

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Stroke**

Definisi stroke menurut WHO 2014 adalah terputusnya aliran darah ke otak, umumnya akibat pecahnya pembuluh darah ke otak atau karena tersumbatnya pembuluh darah ke otak sehingga pasokan nutrisi dan oksigen ke otak berkurang. (*World Health Organization, 2014*).

Stroke atau *Cerebro Vascular Accident (CVA)* merupakan penyakit gangguan fungsional otak akut fokal maupun global akibat terhambatnya aliran darah ke otak karena perdarahan (stroke hemoragik) ataupun sumbatan (stroke iskemik) dengan gejala dan tanda sesuai bagian otak yang terkena, yang dapat sembuh sempurna, sembuh dengan cacat, atau kematian (*Junaidi, 2011*).

Dari pengertian diatas, maka dapat disimpulkan Stroke atau *Cerebro Vascular Accident (CVA)* adalah kehilangan fungsi otak yang diakibatkan oleh berhentinya suplai darah ke bagian otak, di mana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal yang terganggu, yang dapat mengakibatkan kematian dan penyebab utama kecacatan.

#### **2.2 Pengertian Stroke Iskemik**

Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak akibat terhambatnya aliran darah menuju otak yang mengakibatkan sel saraf dan sel lainnya mengalami gangguan, karena terhentinya suplai oksigen yang dibawah oleh darah (*Nastiti, 2012*).

Stroke iskemik merupakan suatu gejala klinis yang disebabkan oleh suplai darah yang tidak memadai ke otak, hal ini disebabkan karena adanya sumbatan pada pembuluh darah di otak sehingga terjadi gangguan suplai darah ke otak yang dapat menyebabkan kematian atau iskemik saraf otak, dimana apabila tidak dilakukan penatalaksanaan yang cepat dan tepat dapat berdampak pada kematian saraf otak secara permanen (Presley, 2014).

Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di otak (Kabi, dkk., 2014).

### **2.3 Epidemiologi Stroke Iskemik**

Stroke masih menjadi salah satu masalah penting bagi kesehatan masyarakat negara maju dan berkembang. Stroke merupakan penyakit terbanyak ketiga setelah penyakit jantung dan kanker, serta merupakan penyakit penyebab kecacatan tertinggi di dunia. Menurut *American Heart Association* (AHA), angka kematian penderita stroke di Amerika setiap tahunnya adalah 50-100 dari 100.000 orang penderita. Prevalensi kejadian stroke iskemik sebesar 80-85% sedangkan untuk stroke hemoragik sebesar 20% (Laily, 2017).

Di negara-negara berkembang seperti Asia, penyakit stroke juga merupakan masalah kesehatan utama yang menyebabkan kematian. Dari data *South East Asian Medical Information Centre* (SEAMIC) diketahui bahwa angka kematian stroke terbesar terjadi di Indonesia yang kemudian diikuti secara berurutan oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand. Prevalensi kejadian stroke iskemik sebanyak 70% dan hemoragik sebanyak 30%.

Di Indonesia, diperkirakan setiap tahun terjadi 500.000 penduduk terkena serangan stroke, sekitar 2,5% atau 125.000 orang meninggal, dan sisanya cacat ringan maupun berat. Secara umum, dapat dikatakan angka kejadian stroke adalah 200 per 100.000 penduduk. Dalam satu tahun, di antara 100.000 penduduk, maka 200 orang akan menderita stroke (Yayasan Stroke Indonesia, 2012). Di Indonesia, stroke iskemik merupakan jenis yang paling banyak diderita yaitu sebesar 52,9%, diikuti secara berurutan oleh perdarahan intraserebral, emboli dan perdarahan subaraknoid dengan angka kejadian masing-masingnya sebesar 38,5%, 7,2%, dan 1,4%. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa prevalensi kejadian stroke iskemik memiliki proporsi lebih besar, dibandingkan dengan stroke hemoragik (Dinata, dkk., 2013).

