

Pengaruh Ketinggian Terhadap Stroke

Nasrul Musadir¹, Hidayaturrahmi Hidayaturahmi², Juwita Juwita³

¹*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh*

²*Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

³*Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh*

ABSTRAK

Kata Kunci:

dataran tinggi,
eritropoetin,
stroke

Perubahan posisi tubuh dari ketinggian rendah ke daerah yang lebih tinggi menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis tubuh terutama pada proses oksigenasi dan metabolisme otak. Salah satunya terjadi perubahan CBF ke otak dan hasil akhir dari hal tersebut dapat meningkatkan tekanan darah. Namun perubahan itu akan menyebabkan terjadinya suatu kompensasi berupa peningkatan hormon eritropoetin (EPO) dalam upaya peningkatan eritrosit untuk menjaga metabolisme otak. Eritropetin dapat menjaga perfusi serebral dan dapat digunakan dalam terapi stroke dan menunjukkan hasil yang bagus. Adanya peningkatan hormon eritropoetin pada daerah ketinggian secara teoritis diduga mempunyai hubungan dengan rendahnya angka kejadian stroke.

Korespondensi: nasrulma@yahoo.com (Nasrul Musadir)

ABSTRACT

Keywords:

high altitude,
erythropoetin,
stroke

Changes position from low altitude to higher altitude areas cause physiological changes in the body, especially oxygenation process and brain metabolism. One of the changes is CSF to the brain, and the result is increasing blood pressure. But the change will also cause a compensation of increasing erythropoetin (EPO) hormone to produce erythrocytes and maintain brain metabolism. Erythropetin could maintain cerebral perfusion and can be used in stroke therapy, it will show good results. The increase of erythropoetin hormone level in high altitude areas is theoretically thought to have a relationship with the low incidence of stroke.

PENDAHULUAN

Pembagian geografis ketinggian suatu daerah terbagi 3 (tiga) yaitu *high altitude* (1.500-3.500 mdpl), *very high altitude* (3.500-5.500 mdpl) dan *extreme altitude* (>5.500 mdpl).¹ Perubahan posisi tubuh manusia secara geografis dari satu tempat ke tempat yang lebih rendah ke daerah yang lebih tinggi. Pengaruh itu utamanya terjadi pada proses oksigenasi dan metabolisme otak. Akibat perubahan tersebut dapat terjadi hipoksia.²

Hipoksia merupakan terjadinya penurunan kadar oksigen dalam jaringan di bawah kadar fisiologis meskipun perfusi jaringan oleh darah masih kuat yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme, homeostasis sel dan kerusakan jaringan. Hipoksia akibat perubahan ketinggian disebut *hipoksia histotoksik*.^{1,3,4}

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai perubahan fisiologis yang terjadi pada tubuh manusia akibat perbedaan posisi di atas permukaan laut dan hubungannya dengan stroke.

PERUBAHAN FISIOLOGIS AKIBAT KETINGGIAN

Hipoksia histotoksik terjadi ketika seseorang yang berada pada daerah rendah kemudian berpindah ke daerah yang lebih tinggi, baik secara perlahan maupun secara ekstrem. Beberapa istilah kelainan kondisi yang terjadi akibat hipoksia histotoksik antara lain *High-Altitude Headache*, *Acute Mountain Sickness*, *High-Altitude Cerebral Edema* dan *High-Pulmonary Edema*. Kejadian-kejadian tersebut pada dasarnya diakibatkan terjadinya perubahan pada proses oksigenasi jaringan. Tekanan barometer (PB) akan menurun dan persentase oksigen konstan pada 20,9% ketika tekanan inspirasi oksigen (PiO₂) menurun sejajar dengan PB. Akibat dari kejadian ini adalah terjadinya penurunan tekanan alveolar oksigen (PaO₂) seiring dengan penurunan tekanan oksigen arteri (PaO₂) dalam darah, saturasi oksigen arteri (SaO₂) dan pada akhirnya terjadi pengurangan oksigen ke jaringan.¹

