Y., OKAMURA, T., OKAYAMA, A., HAYAKAWA, T., KITA, Y. & UESHIMA, H. 2006. Body mass index and risk of stroke mortality among a random sample of Japanese adults: 19-year follow-up of NIPPON DATA80. *Cerebrovasc Dis*. 22(5), 409-415 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888384> [diakses 15 Oktober 2019].
- PAN, B., JIN, X., JUN, L., QIU, S., ZHENG, Q. & PAN, M. 2019. The Relationship Between Smoking And Stroke : A Meta-analysis. *Medicine*. 98(12), e14872
- PANTER, A. T. & STERBA, S. K. 2011. *Handbook of Ethics in Quantitative Methodology*, London, Taylor and Francis Group. 541 hal.
- PERKENI 2011. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB. PERKENI.

- PETERS, S. A., HUXLEY, R. R. & WOODWARD, M. 2013. Smoking As A Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men: A systematic Review And Meta-analysis of 81 Cohorts, Including 3.980.359 Individuals And 42.401 Strokes. *Stroke*. 44(10), 2821-2828, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970792> [diakses 7 April 2019].
- PINZON, R. & ASANTI, L. 2010. *Awas Stroke! Pengertian, Gejala, Tindakan, Perawatan Dan Pencegahan*. Yogyakarta, Andi. 68 hal
- PURWATI, S., SUTJAHJO, S. R. & SALIMAR 2001. *Perencanaan Menu Untuk Penderita Kegemukan*, Jakarta. Penebar Swadaya. 112 hal.
- ROBERT, A. A. & ZAMZAMI, M. M. 2014. Stroke in Saudi Arabia: a review of the recent literature. *The Pan African medical journal*. 17, 14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048673/> [diakses 15 Oktober 2019].
- SHAH, S. M., SHAH, S. M., KHAN, S., REHMAN, S., KHAN, Z., AHMED, W. & ZUBAIR 2013. "Addressing the impact of stroke risk factors in a case control study in tertiary care hospitals": a case control study in Tertiary Care Hospitals of Peshawar, Khyber Phuktoonkhwa (KPK) Pakistan. *BMC Res Notes*, 6, 268.
- SHARMIN, N., RAHMAN, Z., YUSUF, D. M. A. & RAHMAN, N. 2017. Risk of Smoking in the Causation of Ischemic Stroke: Experience of 100 Cases in Bangladesh. *European Journal of Preventive Medicine*, 4, 132-135.
- SHINTON, R. & BEEVERS, G. 1989. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 298, 789-794 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2496858> [diakses 5 Agustus].
- SINGH, N. N., PAN, Y., MUENGTAWEEPONSA, S., GELLER, T. J. & CRUZ-FLORES, S. 2012. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 21(7), 555-560 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367621> [diakses 7 Agustus 2019].
- SISWANTO 2010. *Systematic Review sebagai Metode Penelitian untuk Mensintesis Hasil-hasil Penelitian (Sebuah Pengantar)*. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13, 326-333.
- SMELTZER, S. C. & BARE, B. G. 2001. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Edisi 8, Jakarta. EGC.
- SOFYAN, A. M., SIHOMBING, I. Y. & HAMRA, Y. 2015. Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Hipertensi dengan Kejadian Stroke. *Medula*. Vol. 1 No. 1 <http://ojs.uho.ac.id/index.php/medula/article/view/182> [diakses 10 April 2019].
- SORGANVI, V., KULKARNI, M., KADELI, D. & ATHARGA, S. 2014. Risk factors for stroke: A case control study. *International Journal of Current Research and Review*, 6, 46.
- STRAZZULLO, P., D'ELIA, L., CAIRELLA, G., GARBAGNATI, F., CAPPUCCIO, F. P. & SCALFI, L. 2010. Excess Body Weight And Incidence of Stroke : Meta-analysis of Prospective Studies with 2 Million Participants. *Stroke*. 41(5), e418-e426 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299666> [diakses 5 April 2019].
- STROUP, D. F., BERLIN, J. A., MORTON, S. C., OLKIN, I., WILLIAMSON, G. D., RENNIE, D., MOHER, D., BECKER, B. J., SIPE, T. A. & THACKER, S. B. 2000. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology : A Proposal for Reporting. *Jama*. 283(15), 2008-2012 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670> [diakses 6 April 2019].

