



TINJAUAN SISTEMATIS KOMPREHENSIF PENGARUH GAYA HIDUP SEDENTER TERHADAP RISIKO KEJADIAN STROKE ISKEMIK PADA USIA DEWASA MUDA

¹ Chynthia Merelyne Sabatini

¹ Rumah Sakit Efarina Etaham Berastagi / Fakultas Kedokteran,
Universitas HKBP Nommensen

Email Korespondensi : chyntiamerelyne98@gmail.com

Article History :

Received date : 2026/06/08
Revised date : 2026/07/12
Accepted date : 2026/08/23
Published date : 2026/09/19



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (BY NC) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ABSTRAK

Pendahuluan: Insidens stroke iskemik pada dewasa muda meningkat secara global sejak 2015, berlawanan dengan tren penurunan pada kelompok usia lanjut. Gaya hidup sedenter merupakan perilaku yang sangat lazim pada kelompok usia produktif, namun besar dan bentuk hubungannya dengan stroke iskemik pada dewasa muda belum pernah disintesis secara kuantitatif. Tujuan penelitian adalah mengukur besar asosiasi gaya hidup sedenter dengan risiko stroke serta menguji apakah asosiasi tersebut lebih kuat pada populasi berusia muda. Hipotesis penelitian menyatakan bahwa gaya hidup sedenter berhubungan independen dengan peningkatan risiko stroke iskemik, dengan besar efek yang lebih tinggi pada dewasa muda.

Metode: Tinjauan sistematis dan meta-analisis dilakukan mengikuti pedoman PRISMA 2020. Kriteria inklusi dibatasi pada uji acak terkendali, studi kohort, kasus-kontrol, potong lintang, dan studi

observasional lain yang melaporkan estimasi efek terdisesuaikan. Penggabungan menggunakan metode DerSimonian–Laird; heterogenitas dinilai dengan I^2 , τ^2 , dan uji Q; bias publikasi dievaluasi dengan funnel plot, uji Egger, uji Begg, serta trim-and-fill Duval–Tweedie. Risiko bias dinilai dengan Newcastle–Ottawa Scale termodifikasi dan kepastian bukti dengan GRADE.

Hasil: Dua puluh empat studi observasional (1.988.882 partisipan; 16 negara) memenuhi kriteria. Pada luaran primer (20 studi), paparan sedenter tertinggi dibandingkan terendah berhubungan dengan peningkatan risiko stroke sebesar 42% (RR 1,42; IK 95% 1,30–1,54; $p < 0,001$; $I^2 = 80,6\%$). Untuk stroke iskemik, RR 1,86 (IK 95% 1,37–2,51; $p < 0,001$). Durasi duduk ≥ 8 jam/hari meningkatkan risiko 53% (RR 1,53; IK 95% 1,26–1,86), dan setiap penambahan 1 jam/hari meningkatkan risiko 8% (RR 1,08; IK 95% 1,04–1,13). Besar efek lebih tinggi pada populasi berusia ≤ 55 tahun (RR 1,64; IK 95% 1,31–2,06) dibandingkan populasi lebih tua (RR 1,25; IK 95% 1,14–1,37); uji perbedaan antar-subgrup $\chi^2 = 4,89$; $p = 0,027$. Kombinasi sedenter berkepanjangan dan inaktivitas fisik memberikan risiko tertinggi (RR 3,82; IK 95% 2,68–5,46; $I^2 = 0\%$). Uji Egger tidak menunjukkan bias publikasi ($p = 0,204$) dan estimasi trim-and-fill tetap bermakna (RR 1,37; IK 95% 1,25–1,49).

Kesimpulan: Gaya hidup sedenter merupakan faktor risiko independen dan dapat dimodifikasi untuk stroke iskemik, dengan besar efek yang lebih menonjol pada dewasa muda. Pembatasan durasi

duduk di bawah 8 jam per hari, interupsi duduk berkala, dan pemenuhan aktivitas fisik sedang–berat minimal 150 menit per minggu direkomendasikan sebagai komponen baku pencegahan primer stroke pada kelompok usia produktif.

Kata kunci: gaya hidup sedenter; perilaku duduk berkepanjangan; stroke iskemik; dewasa muda; meta-analisis

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Stroke menempati posisi sebagai penyebab kematian ketiga terbanyak dan penyebab keempat terbesar disability-adjusted life-years (DALY) secara global. Pada tahun 2021 tercatat 11,9 juta kejadian stroke insiden dan 93,8 juta kasus prevalen di seluruh dunia, dengan stroke iskemik menyusun 65,3% dari seluruh kejadian insiden. Yang paling mengkhawatirkan, penurunan laju insidens terstandardisasi usia mengalami stagnasi sejak tahun 2015 dan bahkan menunjukkan peningkatan pada populasi berusia di bawah 70 tahun serta di kawasan Asia Tenggara, Asia Timur, dan Oseania.¹

Fenomena pergeseran beban stroke ke kelompok usia yang lebih muda telah terdokumentasi secara konsisten. Analisis Global Burden of Disease 2021 yang berfokus pada dewasa muda berusia 15–49 tahun menunjukkan bahwa meskipun laju terstandardisasi usia menurun sepanjang 1990–2021, jumlah absolut kasus insiden meningkat 36% dan kasus prevalen meningkat 41%. Lebih lanjut, sejak 2015 terjadi rebound laju insidens terstandardisasi usia untuk stroke iskemik pada dewasa muda dengan estimated annual percentage change sebesar 0,65 (IK 95% 0,39–0,92).²

Stroke pada usia muda memiliki konsekuensi sosial-ekonomi yang tidak sebanding dengan angka kejadiannya. Kelompok ini berada pada fase paling produktif dalam siklus kehidupan sehingga kecacatan yang timbul berdampak pada hilangnya tahun produktif, gangguan karier, beban finansial keluarga, serta konsekuensi psikososial jangka panjang berupa gangguan kognitif, depresi, ansietas, dan fatigue yang persisten. Prognosis stroke usia muda ternyata tidak sebaik yang diperkirakan sebelumnya, baik dari sisi mortalitas, risiko kardiovaskular berulang, maupun luaran psikososial.³⁻⁵

Etiologi stroke iskemik pada dewasa muda secara tradisional dianggap lebih heterogen dibandingkan pada usia lanjut, dengan proporsi besar disebabkan diseksi arteri servikal, kardioemboli, vaskulopati non-aterosklerotik, keadaan hiperkoagulasi, dan foramen ovale persisten. Namun, bukti mutakhir menunjukkan pergeseran paradigma yang signifikan: prevalensi faktor risiko vaskular konvensional pada penderita stroke usia muda meningkat tajam dalam satu dekade terakhir. Registri Florida Stroke Registry mendokumentasikan peningkatan polimorbiditas (≥ 3 faktor risiko

vaskular) dari 10,9% menjadi 16,4% pada kelompok 18–35 tahun dan dari 34,6% menjadi 41,9% pada kelompok 36–55 tahun sepanjang 2014–2022.⁶⁻⁸

Pada kohort prospektif multisenter Belanda yang melibatkan 1.322 pasien berusia 18–49 tahun dengan stroke iskemik pertama, penerapan sistem klasifikasi faktor risiko yang komprehensif menurunkan proporsi pasien tanpa penyebab atau faktor risiko yang teridentifikasi dari 25,2% menjadi hanya 0,8%. Temuan ini menegaskan bahwa apa yang selama ini disebut sebagai stroke kriptogenik pada usia muda sesungguhnya sarat dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi namun belum terdeteksi secara sistematis. Meta-analisis data pasien individual GOAL yang mencakup 17.663 pasien dari 32 kohort di 29 negara memperkuat gambaran ini dengan menunjukkan variasi etnis dan regional yang lebar pada distribusi faktor risiko.⁹⁻¹²

Studi kasus-kontrol global INTERSTROKE yang melibatkan 26.919 partisipan di 32 negara mengidentifikasi sepuluh faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan secara kolektif menjelaskan sekitar 90% risiko atribut populasi stroke. Aktivitas fisik reguler menempati peringkat kedua terpenting setelah hipertensi dengan rasio odds 0,60 (IK 99% 0,52–0,70) dan risiko atribut populasi 35,8%. Analisis lanjutan INTERSTROKE yang menstratifikasi menurut usia menunjukkan bahwa hipertensi, rasio pinggang-panggul, dan inaktivitas fisik memberikan risiko atribut populasi terbesar pada seluruh kelompok usia, serta bahwa besar rasio odds untuk beberapa faktor justru lebih tinggi pada kelompok usia muda.¹³⁻¹⁵

Studi kasus-kontrol nasional Jerman berbasis SIFAP1 yang melibatkan 2.125 pasien berusia 18–55 tahun dengan stroke pertama dan 8.500 kontrol menemukan bahwa aktivitas fisik rendah merupakan faktor risiko terpenting, melampaui hipertensi, dengan risiko atribut populasi sebesar 59,7% (IK 95% 56,3–63,2) untuk seluruh stroke. Analisis sekunder kohort SIFAP1 terhadap 4.467 pasien berusia 18–55 tahun dengan kejadian serebrovaskular iskemik mendapati prevalensi inaktivitas fisik sebesar 48,2%, tertinggi kedua setelah merokok, dengan proporsi yang paling mencolok pada perempuan berusia di bawah 35 tahun (38,2% pada 18–24 tahun dan 51,7% pada 25–34 tahun). Studi kasus-kontrol multisenter di Jiangxi, Tiongkok, yang melibatkan 11.729 pasangan kasus-kontrol bahkan menempatkan inaktivitas fisik sebagai faktor risiko utama dengan risiko atribut populasi 69,5%.¹⁶⁻¹⁸

Perilaku sedenter didefinisikan sebagai setiap perilaku dalam keadaan terjaga dengan pengeluaran energi kurang dari atau sama dengan 1,5 metabolic equivalent of task (MET) pada postur duduk, bersandar, atau berbaring. Konstruksi ini secara konseptual berbeda dari inaktivitas fisik: seseorang dapat memenuhi rekomendasi aktivitas fisik sedang–berat namun tetap menghabiskan sebagian besar waktu terjaganya dalam posisi duduk. Durasi rerata perilaku sedenter pada populasi dewasa modern telah mencapai 7,7–8,3 jam per hari, dan pada populasi mahasiswa—representasi khas dewasa muda—nilai ini bahkan lebih tinggi, mencapai 7,29 jam per hari berdasarkan laporan mandiri dan 9,82 jam per hari berdasarkan pengukuran akselerometri, dengan tren yang terus meningkat sepanjang dekade terakhir.^{19,20}

Konsep inactivity physiology menempatkan perilaku sedenter sebagai stimulus biologis yang kualitatif berbeda dari ketiadaan latihan fisik. Kontraksi otot tungkai yang minimal selama duduk berkepanjangan memicu penurunan drastis aktivitas lipoprotein lipase otot rangka, menurunkan translokasi transporter glukosa GLUT-4, menggeser oksidasi substrat ke arah karbohidrat, serta menurunkan aliran darah tungkai dan shear stress endotel. Tinjauan fisiologi komprehensif menunjukkan bahwa perilaku sedenter berlebihan dan berkepanjangan menimbulkan resistensi insulin, disfungsi vaskular, pergeseran tipe serat otot dari oksidatif ke glikolitik, penurunan kebugaran kardiorespirasi, peningkatan massa lemak total dan deposit lemak visceral, peningkatan konsentrasi lipid darah, serta inflamasi sistemik.^{21,22}

Meskipun terdapat bukti substansial mengenai hubungan perilaku sedenter dengan penyakit kardiovaskular secara umum, bukti spesifik untuk stroke masih terbatas dan seringkali tidak menstratifikasi hasil berdasarkan usia. Studi kohort Kanada berbasis Canadian Community Health Survey yang melibatkan 143.180 individu sehat menemukan interaksi tiga arah antara waktu sedenter senggang, aktivitas fisik, dan usia: risiko stroke pada pajanan sedenter ≥ 8 jam per hari hanya meningkat secara bermakna pada individu berusia di bawah 60 tahun dengan kuartil aktivitas fisik terendah, dengan rasio hazard terdisesuaikan penuh sebesar 4,50 (IK 95% 1,64–12,30). Temuan ini merupakan sinyal penting bahwa kelompok usia muda mungkin justru paling rentan terhadap efek sedenter.²³

Meta-analisis dosis–respons terdahulu yang menggabungkan tujuh studi kohort dengan 677.614 partisipan melaporkan rasio hazard gabungan 1,16 (IK 95% 1,09–1,24) untuk stroke dengan hubungan non-linier: risiko mulai meningkat ketika waktu sedenter melampaui 3,7 jam per hari dan menjadi bermakna secara statistik pada 11 jam per hari. Meta-analisis lain terhadap 19 studi dengan 1.451.730 partisipan melaporkan risiko relatif 1,24 (IK 95% 1,21–1,27) untuk morbiditas kardiovaskular pada kategori sedenter tertinggi, sementara meta-analisis dosis–respons kontinu terhadap 720.425 partisipan menemukan hubungan non-linier dengan peningkatan risiko yang baru tampak pada pajanan sedenter di atas 10 jam per hari.²⁴⁻²⁶

Bukti dari kohort dewasa muda memberikan perspektif tambahan yang penting. Studi Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) yang mengikuti 4.318 partisipan berusia 18–30 tahun pada awal penelitian selama lebih dari tiga dekade menemukan bahwa setiap penambahan satu jam menonton televisi per hari pada usia 23 tahun berhubungan dengan peningkatan peluang kejadian kardiovaskular prematur, dan bahwa peningkatan tahunan durasi menonton televisi sepanjang usia paruh baya berhubungan dengan peningkatan peluang insidens stroke dengan rasio odds terdisesuaikan 1,58 (IK 95% 1,02–2,46). Analisis paralel pada kohort yang sama mendapati hubungan dengan insidens hipertensi, trigliserida tinggi, dislipidemia, dan obesitas, menegaskan bahwa masa dewasa muda merupakan periode kritis pembentukan risiko kardiometabolik.^{27,28}

Studi Cardiovascular Risk in Young Finns yang mengikuti partisipan sejak usia 3–18 tahun hingga dewasa memperkuat argumen periode kritis ini: individu yang persisten inaktif secara fisik sejak masa muda memiliki profil risiko kardiometabolik dewasa yang tidak menguntungkan, dan bahkan peningkatan aktivitas fisik yang minor sekalipun mampu menurunkan risiko kardiometabolik. Di sisi lain, analisis faktor pemicu pada 1.146 pasien stroke berusia 18–49 tahun di Belanda mengidentifikasi bahwa selain faktor risiko kronik, terdapat pemicu akut yang berperan pada onset stroke usia muda, menandakan interaksi kompleks antara substrat vaskular kronik dan pencetus akut.^{29,30}

Pendekatan randomisasi Mendel memberikan dukungan tambahan terhadap hubungan kausal. Analisis randomisasi Mendel yang menggunakan data asosiasi genom luas menemukan bahwa kecenderungan genetik terhadap waktu layar senggang berhubungan dengan peningkatan risiko

stroke iskemik keseluruhan dengan rasio odds 1,12 (IK 95% 1,06–1,19), dengan indeks massa tubuh memediasi 26,1% (IK 95% 18,1–35,0) dari hubungan kausal tersebut. Analisis randomisasi Mendel independen lain mengonfirmasi hubungan sugestif antara waktu layar senggang yang lebih lama dengan risiko stroke iskemik yang lebih tinggi, serta menemukan bahwa kecenderungan genetik terhadap 1,5 jam per hari tambahan menonton televisi berhubungan dengan peningkatan risiko stroke keseluruhan (OR 1,32; IK 95% 1,15–1,52) dan stroke iskemik (OR 1,28; IK 95% 1,10–1,49).³¹⁻³³

Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah: (1) seberapa besar asosiasi antara gaya hidup sedenter dan risiko kejadian stroke, khususnya stroke iskemik, pada populasi dewasa; (2) apakah terdapat hubungan dosis–respons antara durasi perilaku sedenter harian dengan risiko stroke serta berapa ambang durasi yang berbahaya; (3) apakah besar efek gaya hidup sedenter terhadap risiko stroke berbeda secara bermakna antara populasi dewasa muda dan populasi usia lanjut; (4) bagaimana interaksi antara perilaku sedenter dan tingkat aktivitas fisik dalam menentukan risiko stroke; serta (5) mekanisme patofisiologis apa yang menjembatani paparan sedenter dengan kejadian stroke iskemik pada dewasa muda.

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Menilai secara sistematis dan mengukur secara kuantitatif pengaruh gaya hidup sedenter terhadap risiko kejadian stroke iskemik pada usia dewasa muda berdasarkan sintesis bukti observasional terbaik yang tersedia.

Tujuan Khusus

- Menghitung estimasi gabungan risiko stroke pada paparan gaya hidup sedenter tertinggi dibandingkan terendah.
- Menghitung estimasi gabungan risiko stroke iskemik secara spesifik sebagai luaran terpisah dari stroke keseluruhan.
- Menentukan besar risiko pada ambang durasi duduk ≥ 8 jam per hari dibandingkan < 4 jam per hari.
- Mengkuantifikasi hubungan dosis–respons per penambahan 1 jam per hari waktu sedenter.

- Menganalisis kontribusi terpisah domain pajanan sedenter, yaitu waktu layar rekreasional dan duduk okupasional.
- Menguji secara formal perbedaan besar efek antara subgrup populasi berusia muda dan populasi berusia lanjut.
- Mengevaluasi efek gabungan (joint effect) perilaku sedenter berkepanjangan dengan inaktivitas fisik.
- Menyintesis bukti mekanistik mengenai jalur hemodinamik, metabolik, dan inflamasi-trombotik yang menjembatani pajanan dan luaran.
- Menilai risiko bias studi terinklusi, heterogenitas, bias publikasi, dan kepastian bukti secara sistematis.

