

Meta-Analisis Risiko Hipertensi dengan Penyakit Stroke di Asia

Alkafi¹, Fadhilatul Hasnah²

^{1,2} Program Studi Kesehatan Masyarakat, STIKes Alifah Padang, Jl. Khatib Sulaiman No. 52B

Padang 25134, Sumatera Barat, Indonesia

E-mail : fhasnah5@gmail.com¹ alkafi.mahe@gmail.com²

Abstrak

Salah satu penyakit kardiovaskular yang menjadi penyakit paling mematikan adalah penyakit stroke. *Global Burden of Disease Study* 2017 mengestimasi bahwa stroke yang menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian pada tahun 2016 dan akan tetap berada diposisi yang sama pada tahun 2040. Hipertensi sebagai faktor risiko stroke juga diestimasi akan mengalami peningkatan dimana diestimasi jumlah orang dewasa dengan hipertensi akan meningkat sebesar 60% pada 2025. Penelitian ini menggunakan metode *systematic review* dan meta-analisis untuk melihat risiko hipertensi dengan penyakit stroke di Asia. Analisis lebih lanjut berdasarkan subtype stroke juga dilakukan. Pencarian literatur dilakukan pada *database* PubMed, EBSCO dan *Google Scholar*. Tes Q dilakukan untuk menentukan heterogenitas studi yang dimasukkan. Funnel Plot, uji Regresi Egger dan metode *Trim and Fill* digunakan untuk mengidentifikasi bias publikasi dan dengan transformasi model antara *Fixed Effect Model* dan *Random Effect Model* untuk analisis sensitivitas. Hasil meta-analisis data menunjukkan bahwa hipertensi mempengaruhi kejadian stroke dengan *Pooled OR* 95% CI 5,9 (4,50-7,74). Funnel plot dan juga hasil dari *Egger's test* pada hasil meta-analisis risiko hipertensi dengan penyakit stroke memberikan hasil adanya bias publikasi dengan kesimpulan 5 (lima) artikel *missing*. Bias publikasi ini diasumsikan terjadi karena kurangnya *database*, 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, beberapa artikel relevan lainnya ada yang tidak bisa diakses dan seringkali memuat data yang terbatas atau tidak lengkap.

Kata Kunci: hipertensi, stroke, *systematic review*, meta-analisis, bias publikasi

Meta-Analysis Of Hypertension Risk With Stroke In Asia

Abstract

One of the most deadly cardiovascular diseases is stroke. The 2017 *Global Burden of Disease Study* estimates that stroke is the second leading cause of death in 2016 and will remain in the same position in 2040. Hypertension as a risk factor for stroke is also estimated to increase, where it is estimated that the number of adults with hypertension will increase by 60% by 2025. This study uses a *systematic review* method and meta-analysis to look at the risk of hypertension with stroke in Asia. Further analysis by stroke subtype was also performed. Literature searches were performed on the *PubMed*, *EBSCO* and *Google Scholar* databases. The Q test was performed to determine the heterogeneity of the included studies. Funnel Plot, Egger Regression test and Trim and Fill methods were used to identify publication bias and by transforming the model between the *Fixed Effect Model* and the *Random Effect Model* for sensitivity analysis. The results of the meta-analysis of data showed that hypertension affected the incidence of stroke with *Pooled OR* 95% CI 5.9 (4.50-7.74). The funnel plot and also the results from *Egger's test* on the results of the meta-analysis of the risk of hypertension with stroke gave the results of a publication bias with the conclusion that 5 (five) articles were missing. This publication bias is assumed to occur due to lack of database, no manual search was conducted to find articles with insignificant results. In addition, relevant articles that are still in the form of '*grey literature*' such as *conference proceedings*, *dissertation*, *thesis and technical reports* are not included in the analysis, some other relevant articles are inaccessible and often contain limited or incomplete data.

Keywords: hypertension, stroke, *systematic review*, meta-analysis, publication bias

PENDAHULUAN

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 (WHO, 2018b). *Global Burden of Disease Study 2017* mengestimasi bahwa stroke yang menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian pada tahun 2016 dan 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).

