

HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DAN KALSIMUM DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK AKUT DAN HIPERTENSI PADA KEADAAN MENOPAUSE

ASSOCIATION BETWEEN ESTRADIOL AND CALCIUM LEVEL WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE AND HYPERTENSION EVENTS IN MENOPAUSE WOMEN

Sheila Maria Kristina,* Kiki Muhammad Iqbal,* Yuneldi Anwar*

ABSTRACT

Introduction: High level of free endogen estradiol makes 2.3 times likelihood of stroke. Estradiol and calcium have different role in stroke pathophysiology, thus the relationship between the serum levels of both substance to the development of ischemic stroke and hypertension is still controversial.

Aims: This study is to investigate the role of estradiol and calcium level in stroke ischemic and hypertension events in menopausal women.

Methods: A cross-sectional study of female patients in neurology and internal medicine ward, and hypertension clinic in Adam Malik Hospital, Medan, from February to July 2016. Inclusion criteria was menopausal women while exclusion criteria was history of stroke before the current stroke (based on anamnesis). Subject were divided into 4 groups; ischemic stroke without hypertension, ischemic stroke with hypertension, hypertension without stroke, and non-stroke non-hypertension (control). Demographic data, estradiol and calcium serum were collected. Chi-square and Gamma correlation were used to assess the correlation between estradiol and calcium serum level.

Result: 116 subjects, 29 in each group were included with mean age 58.66 ± 8.47 years old. Estradiol had a significant association with acute ischemic stroke significantly in menopausal women with positive correlation, but no relationship with acute ischemic stroke with hypertension and hypertension event alone. Calcium had relationship with acute ischemic stroke event with hypertension, with negative correlation, but no relationship with acute ischemic stroke events.

Discussion: There were significant relationships between estradiol and acute ischemic stroke events with moderate positive correlation. Calcium also showed relationship with acute ischemic stroke events with hypertension and hypertension events alone with strong negative correlation.

Keywords: Acute ischemic stroke, calcium, estradiol, hypertension, menopausal women

ABSTRAK

Pendahuluan: Kadar estradiol endogen bebas yang tinggi berisiko 2,3 kali lebih besar menyebabkan stroke. Estradiol dan kalsium memiliki peranan yang berbeda dalam mekanisme stroke, namun hubungan antara kadar keduanya terhadap terjadinya stroke iskemik akut dan hipertensi masih kontroversial.

Tujuan: Untuk mengetahui peran kadar estradiol dan kalsium terhadap kejadian stroke iskemik akut dan kejadian hipertensi pada pasien perempuan dengan menopause.

Metode: Studi potong lintang terhadap pasien yang dirawat di Ruang Rawat Inap Neurologi dan Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam Perempuan, serta yang berobat jalan ke Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Ginjal dan Hipertensi RSUP Haji Adam Malik, Medan, pada bulan Februari hingga Juli 2016. Kriteria inklusi adalah subjek perempuan yang sudah mengalami menopause, sedangkan kriteria eksklusi pernah mengalami stroke sebelumnya (berdasarkan anamnesis). Subjek dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu subjek dengan stroke iskemik akut tanpa hipertensi, subjek dengan stroke iskemik akut dan hipertensi, subjek dengan hipertensi tanpa stroke, dan subjek bukan stroke (kontrol). Dilakukan penilaian data demografi dan pemeriksaan kadar estradiol dan kalsium serum. Untuk menganalisis hubungan kadar estradiol dan kalsium digunakan uji *Chi-square* dan korelasi *Gamma*.

Hasil: Didapatkan 116 subjek yang terdiri dari 29 subjek pada tiap kelompok. Rerata usia subjek adalah $58,66 \pm 8,47$ tahun. Estradiol memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian stroke iskemik akut pada perempuan dengan menopause dengan korelasi positif, tetapi tidak berhubungan dengan kejadian stroke iskemik akut dengan hipertensi dan kejadian hipertensi. Kalsium memiliki hubungan dengan kejadian stroke iskemik akut dengan hipertensi dengan korelasi negatif, namun tidak berhubungan dengan kejadian stroke iskemik akut.

Diskusi: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar estradiol dengan kejadian stroke iskemik akut dengan arah korelasi positif dan kekuatan korelasi yang sedang. Demikian pula ada hubungan yang signifikan antara kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut dengan hipertensi dan kejadian hipertensi dengan arah korelasi negatif dan kekuatan korelasi yang kuat.