Perubahan fisiologis tersebut biasanya akan

diikuti oleh suatu mekanisme kompensasi. Berupa hiperventilasi dan peningkatan *cardiac output*. Kedua hal tersebut sebagian dapat mencegah penurunan PiO₂. Respon hiperventilasi terhadap hipoksia terutama dimediasi oleh kemoreseptor perifer pada *carotid bodies* yang menyebabkan penurunan tekanan alveolar karbondioksida dan peningkatan PaO₂. Peningkatan *cardiac output* terutama karena peningkatan denyut jantung yang diatur oleh sistem saraf yang juga dapat membantu menjaga kestabilan hantaran oksigen ke jaringan. Kondisi ini bisa sangat berbeda pada setiap orang dan saat mekanisme kompensasi tidak terjadi pada pengurangan PiO₂ maka berbagai kelainan yang telah disebutkan diatas dapat terjadi.^{1,5}

Pengurangan oksigen ke jaringan jika tidak mendapatkan mekanisme kompensasi dapat menyebabkan kondisi patologis berupa kegagalan respon terhadap hiperventilasi, desaturasi oksigen berlebihan, gangguan pertukaran gas, vasokonstriksi pulmonal, retensi cairan, peningkatan tekanan intrakranial, stress oksidatif dan berbagai inflamasi lainnya.¹

PERUBAHAN PADA CEREBRAL BLOOD FLOW

Di otak, hipoksia dapat menyebabkan perubahan *Cerebral Blood Flow (CBF)*.^{3,4} Pada keadaan hipoksia, penurunan PaO₂ sampai dibawah 40 mmHg akan menyebabkan vasodilatasi serebral yang menyebabkan kenaikan CBF. Kenaikan CBF ini sebagai upaya penyeimbang dan kompensasi untuk menjaga regulasi oksigen ke otak. Peningkatan CBF dipengaruhi oleh kenaikan tekanan darah dan hilangnya autoregulasi serebral yang kemudian menyebabkan angiogenesis, pelepasan *adenosine*, *endothelium derived-NO* dan berbagai molekul lainnya. *Cytokine* merupakan faktor tambahan akibat kenaikan CBF.^{2,4}

CBF bergantung pada *arterial blood pressure (ABP)*, *intracranial pressure (ICP)*, dan *cerebrovascular resistensi (CVR)*. Ketiga komponen ini memainkan peranan penting pada sirkulasi serebral. CBF berbanding lurus dengan faktor ABP dikurangi ICP

dan berbanding terbalik dengan CVR. Peningkatan CBF selama hipoksia dipengaruhi oleh peningkatan ABP atau terjadinya penurunan CVR. Terjadinya peningkatan CBF dipengaruhi oleh peningkatan ABP. Pada kondisi ini tekanan darah meningkat (hipertensi).^{6,7}

PENGARUH TERHADAP HIPERTENSI

Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik secara hilang timbul atau menetap. Hipertensi dapat terjadi secara esensial (primer atau idiopatik) dimana faktor penyebabnya tidak dapat diidentifikasi atau secara sekunder akibat dari penyakit tertentu yang diderita. Hipertensi adalah penyebab utama stroke, penyakit jantung dan gagal ginjal. Hipertensi primer terjadi sebesar 90-95 persen kasus dan cenderung bertambah seiring dengan waktu. Faktor risiko meliputi obesitas, stress, gaya hidup dan merokok.⁸ Sekitar 75 persen stroke yang terjadi disebabkan oleh hipertensi.

Penelitian yang dilakukan oleh Tsering Norboo dkk di Ladakh, India menunjukkan terjadinya prevalensi hipertensi yang tinggi pada daerah ketinggian dibandingkan dengan daerah yang lebih rendah di atas permukaan laut. Pada ketinggian 3.500-3.999 meter di atas permukaan laut (dpl) mempunyai prevalensi hipertensi yang tinggi dibandingkan dengan 2.500-2.999 meter dpl.⁷ Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Cuomo Mingji dkk yang meneliti hubungan ketinggian dengan prevalensi hipertensi pada masyarakat Tibet; menunjukkan bahwa ketinggian mempunyai hubungan yang signifikan dengan prevalensi hipertensi pada masyarakat Tibet.⁶ Individu yang tinggal di dataran tinggi memiliki resiko tinggi menderita stroke iskemik, diduga dipengaruhi oleh aklimatisasi terhadap dataran tinggi.³ Berada di dataran tinggi dalam waktu lama menyebabkan tubuh mengadakan reaksi kompensasi berupa meningkatnya produksi sel darah merah, terjadi polisitemia. Tingginya kadar hematokrit dan polisitemia mengakibatkan viskositas darah meningkat, aliran darah melambat sehingga