Menurut WHO (2008) beberapa faktor risiko metabolik yang mempengaruhi kejadian stroke salah satunya adalah hipertensi (WHO, 2018a). Hipertensi juga diestimasi akan mengalami peningkatan. Menurut Kearney, *et al*, (2019) pada penelitiannya yang berjudul *Global Burden Of Hypertension: Analysis Of Worldwide Data* mengestimasi jumlah orang dewasa dengan hipertensi akan meningkat sebesar 60% pada 2025 (WHO, 2013).

Di Asia, penelitian tentang hipertensi sebagai risiko stroke sudah banyak dilakukan. Sehingga dibutuhkan analisa dari penelitian-penelitian tunggal ini untuk

disimpulkan sebagai inferensi di kawasan Asia sendiri. Satu penelitian tidak cukup kuat untuk digeneralisasikan ke populasi, sehingga dibutuhkan beberapa penelitian sehingga dapat ditarik kesimpulan dengan power yang lebih kuat (Stroup, *et al*, 2019). 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 diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk melakukan meta-analisis risiko hipertensi dengan penyakit stroke di kawasan Asia.

METODE

Systematic Literature Search

Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, EBSCO dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan yaitu (((Stroke) OR Ischemic OR Hemorrhagic) OR observational study OR Cohort OR Case-control OR Follow Up OR Prospective) AND risk factors Factor OR Hypertension OR High Blood Pressure))). Tahun artikel dibatasi yaitu 1995-2022.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel penelitian diinklusi apabila memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: 1) penelitian melihat hubungan hipertensi dengan penyakit stroke pada orang Asia, 2) Lokasi penelitian di wilayah Asia, 3) desain studi artikel kohor atau kasus kontrol, 4) tersedia data yang cukup untuk diolah. Artikel penelitian dieklusi apabila : 1) Penelitian dengan outcome kematian akibat stroke atau *reoccurrent* stroke, 2) Penelitian yang terduplikasi atau penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya.

Seleksi dan Ekstraksi Data

Seleksi literatur dilakukan secara sistematis dimulai dengan seleksi berdasarkan judul artikel. Penelitian dengan judul relevan

kemudian diseleksi berdasarkan abstrak. Penelitian dengan abstrak relevan kemudian diseleksi berdasarkan informasi yang tersedia dalam bentuk *full text*. Literatur yang diambil dengan hati-hati ditinjau dan berbagai informasi diekstraksi untuk setiap studi yang diperiksa, termasuk nama peneliti, desain studi penelitian, lokasi penelitian, jumlah sampel, jumlah kasus dan faktor risiko yang diteliti.

Analisis Data

Tes Q dilakukan untuk menentukan heterogenitas studi yang digabungkan. Jika $I^2 \geq 50\%$ dan $P < 0,05$, Random Effect Model digunakan untuk menggabungkan studi; sebaliknya, jika $I^2 \leq 50\%$ dan $P > 0,05$, Fixed Effect Model digunakan untuk menggabungkan studi. Uji regresi Egger digunakan untuk mengidentifikasi bias publikasi dan dengan transformasi model antara Fixed Effect Model dan Random Effect Model untuk analisis sensitivitas. Pendekatan Trim And Fill digunakan untuk memperkirakan nilai pusat dari Funnel Plot untuk memungkinkan penilaian stabilitas dari seluruh tinjauan sistematis. Analisis data dilakukan menggunakan software RevMan versi 5 dan analisis bias publikasi dilakukan menggunakan software CMA versi 3.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi literatur dari database menghasilkan sebanyak 1257 artikel. Secara keseluruhan, sebanyak 942 artikel diekslusi karena tidak relevan dengan topik penelitian, sehingga sebanyak 315 artikel yang relevan berdasarkan judul. Artikel-artikel ini kemudian diseleksi berdasarkan abstrak dengan hasil sebanyak 293 artikel diekslusi karena tidak meneliti faktor risiko yang dimaksud dalam penelitian ini, di luar wilayah Asia dan desain studi selain kohor dan kasus kontrol, sehingga hanya 22 artikel relevan berdasarkan abstrak. Seleksi berdasarkan full text dilakukan pada artikel tersebut dan menghasilkan sebanyak 12

artikel diekslusi karena kurangnya data yang tercantum untuk dianalisis. Hasil akhir seleksi diperoleh 10 artikel relevan untuk dilakukan meta-analisis.