Kata kunci: Estradiol, hipertensi, kalsium, stroke iskemik akut, perempuan menopause

*Bagian Neurologi FK Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik, Medan. **Korespondensi:** sheilakristina1507@gmail.com.

PENDAHULUAN

Perempuan pascamenopause mengalami setidaknya dua kali lipat lebih berisiko mengalami stroke setiap 10 tahun, dengan kejadian stroke menjadi penyebab kematian 1 dari antara 6 kematian yang ada. Selama menopause, produksi estrogen endogen akan menurun. Estradiol, estrogen yang paling poten, memiliki banyak mekanisme yang memengaruhi timbulnya stroke iskemik aterosklerosis, antara lain melalui mekanisme metabolisme lipid, inflamasi, stres oksidatif, fibrinolisis, dan trombolisis. Estradiol bebas yang bersirkulasi, yang tidak berikatan dengan *sex hormone-binding globulin* (SHBG), berinteraksi dengan target jaringan pada seluruh tubuh dan proporsinya berbanding terbalik dengan konsentrasi SHBG yang bersirkulasi.¹

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya stroke dan penyakit jantung. Sementara kekurangan hormon seks steroid gonad, estradiol, dan progesterone diperkirakan berperan dalam peningkatan tekanan darah. Suatu penelitian menunjukkan insidens hipertensi lebih rendah pada perempuan dibandingkan pria sampai usia 51 tahun, setelah itu insidens pada perempuan akan meningkat melebihi pria. Usia 51 tahun tersebut merupakan usia rata-rata menopause di Amerika Serikat. Namun penelitian lain melaporkan bahwa efek dari estrogen terkonjugasi yang digunakan sebagai terapi hormon di Amerika Serikat memiliki efek netral terhadap tekanan darah.² Adapun kadar hormon androgen yang tinggi dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada perempuan melalui efek samping yang terjadi pada lipid, tekanan darah, dan metabolisme glukosa, sedangkan kadar estradiol mempunyai hubungan berkebalikan dengan derajat terjadinya aterosklerosis, walaupun belum diketahui mekanisme secara pasti.³

Selain estrogen, kalsium memiliki peran dalam jalur seluler dan molekuler pada kejadian iskemia neuron. Metabolisme kalsium akan terjadi segera setelah berlangsungnya iskemia yang akan memengaruhi kejadian kaskade cedera neuron.⁴ Beberapa penelitian banyak yang menyimpulkan adanya hubungan terbalik antara diet kalsium dengan

tekanan darah; konsumsi kalsium yang rendah berhubungan dengan semakin tingginya tekanan darah. Pada waktu penelitian yang sama, terdapat setidaknya sembilan penelitian berbeda yang melaporkan bahwa suplemen kalsium oral dapat menurunkan tekanan darah pada populasi dengan hipertensi dan normotensi.⁵

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar estradiol dan kalsium sebagai faktor risiko pada kejadian stroke iskemik akut dan kejadian hipertensi pada perempuan dengan menopause.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan desain potong lintang. Subjek diambil secara konsekutif pada bulan Februari hingga Juli 2016 terhadap pasien yang dirawat di ruang Rawat Inap Neurologi dan Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam Perempuan, serta yang berobat jalan ke Poliklinik Penyakit Dalam, Divisi Ginjal dan Hipertensi RSUP Haji Adam Malik, Medan. Kriteria inklusi adalah perempuan yang sudah mengalami menopause dengan kriteria eksklusi adalah pernah mengalami stroke sebelumnya (berdasarkan anamnesis).

Selanjutnya subjek dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu (1) kelompok dengan subjek yang mengalami stroke iskemik akut tanpa hipertensi, (2) stroke iskemik akut dengan hipertensi, (3) subjek dengan hipertensi, dan (4) subjek yang tidak mengalami stroke ataupun hipertensi (kontrol). Subjek stroke iskemik akut tanpa hipertensi merupakan subjek yang mengalami stroke dengan faktor risiko selain hipertensi. Subjek stroke iskemik akut dengan hipertensi merupakan subjek yang mengalami stroke dengan faktor risiko hanya hipertensi. Adapun subjek dengan hipertensi adalah subjek yang didiagnosis menderita hipertensi, namun berdasarkan anamnesis belum pernah mengalami stroke sebelumnya.