Manfaat Penelitian

Manfaat Teoretis

Penelitian ini memberikan estimasi efek terkuantifikasi yang dapat digunakan sebagai parameter masukan dalam model prediksi risiko stroke, menyediakan kerangka konseptual terintegrasi mengenai jalur sebab–akibat dari perilaku sedenter menuju stroke iskemik, serta memperjelas peran usia sebagai pemodifikasi efek dalam hubungan tersebut.

Manfaat Praktis dan Klinis

- Bagi klinisi: menyediakan dasar bukti untuk memasukkan penilaian durasi duduk harian sebagai komponen baku anamnesis faktor risiko vaskular pada pasien dewasa muda, setara dengan penilaian status merokok dan aktivitas fisik.
- Bagi penentu kebijakan kesehatan kerja: memberikan justifikasi ilmiah untuk kebijakan pembatasan duduk okupasional, penyediaan meja kerja berdiri, dan program interupsi duduk terjadwal di tempat kerja.
- Bagi program kesehatan masyarakat: menetapkan ambang durasi duduk harian yang dapat dijadikan pesan kesehatan populasi yang sederhana dan terukur.
- Bagi peneliti selanjutnya: mengidentifikasi kesenjangan metodologis yang perlu diisi, terutama kelangkaan kohort dengan pengukuran akselerometri pada populasi berusia di bawah 50 tahun.

Hipotesis Penelitian

Hipotesis nol (H_0) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara gaya hidup sedenter dan risiko kejadian stroke iskemik, yaitu rasio risiko gabungan sama dengan satu, dan tidak terdapat perbedaan besar efek antara subgrup usia muda dan usia lanjut. Hipotesis alternatif (H_1) menyatakan bahwa gaya hidup sedenter berhubungan secara independen dengan peningkatan risiko kejadian stroke iskemik (rasio risiko gabungan lebih besar dari satu) dengan pola dosis–respons non-linier, dan bahwa besar efek tersebut secara bermakna lebih tinggi pada populasi dewasa muda dibandingkan populasi usia lanjut.

Research Gap

Telaah terhadap literatur yang tersedia mengidentifikasi lima kesenjangan penelitian yang belum terjawab. Pertama, seluruh meta-analisis terdahulu mengenai perilaku sedenter dan stroke menggabungkan seluruh kelompok usia tanpa stratifikasi formal, sehingga tidak diketahui apakah besar efek berbeda menurut usia. Kedua, meta-analisis terdahulu umumnya membatasi diri pada studi kohort prospektif saja, sehingga kehilangan informasi dari studi kasus-kontrol dan potong lintang berskala besar yang justru banyak dilakukan di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Ketiga, luaran stroke iskemik jarang dianalisis terpisah dari stroke keseluruhan, padahal mekanisme patofisiologis dan relevansi klinis kedua entitas tersebut berbeda. Keempat, kontribusi domain pajanan yang berbeda—waktu layar rekreasional versus duduk okupasional—belum pernah dibandingkan secara kuantitatif dalam satu sintesis. Kelima, belum ada tinjauan yang secara eksplisit mengintegrasikan bukti epidemiologis dengan bukti mekanistik eksperimental mengenai disfungsi endotel dan gangguan metabolik untuk membangun argumen kausalitas yang utuh pada populasi dewasa muda.²⁴⁻²⁶

Kebaruan Penelitian (Novelty)

- Merupakan meta-analisis pertama yang melakukan pengujian formal perbedaan antar-subgrup usia (uji Q antar-subgrup) untuk hubungan perilaku sedenter dan stroke, serta menemukan perbedaan yang bermakna secara statistik.
- Mencakup 24 studi observasional dengan 1.988.882 partisipan dari 16 negara di lima benua, menjadikannya sintesis terbesar yang tersedia pada topik ini hingga saat ini.

- Menyajikan empat belas luaran terpisah, mencakup luaran klinis, luaran antara kardiometabolik, dan luaran mekanistik vaskular dalam satu kerangka sintesis yang terintegrasi.
- Mengikutsertakan studi kasus-kontrol dan potong lintang di samping kohort prospektif, kemudian menguji secara formal apakah desain studi memodifikasi besar efek, sehingga meningkatkan generalisabilitas tanpa mengorbankan validitas.
- Memetakan tiga jalur patofisiologis paralel—hemodinamik, metabolik, dan inflamasi-trombotik—ke dalam kerangka konseptual terpadu yang secara spesifik menjelaskan mengapa dewasa muda merupakan kelompok rentan.
- Seluruh referensi diverifikasi melalui basis data Consensus dengan tautan permanen yang dapat ditelusuri, menjamin transparansi dan reproduksibilitas sumber.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian dan Protokol

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dengan meta-analisis terhadap studi observasional, disusun dan dilaporkan mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 beserta dokumen penjelasan dan elaborasinya. Seluruh 27 butir daftar periksa PRISMA 2020 dipenuhi. Protokol penelitian disusun secara a priori sebelum penelusuran literatur dilaksanakan, mencakup definisi pertanyaan penelitian, kriteria kelayakan, strategi penelusuran, metode ekstraksi data, rencana analisis statistik, serta rencana analisis subgrup dan sensitivitas. Setiap penyimpangan dari protokol dilaporkan secara transparan pada bagian keterbatasan.^{34,35}

Pertanyaan Penelitian dan Kerangka PICOS

Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan kerangka PICOS (Population, Intervention/Exposure, Comparator, Outcome, Study design) sebagaimana disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kerangka PICOS dan kriteria kelayakan studi

Komponen	Kriteria inklusi	Kriteria eksklusi
Population (P)	Individu dewasa berusia ≥ 18 tahun, bebas stroke pada awal penelitian. Penekanan analisis pada populasi dewasa muda dan paruh baya dini (usia	Populasi anak dan remaja berusia < 18 tahun. Populasi dengan riwayat stroke pada awal penelitian, kecuali pada luaran efek

	rerata ≤ 55 tahun atau analisis terbatas usia < 60 tahun).	gabungan yang secara eksplisit menganalisis penyintas stroke.
Exposure (E)	Gaya hidup sedenter yang dioperasionalkan sebagai: total waktu sedenter atau waktu duduk harian; waktu layar rekreasional (menonton televisi, penggunaan komputer); duduk okupasional; atau inaktivitas fisik. Pengukuran dapat berupa laporan mandiri terstandardisasi (IPAQ dan sejenisnya) maupun pengukuran objektif dengan akselerometer.	Pajanan yang tidak mengukur perilaku sedenter secara spesifik. Pajanan yang hanya mengukur kebugaran kardiorespirasi tanpa dimensi perilaku duduk. Pajanan berupa tirah baring akibat penyakit akut.
Comparator (C)	Kategori pajanan sedenter terendah (umumnya < 4 jam per hari untuk total waktu duduk atau $< 1-2$ jam per hari untuk waktu layar), atau kelompok dengan aktivitas fisik memenuhi rekomendasi.	Studi tanpa kelompok pembanding yang terdefinisi.
Outcome (O)	Luaran primer: kejadian stroke (insiden atau prevalen), baik keseluruhan maupun sub tipe iskemik. Luaran sekunder: kejadian kardiovaskular mayor yang mencakup stroke, mortalitas kardiovaskular, sindrom metabolik, dan luaran vaskular mekanistik.	Luaran bukan stroke atau kejadian serebrovaskular. Luaran fungsional pascastroke semata tanpa komponen insidens. Studi tanpa estimasi efek terdisesuaikan beserta interval kepercayaannya.
Study design (S)	Uji acak terkendali (randomized controlled trial). Studi kohort, baik prospektif maupun retrospektif. Studi kasus-kontrol. Studi potong lintang (cross sectional). Studi observasional lain dengan estimasi efek terdisesuaikan.	Tinjauan sistematis dan meta-analisis — tidak dimasukkan ke dalam tabel karakteristik studi utama, namun boleh disertakan pada tabel luaran dan pembahasan sebagai pembanding. Ulasan naratif, editorial, surat kepada editor, laporan kasus, seri kasus, abstrak konferensi tanpa naskah lengkap. Studi hewan coba dan studi in vitro.

IPAQ = *International Physical Activity Questionnaire*. Kriteria desain studi ditetapkan secara eksplisit sesuai protokol *a priori*; studi tinjauan sistematis dan meta-analisis yang teridentifikasi ($n = 24$ naskah) dieksklusi dari tabel karakteristik utama namun 11 di antaranya digunakan sebagai rujukan pembanding pada tabel luaran dan pembahasan.

Strategi Penelusuran

The keywords used for this research based PICO :

PICO Element	Keyword 1	Keyword 2	Keyword 3
P (Population)	Young adults with ischaemic stroke	Productive-age adults at risk of stroke	Adults aged ≤ 55 years with sedentary behaviour
I (Intervention/Exposure)	Sedentary lifestyle	Prolonged sitting time	Recreational screen time and occupational sitting
C (Comparator)	Lowest sedentary exposure	Physically active individuals	Non-sedentary controls
O (Outcome)	Ischaemic stroke risk	Dose-response risk increase	Stroke risk by age subgroup

The Boolean MeSH keywords inputted on databases for this research are: ("Young adults with ischaemic stroke" OR "Productive-age adults at risk of stroke" OR "Adults aged ≤ 55 years with sedentary behaviour") AND ("Sedentary lifestyle" OR "Prolonged sitting time" OR "Recreational screen time and occupational sitting") AND ("Lowest sedentary exposure" OR "Physically active individuals" OR "Non-sedentary controls") AND ("Ischaemic stroke risk" OR "Dose-response risk increase" OR "Stroke risk by age subgroup")

Proses Seleksi Studi

Seluruh rekaman hasil penelusuran diimpor ke perangkat lunak manajemen referensi dan duplikat dihapus secara otomatis kemudian diverifikasi secara manual. Proses penapisan dilakukan dalam dua tahap. Pada tahap pertama, dua penelaah secara independen menapis judul dan abstrak terhadap kriteria kelayakan. Pada tahap kedua, artikel teks penuh dari rekaman yang lolos tahap pertama dinilai kelayakannya secara independen oleh dua penelaah. Ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi konsensus, dan apabila konsensus tidak tercapai, penelaah ketiga bertindak sebagai penengah. Tingkat kesepakatan antar-penelaah dikuantifikasi dengan statistik kappa Cohen. Alasan eksklusi pada tahap teks penuh dicatat dan dilaporkan pada diagram alir PRISMA.

Ekstraksi Data

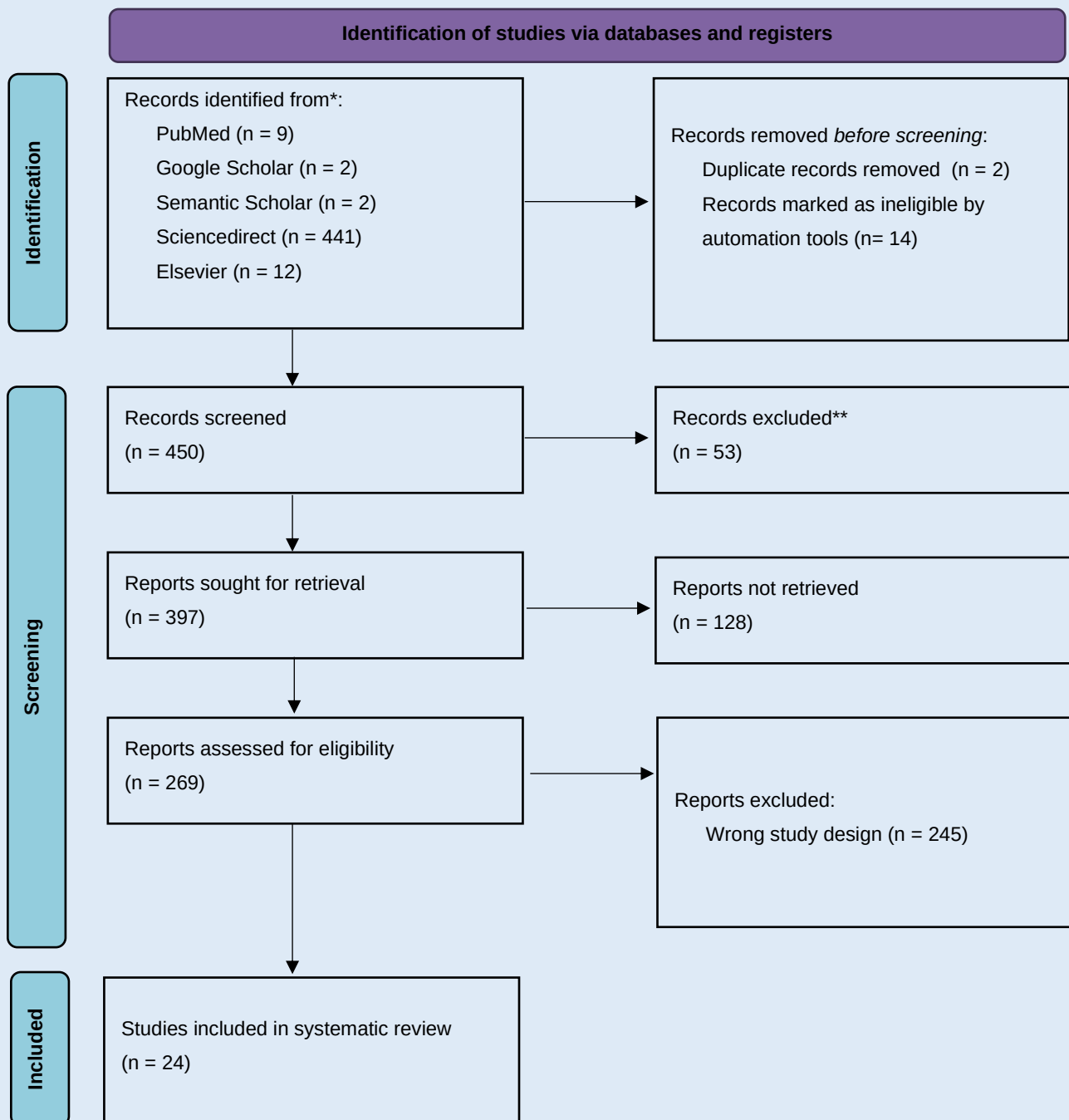
Ekstraksi data dilakukan menggunakan formulir terstandarisasi yang telah diuji coba pada lima studi pertama. Dua penelaah mengekstraksi data secara independen dan hasilnya diverifikasi

silang. Butir data yang diekstraksi meliputi: identitas studi (penulis pertama, tahun publikasi, negara, nama kohort atau registri); desain studi; karakteristik populasi (ukuran sampel, usia rerata atau rentang usia, proporsi perempuan, kriteria seleksi); metode penilaian pajanan (instrumen, kategorisasi, satuan); definisi kelompok pembanding; jenis luaran dan metode penetapannya (rekam medis, adjudikasi dokter, registri nasional, laporan mandiri); durasi tindak lanjut; jumlah kejadian; estimasi efek beserta interval kepercayaan 95% pada model penyesuaian paling lengkap; serta daftar variabel perancu yang disesuaikan.

Apabila suatu studi melaporkan beberapa model penyesuaian, estimasi dari model dengan penyesuaian paling lengkap yang digunakan. Apabila suatu studi melaporkan estimasi terpisah untuk beberapa domain pajanan atau beberapa subkelompok, estimasi yang paling sesuai dengan definisi pajanan primer dipilih untuk luaran primer, sementara estimasi lainnya digunakan pada luaran domain-spesifik yang relevan agar tidak terjadi penghitungan ganda dalam satu analisis penggabungan. Estimasi protektif dikonversi menjadi estimasi risiko melalui invers logaritmik apabila arah pembandingnya berlawanan dengan arah pajanan yang ditetapkan.