Tabel 1. Karakteristik Literatur Penelitian

No	Nama Peneliti (Tahun Publikasi)	Desain Peneliti	Waktu Penelitian	Jumlah Kasus	Cara Ukur	Defini Faktor Risiko	p-value / OR / RR	Keterangan
1	Gu, Kelly	Kohor	1991-1999 (8,3 tahun <i>follow up</i>)	7151	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.
2	Kisjanto, Bonneux	<i>Case-control</i>	1 Jan 1989 – 1 Juni 1993	73	Wawancara terstruktur dan rekam medis	Hipertensi yaitu orang yang didiagnosa hipertensi.	OR 13,85 (8,34-23,00)	OR yang ditampilkan merupakan OR yang <i>matching variable</i> . Penelitian ini diinklusi ke dalam meta-analisis
3	Shah, Shah	<i>Case-control</i>	24 April- Oktober 2012	50	Kuisisioner	Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	OR 4,16	Rentang 95% CI tidak tercantum dalam artikel. Artikel ini diinklusi karena memiliki cukup data untuk dianalisis.
4	Sorganvi, Kulkarni	<i>Case-control</i>	NR	100	Rekam medis, kuisisioner	Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	OR 3,8 (2,11-6,8)	Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena memiliki cukup data untuk dianalisis
5	El-Hajj, Salameh	<i>Case-control</i>	1 Jan 2015- 31 Des 2016	205	Kuisisioner	Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	OR 12,56 (3,77-41,82)	OR yang tercantum merupakan OR yang sudah <i>diadjusted</i> .
6	El-Hajj, Salameh	<i>Case-control</i>	1 Jan 2012 – 31 Des 2014	202	NR	Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 140/90$ mm/hg	P<0,001	OR crude tidak tercantum dalam artikel. OR yang tersedia merupakan OR multivariate. Artikel ini diinklusi karena tersedia cukup data untuk dianalisis.
7	Feigin, Wiebers	<i>Case-control</i>	1 Jan - 31 Des 1992	237	Rekam medis, kuisisioner	Hipertensi yaitu orang dengan BP $\geq 160/99$ mm/hg	OR 6,2 (3,58-10,57)	OR yang tercantum merupakan OR <i>adjusted by age</i> .
8	Ismail, Al-Tawil	<i>Case-control</i>	1 Jan- 30 Juni 2009	173	Wawancara dan kuisisioner	Hipertensi yaitu orang yang didiagnosa hipertensi	OR 2,78 (1,51-3,12)	OR yang tercantum merupakan OR yang sudah dilakukan analisis multivariat.

9	Khodaban dehlou, Mansourni a	Case-control	Juni 2012 – Septem ber 2013	72`	Rekam medis, wawan cara via telepho ne	Hipertensi yaitu orang yang didiagnosa hipertensi	OR 11,2 (4,68-26,77)	Artikel ini diinklusi karena tersedia cukup data untuk dianalisis.
10	Bandasak, Narksawat	Case-control	2006 - 2007	98	Kuisio ner	Hipertensi yaitu orang didiagnosa hipertensi	OR 8,94 (1,47-54,34)	OR yang dicantumkan merupakan OR yang sudah <i>diadjusted</i> . Artikel ini diinklusi ke dalam meta-analisis karena tersedia cukup data untuk dianalisis.

Penelitian ini menganalisis data berdasarkan yang dilaporkan dalam artikel penelitian. Sebanyak 10 artikel diinklusi yang terdiri dari 9 penelitian dengan desain studi kasus kontrol dan 1 penelitian dengan desain kohor. Jumlah kasus paling kecil sebanyak 50 sampai yang paling banyak 7151 dianalisis dalam penelitian ini.