Risiko stroke terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia dikarenakan organ tubuh mengalami degeneratif atau kerusakan. Konsekuensinya, dengan semakin panjangnya angka harapan hidup, termasuk di Indonesia, akan semakin banyak kasus stroke dijumpai. Penderita stroke tertinggi pada umur  $\geq 75$  tahun sebanyak 43,1%. Perbandingan antara penderita pria dan wanita hampir sama, yaitu pada laki-laki sebesar (7,1%) dan perempuan sebesar (6,8%) (Riset Kesehatan Masyarakat, 2013).

#### **2.4 Patofisiologi Stroke Iskemik**

Otak merupakan jaringan yang memiliki tingkat metabolisme paling tinggi. Meskipun massa yang dimiliki hanya sekitar 2 % dari massa keseluruhan tubuh, jaringan otak menggunakan hingga 20 % dari total curah jantung. Aliran darah yang membawa nutrisi dan oksigen ke otak sangat penting bagi kehidupan

dan metabolisme sel-sel otak. Sel otak yang tidak di aliri aliran darah yang membawa nutrisi dan oksigen dapat rusak bahkan menjadi mati. Aterosklerosis diduga sebagai penyebab primer dari penyakit stroke. Aterosklerosis merupakan bentuk pengerasan pembuluh darah arteri. Aterosklerosis merupakan kumpulan perubahan patologis pada pembuluh darah arteri, seperti hilangnya elastisitas dan penyempitannya lumen pembuluh darah (Junaidi, 2011). Patofisiologi stroke iskemik yaitu karena adanya sumbatan pembuluh darah oleh *thromboembolic* yang mengakibatkan daerah di bawah sumbatan tersebut mengalami iskemik.

Aterotrombotik yang terjadi pada pembuluh darah ekstrakranial dapat lisis akibat mekanisme fibrinolitik pada dinding arteri dan darah, yang menyebabkan terbentuknya emboli, yang akan menyumbat arteri yang lebih kecil, distal dari pembuluh darah tersebut. Trombus dalam pembuluh darah juga dapat terjadi akibat kerusakan atau ulserasi endotel, sehingga plak menjadi tidak stabil dan mudah lepas membentuk emboli. Emboli dapat menyebabkan penyumbatan pada satu atau lebih pembuluh darah. Emboli tersebut mengandung endapan kolesterol, agregasi trombosit dan fibrin sehingga terjadi pembentukan plak arterosklerosis (Japardi, 2002). Arterosklerosis terjadi karena adanya penimbunan lemak yang terdapat di dinding-dinding pembuluh darah sehingga menghambat aliran darah ke jaringan otak. Arterosklerosis juga dapat menyebabkan suplai darah ke jaringan serebral tidak adekuat sehingga menyebabkan resiko ketidakefektifan perfusi jaringan otak (Amin dan Hardhi, 2013). Arterosklerosis dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah atau trombus yang melekat pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan sumbatan pada pembuluh darah.

## 2.5 Etiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi akibat adanya bekuan atau sumbatan pada pembuluh darah otak yang dapat disebabkan oleh tumpukan thrombus pada pembuluh darah otak, sehingga aliran darah ke otak menjadi terhenti. Stroke iskemik merupakan sebagai kematian jaringan otak karena pasokan darah yang tidak kuat dan bukan disebabkan oleh perdarahan (Wardhana, 2011).

Stroke iskemik disebabkan karena adanya kejadian yang menyebabkan aliran darah menjadi terganggu atau bahkan terhenti pada area tertentu pada otak akibat terjadinya suatu thrombus (bekuan darah yang terjadi pada jaringan otak) ataupun embolus (bekuan darah yang terjadi di luar jaringan otak yang terlepas dan terbawa aliran darah) dan akan menyumbat suatu pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan sel saraf dan sel disekitarnya mengalami gangguan karena terhentinya suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah yang dapat menyebabkan neuron berhenti berfungsi. Bila gangguan suplai darah tersebut berlangsung hingga melewati batas toleransi sel, maka terjadi kematian sel saraf (Junaidi, 2011). Mekanisme penyebab terjadinya stroke iskemik menurut *American Stroke Assosiation* 2018 adalah sebagai berikut:

### 2.5.1 Trombosis serebral

Trombosis serebral mengacu pada thrombus (bekuan darah) yang berkembang di bagian pembuluh yang tersumbat.