Diagnosis stroke iskemik akut ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan CT *scan* kepala. Pemeriksaan kadar serum estradiol dan kalsium dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSUP Haji Adam Malik, Medan. Nilai normal estradiol adalah 10-30pg/mL dan kalsium 8,6-10mg/dL. Kadar

estradiol dan kalsium masing-masing dikatakan tinggi atau rendah jika berada di atas atau di bawah nilai normal tersebut.

Data hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS 20. Untuk melihat gambaran karakteristik demografi subjek digunakan analisis deskriptif. Adapun hubungan kadar estradiol dan kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut, kejadian stroke iskemik akut dan hipertensi, serta kejadian hipertensi menggunakan uji *Chi-square* dan uji korelasi *Gamma*.

HASIL

Didapatkan 116 subjek yang terdiri dari 29 subjek pada tiap kelompok. Rerata usia subjek adalah 58,66±8,47 tahun dengan pekerjaan terbanyak sebagai ibu rumah tangga (51,7%), suku terbanyak adalah suku Jawa (38,8%), dan sudah menikah (97,4%). Rerata kadar estradiol subjek yang mengalami stroke iskemik akut adalah 47,22pg/mL, sedangkan

pada stroke iskemik akut dengan hipertensi adalah 34,16pg/mL. Rerata kadar kalsium pada kelompok stroke iskemik akut adalah 8,06mg/dL, sedangkan pada kelompok stroke iskemik akut dengan hipertensi adalah 7,95mg/dL. Rerata kadar estradiol subjek yang mengalami hipertensi adalah 35,63pg/mL dengan rerata kadar kalsium 8,27mg/dL (Tabel 1).

Hasil uji *Chi-square* ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar estradiol dengan kejadian stroke iskemik akut (p=0,035), disertai nilai korelasi (r) sebesar 0,518 yang menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sedang. Namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar estradiol dengan stroke iskemik akut dengan hipertensi (p>0,05).

Demikian pula tidak terdapat hubungan antara kadar kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut pada subjek dengan hipertensi setelah dibandingkan dengan kontrol (p>0,05). Namun dijumpai hubungan

Tabel 1. Karakteristik Demografik Subjek Penelitian (n=116)

Karakteristik Subjek	Total	Kelompok Stroke Iskemik Akut (n=29)	Kelompok Stroke Iskemik Akut dengan Hipertensi (n=29)	Kelompok Hipertensi (n=29)	Kelompok Kontrol (n=29)
Umur, Mean (SD)	58,66±8,47	60,62±9,27	58,86±7,61	59,28±8,08	55,86±8,56
Pekerjaan, n (%)					
• Ibu Rumah Tangga	60 (51,7)	19 (65,5)	10 (34,5)	18 (62,1)	13 (44,8)
• Wiraswasta	23 (19,8)	4 (13,8)	9 (31,0)	5 (17,2)	5 (17,2)
• Pegawai negeri	13 (11,2)	2 (6,9)	6 (20,7)	2 (6,9)	3 (10,3)
• Pensiunan	11 (9,5)	3 (10,3)	4 (13,8)	3 (10,3)	1 (3,4)
• Petani/nelayan	9 (7,8)	1 (3,4)	0 (0,00)	1 (3,4)	7 (24,1)
• Suku, n (%)					
• Jawa	45 (44,8)	13 (44,8)	9 (31,0)	10 (34,5)	13 (44,8)
• Batak	42 (37,9)	11 (37,9)	11 (37,9)	9 (31,0)	11 (37,9)
• Karo	16 (10,3)	3 (10,3)	4 (13,8)	6 (20,7)	3 (10,3)
• Aceh	12 (6,9)	2 (6,9)	5 (17,2)	3 (10,3)	2 (6,9)
• Padang	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Status Pernikahan					
• Menikah	114 (96,6)	28 (96,6)	29 (100)	29 (100)	28 (96,6)
• Belum menikah	2 (3,4)	1 (3,4)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (3,4)
Kadar Estradiol, median (min-maks) (pg/mL)	28,01 (19,56-47,78)	33,71 (10,40-222,00)	25,07 (10,71-87,14)	29,13 (12,70-144,20)	24,13 (11,10-250,60)
Kadar Kalsium, median (min-maks) (mg/dL)	8,00 (7,60-8,60)	8,10 (5,90-9,10)	7,90 (7,00-9,20)	7,90 (6,80-9,20)	8,50 (6,60-9,30)

yang signifikan antara kadar kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut yang disertai hipertensi (Tabel 2) dan juga pada subjek dengan hipertensi saja ($p < 0,05$) dengan masing-masing mempunyai nilai korelasi negatif kuat ($-0,635$).