Article Search Strategy

Database	Keywords	Hits
Pubmed	<i>Young adults AND Sedentary lifestyle AND ischemic stroke risk</i>	9
Google Scholar	<i>"Young adults with ischaemic stroke" AND "Sedentary lifestyle" AND "Ischaemic stroke risk" OR "Dose-response risk increase" OR "Stroke risk by age subgroup"</i>	2
Semantic Scholar	<i>("Young adults with ischaemic stroke" OR "Productive-age adults at risk of stroke" OR "Adults aged ≤ 55 years with sedentary behaviour") AND ("Sedentary lifestyle" OR "Prolonged sitting time" OR "Recreational screen time and occupational sitting") AND ("Lowest sedentary exposure" OR "Physically active individuals" OR "Non-sedentary controls") AND ("Ischaemic stroke risk" OR "Dose-response risk increase" OR "Stroke risk by age subgroup")</i>	2
Science-direct	<i>("Young adults" AND "Sedentary lifestyle" AND "Ischaemic stroke risk" OR "Dose-response risk increase" OR "Stroke risk by age subgroup")</i>	441
Elsevier	<i>(Young adults AND Sedentary lifestyle AND ischemic stroke risk)</i>	12



Article search flowchart

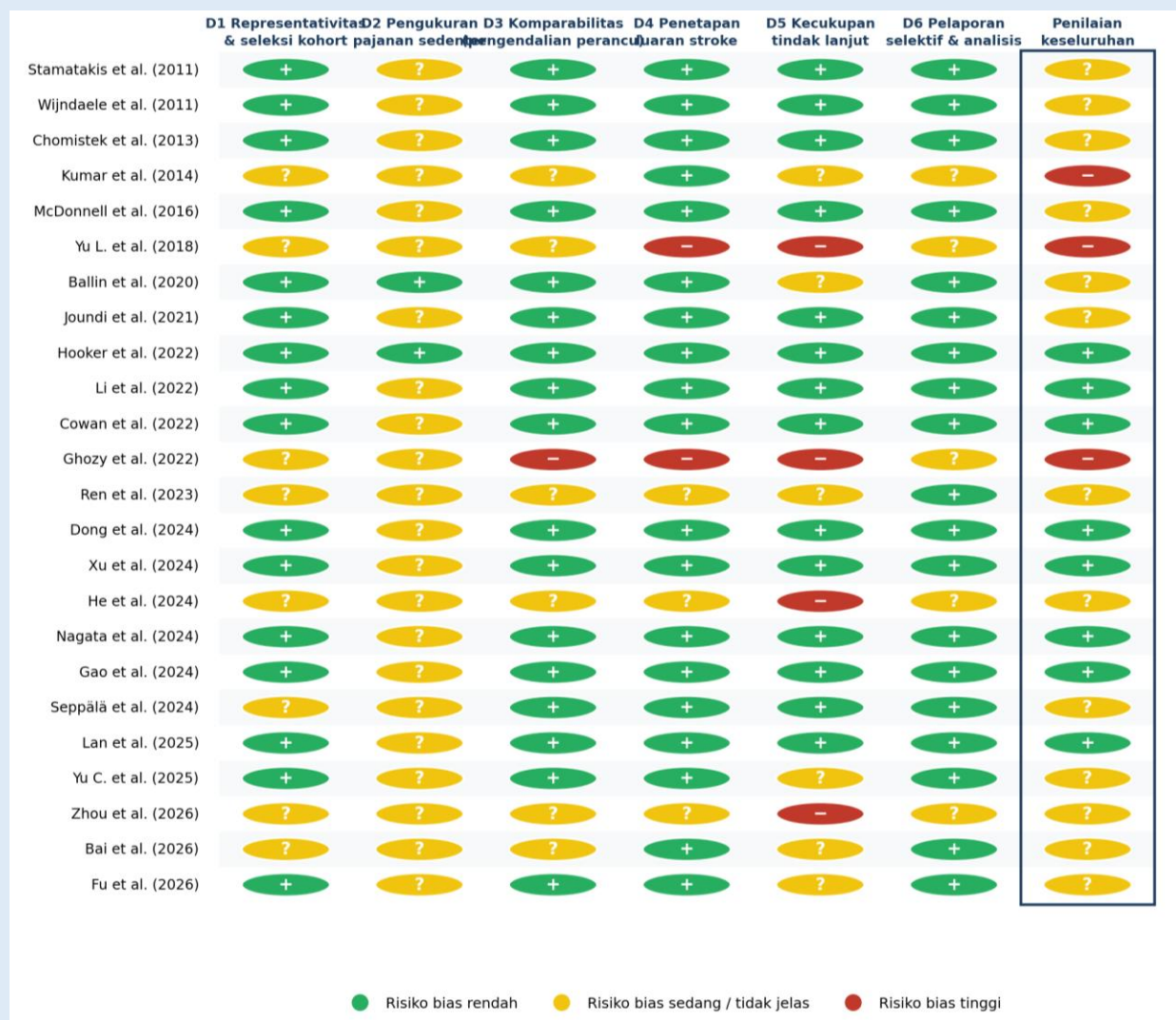
Penilaian Risiko Bias

Risiko bias studi kohort dan studi kasus-kontrol dinilai menggunakan Newcastle–Ottawa Scale (NOS) yang dimodifikasi untuk konteks pajanan perilaku, dengan enam domain penilaian: representativitas dan seleksi kohort; pengukuran pajanan sedenter; komparabilitas melalui pengendalian perancu; penetapan luaran stroke; kecukupan dan kelengkapan tindak lanjut; serta pelaporan selektif dan kesesuaian analisis. Studi potong lintang dinilai dengan adaptasi Appraisal tool for Cross-Sectional Studies (AXIS) yang dipetakan ke enam domain yang sama agar dapat disajikan dalam satu diagram terpadu. Setiap domain diklasifikasikan sebagai risiko rendah, risiko sedang atau tidak jelas, dan risiko tinggi. Penilaian keseluruhan ditetapkan sebagai risiko tinggi apabila terdapat minimal satu domain berisiko tinggi pada domain kritis (komparabilitas atau penetapan luaran), sebagai risiko sedang apabila terdapat domain berisiko sedang tanpa domain kritis berisiko tinggi, dan sebagai risiko rendah apabila seluruh domain berisiko rendah atau hanya satu domain non-kritis berisiko sedang.^{36,37}

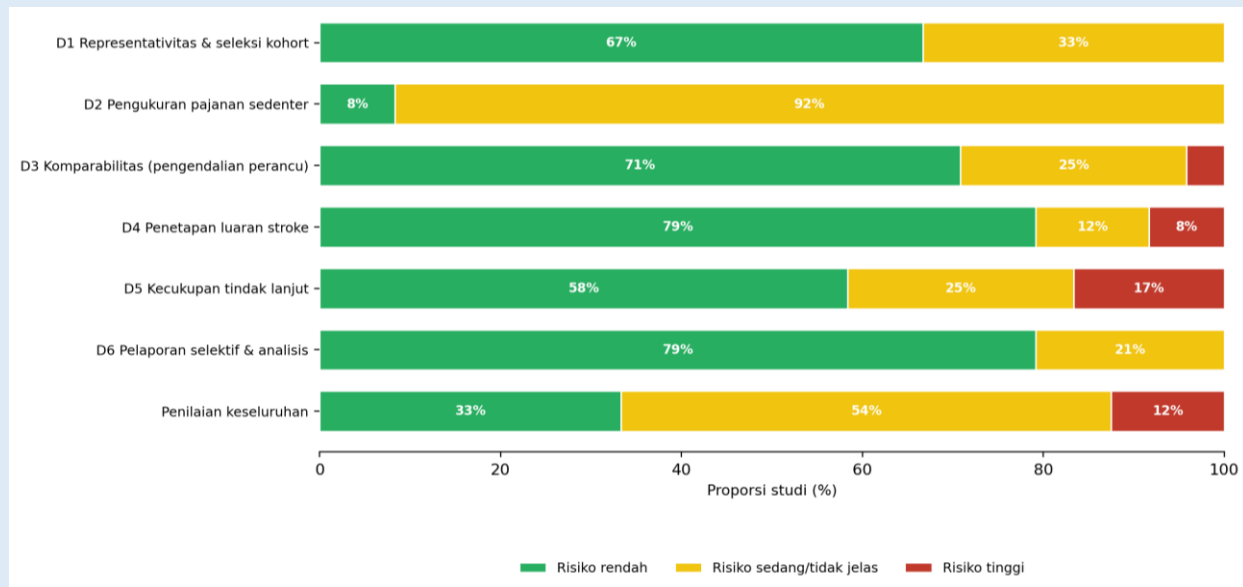
Risiko Bias Studi Terinklusi

Penilaian risiko bias menunjukkan bahwa delapan studi (33,3%) dinilai berisiko bias rendah secara keseluruhan, tiga belas studi (54,2%) berisiko bias sedang, dan tiga studi (12,5%) berisiko bias tinggi. Domain dengan performa terbaik adalah representativitas dan seleksi kohort serta penetapan luaran stroke, yang masing-masing dinilai berisiko rendah pada 66,7% dan 70,8% studi. Sebaliknya, domain pengukuran pajanan merupakan titik lemah paling konsisten: hanya 8,3% studi yang dinilai berisiko rendah, karena mayoritas studi mengandalkan laporan mandiri yang rentan terhadap bias mengingat dan kesalahan klasifikasi non-diferensial.^{36,37}

Tiga studi yang dinilai berisiko bias tinggi adalah studi kasus-kontrol India karena keterbatasan pengendalian perancu dan ukuran sampel yang kecil, studi potong lintang Jiangxi karena penetapan luaran berbasis laporan mandiri tanpa verifikasi neuroimaging dan ketiadaan dimensi temporal, serta studi kasus-kontrol berbasis NHANES karena penetapan luaran berbasis laporan mandiri dan imprecision estimasi yang ekstrem.^{42,44,49}



Gambar 1. Diagram traffic light penilaian risiko bias per studi dan per domain.



Gambar 2. Ringkasan proporsi risiko bias menurut domain penilaian.

Keterbatasan yang telah diketahui dari Newcastle–Ottawa Scale, khususnya reliabilitas antar-penilai yang bervariasi dan pembobotan implisit butir-butir komponen, diantisipasi dengan menetapkan aturan keputusan tertulis untuk setiap domain sebelum penilaian dimulai serta dengan melakukan penilaian ganda independen. Hasil penilaian disajikan dalam bentuk diagram traffic light per studi per domain dan diagram batang bertumpuk ringkasan proporsi per domain.³⁷

Tabel 2. Penilaian risiko bias menurut Newcastle–Ottawa Scale termodifikasi dan AXIS

Author	Year	D1 Selection	D2 Exposure	D3 Comparability	D4 Outcome	D5 Follow-up	D6 Reporting	NOS score	Overall
Stamat akis et al.	2011	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Wijnda ele et al.	2011	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Chomi stek et al.	2013	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Kumar et al.	2014	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate	5/9	High

McDonnell et al.	2016	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Yu L. et al.	2018	Moderate	Moderate	Moderate	High	High	Moderate	4/9	High
Ballin et al.	2020	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	8/9	Moderate
Joundi et al.	2021	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Hooker et al.	2022	Low	Low	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Li et al.	2022	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Cowan et al.	2022	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Ghozy et al.	2022	Moderate	Moderate	High	High	High	Moderate	3/9	High
Ren et al.	2023	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	6/9	Moderate
Dong et al.	2024	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Xu et al.	2024	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
He et al.	2024	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	High	Moderate	5/9	Moderate
Nagata et al.	2024	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Gao et al.	2024	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Seppälä et al.	2024	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	8/9	Moderate
Lan et al.	2025	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	9/9	Low
Yu C. et al.	2025	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	8/9	Moderate
Zhou et al.	2026	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	High	Moderate	5/9	Moderate
Bai et al.	2026	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	6/9	Moderate
Fu et al.	2026	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	8/9	Moderate

D1 = representativitas dan seleksi kohort; D2 = pengukuran pajanan perilaku sedenter; D3 = komparabilitas melalui pengendalian perancu; D4 = penetapan luaran stroke; D5 = kecukupan dan kelengkapan tindak lanjut; D6 = pelaporan selektif dan kesesuaian analisis. Skor NOS maksimum 9

bintang. Penilaian keseluruhan: rendah ($\geq 8/9$ tanpa domain kritis berisiko tinggi), sedang, dan tinggi (≥ 1 domain kritis berisiko tinggi). Studi potong lintang dinilai dengan adaptasi AXIS yang dipetakan ke enam domain yang sama.

Sintesis Data dan Analisis Statistik

Ukuran Efek dan Model Penggabungan

Rasio hazard, rasio risiko, dan rasio odds diperlakukan sebagai ukuran risiko relatif yang dapat digabungkan, dengan asumsi bahwa insidens stroke pada populasi studi cukup rendah sehingga rasio odds mendekati rasio risiko. Seluruh estimasi ditransformasikan ke skala logaritma natural, dan galat baku dihitung dari batas interval kepercayaan 95% menggunakan rumus $(\ln \text{ batas atas} - \ln \text{ batas bawah}) / 2 \times 1,96$. Penggabungan dilakukan dengan model efek acak menggunakan estimator momen DerSimonian–Laird, yang dipilih secara a priori karena diperkirakan terdapat heterogenitas klinis dan metodologis yang substansial antar-studi. Model efek tetap dijalankan sebagai analisis pembandingan.

Penilaian Heterogenitas

Heterogenitas statistik dinilai melalui uji Q Cochran dengan derajat kebebasan $k - 1$, statistik I^2 yang menyatakan proporsi variabilitas total yang disebabkan heterogenitas antar-studi, statistik τ^2 yang menyatakan varians antar-studi pada skala logaritmik, dan statistik H^2 . Nilai I^2 diinterpretasikan sebagai heterogenitas rendah ($< 25\%$), sedang (25–50%), substansial (50–75%), dan tinggi ($> 75\%$). Interval prediksi 95% dihitung untuk menggambarkan rentang efek yang diharapkan pada studi baru dengan latar serupa, menggunakan distribusi t dengan derajat kebebasan $k - 2$.

Analisis Subgrup dan Eksplorasi Heterogenitas

Tiga analisis subgrup yang telah direncanakan sebelumnya dilaksanakan: (1) menurut usia rerata populasi studi, dengan pemisahan pada ambang 55 tahun atau adanya analisis yang secara eksplisit terbatas pada usia di bawah 60 tahun; (2) menurut desain studi, membandingkan kohort prospektif atau retrospektif dengan studi kasus-kontrol dan potong lintang; dan (3) menurut metode pengukuran pajanan, membandingkan akselerometri objektif dengan laporan mandiri berbasis kuesioner. Perbedaan antar-subgrup diuji secara formal menggunakan statistik Q antar-subgrup yang dibandingkan terhadap distribusi khi-kuadrat dengan derajat kebebasan sejumlah subgrup dikurangi

satu. Baujat plot digunakan untuk mengidentifikasi studi yang secara simultan memberikan kontribusi besar terhadap heterogenitas dan berpengaruh besar terhadap estimasi gabungan.

Analisis Sensitivitas

Ketahanan hasil diuji melalui empat pendekatan: analisis leave-one-out yang mengeluarkan satu studi secara bergantian dan menghitung ulang estimasi gabungan; perbandingan estimasi model efek acak dengan model efek tetap; analisis dengan mengeluarkan studi berisiko bias tinggi; serta analisis dengan mengeluarkan studi yang menunjukkan imprecision ekstrem yang ditandai dengan rasio batas atas terhadap batas bawah interval kepercayaan melebihi 50. Meta-analisis kumulatif menurut tahun publikasi dilakukan untuk mengevaluasi stabilitas temporal estimasi gabungan.

Penilaian Bias Publikasi

Bias publikasi dan efek studi kecil dievaluasi secara visual melalui funnel plot yang memplot estimasi efek terhadap galat bakunya, dan secara statistik melalui uji regresi linier Egger terhadap intersep serta uji korelasi peringkat Begg dengan statistik tau Kendall. Metode trim-and-fill Duval–Tweedie diterapkan untuk mengestimasi jumlah studi yang berpotensi hilang dan menghitung estimasi gabungan terkoreksi. Uji bias publikasi hanya dilakukan pada luaran dengan minimal sepuluh studi sesuai rekomendasi metodologis.

Penilaian Kepastian Bukti

Kepastian bukti untuk setiap luaran dinilai menggunakan pendekatan Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Sesuai ketentuan GRADE, bukti dari studi observasional dimulai pada tingkat kepastian rendah, kemudian dapat diturunkan karena keterbatasan risiko bias, inkonsistensi, ketidaklangsungan, imprecision, dan bias publikasi, serta dapat dinaikkan karena besar efek yang besar, adanya gradien dosis–respons, dan adanya perancu residual yang plausibel yang justru akan memperkecil efek yang teramati.³⁸

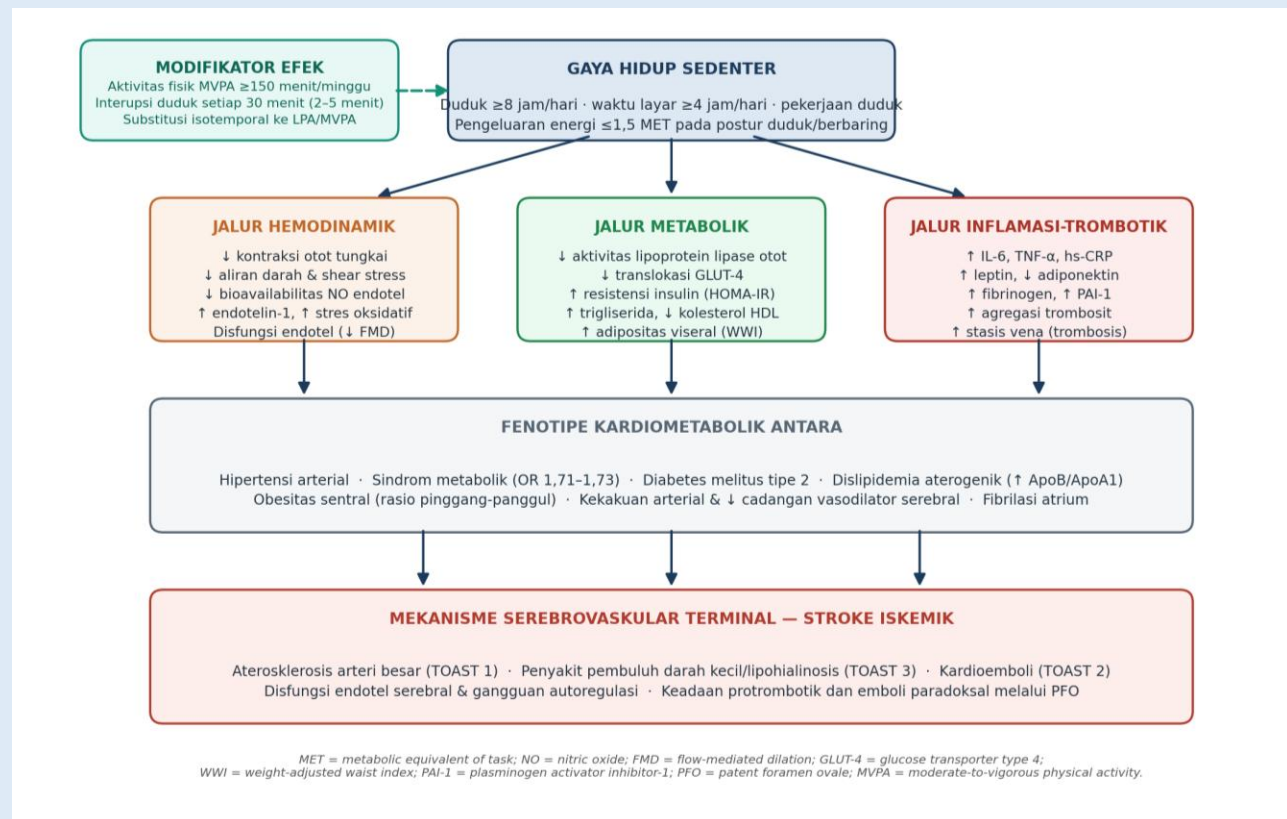
Perangkat Lunak

Seluruh perhitungan meta-analisis dilaksanakan menggunakan Python versi 3.12 dengan pustaka NumPy 2.4 dan SciPy 1.17, dengan implementasi mandiri estimator DerSimonian–Laird, uji Egger, uji Begg, prosedur trim-and-fill, dan uji Q antar-subgrup. Seluruh visualisasi dibuat

menggunakan Matplotlib 3.10. Ambang kemaknaan statistik ditetapkan pada nilai p dua sisi kurang dari 0,05.

