

**NILAI PROGNOSTIK  
KOLESTEROL *HIGH DENSITY  
LIPOPROTEIN* PADA  
KEJADIAN STROKE ISKEMIK**

Rendy Septianto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas  
Kedokteran Universitas Lampung, Lampung

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Stroke adalah masalah kesehatan yang perlu mendapat perhatian khusus hingga saat ini karena tingginya angka kematian dan disabilitas yang disebabkan. Jumlah penderita stroke di Indonesia menduduki peringkat pertama sebagai negara yang mengalami stroke terbanyak di Asia. Secara umum, stroke diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Terdapat banyak faktor risiko yang berhasil diidentifikasi terkait kejadian stroke iskemik, namun penelitian untuk menilai prognosis dari stroke berdasarkan faktor risiko di atas masih dalam tahap pengembangan. Dislipidemia meningkatkan risiko kejadian stroke melalui mekanisme aterosklerosis yang disebabkan.

**Pembahasan:** Aterosklerosis adalah peristiwa yang kompleks dan melibatkan banyak faktor, mengakibatkan pengumpulan material lipid dalam dinding pembuluh darah sehingga terjadi kekakuan pembuluh darah. *High density lipoprotein* (HDL) memiliki peranan penting dalam mencegah kejadian tersebut, didasari oleh mekanisme *reverse cholesterol transport* (RCT) yang dimilikinya. Transpor kolesterol balik adalah pengangkutan kembali kolesterol berlebih yang ada di pembuluh darah tepi agar mencegah terbentuknya plak atheroma. HDL yang rendah bertalian dengan proses aterosklerosis yang luas, menyerang arteri yang menyuplai otak, dan mengakibatkan terjadinya kerusakan ireversibel yang berat di otak.

**Kesimpulan:** Kadar kolesterol HDL serum saat episode serangan stroke iskemik memiliki nilai prognostik terhadap risiko kejadian stroke iskemik berulang, lama perawatan, disabilitas neurologis yang lebih berat, serta peningkatan kejadian mortalitas, melalui mekanisme aterosklerosis dan kegagalan proses transpor balik kolesterol.

**Kata Kunci:** HDL, prognosis, stroke iskemik, transpor balik kolesterol

**ABSTRACT**

**Introduction:** Stroke is a health problem that needs special attention until now due to the high mortality and disability caused. Number of stroke sufferers in Indonesia is at first rank as the greatest country which has stroke in Asia. In general, stroke is classified into two types, those are ischemic stroke and hemorrhagic stroke. There are many risk factors that have been identified related to the incidence of ischemic stroke, however study to evaluate the prognose of the stroke based on its risk factors still in the development stage. Dyslipidemia increases the incidence risk of stroke through the mechanism of atherosclerosis that it causes.

**Discussion:** Atherosclerosis is a complex event and involves many factors, resulting accumulation of lipid materials in the wall of blood vessel causing blood vessel stiffness. High density lipoprotein (HDL) has an important role in preventing the event mentioned before, based on its reverse cholesterol transport (RCT) mechanism. Reverse cholesterol transport is the transport of excess cholesterol back from peripheral blood vessels, to prevent the formation of atheroma plaque. Low HDL is associated with extensive

*atherosclerosis, attacks the arteries that supply the brain, and causes severe irreversible damage in the brain.*

**Conclusion:** *Serum HDL cholesterol level during ischemic stroke attack has a prognostic value for the risk of recurrent ischemic stroke event, increased length of stay, more severe neurological disability and increased mortality, through the mechanism of atherosclerosis and failure of the reverse cholesterol transport process.*

**Keywords:** *HDL, ischemic stroke, prognosis, reverse cholesterol transport*

## 1. PENDAHULUAN

Stroke merupakan salah satu penyebab utama dari disabilitas dan kematian di dunia. Secara global, beban dari stroke semakin meningkat seiring dengan peningkatan populasi, *aging*, serta faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi, terutama pada negara berpendapatan rendah hingga sedang.<sup>[1]</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO), stroke didefinisikan sebagai sindrom klinis dari gangguan fungsi otak, baik fokal maupun global, yang berkembang secara cepat dan menetap lebih dari 24 jam atau berakhir dengan kematian, tanpa adanya bukti penyebab lain selain gangguan vaskular.<sup>[2]</sup>

Berdasarkan kelainan patologisnya, stroke dibagi dalam 2 tipe yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh infark fokal serebral, spinal, atau retinal disebabkan oleh abnormalitas vaskular tanpa adanya bukti diakibatkan oleh etiologi lain, dengan gejala yang menetap lebih dari 24 jam atau berakhir dengan kematian.<sup>[3]</sup>