baik dengan mengurangi jumlah kolateral atau mempotensiasi transmisi *gamma-aminobutyric acid* (GABA)-ergik, terkait dengan perbaikan dari kerusakan iskemik.⁸

Tabel 2. Perbedaan Kadar Estradiol dan Kalsium antara Kelompok (n=116)

Variabel	Stroke Iskemik Akut			Stroke Iskemik Akut dengan Hipertensi			Hipertensi			Kontrol
		p	r		p	r		p	r	
Estradiol										
• Normal	12	0,035	0,518	15	0,180		15	0,180		20
• Tinggi	17			14			14			9
Kalsium										
• Rendah	21	0,104		24	0,012	-0,635	24	0,012	-0,635	15
• Normal	8			5			5			14

PEMBAHASAN

Usia rerata perempuan yang sudah mengalami menopause pada penelitian ini adalah 58 tahun, lebih tua dibanding dari *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, yaitu 51 tahun.⁶ Rerata kadar estradiol pada subjek dengan stroke iskemik akut adalah 47,22pg/mL dan pada kelompok hipertensi penelitian ini 59,28±8,08pg/mL yang lebih tinggi dibandingkan Lee dkk, yaitu 10,9pg/mL. Namun pada penelitian Lee dkk rerata usia subjeknya lebih tua dibandingkan penelitian ini, sehingga nilai rerata kadar estradiolnya juga lebih rendah. Adapun rerata kadar kalsium pada penelitian ini adalah 8,0mg/dL, hampir sama dengan Chung dkk, yaitu 8,97mg/dL.⁷

Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar estradiol lebih tinggi secara bermakna pada subjek yang mengalami stroke iskemik akut dibandingkan dengan kontrol. Pada umumnya akan terjadi penurunan kadar estradiol pada perempuan setelah mengalami menopause. Hal ini sejalan dengan Lee dkk yang menyatakan bahwa perempuan dengan peningkatan indeks estradiol bebas berisiko mengalami stroke dalam 8 tahun.² Estrogen dapat meningkatkan proses patologis iskemia otak dengan meningkatkan eksitotoksisitas. Sangat mungkin bahwa zat yang memfasilitasi aktivitas NMDA dan meningkatkan rangsangan bisa mempotensiasi eksitotoksisitas dan meningkatkan kerusakan iskemik. Sejalan dengan hipotesis ini, telah dilaporkan dalam beberapa artikel yang menunjukkan penurunan eksitotoksisitas,

Penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara kadar kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut pada subjek perempuan yang mengalami menopause. Larsson menyatakan bahwa peningkatan konten kalsium dalam diet telah terbukti menurunkan aterosklerosis pada binatang percobaan kelinci. Dua penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa tingginya tingkat kalsium dalam air minum dapat menurunkan aterosklerosis. Namun peningkatan asupan kalsium tidak jelas dapat memengaruhi kalsifikasi aorta. Suplementasi kalsium atau defisiensinya bisa memengaruhi kalsifikasi melalui efek utama pada aterosklerosis.⁹

Kadar estradiol penelitian ini ditemukan tinggi pada kelompok stroke iskemik akut dengan hipertensi dibandingkan dengan kontrol. Namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar estradiol dengan kejadian stroke iskemik akut dengan hipertensi. Kemungkinan kejadian stroke iskemik akut pada penelitian ini lebih diakibatkan oleh faktor risiko yang jelas, yaitu hipertensi dibandingkan oleh kadar hormon estradiolnya, sehingga didapatkan hasil yang tidak signifikan.

Hasil penelitian ini menunjukkan pengaruh kalsium terhadap stroke iskemik akut yang disertai dengan hipertensi, yang menunjukkan bahwa kalsium memiliki peran pada hipertensi. Martinez dalam studinya menunjukkan defisiensi atau gangguan metabolisme kalsium dapat menyebabkan rendahnya

kadar kalsium serum. Gangguan dalam metabolisme kalsium termasuk peningkatan ekskresi kalsium melalui urin dan sejumlah hormon yang meregulasi kalsium, seperti hormon paratiroid dan kalsitriol. Hormon ini menyebabkan penurunan isi mineral pada tulang dan peningkatan kalsium intraselular pada otot polos pembuluh darah. Peningkatan kalsium sitosolik (Ca^{2+}_i) menyebabkan kontraksi dan vasokonstriksi. Kadar kalsium yang rendah dan peningkatan hormon paratiroid dan kalsitriol juga berperan dalam pengendalian tekanan darah melalui sistem saraf pusat dan perifer dengan menstimulasi pelepasan norepinefrin (vasokonstriktor yang poten) dan peningkatan efek pascasinapsnya.¹⁰