### 2.5.2 Embolisme serebral

Embolisme serebral umumnya mengacu pada gumpalan darah yang terbentuk di lokasi lain dalam sistem peredaran darah, biasanya jantung dan arteri

besar di dada bagian atas dan leher. Kondisi jantung dan kelainan darah seperti denyut jantung yang tidak teratur atau Fibrilasi Atrium dapat menyebabkan penumpukkan darah di jantung dan meningkatkan resiko pembentukan gumpalan darah dibilik jantung. Sebagian bekuan darah tersebut lepas dan berjalan memasuki pembuluh darah otak hingga mencapai pembuluh darah otak kecil dan menyebabkan penghambatan aliran darah.

## **2.6 Faktor Risiko Stroke Iskemik**

Stroke adalah penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor atau yang sering disebut multifaktor. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke dibagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*) dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*). Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, ras, gender, genetik atau riwayat keluarga yang menderita stroke. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi berupa hipertensi, merokok, penyakit jantung, diabetes melitus, obesitas, alkohol, hiperlipidemia dan lainnya dapat dikendalikan dengan merubah pola hidup atau *life style* pasien (*American Stroke Association, 2018*).

## **2.7 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik**

Otak adalah organ yang sangat kompleks yang mengendalikan berbagai fungsi tubuh. Jika stroke terjadi dan aliran darah tidak dapat mencapai wilayah yang mengontrol fungsi tubuh tertentu, bagian tubuh itu tidak akan berfungsi sebagaimana mestinya. Stroke yang menyerang bagian belakang otak, kemungkinan terjadi kecacatan yang melibatkan penglihatan. Efek dari stroke

tergantung pada lokasi obstruksi dan luasnya jaringan otak yang terpengaruh (*American Stroke Assosiation, 2012*).

Efek stroke tergantung pada beberapa faktor, termasuk lokasi obstruksi dan seberapa banyak jaringan otak terpengaruh. Namun, karena satu sisi otak mengendalikan sisi tubuh yang berlawanan, stroke yang memengaruhi satu sisi akan mengakibatkan komplikasi neurologis di sisi tubuh yang terpengaruh. Misalnya, jika stroke terjadi di sisi kanan otak, sisi kiri tubuh (dan sisi kiri wajah) akan terpengaruh, yang dapat menghasilkan salah satu atau semua hal berikut: kelumpuhan di sisi kiri tubuh, masalah penglihatan, berperilaku cepat dan penuh rasa ingin tahu, hilang ingatan. Stroke yang terjadi di sisi kiri otak, sisi kanan tubuh akan terpengaruh, menghasilkan beberapa atau semua hal berikut: kelumpuhan di sisi kanan tubuh, masalah bicara atau bahasa, berperilaku lambat dan berhati-hati, hilang ingatan (*American Stroke Assosiation, 2012*).

## **2.8 Penatalaksanaan Stroke Iskemik**

Stroke iskemik disebabkan karena adanya sumbatan pada pembuluh darah di otak sehingga terjadi gangguan suplai darah ke otak yang dapat menyebabkan kematian/iskemik saraf otak, dimana apabila tidak dilakukan penatalaksanaan yang cepat dan tepat dapat berdampak pada kematian saraf otak secara permanen (Alldredge, 2013). Melihat tingginya risiko akibat serangan stroke maka proses pencegahan memiliki peranan sangat penting, namun bagi yang sedang mengalami serangan stroke iskemik, penatalaksanaan yang cepat dan tepat juga tidak kalah pentingnya mengingat stroke memiliki risiko kecacatan dan kematian yang cukup tinggi. Tujuan penatalaksanaan stroke adalah untuk

mengembalikan aliran darah pada otak yang tersumbat dengan cepat, mengurangi angka kematian, mencegah terjadinya sumbatan ulang dan kejadian keterulangan stroke pada masa mendatang (Presley, 2014). Terapi yang digunakan untuk penatalaksanaan stroke iskemik sebagai berikut,