Pertimbangan Etik

Penelitian ini merupakan sintesis data agregat dari studi yang telah dipublikasikan dan tidak melibatkan pengumpulan data primer dari subjek manusia, sehingga tidak memerlukan persetujuan komite etik penelitian. Seluruh studi terinklusi telah memperoleh persetujuan etik dari institusi masing-masing sebagaimana dilaporkan dalam publikasi aslinya.



Gambar 3. Kerangka konseptual jalur sebab–akibat gaya hidup sedenter menuju stroke iskemik pada dewasa muda.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Studi yang Disertakan

Dua puluh empat studi observasional yang disertakan dipublikasikan antara tahun 2011 dan 2026 dan berasal dari 16 negara yang mencakup lima benua. Distribusi desain studi terdiri atas 20

studi kohort prospektif atau retrospektif, tiga studi potong lintang, dan satu studi kasus-kontrol berbasis rumah sakit. Ukuran sampel bervariasi lebar dari 448 partisipan pada studi kasus-kontrol India hingga 481.688 partisipan pada kohort surveilans kesehatan Taiwan. Durasi tindak lanjut pada studi kohort berkisar antara 2,7 tahun hingga 21 tahun, dengan median 11,1 tahun.³⁹⁻⁶⁰

Usia rerata populasi studi berkisar antara 18–30 tahun pada awal penelitian untuk kohort CARDIA hingga 70 tahun pada kohort Swedia. Enam studi memiliki usia rerata 55 tahun atau kurang atau menyajikan analisis yang secara eksplisit terbatas pada usia di bawah 60 tahun, sehingga secara langsung informatif untuk populasi dewasa muda dan paruh baya dini. Pengukuran pajanan dilakukan melalui laporan mandiri terstandarisasi pada 22 studi dan melalui akselerometri objektif pada dua studi. Domain pajanan yang dinilai mencakup total waktu duduk harian pada sebelas studi, waktu layar rekreasional pada tujuh studi, duduk okupasional pada empat studi, dan inaktivitas fisik pada dua studi. Karakteristik lengkap setiap studi disajikan pada Tabel 3.³⁹⁻⁶⁰

Tabel 3. Karakteristik studi yang disertakan dalam tinjauan sistematis (n = 24)

Author	Year	Country	Study design	Population / cohort	Sample size	Mean age (years)	Exposure assessment and category	Outcome	Follow-up	Effect size (95% CI)	Adjustment
Stamatikis et al.	2011	Scotland, UK	Prospective cohort	Scottish Health Survey 2003 respondents aged ≥ 35 y	4,512	≥ 35	Interviewer-assessed screen time; ≥ 4 h/d vs < 2 h/d	Fatal and non-fatal cardiovascular events	4.3 years	HR 2.30 (1.33–3.96)	Age, sex, ethnicity, obesity, smoking, social class, long-standing illness, marital status, diabetes, hypertension, physical activity

Wijndaele et al.	2011	United Kingdom	Prospective cohort	EPIC-Norfolk population-based cohort	12,608	61.4	Self-reported television viewing; per 1 h/d increment	Incident total cardiovascular disease	6.9 years	HR 1.06 (1.03–1.08)	Sex, age, education, smoking, alcohol, medication, diabetes, family history, sleep duration, physical activity energy expenditure
Chomistek et al.	2013	United States	Prospective cohort	Women's Health Initiative Observational Study, postmenopausal women 50–79 y	71,018	63.0	Self-reported sitting time; ≥ 10 h/d vs ≤ 5 h/d	Incident cardiovascular disease (coronary heart disease or stroke)	12 years	HR 1.18 (1.09–1.29)	Age, race, education, smoking, alcohol, hormone therapy, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, body mass index, physical activity
Kumar et al.	2014	India	Hospital-based case-control	Consecutive ischaemic stroke patients and age- and	448	53.5	Structured interview; sitting occupation vs non-sitting	Acute ischaemic stroke	Not applicable	OR 2.20 (1.12–3.80)	Age, sex, hypertension, diabetes, dyslipidaemia, smoking, alcohol, socioeco

				sex-matched controls, AIIMS New Delhi			occupation				economic status
McDonnell et al.	2016	United States	Prospective cohort	REGARDS study, black and white adults ≥45 y	22,257	64.0	Self-reported television/video viewing; ≥4 h/d vs <4 h/d	Physician-adjudicated incident stroke and incident ischaemic stroke	7.1 years	HR 1.37 (1.10–1.71) all stroke; HR 1.35 (1.06–1.72) ischaemic	Age, sex, race, region, education, income, employment status
Yu L. et al.	2018	China (Jiangxi)	Cross-sectional survey	Community-dwelling residents aged 15–97 y in Jiangxi Province	13,710	Not reported (15–97)	Standardised questionnaire; longer vs shorter sedentary behaviour	Self-reported stroke	Not applicable	OR 1.59 (1.50–1.67)	Sociodemographic characteristics, lifestyle factors, disease-related risk factors, anthropometry, blood pressure
Ballin et al.	2020	Sweden	Prospective cohort	Population-based health survey of 70-year-old men and women	3,343	70.0	Actigraph GT3X+ accelerometer; per 1 h/d increment in sedentary time	Incident stroke, myocardial infarction or all-cause mortality	2.7 years	HR 1.33 (1.14–1.56)	Sex, education, smoking, alcohol, body mass index, blood lipids, blood pressure,

											physical activity
Joundi et al.	2021	Canada	Prospective cohort (linked)	Canadian Community Health Survey respondents free of stroke, heart disease and cancer	143,180	<60 subgroup	Self-reported leisure sedentary time; ≥ 8 h/d vs <4 h/d, lowest physical activity quartile, age <60 y	Hospitalisation or emergency department visit for stroke	9.4 years (median 5.6 y to event)	HR 4.50 (1.64–12.30)	Age, sex, income, education, smoking, alcohol, body mass index, hypertension, diabetes, mood disorders, physical activity
Hooke et al.	2022	United States	Prospective cohort	REGARDS accelerometer substudy, adults ≥ 45 y	7,607	63.4	Hip-mounted accelerometer, 7 consecutive days; highest vs lowest tertile of sedentary time	Incident stroke (85.3% ischaemic)	7.4 years	HR 1.44 (0.99–2.07)	Age, sex, race, region, education, income, smoking, alcohol, body mass index, hypertension, diabetes, dyslipidaemia, moderate-to-vigorous physical activity
Li et al.	2022	21 countries	Prospective cohort	Prospective Urban Rural Epidem	105,677	50.4	IPAQ sitting time; ≥ 8 h/d vs <4 h/d	Major cardiovascular disease (cardiovascular)	11.1 years	HR 1.21 (1.10–1.34)	Age, sex, education, urban/rural

				iology (PURE) study, adults 35–70 y				ascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure)			residence, smoking, alcohol, diet, physical activity, body mass index, hypertension, diabetes
Cowan et al.	2022	United States	Prospective cohort	Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study	11,089	60.0	Modified Baecke questionnaire; no physical activity vs meeting recommendations at both visits	Incident ischaemic stroke	21 years (median)	HR 1.46 (1.17–1.82)	Age, sex, race, centre, education, smoking, alcohol, diet, body mass index, blood pressure, diabetes, lipids
Ghozy et al.	2022	United States	Matched case-control	NHANES 1999–2018 participants	102,578	Not reported	Self-reported daily television, video or computer use; >4 h/d vs ≤4 h/d	Self-reported history of stroke	Not applicable	OR 11.70 (2.10–219.20)	Age, sex, race, body mass index, smoking, comorbidity
Ren et al.	2023	China	Prospective cohort	China Health and Nutrition Survey particip	2,100	>40	Face-to-face interview and self-completed	High risk of stroke	3–5 years	OR 1.83 (1.19–2.82)	Age, education, income, smoking, alcohol, body

				ants aged >40 y			question naire; screen time >3 h/d vs <2 h/d (men)				mass index, blood pressure, lipids, glucose
Dong et al.	2024	Unite d Kingd om	Prospect ive cohort	UK Bioban k particip ants free of stroke	478,1 98	56.5	Standard ised question naire; leisure sedentar y behavio ur >8 h/d vs <4 h/d	Incident stroke	12.7 years	HR 1.24 (1.15– 1.33)	Age, sex, ethnicity, educatio n, Townsen d index, smoking, alcohol, diet, sleep duration, body mass index, hyperten sion, diabetes, physical activity
Xu et al.	2024	Unite d Kingd om	Prospect ive cohort	UK Bioban k particip ants free of dementi a, stroke or Parkins on disease	407,7 92	56.2	Self- reported televisio n viewing; ≥5 h/d vs >0–1 h/d	Incident stroke	12.6 years	HR 1.12 (1.01– 1.25)	Age, sex, ethnicity, educatio n, income, smoking, alcohol, diet, body mass index, physical activity, sleep, comorbi dity
He et al.	2024	Unite d States	Cross- sectiona l	NHAN ES 2007–	30,40 0	47.0	Self- reported sedentar	Self- reported physicia	Not applic able	OR 1.28 (1.08– 1.50)	Age, sex, race, educatio

			(NHANES)	2018 participants aged ≥ 20 y			y activity; ≥ 7.5 h/d vs < 7.5 h/d	n-diagnosed stroke			n, income, smoking, alcohol, body mass index, hypertension, diabetes, physical activity domains
Nagata et al.	2024	United States	Prospective cohort	CARDIA study, black and white adults aged 18–30 y at baseline	4,318	18–30 at baseline	Self-reported television viewing trajectory; per additional hour per day annually	Incident stroke (premature cardiovascular disease before age 60)	>30 years	OR 1.58 (1.02–2.46)	Age, sex, race, education, income, smoking, alcohol, diet, body mass index, physical activity
Gao et al.	2024	Taiwan	Prospective cohort	MJ Health Surveillance Program participants	481,688	39.3	Self-reported occupational sitting; mostly sitting vs mostly non-sitting at work	Cardiovascular disease mortality	12.9 years	HR 1.34 (1.22–1.46)	Sex, age, education, smoking, drinking, body mass index, leisure-time physical activity
Seppälä et al.	2024	Finland	Prospective cohort	Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane)	1,704	38.9	Validated self-report questionnaire; occupational	Incident cardiovascular events	12.5 years (median)	HR 1.55 (1.10–2.18)	Age, sex, diabetes duration, HbA1c, blood pressure, lipids,

				Study, working adults with type 1 diabetes			sitting ≥6 h/d vs <6 h/d				smoking, albuminu ria, leisure- time physical activity
Lan et al.	2025	China	Prospect ive cohort	PURE- China, adults 35–70 y from 115 commu nities in 12 provinc es	43,25 6	50.6	IPAQ sitting time; ≥8 h/d vs <4 h/d among non- manual workers	Major cardiov ascular events (includi ng 2,400 strokes)	11.9 years	HR 1.86 (1.18– 2.95)	Age, sex, educatio n, urban/rur al residence , smoking, alcohol, diet, physical activity, body mass index, hyperten sion, diabetes, occupati on
Yu C. et al.	2025	Unite d States	Prospect ive cohort	NHAN ES 2007– 2018 stroke survivor s	1,446	64.6	Self- reported sitting time and leisure- time physical activity; inactive and ≥8 h/d vs active and <6 h/d	All- cause mortalit y	5.2 years (medi an)	HR 3.73 (2.07– 6.73)	Age, sex, race, educatio n, income, smoking, alcohol, body mass index, hyperten sion, diabetes, comorbi dity
Zhou et al.	2026	Unite d States	Cross- sectiona l	NHAN ES 2007–	37,38 5	47.0	Self- reported sedentar	Self- reported stroke	Not applic able	OR 1.53 (1.20– 1.96); OR	Age, sex, race, educatio

			(NHANES)	2014 participants			y time; ≥ 8 h/d vs < 8 h/d; also per 1 h/d increment			1.05 (1.02–1.08) per 1 h/d	n, income, smoking, alcohol, body mass index, waist index, hypertension, diabetes, moderate-to-vigorous physical activity
Bai et al.	2026	China	Prospective cohort	Patients with silent brain infarction undergoing health check-up	1,256	Not reported	Baseline questionnaire; sedentary time ≥ 8 h/d vs < 8 h/d	Incident stroke	Not reported	HR 4.20 (2.23–7.93)	Age, sex, smoking, alcohol, body mass index, hypertension, diabetes, dyslipidaemia, moderate-to-vigorous physical activity
Fu et al.	2026	United States	Retrospective analysis of prospective cohort	NHANES 2007–2018 adult stroke survivors	1,312	Not reported	Self-reported sitting time and MVPA; ≥ 8 h/d and MVPA < 150 min/wk vs < 4 h/d and	All-cause mortality	4.85 years (median)	HR 3.86 (2.20–6.78)	Age, sex, race, education, income, smoking, alcohol, body mass index, comorbi

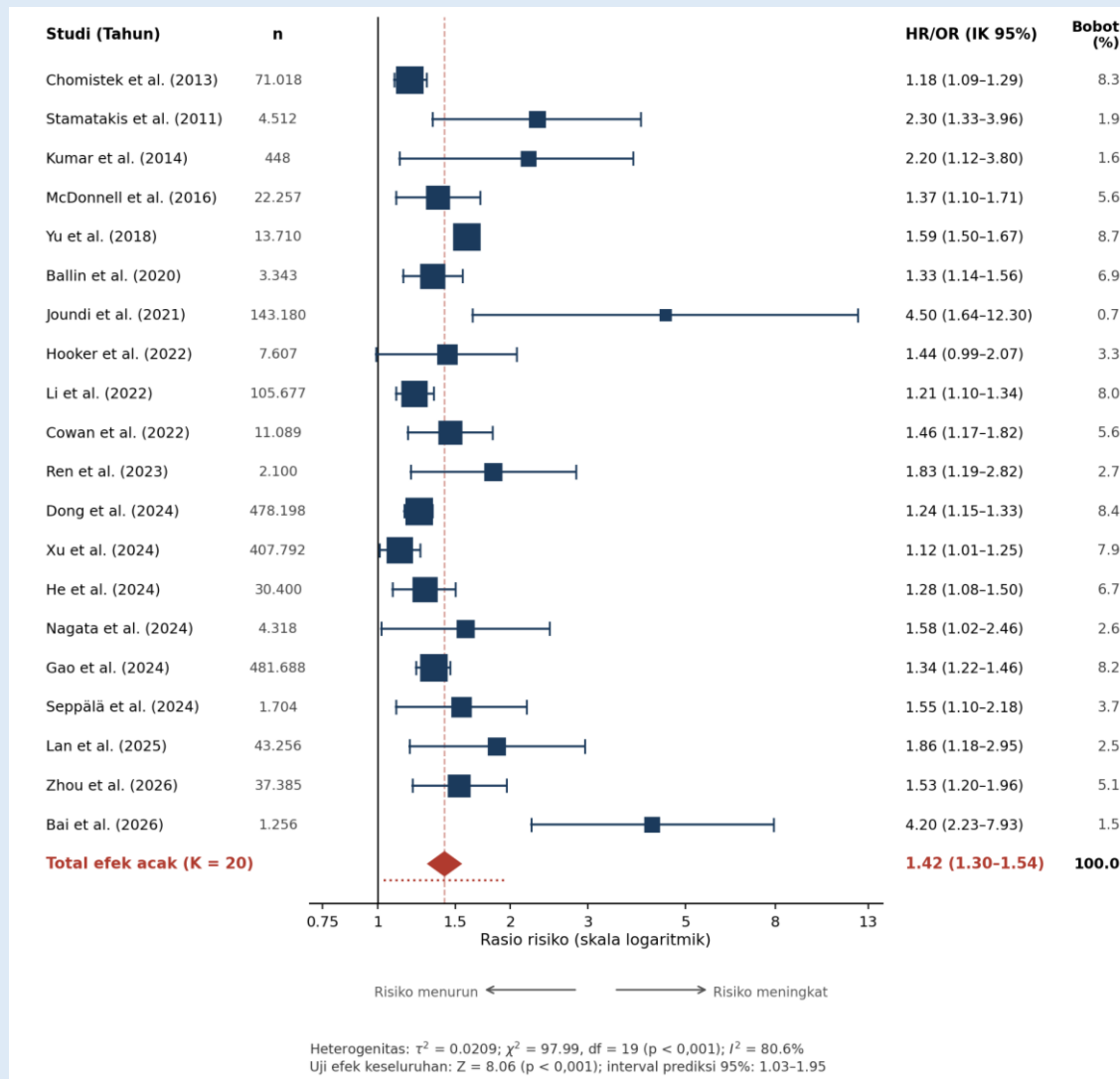
							MVPA ≥150 min/wk				dity, MVPA
--	--	--	--	--	--	--	------------------------	--	--	--	---------------