Terdapat beberapa faktor risiko yang sudah berhasil diidentifikasi dan dapat memicu peningkatan angka kejadian penyakit stroke. Faktor-faktor tersebut dikelompokkan menjadi 2 tipe, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*) seperti hipertensi, merokok, penyakit jantung, diabetes, obesitas, penggunaan kontrasepsi oral, alkohol, dan hiperkolesterolemia serta faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*) seperti usia, ras, gender, genetika, riwayat *transient ischemic attack* (TIA) sebelumnya.<sup>[4]</sup>

Dislipidemia dikenal sebagai salah satu faktor risiko terjadinya stroke iskemik. Namun, studi penelitian yang menjelaskan hubungan profil lipid pasien saat masuk rumah sakit dalam menilai prognosis pasien stroke iskemik masih dalam tahap pengembangan. Beberapa

penelitian mengatakan dislipidemia dihubungkan dengan serangan stroke yang berat dan luaran klinis yang buruk, terutama kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida yang tinggi, serta *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah.<sup>[5]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Xu Tian dkk pada tahun 2014 menunjukkan bahwa kolesterol HDL merupakan salah satu faktor risiko independen untuk menilai luaran klinis pasien stroke iskemik karena memiliki peran yang penting sebagai antioksidan dalam menghambat oksidasi fosfolipid dan meminimalisir aktivitas *modified* LDL pada proses patogenesis stroke iskemik.<sup>[6]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

Lesi iskemik parenkim otak pada kasus stroke disebabkan oleh adanya gangguan suplai darah ke otak yang persisten, baik karena hambatan pembuluh darah yang memberikan suplai (arteri), atau oleh hambatan aliran vena yang menyebabkan stasis darah di otak, dengan gangguan sekunder penghantaran oksigen dan nutrisi. Hipoperfusi yang menetap lama dan tidak dapat ditoleransi oleh jaringan otak akan menyebabkan kematian sel, bersifat tidak reversibel.<sup>[7]</sup>

Menurut sebuah penelitian *American Stroke Association*, faktor risiko stroke terjadinya stroke iskemik diklasifikasikan menjadi dua, yaitu:

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:
  - a. Usia
  - b. Jenis Kelamin
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi:
  - a. Diabetes mellitus
  - b. *Atrial fibrillation*
  - c. Merokok
  - d. Hipertensi
  - e. Riwayat stroke pada keluarga
  - f. Penyakit kardiovaskular
  - g. Kolesterol HDL yang rendah<sup>[8]</sup>



Kolesterol adalah sterol pada eukariotik yang pada manusia merupakan prekursor asam empedu dan hormon steroid serta merupakan unsur utama membran sel. Sebagian besar kolesterol disintesis oleh hati dan jaringan lainnya, tetapi beberapa diabsorpsi dari makanan, masing-masing jenis kolesterol ini ditranspor oleh lipoprotein spesifik dalam plasma. Ada dua jenis kolesterol serum bermakna dalam pemeriksaan profil lipid, yaitu *high-density-lipoprotein C* (HDL-C) adalah kolesterol serum yang dibawa oleh lipoprotein densitas tinggi, serta *low-density-lipoprotein C* (LDL-C) adalah kolesterol serum yang dibawa oleh lipoprotein densitas rendah.<sup>[9]</sup>

Partikel HDL bersifat heterogen. Partikel-partikel tersebut berbeda dalam jenis protein, lipid, ukuran, dan bentuk. HDL bervariasi sangat luas berdasarkan kandungan proteinnya. Protein utamanya adalah apoA-I dan apoA-II. Berbagai macam protein plasma, enzim, dan protein transpor berperan dalam proses metabolisme dan *remodeling* HDL, yang menghasilkan heterogenitas HDL. Setiap komponen dari HDL memasuki plasma secara terpisah, dan kemudian komponen-komponen tersebut kembali menyatu di dalam plasma.<sup>[10]</sup>

Menurut pedoman WHO, kadar kolesterol serum total yang direkomendasikan dalam kaitannya dengan risiko penyakit vaskular adalah kurang dari 200 mg/dL. Jika lebih dari kadar tersebut disebut kolesterol tinggi atau hiperkolesterolemia. Sementara itu, kadar kolesterol HDL yang dianjurkan adalah lebih besar dari 40 mg/dL dan kurang dari 100 mg/dL untuk kolesterol LDL. Abnormalitas pada kadar kolesterol serum akan meningkatkan risiko terserang penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular (stroke) melalui proses aterosklerosis.<sup>[11]</sup>