### 2.8.1 Fibrinolitik/Trombolitik

Golongan obat ini digunakan sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase dan reteplase. Obat ini bekerja memecah trombus dengan mengaktivasi plasminogen yang terikat pada fibrin. Efek samping yang sering terjadi adalah risiko pendarahan seperti pada intracranial atau saluran cerna; serta angioedema. Waktu memegang peranan penting dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut dengan fibrinolitik. Beberapa penelitian yang ada menunjukkan bahwa rentang waktu terbaik untuk dapat diberikan terapi fibrinolitik yang dapat memberikan manfaat perbaikan fungsional otak dan juga terhadap angka kematian adalah <3 jam dan rentang 3-4,5 jam setelah onset gejala. Pada pasien yang menggunakan terapi ini usahakan untuk menghindari penggunaan bersama obat antikoagulan dan antiplatelet dalam 24 jam pertama setelah terapi untuk menghindari risiko perdarahan.

### 2.8.2 Antikoagulan

*Unfractionated heparin* (UFH) dan *Lower Molecular Weight Heparin* (LMWH) termasuk dalam golongan obat ini. Obat golongan ini seringkali diresepkan untuk pasien stroke dengan harapan dapat mencegah terjadinya kembali stroke emboli. Salah satu meta-analisis yang membandingkan LMWH

dan aspirin menunjukkan LMWH dapat menurunkan risiko terjadinya tromboembolisme vena dan peningkatan risiko perdarahan, namun memiliki efek yang tidak signifikan terhadap angka kematian, kejadian ulang stroke dan juga perbaikan fungsi saraf. Oleh karena itu antikoagulan tidak dapat menggantikan posisi dari aspirin untuk penggunaan rutin pada pasien stroke iskemik. Terapi antikoagulan dapat diberikan dalam 48 jam setelah onset gejala apabila digunakan untuk pencegahan kejadian tromboemboli pada pasien stroke yang memiliki keterbatasan mobilitas dan hindari penggunaannya dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik. Bukti yang ada terkait penggunaan antikoagulan sebagai pencegahan kejadian tromboembolik atau DVT (*deep vein thrombosis*) pada pasien stroke yang mengalami paralisis pada tubuh bagian bawah, dimana UFH dan LMWH memiliki efektifitas yang sama tapi juga perlu diperhatikan terkait risiko terjadinya pendarahan. Berdasarkan analisis LMWH lebih efektif dan risiko trombotopenia lebih kecil dibandingkan dengan UFH.

### 2.8.3 Antiplatelet

Obat golongan ini sering digunakan pada pasien stroke untuk pencegahan stroke ulangan dengan mencegah terjadinya agregasi platelet. Aspirin merupakan salah satu antiplatelet yang direkomendasikan penggunaannya untuk pasien stroke. Penggunaan aspirin dengan *loading dose* 325mg dan dilanjutkan dengan dosis 75-100mg/hari dalam rentang 24-48 jam setelah gejala stroke. Penggunaannya tidak disarankan dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik. Penggunaan klopidogrel hingga saat ini masih belum memiliki bukti yang cukup kuat penggunaannya untuk stroke iskemik jika dibandingkan dengan aspirin. Pada salah satu kajian sistematis yang membandingkan terapi jangka panjang

antiplatelet monoterapi (aspirin atau klopidogrel) dan kombinasi antiplatelet (aspirin dan klopidogrel) pada pasien stroke iskemik menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan, demikian juga dengan risiko pendarahan intrakranial yang tak berbeda bermakna namun lebih tinggi pada kombinasi aspirin dan klopidogrel dengan demikian penggunaan antiplatelet tunggal efektif dengan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi pada pasien dengan stroke iskemik. Oleh karena itu pada pedoman terapi stroke iskemik oleh *American Heart Association/American Stroke Association* tahun 2013 tidak direkomendasikan kombinasi antiplatelet karena masih belum kuatnya bukti dan masih merekomendasikan penggunaan antiplatelet tunggal dengan aspirin.