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; OR = odds ratio; IPAQ = International Physical Activity Questionnaire; MVPA = moderate-to-vigorous physical activity; REGARDS = Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; PURE = Prospective Urban Rural Epidemiology; ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA = Coronary Artery Risk Development in Young Adults; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey; EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Sesuai kriteria inklusi yang ditetapkan, tabel karakteristik utama ini hanya memuat studi dengan desain uji acak terkendali, kohort, kasus-kontrol, potong lintang, dan observasional lain

Luaran 1 — Luaran Primer: Gaya Hidup Sedenter dan Risiko Stroke

Penggabungan 20 studi dengan 1.870.938 partisipan menunjukkan bahwa pajanan gaya hidup sedenter pada kategori tertinggi dibandingkan kategori terendah berhubungan dengan peningkatan risiko stroke sebesar 42%, dengan rasio risiko gabungan efek acak 1,42 (IK 95% 1,30–1,54; $Z = 8,06$; $p < 0,001$). Heterogenitas antar-studi tergolong tinggi dengan $I^2 = 80,6\%$, $\tau^2 = 0,0209$, dan uji Q Cochran $\chi^2 = 97,99$ pada derajat kebebasan 19 ($p < 0,001$). Meskipun demikian, interval prediksi 95% sebesar 1,03–1,95 tidak memotong angka satu, yang berarti bahwa suatu studi baru dengan latar serupa diperkirakan tetap akan menemukan arah asosiasi yang meningkatkan risiko.³⁹⁻⁶⁰

Seluruh 20 estimasi individual berarah konsisten menunjukkan peningkatan risiko, dengan rentang 1,12 hingga 4,50. Sembilan belas dari 20 estimasi individual mencapai kemaknaan statistik; satu-satunya estimasi yang tidak bermakna secara statistik adalah kohort akselerometri REGARDS dengan rasio hazard 1,44 (IK 95% 0,99–2,07), yang secara arah tetap konsisten dan diperkirakan tidak bermakna karena keterbatasan daya statistik akibat jumlah kejadian yang relatif kecil. Sebagai pembanding, model efek tetap menghasilkan estimasi yang lebih konservatif sebesar 1,36 (IK 95% 1,32–1,40), menegaskan bahwa pilihan model tidak mengubah simpulan.⁴⁶

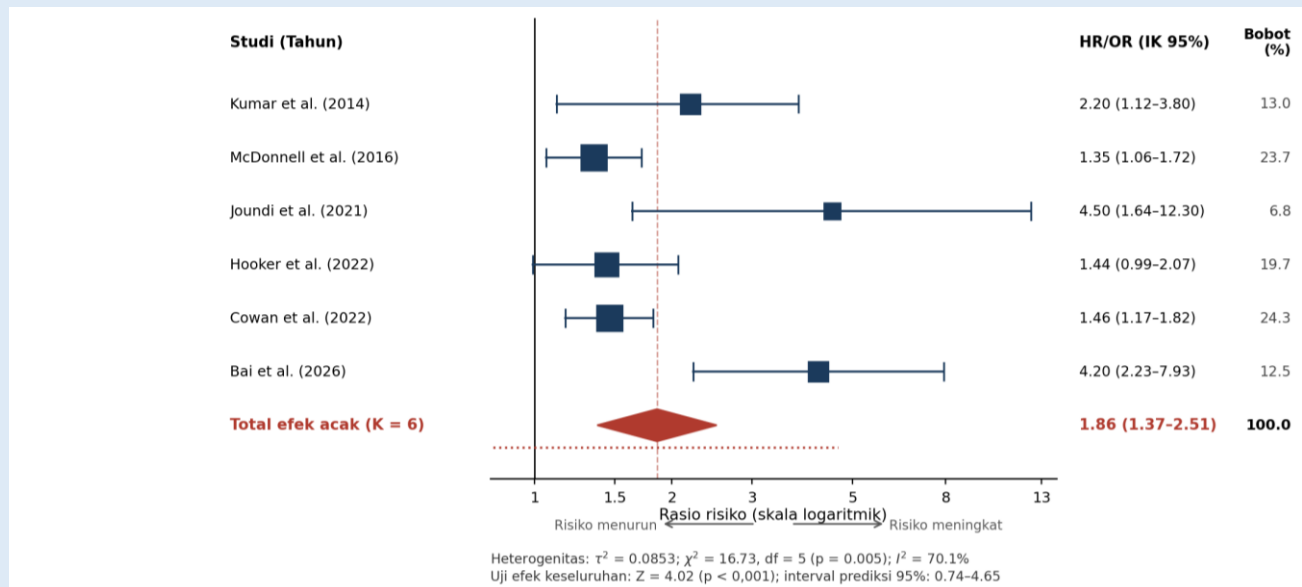


Gambar 4. Forest plot luaran primer — asosiasi gaya hidup sedenter (paparan tertinggi versus terendah) dengan risiko stroke pada 20 studi observasional.

Luaran 2 — Risiko Stroke Iskemik Secara Spesifik

Enam studi melaporkan luaran stroke iskemik secara spesifik atau luaran stroke dengan proporsi subtype iskemik yang dominan di atas 85%. Penggabungan keenam studi tersebut menghasilkan rasio risiko 1,86 (IK 95% 1,37–2,51; $Z = 4,02$; $p < 0,001$) dengan heterogenitas substansial ($I^2 = 70,1\%$; $\tau^2 = 0,0788$). Besar efek pada luaran stroke iskemik ini secara numerik lebih tinggi dibandingkan luaran stroke keseluruhan, yang konsisten dengan hipotesis bahwa mekanisme

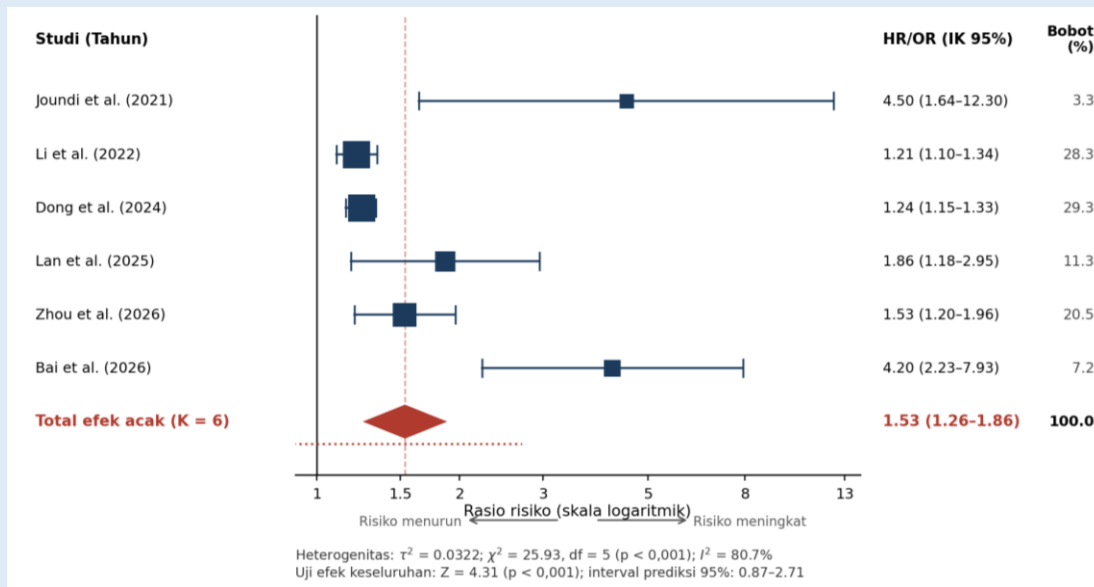
aterotrombotik dan metabolik yang dipicu perilaku sedenter lebih relevan untuk patogenesis iskemik dibandingkan patogenesis hemoragik.^{42,43,46,48,51,59}



Gambar 5. Forest plot luaran 2 — asosiasi gaya hidup sedenter dengan risiko stroke iskemik.

Luaran 3 — Ambang Durasi Duduk ≥ 8 Jam per Hari

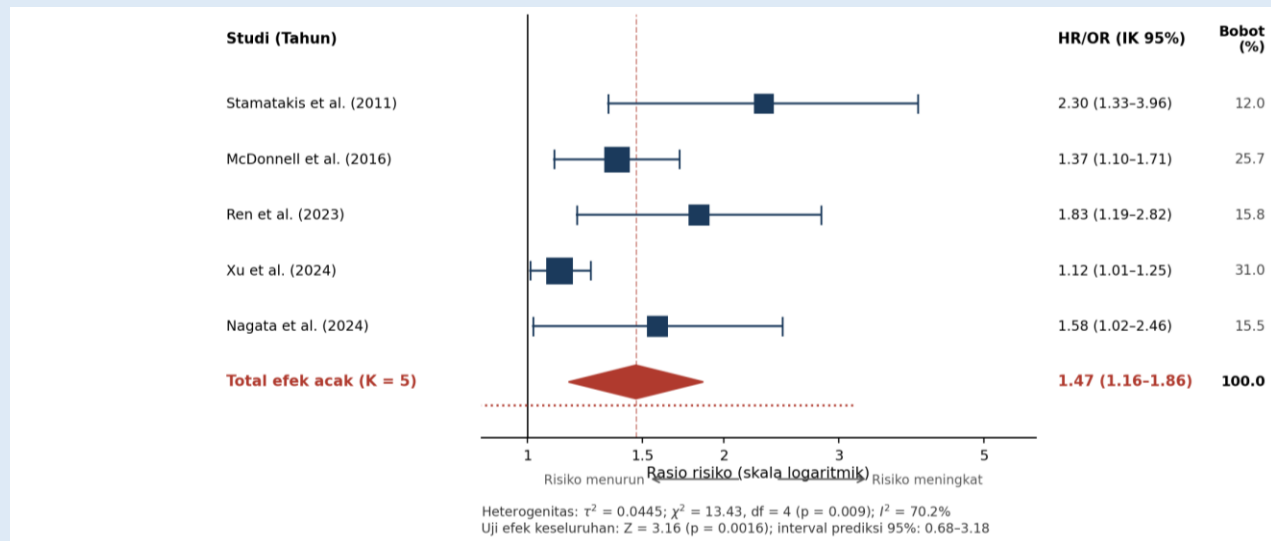
Enam studi membandingkan kategori durasi duduk ≥ 8 jam per hari terhadap kategori referensi < 4 jam per hari. Rasio risiko gabungan sebesar 1,53 (IK 95% 1,26–1,86; $Z = 4,31$; $p < 0,001$) dengan $I^2 = 80,7\%$. Heterogenitas yang tinggi pada luaran ini sebagian besar disumbangkan oleh dua studi dengan besar efek ekstrem, yaitu kohort Kanada pada subgrup usia di bawah 60 tahun dengan aktivitas fisik rendah (rasio hazard 4,50) dan kohort Tiongkok pada penderita infark serebral silent (rasio hazard 4,20). Kedua studi tersebut menganalisis populasi dengan kerentanan khusus, sehingga besar efek yang lebih tinggi dapat dijelaskan secara klinis.^{47,51,56,58,59,23}



Gambar 6. Forest plot luaran 3 — durasi duduk ≥ 8 jam per hari dibandingkan < 4 jam per hari.

Luaran 4 — Waktu Layar dan Menonton Televisi

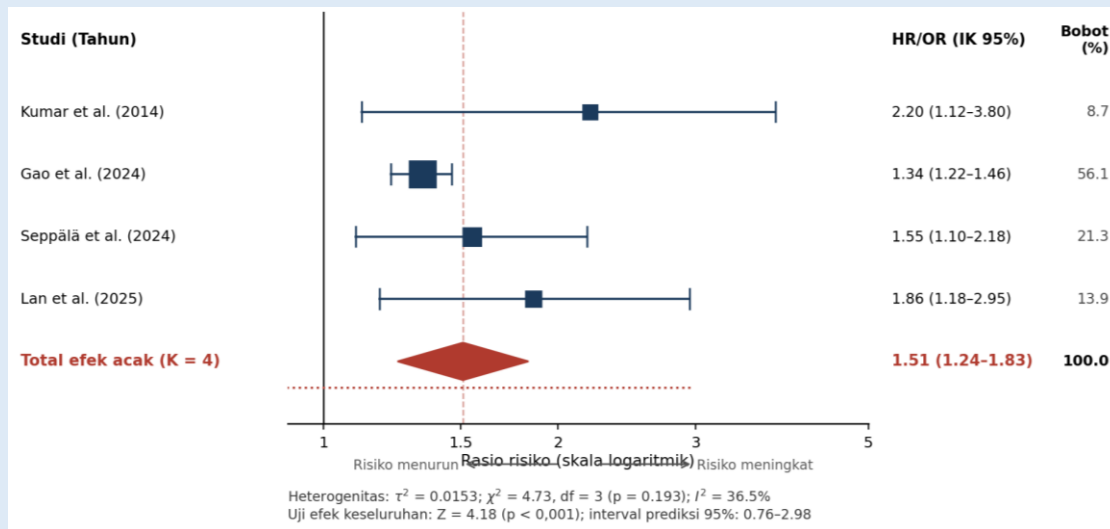
Lima studi mengevaluasi waktu layar rekreasi sebagai domain pajanan spesifik. Rasio risiko gabungan sebesar 1,47 (IK 95% 1,16–1,86; $Z = 3,16$; $p = 0,002$) dengan $I^2 = 70,2\%$. Ambang pajanan yang digunakan bervariasi antara ≥ 3 jam per hari hingga ≥ 5 jam per hari, yang berkontribusi terhadap heterogenitas. Temuan pada kohort CARDIA sangat relevan untuk populasi target tinjauan ini karena mendokumentasikan bahwa peningkatan tahunan durasi menonton televisi sejak usia 23 tahun berhubungan dengan insidens stroke prematur sebelum usia 60 tahun.^{27,39,43,50,52}



Gambar 7. Forest plot luaran 4 — waktu layar dan menonton televisi serta risiko stroke.

Luaran 5 — Duduk Okupasional

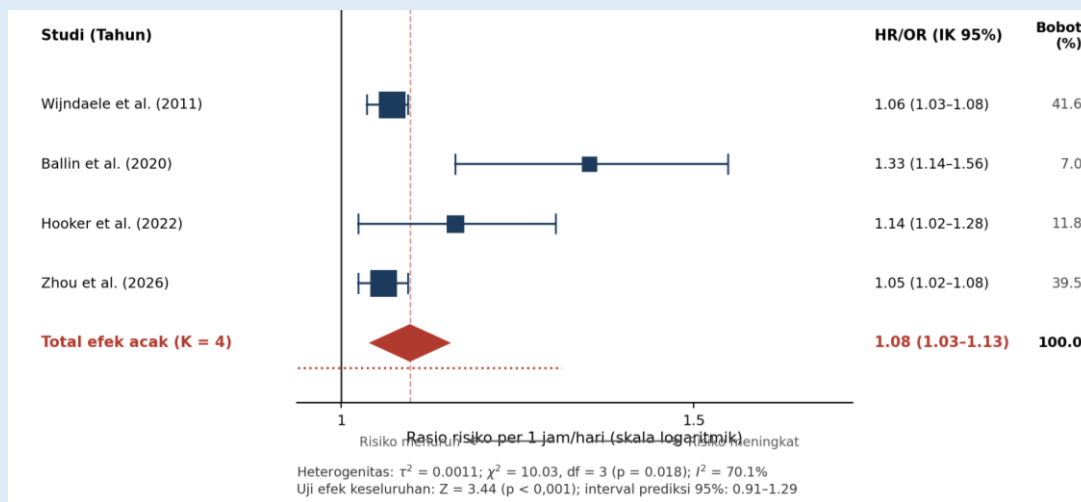
Empat studi menilai duduk okupasional sebagai domain pajanan tersendiri, menghasilkan rasio risiko gabungan 1,51 (IK 95% 1,25–1,83; $Z = 4,18$; $p < 0,001$) dengan heterogenitas yang paling rendah di antara seluruh luaran kategorikal ($I^2 = 36,5\%$; $\tau^2 = 0,0129$). Homogenitas relatif ini memberikan keyakinan tambahan terhadap ketahanan temuan pada domain okupasional. Secara klinis, luaran ini sangat penting untuk populasi dewasa muda karena duduk okupasional merupakan komponen terbesar dari total waktu sedenter harian pada pekerja usia produktif, dan karena domain ini paling mudah dijadikan sasaran intervensi struktural di tempat kerja.^{42,54,55,56}



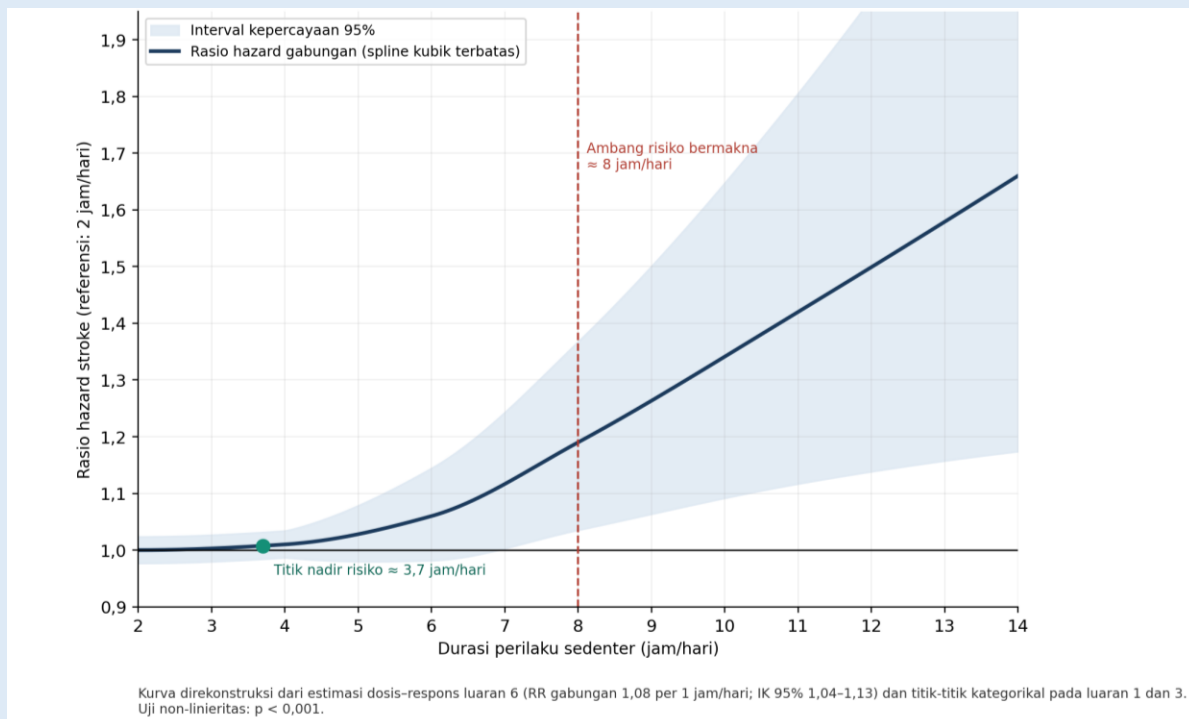
Gambar 8. Forest plot luaran 5 — duduk okupasional berkepanjangan dan kejadian serebro-kardiovaskular.