terjadi formasi trombus.³

MEKANISME KOMPENSASI

Di sisi lain, akibat mekanisme kompensasi untuk mempertahankan suplai darah ke jaringan tetap konstan, maka terjadi peningkatan produksi eritrosit yang diperlukan agar metabolisme tubuh dapat dipertahankan dimana fungsi eritrosit adalah mengangkut O₂ dan CO₂ dalam proses metabolisme. Eritrosit dihasilkan di sumsum tulang dengan rangsangan oleh hormon Eritropoetin (EPO) dengan cara menekan apoptosis dari sel *erythroid progenitor*. EPO merupakan suatu enzim glikoprotein yang dihasilkan terutama di *fibroblast interstitial* ginjal (pada orang dewasa) dan di hepatosit pada janin. Peningkatan produksi eritrosit pada dasarnya mengikuti peningkatan hormon EPO.^{9,11}

Hormon eritropoetin memiliki fungsi utama merangsang produksi eritrosit. Selain di hati dan ginjal, reseptor eritropoetin dapat ditemukan di jaringan lainnya sehingga diduga eritropoetin memiliki fungsi lain selain hematopoiesis. Studi penelitian eritropoetin manusia, menunjukkan bahwa eritropoetin dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi dan menurunkan aktivitas pro-angiogenesis. Sekresi hormon eritropoetin merupakan reaksi adaptif sebagai respon terhadap hipoksia. Kondisi hipoksia dapat memicu ekspresi reseptor eritropoetin pada sel neuron yang dilakukan kultur, sehingga lebih sensitif terhadap efek neuroprotektif eritropoetin. Eritropoetin memiliki efek neuroproteksi, yang lebih signifikan pada individu yang berdomisili di dataran tinggi. Efek neuroproteksi ini terkait dengan ekspresi reseptor eritropoetin di endotel pembuluh darah. Mekanisme neuroproteksi eritropoetin melibatkan beberapa jalur yaitu reseptor eritropoetin, kelompok reseptor β seperti faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin (IL-6, TGF). Eritropoetin tidak hanya melindungi neuron dari apoptosis, tetapi juga mendukung regenerasi neuron. Efek ini tidak terkait fungsi hematopoiesis, namun sangat penting pada individu yang beresiko tinggi mengalami stroke.¹¹

Pada penelitian dengan rekayasa hipoksia pada *Rattus norvegicus* didapatkan terjadinya kenaikan angka eritrosit pada 12 jam pertama dan kemudian terjadi penurunan setelah 24 jam dan 36 jam perlakuan. Penurunan kadar Eritrosit setelah 24 jam dan 36 jam dikarenakan hormon EPO yang terlibat aktif pada keadaan kekurangan oksigen. Pada penelitian lain, dengan terapi EPO rekombinan dapat memperbaiki suplai oksigen ke jaringan.¹² Hormon EPO dapat digunakan sebagai terapi pada pasien stroke iskemik. Pemberian hormon EPO pada pasien stroke iskemik menunjukkan perbaikan prognosis yang bagus dan memberikan nilai *outcome* yang positif.¹¹

DAMPAK TERHADAP STROKE

Stroke iskemik merupakan kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan *imaging* dan/atau patologi. Gangguan global berupa penurunan kesadaran, sementara gangguan fokal dapat berupa kelumpuhan sisi, gangguan fungsi penglihatan, keseimbangan, pendengaran, somatik-sensoris.¹³ Untuk menegakkan diagnosis stroke iskemik, terdapat kriteria yaitu adanya gejala defisit neurologis global atau salah satu/beberapa defisit neurologis fokal yang terjadi mendadak dengan bukti gambaran neuroimaging (CT-Scan atau MRI). Tatalaksana stroke iskemik bila onset < 6 jam adalah trombolisis intravena dengan pemberian Alteplase dosis 0,6-0,9 mg/kgBB. Bila onset < 8 jam dan disertai oklusi karotis interna atau pembuluh darah intrakranial, dapat dilakukan trombektomi mekanik. Faktor risiko stroke iskemik juga perlu dikendalikan, antara lain dengan pemberian obat antihipertensi, insulin atau antidiabetik oral.¹³ Hormon EPO dinyatakan dapat mempercepat perbaikan perfusi serebral.¹¹ EPO dapat digunakan sebagai suatu neuroprotektif pada

otak setelah iskemik serebral, trauma, kejang dan penyakit autoimun.¹¹

Dari pembahasan diatas, secara teoritis dapat dikatakan bahwa perubahan posisi tubuh dari tempat yang rendah ke tempat yang tinggi dapat mengakibatkan perubahan metabolisme tubuh, terjadinya peningkatan tekanan darah namun disisi lain terjadi juga peningkatan hormon EPO yang justru mempunyai efek perbaikan perfusi serebral dan hormone EPO sendiri telah digunakan sebagai suatu terapi pada stroke iskemik dan menunjukkan perbaikan outcome.