#### 2.8.4 Antihipertensi

Penanganan hipertensi merupakan hal yang sangat penting untuk dilakukan pada pasien stroke sebagai pencegahan terjadinya stroke berulang maupun komplikasi vaskular lainnya. Penatalaksanaan hipertensi yang tidak tepat pada kedaruratan neurovaskular akut dapat menyebabkan peningkatan risiko kerusakan otak dan saraf. Diltiazem dan amlodipin merupakan obat-obat golongan (*Calcium Channel Blocker/ CCB*) yang paling sering menjadi pilihan terapi untuk pasien stroke iskemik bila dibandingkan obat lainnya (Juwita, 2018). Obat-obat penghambat saluran kalsium ini diberikan baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi terapi melalui rute per oral. Diltiazem dan amlodipin memang termasuk ke dalam obat antihipertensi yang dianjurkan oleh PERDOSSI dalam penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke iskemik (PERDOSSI, 2011 dan Martin, 2008). Obat-batan ini diketahui dapat memberikan efek perlindungan yang baik bagi pasien stroke yaitu menghambat *influx* kalsium sehingga terjadi

relaksasi pada otot. Selain itu, obat ini merupakan agen terapeutik yang efektif dalam penurunan tekanan darah sistol dan diastol dibandingkan antihipertensi lain pada pasien stroke.

Pasien stroke iskemik dengan hipertensi dapat menggunakan semua jenis golongan obat antihipertensi, namun penggunaannya harus disesuaikan dengan kondisi klinis dan fisiologis masing-masing pasien. Pilihan antihipertensi untuk pasien stroke iskemik dengan diabetes yang direkomendasikan antara lain golongan CCB, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), diuretik, penghambat reseptor beta adrenergik dan *Angiotensin Converting Enzyme Receptor Inhibitor*. Pada JNC 7 telah ditetapkan bahwa penggunaan dan kombinasi dari obat-obat antihipertensi harus disesuaikan dengan stage hipertensi pasien. Pemberian obat antihipertensi yang tidak sesuai dengan stage hipertensi dapat meningkatkan risiko hipotensi maupun risiko komplikasi neurovaskular lainnya.

Terapi antihipertensi pada pasien stroke iskemik yaitu dapat berupa terapi tunggal (monoterapi) maupun terapi kombinasi dari dua, tiga atau bahkan empat antihipertensi, akan tetapi penggunaan terapi kombinasi obat harus dilakukan secara tepat. Pemberian obat dari golongan yang sama dapat menyebabkan efek samping obat meningkat, serta menimbulkan ketidakefektifan biaya pengobatan pasien (Juwita, 2018).

#### 2.8.5 Neuroprotektan

Golongan obat ini seringkali digunakan dengan alasan untuk menunda terjadinya infark pada bagian otak yang mengalami iskemik khususnya penumbra dan bukan untuk tujuan perbaikan reperfusi ke jaringan. Beberapa jenis obat yang