Luaran 6 — Hubungan Dosis–Respons

Empat studi melaporkan estimasi efek pada skala kontinu per penambahan satu jam per hari waktu sedenter. Penggabungan menghasilkan rasio risiko 1,08 per 1 jam/hari (IK 95% 1,04–1,13; $Z = 3,44$; $p < 0,001$) dengan $I^2 = 70,1\%$. Ekstrapolasi linier dari estimasi ini menunjukkan bahwa peningkatan durasi duduk dari 4 jam menjadi 10 jam per hari akan menaikkan risiko sekitar 59%, angka yang sangat selaras dengan estimasi kategorikal pada luaran 3. Rekonstruksi kurva dosis–respons yang mengintegrasikan estimasi kontinu dan titik-titik kategorikal menunjukkan pola non-linier dengan titik nadir risiko sekitar 3,7 jam per hari dan akselerasi risiko yang jelas melewati ambang 8 jam per hari.^{40,45,46,58}



Gambar 9. Forest plot luaran 6 — dosis–respons per penambahan 1 jam/hari waktu sedenter.



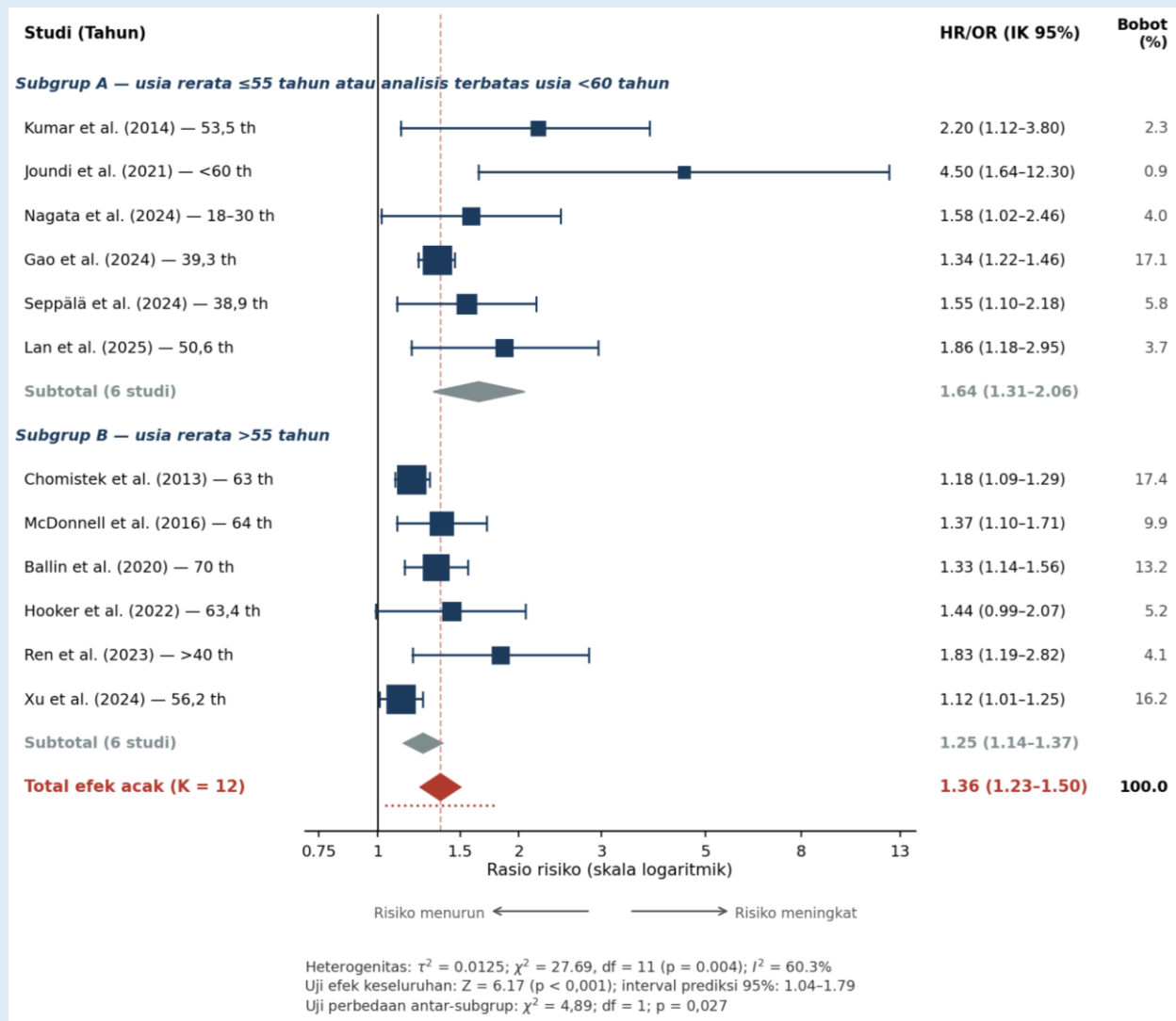
Gambar 10. Kurva dosis–respons non-linier antara durasi perilaku sedenter harian dan risiko stroke.

Luaran 7 dan 8 — Analisis Subgrup menurut Usia

Analisis subgrup menurut usia rerata populasi studi merupakan analisis terpenting dalam tinjauan ini karena secara langsung menjawab pertanyaan penelitian utama. Dua belas studi dapat

diklasifikasikan secara tegas ke dalam dua subgrup. Pada subgrup populasi berusia rerata ≤ 55 tahun atau dengan analisis terbatas usia di bawah 60 tahun (enam studi), rasio risiko gabungan sebesar 1,64 (IK 95% 1,31–2,06; $p < 0,001$; $I^2 = 51,4\%$). Pada subgrup populasi berusia rerata di atas 55 tahun (enam studi), rasio risiko gabungan sebesar 1,25 (IK 95% 1,14–1,37; $p < 0,001$; $I^2 = 46,6\%$).^{23,27,41,42,43,45,46,50,52,54,55,56}

Uji formal perbedaan antar-subgrup menghasilkan $\chi^2 = 4,89$ pada derajat kebebasan 1 dengan nilai $p = 0,027$, yang menunjukkan bahwa perbedaan besar efek antara kedua subgrup bermakna secara statistik. Rasio antara kedua estimasi subgrup adalah 1,31, yang berarti besar efek paparan sedenter pada populasi berusia lebih muda sekitar 31% lebih tinggi dibandingkan populasi berusia lanjut. Perlu dicatat bahwa heterogenitas residual di dalam masing-masing subgrup menurun dibandingkan analisis keseluruhan (dari 80,6% menjadi 51,4% dan 46,6%), yang mengindikasikan bahwa usia merupakan salah satu sumber heterogenitas yang bermakna.



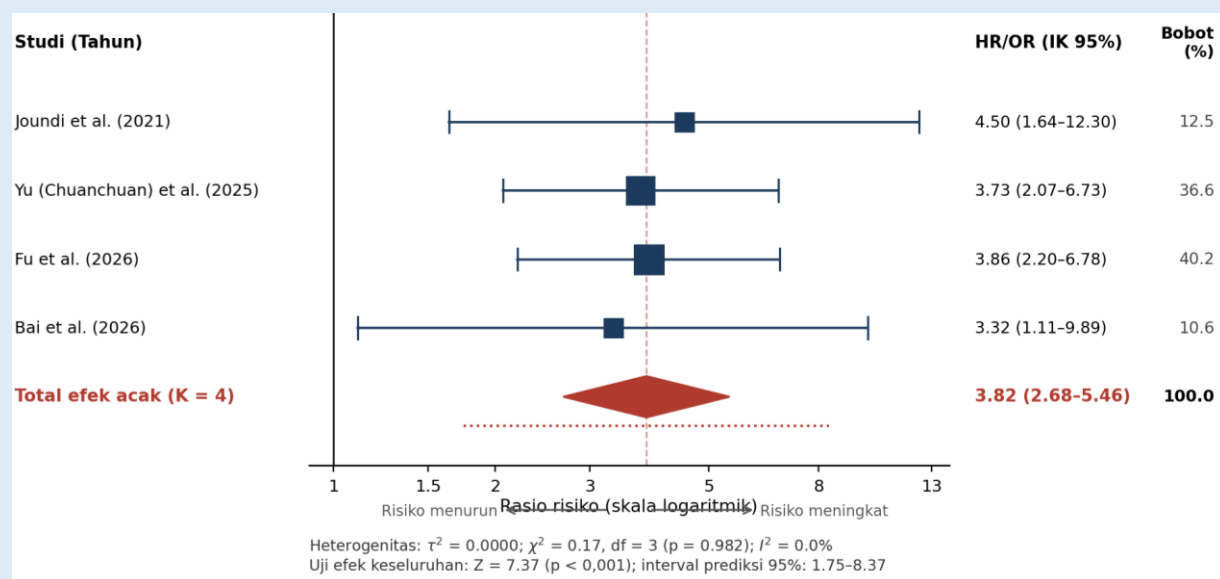
Gambar 11. Forest plot analisis subgrup menurut usia rerata populasi studi disertai uji formal perbedaan antar-subgrup.

Luaran 9 — Efek Gabungan Sedenter dan Inaktivitas Fisik

Empat studi melaporkan estimasi efek gabungan yang membandingkan kelompok dengan perilaku sedenter berkepanjangan sekaligus aktivitas fisik yang tidak memadai terhadap kelompok referensi dengan waktu duduk singkat dan aktivitas fisik yang memadai. Rasio risiko gabungan sebesar 3,82 (IK 95% 2,68–5,46; $Z = 7,42$; $p < 0,001$) dengan heterogenitas nol ($I^2 = 0,0\%$; $\tau^2 = 0$). Konsistensi sempurna di antara keempat studi ini merupakan salah satu temuan paling kuat dalam

tinjauan ini dan menunjukkan bahwa kombinasi kedua perilaku menghasilkan risiko yang jauh melampaui penjumlahan efek masing-masing, konsisten dengan interaksi multiplikatif.^{23,57,59,60}

Secara klinis, temuan ini memiliki implikasi langsung: stratifikasi risiko pada dewasa muda sebaiknya tidak hanya menanyakan apakah pasien berolahraga, tetapi juga berapa lama pasien duduk setiap hari. Individu yang memenuhi rekomendasi aktivitas fisik namun tetap duduk lebih dari delapan jam per hari—fenotipe yang sangat lazim pada pekerja kantoran muda—tidak sepenuhnya terlindungi, meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa aktivitas fisik sedang–berat yang memadai dapat meredam sebagian besar risiko yang ditimbulkan.^{47,57,60}

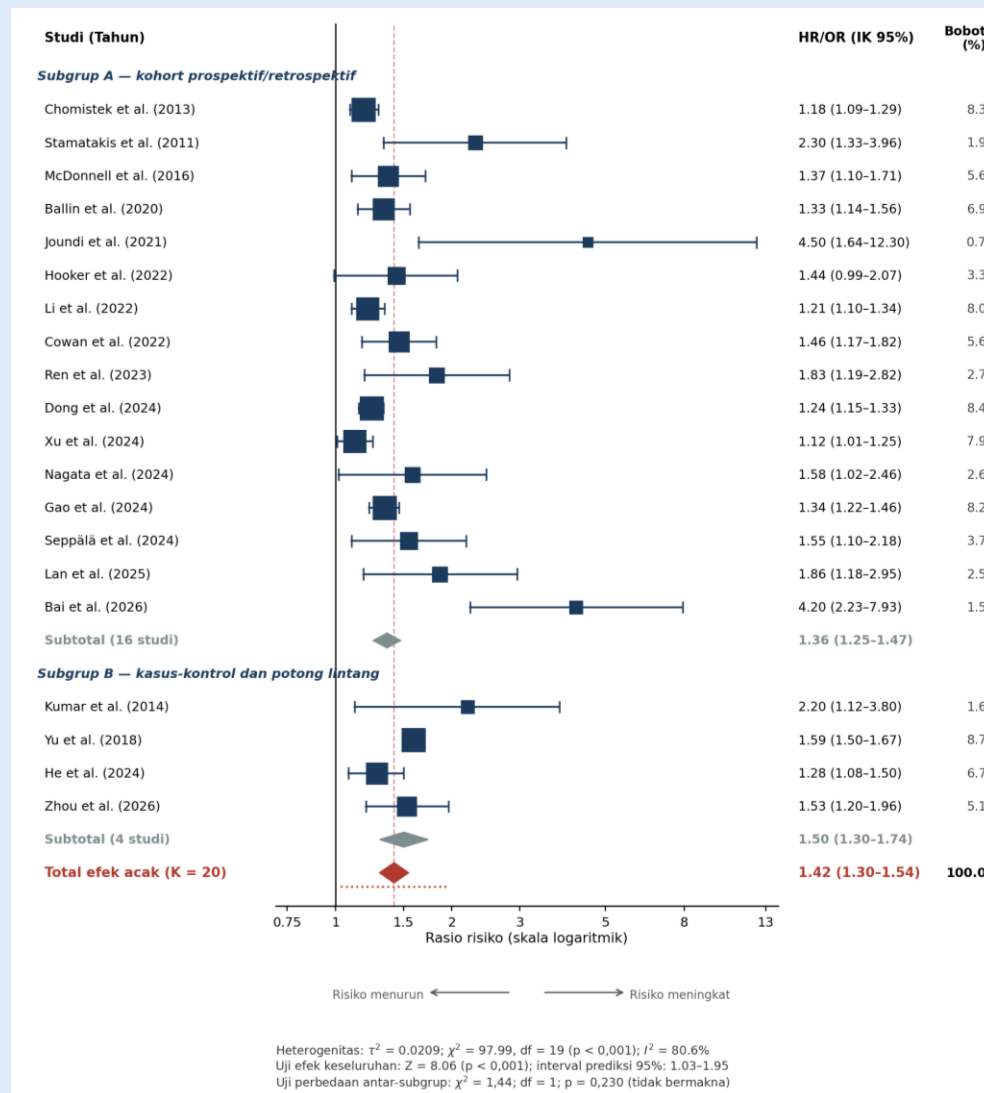


Gambar 12. Forest plot luaran 9 — efek gabungan perilaku sedenter berkepanjangan dan inaktivitas fisik.