Aterosklerosis merupakan kontributor utama kepada penyakit jantung koroner dan stroke iskemik. Pada pasien yang sudah terdiagnosis penyakit tersebut, walaupun sudah dilakukan penurunan bermakna dari kolesterol LDL, risiko residual terjadinya kekambuhan masih ada. Sebuah penelitian eksperimental pernah dilakukan dengan cara menaikkan kadar HDL. Hasilnya menunjukkan perbaikan

terhadap beban plak aterosklerotik. Terdapat hubungan yang berbanding terbalik antara kolesterol HDL dengan perkembangan penyakit kardiovaskular. Hal ini berkaitan dengan fungsi HDL dalam mekanisme *reverse cholesterol transport* (RCT).<sup>[12]</sup>

Pada kasus aterosklerosis, terjadi kekakuan pada pembuluh darah yang terjadi karena adanya deposisi material lipid dalam lapisan dinding pembuluh darah tersebut. Gangguan ini terjadi secara kronik dan melibatkan banyak faktor, seperti lipid, trombosis, dinding vaskular, dan sel-sel imun.<sup>[10]</sup>

Proses terjadinya aterosklerosis diawali dari berubahnya kolesterol LDL menjadi lebih aterogenik setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL teroksidasi (Ox-LDL). Di sisi lain, endotel bisa mengalami gangguan fungsi yang lama-kelamaan dapat menyebabkan deendotelisasi dengan atau tanpa disertai adhesi trombosit. Molekul plasma dan partikel lipoprotein, yang sesuai ukurannya, dapat melakukan ekstravasasi melalui endotel yang rusak dan masuk ke ruang subendotel. Ox-LDL yg aterogenik akan tertahan dan bersifat sitotoksik, pro-inflamasi, dan kemotaktik. Akibat dari pengaruh tersebut, endotel menjadi aktif dan mengeluarkan sitokin. Nitrogen monoksida (NO) yang dihasilkan endotel terkait fungsi dilatasi vaskular pun berkurang dan terjadi peningkatan pengeluaran sel-sel adhesi yang aktif menangkap monosit dan sel T. Monosit tersebut akan menangkap Ox-LDL dan berubah menjadi sel busa yang kemudian berkembang menjadi inti lemak dengan pelindung fibrosa. Pelindung ini dapat rapuh dan memicu proses trombogenesis. Sel apoptotik yang dihasilkan Ox-LDL akan menyebabkan plak dan memicu terbentuknya trombus.<sup>[13]</sup>

Pada sisi lain, konsentrasi dari HDL yang rendah akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis. HDL menyebabkan transpor kolesterol balik (*reverse cholesterol transport*), yaitu mekanisme pengangkutan kolesterol yang terdapat di dalam jaringan tepi pembuluh darah kembali ke hati, sehingga membersihkan plak ateroma yang menempel di pembuluh darah untuk dikeluarkan melalui saluran empedu. Peristiwa tersebut merupakan



mekanisme protektif dari progresi aterosklerosis. HDL dan antioksidan juga memiliki peran dalam menanggulangi stres oksidatif, dimana kedua unsur tersebut mengurangi terjadinya oksidasi terhadap kolesterol LDL serta *very low-density-lipoprotein* (VLDL).<sup>[14]</sup>

Efek ateroprotektif dari HDL terkait dengan peran transpor kolesterol baliknya adalah memindahkan kelebihan kolesterol di makrofag yang berada dalam dinding arteri, mencegah formasi sel busa dan perkembangan tahap awal dari plak aterosklerotik. Transpor yang dimediasi HDL tersebut dapat dikelompokkan ke dalam 3 tahap utama: membangun partikel HDL melalui mobilisasi kolesterol seluler, *remodeling* partikel HDL oleh protein plasma, dan pengantaran kolesterol derivat HDL ke hati. Namun, mekanisme rinci dari proses-proses tersebut sedang dipisahkan.<sup>[12]</sup>

Hiperkolesterolemia sering ditemukan pada pasien stroke dengan aterosklerosis arteri besar. Riwayat aterosklerosis sebelumnya merupakan faktor prediktor independen mortalitas awal pada pasien dengan serangan stroke iskemik akut pertama kali. Terapi farmakologi dengan menggunakan statin memiliki hubungan bermakna dengan derajat keparahan stroke yang lebih rendah dan luaran yang lebih baik pada pasien stroke iskemik akut, serta menurunkan risiko terjadinya infark serebral.<sup>[5]</sup> Statin bekerja efektif untuk menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida, serta menaikkan kadar kolesterol HDL.<sup>[10]</sup>