sering digunakan seperti *citicoline*, *flunarizine*, statin, atau *pentoxifylline*. *Citicoline* merupakan salah satu obat yang menjadi kontroversi penggunaannya hingga saat ini pasien dengan stroke iskemik, dimana penggunaan obat ini diharapkan melindungi sel membran serta stabilisasi membran sehingga dapat mengurangi luas daerah infark. Namun menurut beberapa penelitian terbaru termasuk *ICTUS trial* menunjukkan bahwa penambahan *citicoline* tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan plasebo. Penggunaan *flunarizine* juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pasien stroke berdasarkan penelitian terdahulu dan belum ada data penelitian terbaru terkait efektifitasnya pada stroke iskemik. Demikian juga halnya dengan penggunaan golongan statin berdasarkan salah satu kajian sistematis menunjukkan belum adanya bukti yang cukup kuat terkait efektifitasnya pada stroke iskemik. Namun pada pasien yang sudah menggunakan statin sebelumnya, statin sebaiknya tetap dilanjutkan dan tidak ditunda penggunaannya. Salah satu penelitian pada pasien stroke iskemik yang sudah menggunakan statin sebelumnya dan statin dihentikan saat terjadi stroke iskemik akut selama 3 hari meningkatkan risiko kematian 4,7 kali lebih tinggi dalam 3 bulan ke depan. Oleh sebab itu pedoman terapi yang ada menyatakan bahwa statin dapat dilanjutkan penggunaannya pada pasien stroke iskemik akut yang sudah menggunakan statin sebelumnya.

Prinsip penatalaksanaan farmakologi stroke iskemik akut adalah untuk segera memperbaiki perfusi darah ke bagian otak yang mengalami iskemik serta mengurangi risiko terjadinya serangan ulang stroke pada masa mendatang hingga dapat mengurangi terjadinya risiko kecacatan dan kematian akibat serangan stroke

iskemik. Oleh sebab itu sangat penting untuk memilih terapi obat secara tepat dan cepat dengan mempertimbangkan efektifitas dan keamanan bagi penggunanya.