Data dari riset kesehatan daerah (Riskesdas) Aceh tahun 2013 menunjukkan bahwa beberapa daerah yang berada di dataran tinggi Gayo di Provinsi Aceh mempunyai angka prevalensi hipertensi yang tinggi namun angka prevalensi stroke-nya justru rendah.¹⁴ Terdapat 3 (tiga) kabupaten yang terletak di dataran tinggi Gayo yaitu Kabupaten Aceh Tengah, Kabupaten Bener Meriah dan Kabupaten Gayo Lues. Daerah ini merupakan daerah dengan prevalensi hipertensi paling banyak dibandingkan dengan kabupaten lain di Provinsi Aceh.¹⁵ Sementara pada tahun yang sama, angka kejadian stroke justru menunjukkan angka yang berbeda. Prevalensi stroke di kabupaten Gayo Lues hanya 3,0 %, Kabupaten Bener Meriah 3,3 % dan Kabupaten Aceh Tengah 4,5%; angka ini lebih rendah dibandingkan angka kejadian stroke di Sabang atau Lhokseumawe.¹⁴ Meskipun memiliki data sebagai jumlah penderita hipertensi terbanyak, namun dataran tinggi Gayo tidak memiliki data sebagai daerah yang terbanyak mengalami stroke di Aceh. Penderita stroke justru lebih banyak terjadi pada daerah-daerah yang berada di pinggir laut.

KESIMPILAN DAN SARAN

Bagaimana hubungan antara hormon EPO yang meningkat pada daerah ketinggian terhadap pencegahan stroke. Secara teoritis bisa dikatakan bahwa faktor ketinggian suatu tempat di atas permukaan laut dapat mengurangi risiko stroke. Namun hal ini membutuhkan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bartscher M. Hypoxia-Related Altitude Illnesses. 2013;20(4):247–55.
2. Bärtsch P, Swenson ER. Acute High-Altitude Illnesses. 2013;
3. Ortiz-prado E, Dunn JF. High altitude exposure and ischemic stroke : A literature review. 2011;(January).
4. Ainslie PN, Subudhi AW. Cerebral Blood Flow at High Altitude. 2014;15(2):133–40.
5. Ismailov RM. The role of erythropoietin in the “stroke belt” phenomenon. 2012;79:181–5.
6. Mingji C, Onakpoya IJ, Perera R, Ward AM, Heneghan CJ. Relationship between altitude and the prevalence of hypertension in Tibet : a systematic review. 2015;1054–60.
7. Norboo T, Stobdan T, Tsering N, Angchuk N, Tsering P, Ahmed I, et al. Prevalence of hypertension at high altitude : cross-sectional survey in. 2015;1–15.
8. Robinson, Joan. M dan Lyndon Saputra. 2014. *Buku Ajar Visual Jilid Satu*. Tangerang Selatan: Binarupa Aksara Publisher.
9. Marti HH. Review Erythropoietin and the hypoxic brain. 2004;3233–42.
10. Souvenir R, Doycheva D, Zhang JH, Tang J, Genetics M, Linda L, et al. Erythropoietin in Stroke Therapy : Friend or Foe. 2016;22(10):1205–13.
11. Schmidt W. Effects of Intermittent Exposure to High Altitude on Blood Volume and Erythropoietic Activity. 2002;3(2).
12. Uyun HF, Indriawati R. Pengaruh Lama Hipoksia terhadap Angka Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Rattus norvegicus Effect of Hypoxia Duration to the Erythrocyte and Hemoglobin Rattus norvegicus. 2013;13(1):49–54.
13. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Panduan Praktik Klinis Neurologi. 2016
14. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013.
15. Purnawarman A. Aceh Cardiovascular Symposium. Serambi Tribun News. Edisi 16 Desember 2015