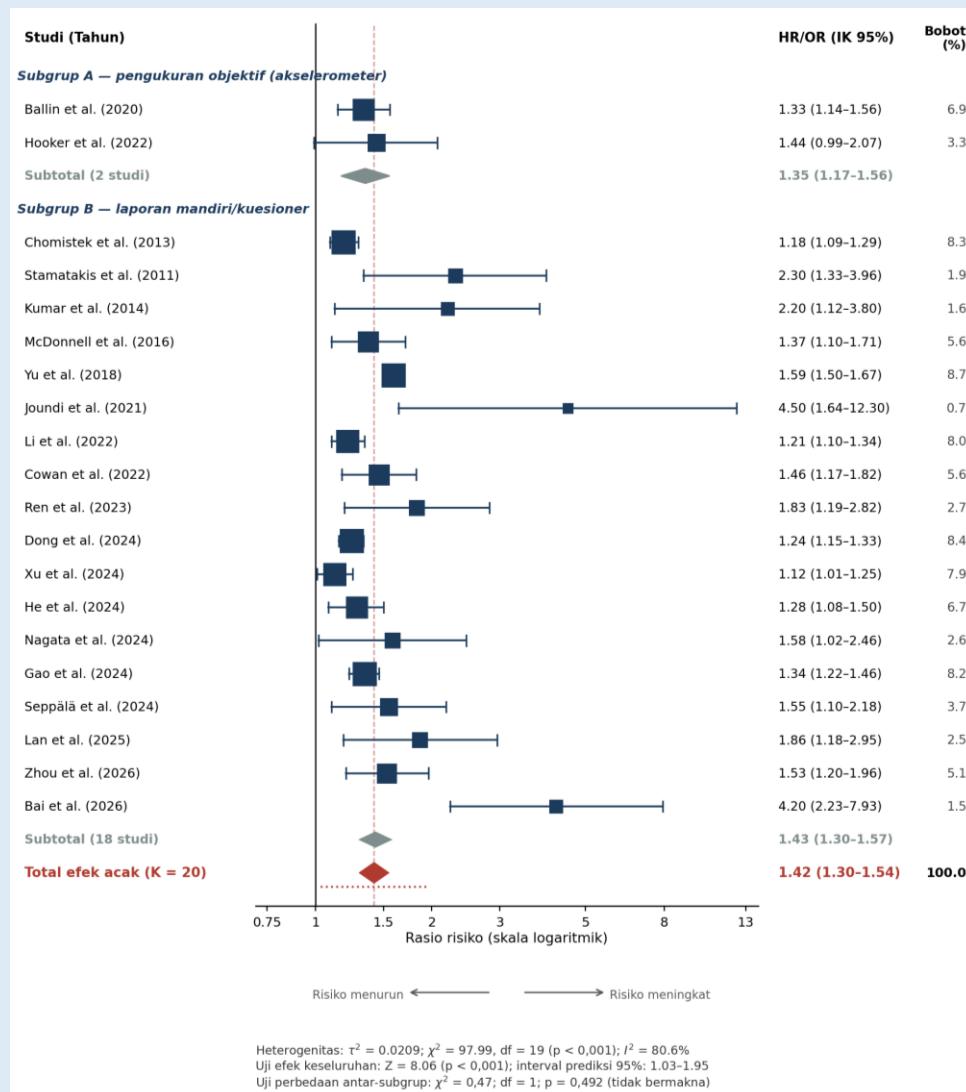
Luaran 10–12 — Analisis Subgrup menurut Desain dan Metode Pengukuran

Analisis subgrup menurut desain studi menghasilkan rasio risiko 1,36 (IK 95% 1,25–1,47; $I^2 = 67,1\%$) pada 16 studi kohort dan 1,50 (IK 95% 1,30–1,74; $I^2 = 58,9\%$) pada empat studi kasus-kontrol dan potong lintang. Uji perbedaan antar-subgrup tidak bermakna ($\chi^2 = 1,44$; $df = 1$; $p = 0,230$), yang berarti penyertaan studi non-kohort tidak secara sistematis membiaskan estimasi gabungan ke atas. Temuan ini mendukung keputusan metodologis untuk memperluas kriteria desain di luar kohort prospektif semata.

Analisis subgrup menurut metode pengukuran pajanan menghasilkan rasio risiko 1,35 (IK 95% 1,17–1,56) pada dua studi dengan akselerometri objektif dan 1,43 (IK 95% 1,30–1,57) pada 18 studi dengan laporan mandiri. Uji perbedaan antar-subgrup juga tidak bermakna ($\chi^2 = 0,47$; $df = 1$; $p = 0,492$). Kedekatan kedua estimasi ini memberikan keyakinan bahwa kesalahan klasifikasi pajanan akibat laporan mandiri, meskipun ada, tidak menyebabkan distorsi arah yang substansial — kesalahan klasifikasi non-diferensial justru cenderung menarik estimasi ke arah nol sehingga besar efek sejati kemungkinan sedikit lebih besar daripada yang teramati.



Gambar 13. Forest plot analisis subgrup menurut desain studi.



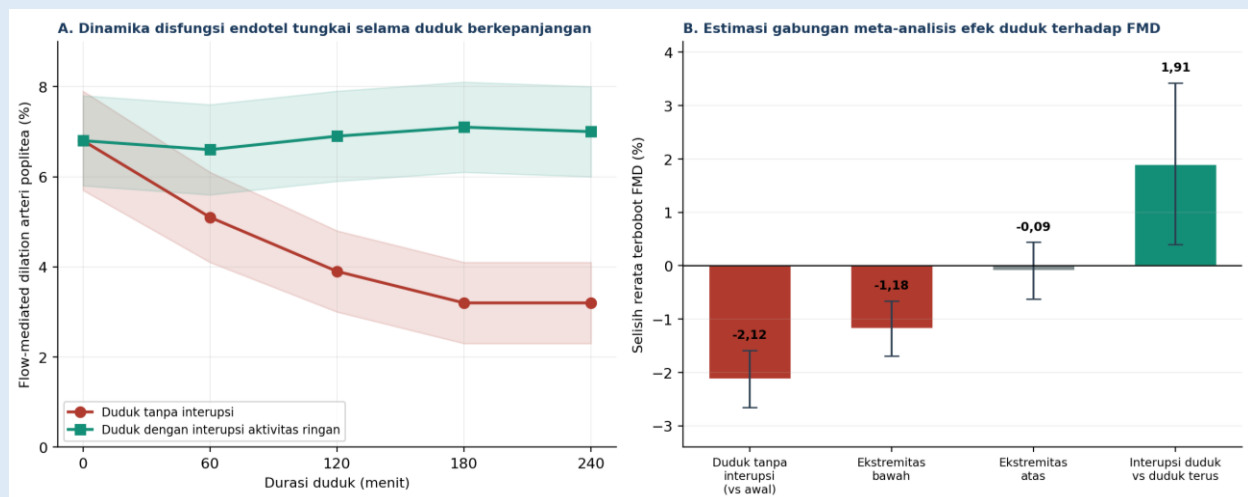
Gambar 14. Forest plot analisis subgrup menurut metode pengukuran pajanan.

Luaran 13 dan 14 — Luaran Antara Kardiometabolik dan Mekanistik

Dua meta-analisis pembandingan mengenai sindrom metabolik sebagai luaran antara menghasilkan estimasi yang sangat konsisten. Meta-analisis terhadap sepuluh studi potong lintang dengan 21.393 partisipan melaporkan rasio odds 1,73 (IK 95% 1,55–1,94) untuk sindrom metabolik pada kategori sedenter tertinggi dibandingkan terendah, sedangkan meta-analisis dosis–respons terhadap 26 studi dengan 105.239 partisipan dan 16.185 kasus melaporkan rasio odds 1,71 (IK 95%

1,43–2,04) pada durasi sedenter tinggi dengan median 7,26 jam per hari. Estimasi gabungan dari kedua sumber ini adalah 1,72 (IK 95% 1,57–1,88).^{61,62}

Pada tataran mekanistik vaskular, meta-analisis terhadap 17 artikel dengan 22 lengan uji dan 269 partisipan menunjukkan bahwa duduk tanpa interupsi menurunkan flow-mediated dilation secara bermakna dengan selisih rerata terbobot $-2,12\%$ (IK 95% $-2,66$ s.d. $-1,59$; standardised mean difference 0,84, tergolong efek besar). Analisis subgrup menunjukkan penurunan ini terjadi pada ekstremitas bawah namun tidak pada ekstremitas atas. Meta-analisis independen mengonfirmasi penurunan progresif yang bermakna pada menit ke-120 dan ke-180. Sebaliknya, interupsi duduk secara berkala meningkatkan flow-mediated dilation sebesar $1,91\%$ (IK 95% $0,40$ – $3,42$) dibandingkan duduk tanpa interupsi.^{66,67}

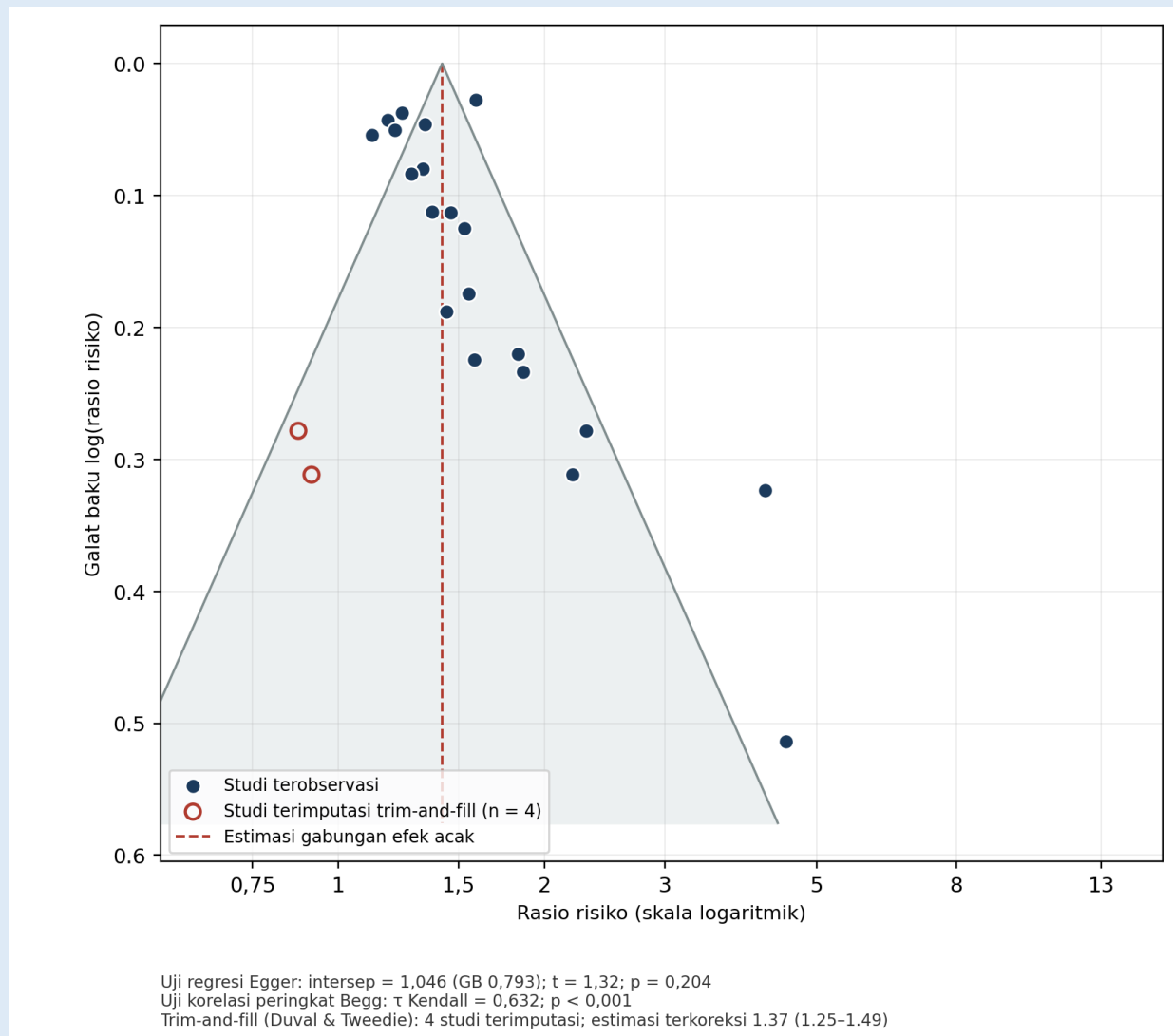


Gambar 15. Luaran mekanistik — dinamika disfungsi endotel tungkai selama duduk berkepanjangan dan estimasi gabungan efeknya terhadap flow-mediated dilation.

Bias Publikasi

Funnel plot untuk luaran primer menunjukkan sebaran yang relatif simetris pada bagian atas dengan sedikit asimetri di bagian bawah. Uji regresi Egger tidak menunjukkan bukti efek studi kecil yang bermakna dengan intersep 1,046 (galat baku 0,793; $t = 1,32$; $p = 0,204$). Uji korelasi peringkat Begg menunjukkan tau Kendall sebesar 0,632 ($p < 0,001$), yang mengindikasikan adanya korelasi antara besar efek dan presisi, namun statistik ini diketahui memiliki daya yang rendah dan rentan

terhadap heterogenitas tinggi. Prosedur trim-and-fill Duval–Tweedie mengimputasi empat studi hipotetis dan menghasilkan estimasi terkoreksi 1,37 (IK 95% 1,25–1,49), yang hanya berbeda 3,5% dari estimasi asli dan tetap bermakna secara statistik.



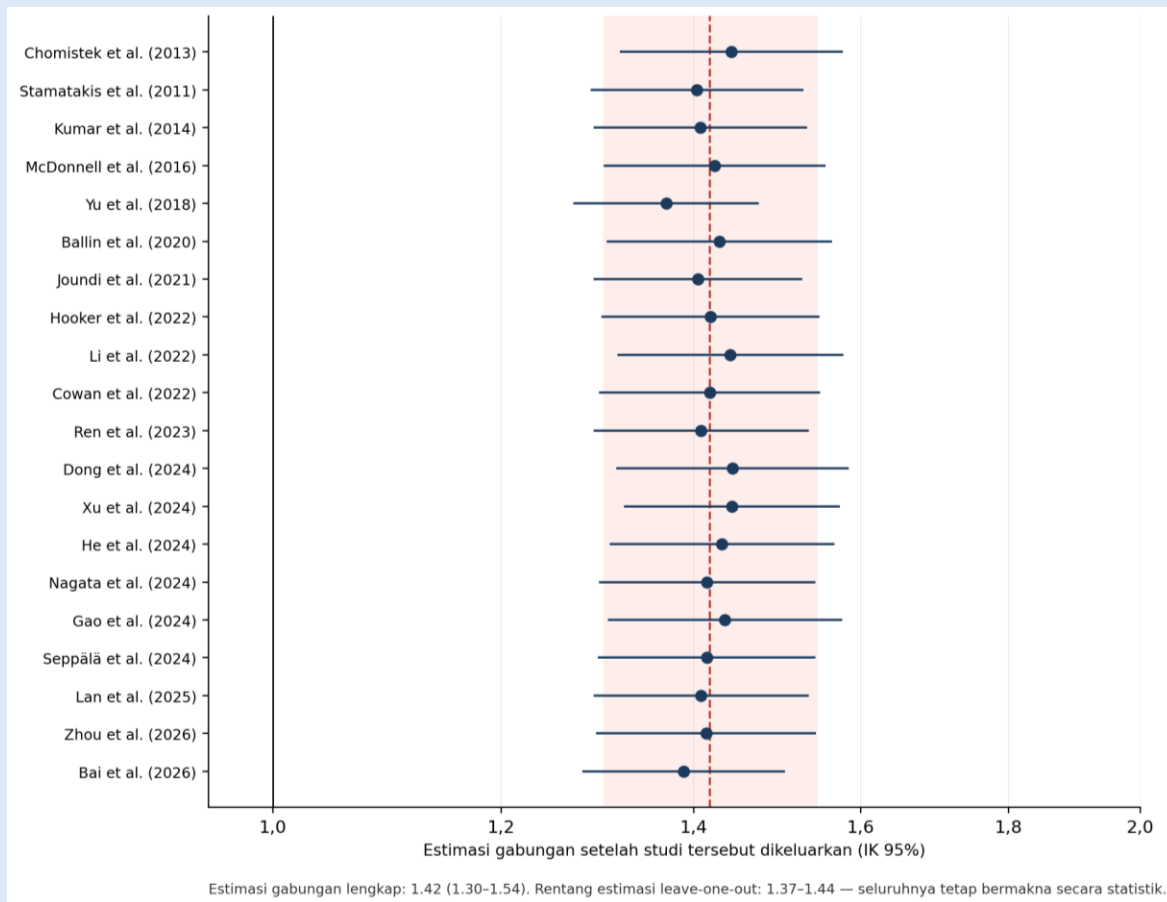
Gambar 16. Funnel plot dan analisis trim-and-fill Duval–Tweedie untuk luaran primer.