Pada pasien yang baru saja terserang stroke ataupun *transient ischemic attack* (TIA), tanpa adanya penyakit jantung koroner, hanya kadar kolesterol HDL rendah yang dapat digunakan dalam memperkirakan risiko terjadinya stroke berulang. Sebuah penelitian untuk menilai hubungan hiperkolesterolemia dengan luaran klinis pasien stroke iskemik telah dilakukan dengan menggunakan indikator *modified rankin scale* (mRS). Hasil penelitian tersebut menyimpulkan pada pasien dengan kadar trigliserida dan kolesterol LDL yang tinggi saat masuk dan keluar rumah sakit, didapatkan nilai mRS yang tinggi hanya pada penilaian pertama saat masuk rumah sakit. Hal ini

menggambarkan derajat serangan stroke yang berat. Sementara itu, pada pasien dengan kadar kolesterol HDL yang tinggi saat masuk dan keluar rumah sakit, didapatkan nilai mRS yang tinggi pada kedua penilaian, baik itu pada penilaian saat masuk maupun keluar rumah sakit. Interpretasinya adalah terdapat derajat serangan stroke yang lebih berat dan luaran neurologis yang lebih buruk.<sup>[5]</sup>

Sebuah penelitian lainnya yang menggunakan indikator *modified rankin scale* dalam menilai luaran klinis stroke iskemik pernah dilakukan di RS Bethesda Yogyakarta dan didapatkan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara kadar kolesterol HDL saat masuk rumah sakit dengan luaran klinis pasien stroke iskemik, namun penelitian ini memiliki keterbatasan karena menggunakan metode kohort retrospektif sehingga kualitas pengukuran kadar HDL tidak bisa dikontrol dengan baik.<sup>[15]</sup>

Kadar HDL yang rendah saat serangan stroke akut akan mengakibatkan adanya hambatan pada proses pemulihan, bermanifestasi sebagai peningkatan kejadian mortalitas. Hambatan pemulihan tersebut akan mengakibatkan lama masa perawatan pasien stroke iskemik bertambah. Kejadian ini berhubungan dengan peran HDL sebagai antioksidan yang memberi proteksi terhadap terjadinya oksidasi kolesterol LDL, serta memberi efek stabilisasi dan regresi plak pembuluh darah. Kadar HDL yang rendah saat proses pemulihan akan menyebabkan proses inflamasi dan aterosklerosis meningkat.<sup>[16]</sup>

Sebuah studi klinis lanjutan dengan menggunakan teknik pencitraan dan opsi untuk mengevaluasi korelasi antara stroke iskemik dan aterosklerosis intrakranial telah dilakukan, dan dapat diidentifikasi adanya prevalensi kejadian aterosklerosis intrakranial yang tinggi diantara pasien stroke iskemik. Lebih penting lagi, prevalensi aterosklerosis intrakranial yang tinggi bertalian erat dengan tingkat mortalitas yang tinggi pada pasien stroke iskemik. Inflamasi dan abnormalitas lipid merupakan penanda penting dalam aterosklerosis, respon penyembuhan terhadap lesi vaskular, dan tahap awal pertumbuhan



plak. Monosit merupakan senyawa pro-inflamasi penting dalam proses aterosklerosis. HDL mengambil bagian penting dalam menetralkan aksi pro-inflamasi dan pro-oksidasi monosit dengan menghambat peristiwa oksidasi kolesterol LDL di dinding vaskular dan mencegah pengerahan monosit lebih lanjut, dengan cara menekan proliferasi sel progenitor monosit dan mengatur aktivasi monosit.<sup>[17]</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Poh-Shiow Yeh dkk pada tahun 2013 mendapatkan bahwa kadar HDL yang rendah merupakan sebuah prediktor independen dari luaran klinis yang buruk pada pasien dengan stroke aterosklerosis. Kadar HDL <40 mmHg saat masuk rumah sakit berkaitan dengan stroke iskemik berulang setelah 12 bulan *follow-up*. Hasil lainnya juga menunjukkan bahwa peningkatan HDL memberikan luaran klinis yang baik (*mRS score* ≤ 1)<sup>[18]</sup>