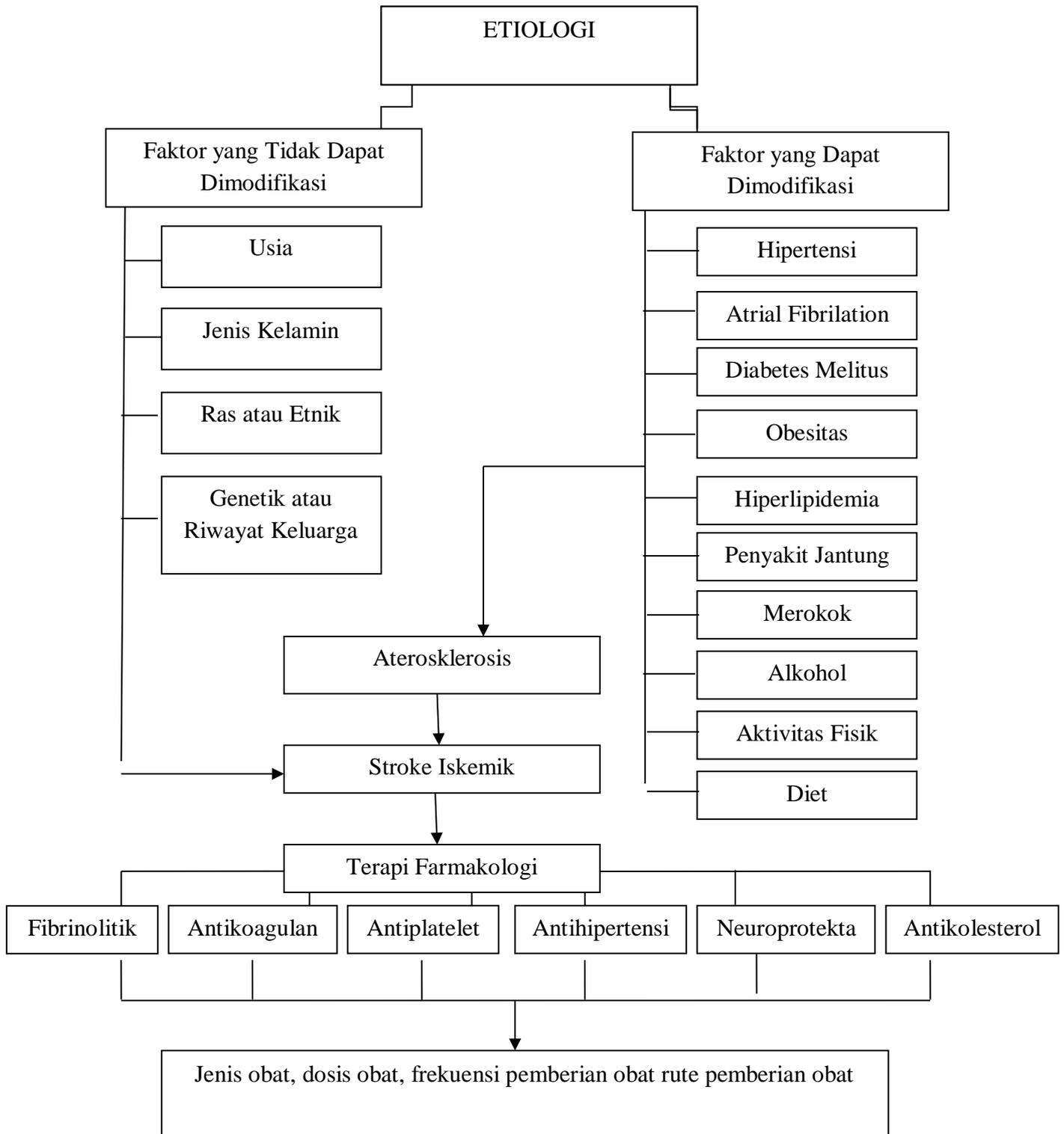
#### 2.8.9 Statin

Statin atau penghambat kompetitif HMG-CoA reduktase dimana HMG-CoA reduktase suatu enzim yang mengontrol biosintesis kolesterol. Senyawa tersebut merupakan analog struktural dari HMG-CoA (3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A). Statin memiliki keuntungan terapeutik pada penyakit yang berhubungan dengan peningkatan kadar serum kolesterol seperti pada penyakit rematik dan stroke iskemik. Ada beberapa penghambat HMG-CoA reductase yang begitu dikenal, yaitu lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin dan rosuvastatin. Obat-obat ini sangat efektif dalam menurunkan kadar LDL kolesterol plasma. Efek-efek lainnya adalah termasuk penurunan stres oksidatif dan inflamasi vaskuler dengan peningkatan stabilitas dari lesi aterosklerosis, memperbaiki fungsi endotel, proliferasi otot polos dan immunomodulasi.

Pemberian obat pada malam hari dengan dosis sekali sehari dan pada saat makan (kecuali pravastatin) dikarenakan absorpsi yang lebih baik. Simvastatin lebih poten dengan dosis yang diberikan 5-80 mg sehari. Hiperlipidemia menunjukkan adanya kadar kolesterol total lebih dari 240 mg%. Hiperlipidemia bukan merupakan faktor risiko stroke secara langsung. Hal ini berbeda dengan penyakit koroner yang jelas berhubungan dengan hiperlipidemia. Namun demikian, dari berbagai penelitian terungkap bahwa dengan menurunkan kadar kolesterol total maka risiko untuk terjadinya stroke juga menurun. Sehubungan dengan penyakit serebrovaskular secara spesifik, meningginya kadar kolesterol