- SUK, S. H., SACCO, R. L., BODEN-ALBALA, B., CHEUN, J. F., PITTMAN, J. G., ELKIND, M. S. & PAIK, M. C. 2003. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 34(7), 1586-1592 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775882> [diakses 9 Agustus 2019].
- TAMBAYONG, J. Patofisiologi. 2001. Jakarta. EGC.
- TANDRA, H. 2003. *Merokok dan Kesehatan* [Online]. Available: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:zE55jW6bXoMJ:scholar.google.com/&hl=id&as_sdt=0,5 [Accessed 1 Mei 2019].
- TELMAN, G., SPRECHER, E., NAMESTNIKOV, O. & KOUPEMBERG, E. 2010. Comparison of risk factors and work-up in young and middle-aged patients with TIA and ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 17(4), 567-571 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922452> [diakses 15 Oktober 2019].
- TOSHIFUMI, M., HIROYASU, I. & SHOICHIRO, B. 2004. Cigarette Smoking and Risk of Stroke and Its Subtypes among Middle-Aged Japanese Men and Women. *AHA Journal*, 35(6), 1248-1243
- TRAON, A. 2002. Dynamics of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *J Neurol Sci*. 30(195).
- TUOMILEHTO, J., RASTENYTE, D., JOUSILAHTI, P., SARTI, C. & VARTIAINEN, E. 1996. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*, 27, 210-5.
- UDJIANTI, W. J. 2010. Keperawatan Kardiovaskular, Jakarta: Salemba Medika.
- VENKETASUBRAMANIAN, N., YOON, B. W., PANDIAN, J. & NAVARRO, J. C. 2017. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *Journal of stroke*. 19(3), 286-294 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647629/> [diakses 20 Agustus 2019].
- WASAY, M., KHATRI, I. A. & KAUL, S. 2014. Stroke in South Asian countries. *Nat Rev Neurol*, 10, 135-43.
- WENDEL-VOS, G. C., SCHUIT, A. J., FESKENS, E. J., BOSCHUIZEN, H. C., VERSCHUREN, W. M., SARIS, W. H. & KROMHOUT, D. 2004. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 33(4), 787-798 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166195> [diakses 9 Agustus 2019].
- WESTOVER, A. N., MCBRIDE, S. & HALEY, R. W. 2007. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*. 64(4), 495-502 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404126> [diakses 6 Agustus 2019].
- WHO 2004a. World Report on Knowledge for Better Health. Canada: WHO.
- WHO 2004b. *World Report on Knowledge for Better Health : Strengthening Health Systems*, World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43058> [diakses 1 April 2019].
- WHO. 2012. *Global Health Estimates* [Online]. GENEVA. Available: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ [Accessed 10 Agustus 2019].
- WHO 2013. Global Health Estimates Summary Tables : Projection of Death by Cause, Age and Sex. In: GHE_DTHGLOBAL_PROJ_2015_2030 (ed.).

- WHO. 2018a. *Noncommunicable Disease : Key Facts* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> [Accessed 5 April 2019].
- WHO 2018b. *Noncommunicable Disease : Country Profile 2018*.
- WHO. 2019. *Hypertension : Key Facts* [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [Accessed 12 July 2019].
- WIRAMIHARDJA, K. 2000. *Obesitas Dan Penanggulangannya*, Bandung. Granada.
- YAMAGISHI, K., ISO, H., KITAMURA, A., SANKAI, T., TANIGAWA, T., NAITO, Y., SATO, S., IMANO, H., OHIRA, T. & SHIMAMOTO, T. 2003. Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res*, 26, 209-17.
- YONATA, A. & PRATAMA, A. S. P. 2016. Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke. *Majority*. 5(3), 17-21 <https://pdfs.semanticscholar.org/0590/d29fcb55d8ad643973c5afb9015135f1e428.pdf> [diakses 11 Agustus 2019].
- YONEMOTO, K., DOI, Y., HATA, J., NINOMIYA, T., FUKUHARA, M., IKEDA, F., MUKAI, N., IIDA, M. & KIYOHARA, Y. 2011. Body Mass Index And Stroke Incidence in A Japanese Community : The Hisayama Study. *Hypertension Research*. 34(2), 274 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107333> [diakses 12 April 2019].
- YU, J.-G., ZHOU, R.-R. & CAI, G.-J. 2011. From hypertension to stroke: mechanisms and potential prevention strategies. *CNS neuroscience & therapeutics*. 17(5), 577-584 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493871/> [diakses 9 Agustus 2019].
- YULIANTO, A. 2011. *Mengapa stroke menyerang usia muda : Penyebab, Gejala, dan Pencegahan Stroke Yang Menyerang Usia Muda*. Jogjakarta: Javalitera
- ZHANG, L. F., YANG, J., HONG, Z., YUAN, G. G., ZHOU, B. F., ZHAO, L. C., HUANG, Y. N., CHEN, J. & WU, Y. F. 2003. Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke*. 34(9), 2091-2096 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907817> [diakses 5 Agustus 2019].
- ZHANG, X.-F., ATTIA, J., D'ESTE, C. & YU, X. H. 2004. Prevalence and Magnitude of Classical Risk Factors for Stroke in a Cohort of 5092 Chinese Steelworkers Over 13.5 Years of Follow-up. *AHA Journal*. 35(5), 1052-1056 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000125305.12859.ff> [diakses 15 Oktober 2019].