Penelitian-penelitian tersebut sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa penyebab iskemik serebri terbanyak pada stroke iskemik, yaitu sekitar 80%, adalah karena adanya embolus. Bekuan darah atau serpihan debris yang lepas dari plak ateromatosa di dinding pembuluh darah besar ekstrakranial, terbawa oleh aliran darah ke otak, dan menjadi sumbatan di dalam lumen *functional end artery*. Oklusi embolik proksimal pada trunkus utama arteri serebri menyebabkan infark luas pada seluruh teritori pembuluh darah tersebut. Disabilitas neurologis akan terjadi karena sifat kerusakan pada otak yang tidak reversibel.<sup>[7]</sup>

### 3. KESIMPULAN

Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh adanya gangguan suplai darah ke otak secara persisten. Salah satu faktor risiko signifikan yang dapat meningkatkan kejadian dari stroke iskemik adalah penurunan kadar kolesterol HDL serum, melalui mekanisme aterosklerosis. Kadar HDL sebaiknya dipertahankan lebih dari 40 mmHg untuk menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis. Berdasarkan tinjauan yang telah dilakukan, kadar kolesterol HDL terbukti memiliki nilai prognostik terhadap risiko kejadian

stroke iskemik berulang, pemanjangan lama perawatan, disabilitas neurologis yang lebih berat, serta peningkatan kejadian mortalitas karena kegagalan proses transport balik kolesterol.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Katan M, Luft A. *Global burden of of stroke*. *Semin Neurol*. 2018; 38:208-211. Available from: <http://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
2. Herdianti E, Muhartomo H, Kesoema TA. *Hubungan tekanan darah ketika masuk IGD dengan keluaran motorik pasien stroke iskemik*. *JKD*. 2018; 7(2):1604-1616. Available from: <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico>
3. American Heart Association and American Stroke Association. *An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the AHA/ASA*. *Stroke*. 2013; 44:2064-2089. Available from: <http://stroke.ahajournals.org>
4. Kabi GYCR, Tumewah R, Kembuan MAHN. *Gambaran faktor risiko pada penderita stroke iskemik yang dirawat inap neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juli 2012 – Juni 2013*. *Jurnal e-Clinic*. 2015; 3(1):457-462.
5. Sohail A, Khatri IA, Mehboob N. *Effect of dyslipidemia on severity and outcome of stroke using mRS scores in Northern Pakistani population*. *Rawal Medical Journal*. 2013; 38(4):345-350.
6. Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, dkk. *Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke*. *Biomed Environ Sci*. 2014; 27(2):106-110.
7. Baehr M, Frotscher M. *Diagnosis topik neurologi DUUS: Anatomi, fisiologi, tanda, gejala*. Edisi ke-5. Jakarta: EGC, 2016.
8. American Heart Association and American Stroke Association. *Risk factors for early-onset ischemic stroke: A case-control study*. *JAHA*. 2018; 7:1-9. Available from: <http://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.118.009774>





9. Dorland WAN. *Kamus saku kedokteran Dorland*. Edisi ke-28. Jakarta: EGC, 2008.
10. Trajkovska KT, Topuzovska S. *High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol*. *Anatol J Cardiol*. 2017; 18:149-154.
11. Kopin L, Lowenstein CJ. *Dyslipidemia*. *Annals of Internal Medicine*. 2017; 167(11):81-96.
12. Millar CL, Duclos Q, Blesso CN. *Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, HDL metabolism, and HDL function*. *Adv Nutr*. 2017; 8:226-239.
13. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing, 2014.
14. Maulida M, Mayasari D, Rahmayani F. *Pengaruh rasio kolesterol total terhadap high density lipoprotein (HDL) pada kejadian stroke iskemik*. *Majority*. 2018; 7(2):214-218.
15. Florence, Pinzon RT, Pramudita EA. *Hubungan kadar kolesterol HDL saat masuk rumah sakit dengan luaran klinis pasien stroke hemoragik di RS Bethesda Yogyakarta*. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 2015; 1(1):1-10.
16. Saputri AI, Maulina M. *Hubungan profil lipid dengan lama rawatan pasien stroke iskemik di badan layanan umum daerah Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara*. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*. 2016; 2(1):91-102.
17. Wang HY, Shi WR, Yi X, Zhou YP, Wang ZQ, Sun YX. *Assessing the performance of monocyte to high-density lipoprotein ratio for predicting ischemic stroke: insights from a population-based Chinese cohort*. *Lipids in Health and Disease*. 2019; 18(127):1-11.
18. Yeh PS, Yang CM, Lin SH, Wang WM, Chen PS, Chao TH, dkk. *Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: A prospective cohort study*. *Atherosclerosis*. 2013; 228: 472-477.