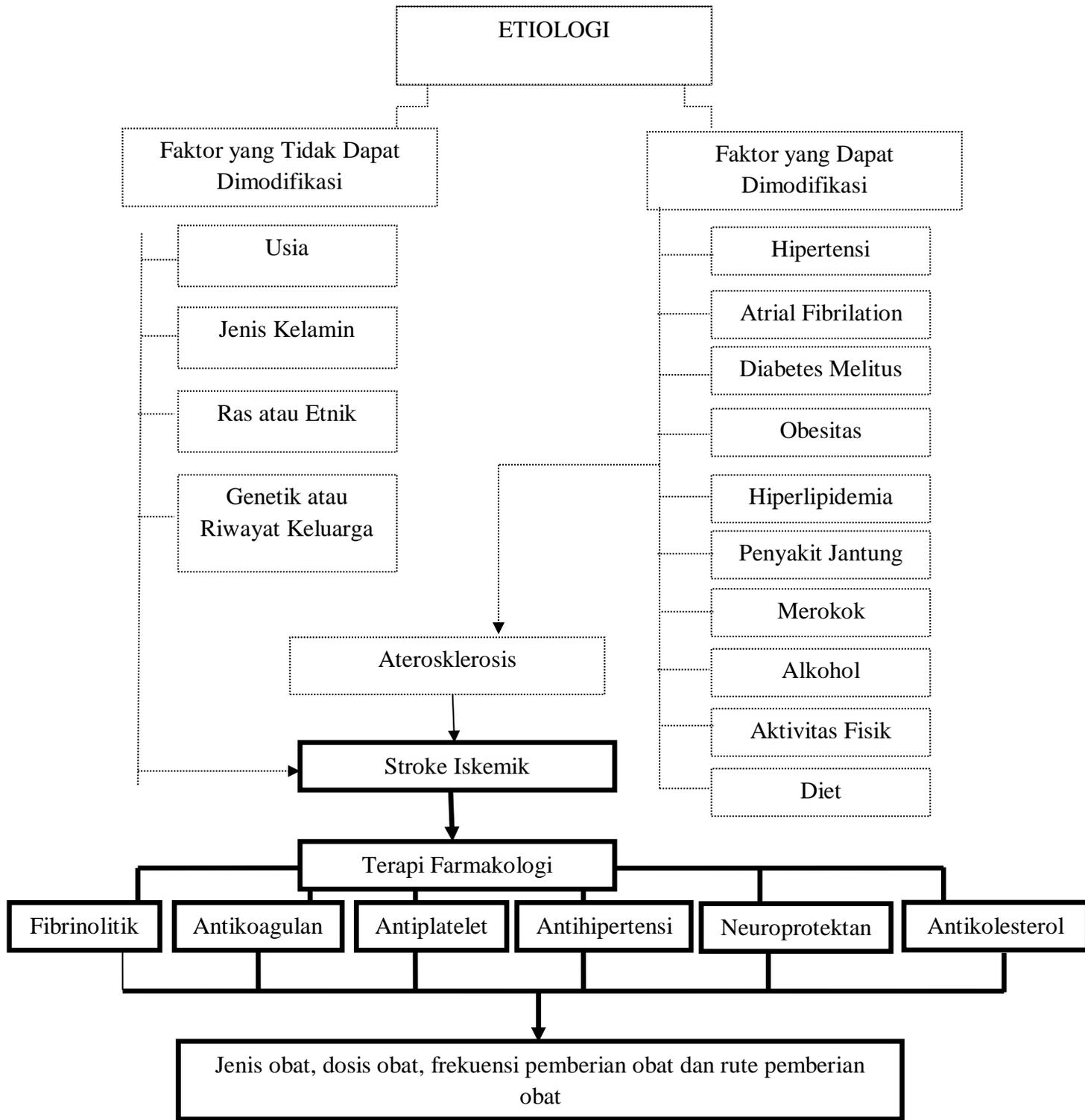
total dan *low density lipoprotein* (LDL) berkaitan erat dengan terjadinya aterosklerosis karotis. Sementara itu peningkatan kadar *high density lipoprotein* (HDL) menimbulkan dampak sebaliknya. Untuk menurunkan risiko terjadinya stroke maupun infark miokardial, disarankan untuk menurunkan kadar kolesterol kurang dari 200 mg%, LDL kurang dari 130 mg%, dan meningkatkan kadar HDL menjadi lebih dari 35 mg%. Hal ini dapat dicapai melalui diet (total kalori dari lemak total) kurang dari 30%, kalori dari lemak jenuh kurang dari 10%), berolahraga secara teratur, dan bila perlu ditambah obat tertentu misalnya statin.

## 2.9 Kerangka Teori



**Gambar 2.1** Bagan Kerangka Teori

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Bagan Kerangka Konsep

Keterangan

- Variabel yang diteliti
- Variabel yang tidak diteliti