Hipertensi dan Stroke

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 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.

Lebih jauh, peneliti mencoba melihat risiko hipertensi terhadap stroke iskemik. Pada analisis hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik, tidak semua artikel dapat dianalisa. Pada hubungan hipertensi terhadap kejadian stroke iskemik, sebanyak 3 artikel yang bisa dianalisis. Tabel 2 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.

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.

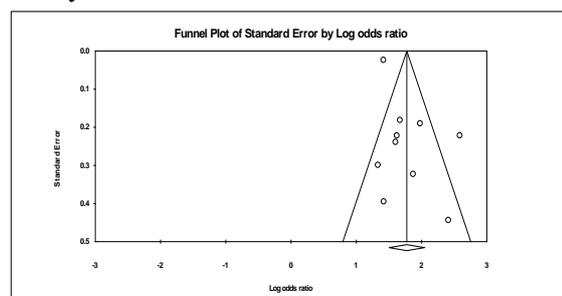


Fig. 2. Trim And Fill Risiko Hipertensi

Gambar *funnel plot* memperlihatkan distribusi penelitian tidak simetris, dimana sebaran penelitian tidak seimbang di kiri dan kanan batas *center line*. Sehingga bisa disimpulkan bias publikasi mempengaruhi meta-analisis 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 meta-analisis

risiko hipertensi dengan penyakit stroke (gambar 2).

Selanjutnya dilakukan uji *trim and fill* untuk mengestimasi jumlah penelitian relevan yang *missing* agar *funnel plot* menjadi simetri dan tidak dipengaruhi oleh bias publikasi. Pada *trim and fill* meta-analisis risiko hipertensi dengan penyakit stroke diasumsikan ada 5 (lima) artikel *missing* (Tabel 4).

Tabel 1 Meta-analisis Outcomes

Risk factors	Type of stroke	Number of referencess	Case Group		Control Group		Pooled OR 95% CI	p-value
			Event	Total	Event	Total		
Hipertensi	All stroke	10	5126	47216	3560	126170	5,9 (4,50-7,74)	p< 0,00001
	Ischemic Stroke	3	217	336	172	690	6,69 (4,93-9,08)	p< 0,00001

Tabel 2 Egger's Test dan Uji sensitivitas

Risk factors	Type of stroke	Number of referencess	Egger's test intercept	p-t-heteogeneity	Uji Sensitivitas		
					Fixed Model	Effect	Random Effect Model
Hipertensi	All stroke	10	1,76	p<0,00001	4,31 (4,11-4,51)	5,90	(4,50-7,74)

Tabel 4 Pooled OR Ratio Trim And Fill

Risk factor	Studies Trimmed	Fixed Effect	Random Effect	Keterangan
Hypertention	Adjusted values	5	4,15 (3,97-4,34)	4,2 (3,31-5,44) Asumsi left missing (fixed)

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.

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 dimana orang hipertensi berisiko 5,9 kali untuk

menderita stroke dibandingkan orang yang 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.

Hubungan hipertensi dengan stroke sudah banyak dijelaskan oleh banyak penelitian. Salah satu penelitian oleh O'Donnell (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, Zhou (2014) menunjukkan orang Asia berisiko sebesar 2.84 kali mengalami stroke dengan hipertensi sebagai faktor resiko. Penelitian lainnya oleh Zhang, Attia (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 sub tipe 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.

Funnel plot dan juga hasil dari *Egger's test* baik pada hasil meta-analisis risiko hipertensi dengan penyakit stroke memberikan kesimpulan bahwa terjadi bias publikasi pada meta-analisis ini. 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* pada meta-analisis risiko hipertensi dengan penyakit stroke, yang jika artikel tersebut ditemukan dan digabungkan, maka *funnel plot* akan menjadi simetris dan terhindar dari bias publikasi.