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara kadar estradiol dengan kejadian hipertensi pada perempuan yang mengalami menopause. Hal ini didukung oleh salah satu penelitian dengan terapi penggantian hormon, bahwa pada *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*, tidak ada perubahan pada tekanan darah dari 875 perempuan menopause yang normotensi yang mendapatkan estrogen ekuina terkonjugasi yang dikombinasi dengan berbagai progestin. Namun terdapat juga penelitian plasebo terkontrol, yang menyatakan pemberian estrogen terkonjugasi pada perempuan menopause normotensi memberikan efek netral atau menurunkan tekanan darah.¹¹

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan dengan korelasi negatif antara kadar kalsium pada perempuan menopause dengan hipertensi, yaitu semakin rendah kalsium maka semakin tinggi kejadian hipertensi. Hal ini sejalan dengan Grobbee dkk yang mengamati perbedaan indeks metabolisme kalsium dalam keturunan normotensif orang tua dengan dan tanpa hipertensi. Pada usia yang dipilih, anak pada kedua kelompok memiliki perbedaan terbatas dalam tekanan darah. Rerata kadar kalsium serum lebih rendah dan kadar plasma hormon paratiroid lebih tinggi secara signifikan pada keturunan yang memiliki dua orang tua hipertensi dibandingkan dengan yang orang tuanya normotensif, dengan tidak ada perbedaan asupan makanan kalsium.¹²

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu tidak ditelitinya hal-hal yang dapat memengaruhi kadar estradiol dan kalsium, seperti gangguan hormon, gangguan nutrisi, gangguan hati, gangguan ginjal, dan lainnya. Selain itu penelitian ini hanya mengambil sampel darah untuk pemeriksaan kadar estradiol dan kalsium sesaat, tanpa pemeriksaan kadar sebelum terjadinya penyakit, sehingga tidak dapat diketahui peningkatan atau penurunan kadar tersebut. Besar sampel penelitian ini juga masih relatif sedikit untuk memberikan hasil yang representatif.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar estradiol dengan kejadian stroke iskemik akut, kadar kalsium dengan kejadian hipertensi, serta kadar kalsium dengan kejadian stroke iskemik akut yang disertai hipertensi pada perempuan dengan menopause.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee JS, Yaffe K, Lui LY, Cauley J, Taylor B, Browner W, dkk. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women. *Arch Neurology*. 2010;67(2):195-201.
2. Hawkes N. Hormone replacement therapy increases risk of blood clots and stroke. *BMJ*. 2015;350:1336.
3. Narayanan K, Havmoeller R, Reinier K, Jerger K, Teodorescu C, Evanado A, dkk. Sex hormone levels in patients with sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2014;(12):2267-72.
4. Gupta A, Dubey U, Kumar A, Singh S. Correlation of serum calcium levels with severity and functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Int J Res Med Sci*. 2015;3(12):3698-702.
5. Cornick G, Ciapponi A, Cafferata M, Belizan JM. Extra calcium to prevent high blood pressure. *Cochrane Library*. 2015.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *The Menopause Years*. 2015.
7. Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, Yoon BW. Elevated calcium after acute ischemic stroke: association with a poor short-term outcome and long-term mortality. *JStroke*. 2015;17(1):54-9.
8. Strom JO, Theodorsson A, Theodorsson E. Mechanisms of estrogens' dose-dependent neuroprotective and neurodamaging effects in experimental models of cerebral ischemia. *Int J Mol Sci*. 2011;12(3):1533-62.
9. Larsson S, Orsini N, and Wolk A. Dietary calcium intake and risk of stroke: a dose response meta analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):951-7.

10. Jha K, Kumari P. Serum calcium in essential hypertension and its correlation with severity of the disease. *Advanced Studied in Biology*. 2012;3(7):319-325.
11. Dubey RK, Jackson EK. Sex hormones and blood pressure. *Cardiovascular Research*. 2013:179-99.
12. Grobbee DE, Van Hooft IM, Hofman A. Calcium metabolism and familial risk of hypertension. *Semin Nephrol*. 1995;15(6):512-8.