Peneliti berasumsi bias publikasi ini terjadi karena kurangnya *database* yang digunakan dalam penelitian ini dan tidak adanya pencarian manual yang dilakukan untuk menjangkau 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, beberapa artikel relevan lainnya ada yang tidak bisa diakses dan seringkali memuat data yang terbatas atau tidak lengkap.

SIMPULAN

Hasil meta-analisis ini memperkuat bukti bahwa hipertensi masih menjadi faktor risiko stroke yang paling penting. Adanya

estimasi peningkatan kejadian hipertensi berpotensi ikut berkontribusi pada kenaikan kejadian stroke di Asia di masa yang akan datang. Sehingga perlu adanya upaya agar menekan angka hipertensi sebagai faktor risiko stroke untuk mencegah kejadian stroke di kemudian hari. Berdasarkan temuan meta-analisis ini, 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.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih peneliti sampaikan kepada Yayasan Pendidikan Alifah Nur Ikhlas Padang dan STIKes Alifah Padang atas dukungannya baik secara materil maupun non materil.

DAFTAR PUSTAKA

- Anwar, R. (2005). Meta-analisis. Bandung. Fakultas Universitas Padjajaran.
- 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(5), 1241.
- Burke, T. A., & Venketasubramanian, R. N. (2006). The epidemiology of stroke in the East Asian region: a literature-based review. *International Journal of Stroke*, 1(4), 208-215.
- Chen, X., Zhou, L., Zhang, Y., Yi, D., Liu, L., Rao, W., ... & 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(1), 1-13.
- 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. *Journal of epidemiology and global health*, 9(1), 62.
- El-Hajj, M., Salameh, P., Rachidi, S., Al-Hajje, A., Lahoud, N., & Hosseini, H. (2017). Stroke risk factors: a hospital-based case-control study in Lebanon. *JR Soc Med*, 8(6), 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(1), 34-39.
- Gu, D., Kelly, T. N., Wu, X., Chen, J., Duan, X., Huang, J. F., ... & He, J. (2008). Blood pressure and risk of cardiovascular disease in Chinese men and women. *American journal of hypertension*, 21(3), 265-272.
- Ismail, K. H., Al Tawil, N. G., & Al-Hadithi, T. S. (2010). Risk Factors for Stroke in Erbil City: A Case-Control Stud. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*, 14(1 Special), 14-19.
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *Jama*, 241(19), 2035-2038.
- 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.
- 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(3), 111-117.

- Kisjanto, J., Bonneux, L., Prihartono, J., Ranakusuma, T. A. S., & Grobbee, D. E. (2005). Risk factors for stroke among urbanised Indonesian women of reproductive age: a hospital-based case-control study. *Cerebrovascular diseases*, 19(1), 18-22.
- 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), 1308-1312.
- O'donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., ... & Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, 376(9735), 112-123.
- Asirvatham, A. R., & Marwan, M. Z. (2014). Stroke in Saudi Arabia: a review of the recent literature. *Pan African Medical Journal*, 17(1).
- Shah, S. M. A., Shah, S. M. S., Khan, S., Rehman, S. U., Khan, Z. A., & Ahmed, W. (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 Phukhtoonkhwa (KPK) Pakistan. *BMC research notes*, 6(1), 1-10.
- Sorganvi, V., Kulkarni, M. S., Kadeli, D., & Atharga, S. (2014). Risk Factors for Stroke: A Case Control Study.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., ... & Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *Jama*, 283(15), 2008-2012.
- Telman, G., Sprecher, E., Namestnikov, O., & Kouperberg, E. (2010). Comparison of risk factors and work-up in young and middle-aged patients with TIA and ischaemic stroke. *European journal of neurology*, 17(4), 567-571.
- 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(2), 210-215.
- WHO. (2018). *Global Health Estimates Summary Tables : Projection of Death by Cause, Age and Sex, GHE_DthGlobal_Proj_2015_2030*, Editor. 2013.
- WHO. (2018). *Noncommunicable Disease : Country Profile 2018*.
- WHO. (2018). *Noncommnicable Disease : Key Facts. 2018 1 Juni 2018*; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- 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. *Stroke*, 35(5), 1052-1056.