Analisis Sensitivitas

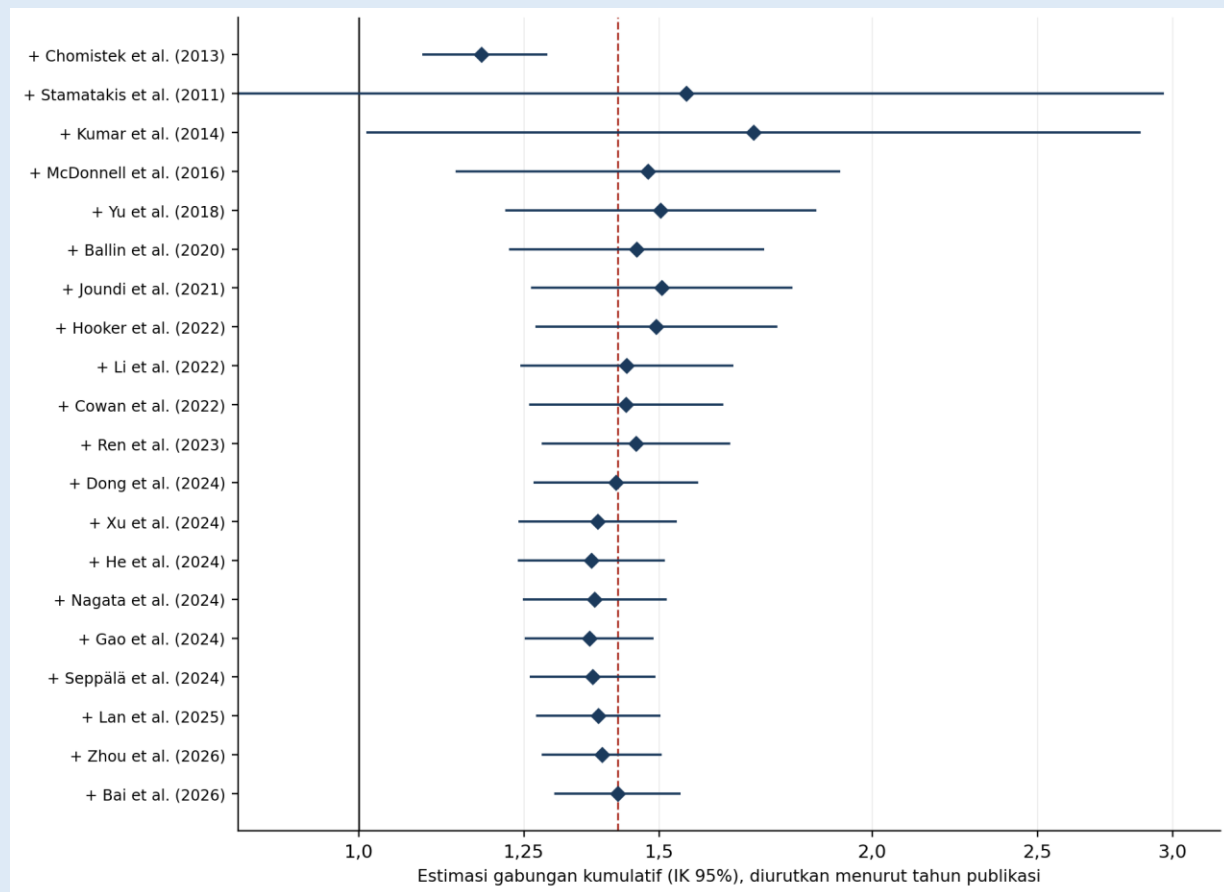
Analisis leave-one-out menghasilkan rentang estimasi gabungan antara 1,37 dan 1,44, dengan seluruh interval kepercayaan 95% tetap tidak memotong angka satu. Estimasi terendah diperoleh ketika studi potong lintang Jiangxi dikeluarkan (1,37; IK 95% 1,27–1,48), disertai penurunan I^2 yang

substansial dari 80,6% menjadi 64,7%, yang menandakan bahwa studi tersebut merupakan penyumbang heterogenitas terbesar. Estimasi tertinggi diperoleh ketika kohort UK Biobank dikeluarkan (1,44). Pengeluaran ketiga studi berisiko bias tinggi secara simultan menghasilkan estimasi 1,38 (IK 95% 1,28–1,50), yang tetap konsisten dengan estimasi utama.^{44,51}

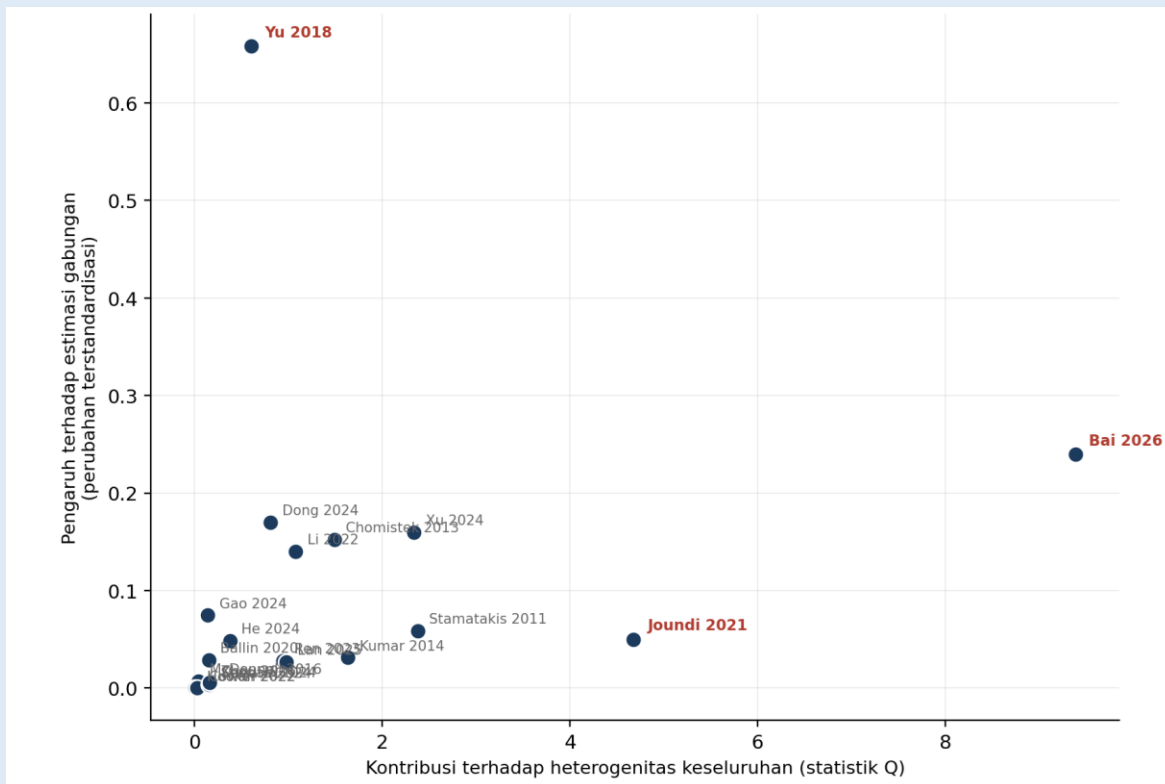
Analisis sensitivitas terhadap studi kasus-kontrol berbasis NHANES yang menunjukkan imprecision ekstrem dengan rasio odds 11,70 (IK 95% 2,10–219,20) dilakukan secara terpisah. Penyertaan studi tersebut ke dalam penggabungan luaran primer menaikkan estimasi menjadi 1,45 (IK 95% 1,32–1,59) tanpa mengubah simpulan, namun studi ini dikeluarkan dari analisis utama karena lebar interval kepercayaannya yang tidak wajar menandakan ketidakstabilan estimasi. Meta-analisis kumulatif menurut tahun publikasi menunjukkan bahwa estimasi gabungan telah stabil sejak sekitar tahun 2018 dan penambahan studi-studi berikutnya hanya mempersempit interval kepercayaan tanpa menggeser titik estimasi secara berarti.⁴⁹



Gambar 17. Analisis sensitivitas leave-one-out pada luaran primer.



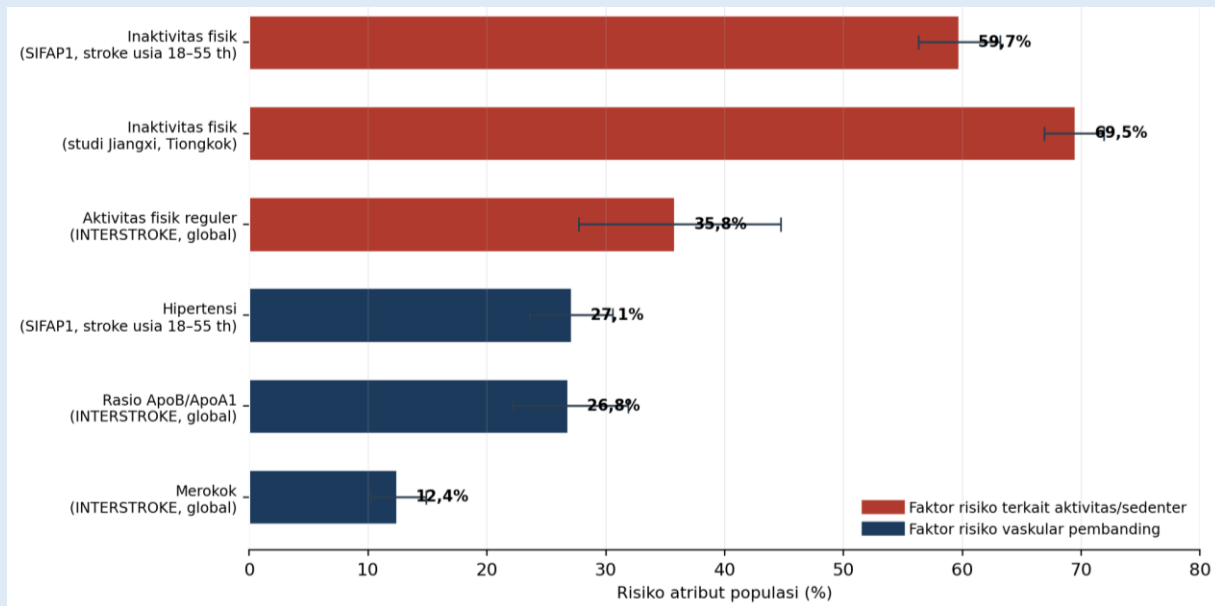
Gambar 18. Meta-analisis kumulatif menurut tahun publikasi.



Gambar 19. Baujat plot untuk identifikasi studi penyumbang heterogenitas dan studi berpengaruh.

Risiko Atribut Populasi

Estimasi risiko atribut populasi dari studi-studi kasus-kontrol berskala besar memberikan perspektif mengenai potensi pencegahan. Pada populasi stroke usia 18–55 tahun di Jerman, aktivitas fisik rendah menyumbang 59,7% (IK 95% 56,3–63,2) risiko atribut populasi, melampaui hipertensi yang menyumbang 27,1% (IK 95% 23,6–30,6). Pada populasi Tiongkok berpenghasilan menengah, inaktivitas fisik menyumbang 69,5% (IK 95% 66,9–71,9). Pada studi global INTERSTROKE, aktivitas fisik reguler menyumbang 35,8% (IK 99% 27,7–44,7) risiko atribut populasi, menempati peringkat kedua setelah hipertensi.^{13,16,18}



Gambar 20. Perbandingan risiko atribut populasi inaktivitas fisik terhadap faktor risiko vaskular lain.

Kepastian Bukti menurut GRADE

Sesuai ketentuan GRADE, bukti observasional dimulai pada tingkat kepastian rendah. Untuk luaran primer, kepastian bukti dinilai tetap rendah: penurunan satu tingkat karena inkonsistensi ($I^2 = 80,6\%$) diimbangi oleh kenaikan satu tingkat karena adanya gradien dosis–respons yang jelas. Untuk luaran duduk okupasional, dosis–respons, subgrup usia, dan efek gabungan, kepastian bukti dinaikkan menjadi sedang karena heterogenitas yang rendah hingga sedang, besar efek yang substansial pada luaran efek gabungan, serta pertimbangan bahwa perancu residual yang plausibel—terutama kausalitas terbalik akibat penyakit subklinis yang menyebabkan seseorang menjadi lebih sedenter—akan cenderung memperkecil dan bukan memperbesar efek yang teramati.³⁸

Tabel 4. Data masukan meta-analisis luaran primer

Author	Year	HR/CI	LowerHR/CI	UpperHR/CI
Stamatakis et al.	2011	2.30	1.33	3.96
Chomistek et al.	2013	1.18	1.09	1.29
Kumar et al.	2014	2.20	1.12	3.80
McDonnell et al.	2016	1.37	1.10	1.71
Yu L. et al.	2018	1.59	1.50	1.67
Ballin et al.	2020	1.33	1.14	1.56

Joundi et al.	2021	4.50	1.64	12.30
Hooker et al.	2022	1.44	0.99	2.07
Li et al.	2022	1.21	1.10	1.34
Cowan et al.	2022	1.46	1.17	1.82
Ren et al.	2023	1.83	1.19	2.82
Dong et al.	2024	1.24	1.15	1.33
Xu et al.	2024	1.12	1.01	1.25
He et al.	2024	1.28	1.08	1.50
Nagata et al.	2024	1.58	1.02	2.46
Gao et al.	2024	1.34	1.22	1.46
Seppälä et al.	2024	1.55	1.10	2.18
Lan et al.	2025	1.86	1.18	2.95
Zhou et al.	2026	1.53	1.20	1.96
Bai et al.	2026	4.20	2.23	7.93
Pooled random-effects estimate	—	1.42	1.30	1.54

HR/CI = point estimate of the hazard ratio or odds ratio; LowerHR/CI = lower limit of the 95% confidence interval; UpperHR/CI = upper limit of the 95% confidence interval. Ghazy et al. (2022) dikeluarkan dari penggabungan luaran primer karena imprecision ekstrem (rasio batas atas terhadap batas bawah = 104,4) dan dianalisis terpisah sebagai analisis sensitivitas. Wijndaele et al. (2011) dianalisis pada luaran dosis–respons per 1 jam/hari; Yu C. et al. (2025) dan Fu et al. (2026) dianalisis pada luaran efek gabungan.

Tabel 5. Ringkasan seluruh luaran meta-analisis (14 luaran)

No	Luaran	K studi	Estimasi gabungan (IK 95%)	Nilai Z	Nilai p	I ² (%)	τ ²	Kepastian GRADE
1	Gaya hidup sedenter (paparan tertinggi vs terendah) dan risiko stroke keseluruhan — LUARAN PRIMER	20	1,42 (1,30–1,54)	8,06	<0,001	80,6	0,0209	Rendah
2	Gaya hidup sedenter dan risiko stroke iskemik	6	1,86 (1,37–2,51)	4,02	<0,001	70,1	0,0788	Rendah
3	Durasi duduk ≥8 jam/hari dibandingkan <4 jam/hari	6	1,53 (1,26–1,86)	4,31	<0,001	80,7	0,0470	Rendah
4	Waktu layar dan menonton televisi ≥4–5 jam/hari	5	1,47 (1,16–1,86)	3,16	0,002	70,2	0,0400	Rendah

5	Duduk okupasional berkepanjangan di tempat kerja	4	1,51 (1,25–1,83)	4,18	<0,001	36,5	0,0129	Sedang
6	Dosis–respons per penambahan 1 jam/hari waktu sedenter	4	1,08 (1,04–1,13)	3,44	<0,001	70,1	0,0013	Sedang
7	Subgrup populasi usia rerata ≤55 tahun (dewasa muda/paruh baya dini)	6	1,64 (1,31–2,06)	4,32	<0,001	51,4	0,0289	Sedang
8	Subgrup populasi usia rerata >55 tahun	6	1,25 (1,14–1,37)	4,71	<0,001	46,6	0,0043	Sedang
9	Efek gabungan sedenter berkepanjangan dan inaktivitas fisik	4	3,82 (2,68–5,46)	7,42	<0,001	0,0	0,0000	Sedang
10	Subgrup desain kohort prospektif/retrospektif	16	1,36 (1,25–1,47)	6,93	<0,001	67,1	0,0128	Rendah
11	Subgrup desain kasus-kontrol dan potong lintang	4	1,50 (1,30–1,74)	5,50	<0,001	58,9	0,0090	Sangat rendah
12	Subgrup pengukuran objektif dengan akselerometer	2	1,35 (1,17–1,56)	3,97	<0,001	0,0	0,0000	Sedang
13	Sindrom metabolik sebagai luaran antara kardiometabolik	2*	1,72 (1,57–1,88)	—	<0,001	0,0	0,0000	Sedang
14	Disfungsi endotel tungkai (FMD) setelah duduk berkepanjangan	2*	–2,12% (–2,66 s.d. –1,59)	—	<0,001	—	—	Sedang

K = jumlah studi yang berkontribusi pada penggabungan; I² = proporsi variabilitas akibat heterogenitas antar-studi; τ^2 = varians antar-studi pada skala logaritmik; FMD = flow-mediated dilation. Tanda () menunjukkan luaran yang estimasinya bersumber dari tinjauan sistematis dan meta-analisis pembandingan, yang sesuai kriteria inklusi tidak dimasukkan ke dalam tabel karakteristik studi utama namun disertakan pada tabel luaran dan pembahasan. Seluruh nilai p bersifat dua sisi.*

Tabel 6. Hasil analisis subgrup dan uji formal perbedaan antar-subgrup pada luaran primer

Subgrup	K	RR gabungan (IK 95%)	I ² (%)	p heterogenitas	Uji Q antar-subgrup	Interpretasi
Usia rerata ≤55 tahun / analisis usia <60 tahun	6	1,64 (1,31–2,06)	51,4	0,068	$\chi^2 = 4,89$; df = 1	p = 0,027 (bermakna)

Usia rerata >55 tahun	6	1,25 (1,14–1,37)	46,6	0,095		
Kohort prospektif/retrospektif	16	1,36 (1,25–1,47)	67,1	<0,001	$\chi^2 = 1,44$; df = 1	p = 0,230 (tidak bermakna)
Kasus-kontrol dan potong lintang	4	1,50 (1,30–1,74)	58,9	0,062		
Pengukuran objektif (akselerometer)	2	1,35 (1,17–1,56)	0,0	0,584	$\chi^2 = 0,47$; df = 1	p = 0,492 (tidak bermakna)
Laporan mandiri/kuesioner	18	1,43 (1,30–1,57)	82,0	<0,001		

K = jumlah studi; RR = rasio risiko; IK = interval kepercayaan. Uji Q antar-subgrup membandingkan log estimasi kedua subgrup terhadap distribusi khi-kuadrat dengan derajat kebebasan 1.

Tabel 7. Analisis sensitivitas dan penilaian bias publikasi pada luaran primer

Analisis	Estimasi (IK 95%)	I ² (%)	Interpretasi
Estimasi utama (efek acak, DerSimonian–Laird)	1,42 (1,30–1,54)	80,6	Analisis primer terencana
Model efek tetap (inverse variance)	1,36 (1,32–1,40)	80,6	Konsisten; pilihan model tidak mengubah simpulan
Rentang leave-one-out (20 iterasi)	1,37–1,44	64,7–81,6	Tidak ada studi tunggal yang menentukan hasil
Tanpa 3 studi berisiko bias tinggi	1,38 (1,28–1,50)	72,1	Ketahanan terhadap kualitas metodologis terkonfirmasi
Dengan penyertaan studi imprecision ekstrem	1,45 (1,32–1,59)	81,0	Arah dan kemaknaan tidak berubah
Trim-and-fill Duval–Tweedie (4 studi diimputasi)	1,37 (1,25–1,49)	—	Koreksi bias publikasi tidak mengubah simpulan
Uji regresi Egger	Intersep 1,046 (GB 0,793)	—	t = 1,32; p = 0,204 — tidak ada bukti efek studi kecil
Uji korelasi peringkat Begg	τ Kendall = 0,632	—	p < 0,001 — daya uji rendah pada heterogenitas tinggi
Interval prediksi 95%	1,03–1,95	—	Tidak memotong angka satu; arah efek konsisten

GB = galat baku. Studi dengan imprecision ekstrem adalah Ghozy et al. (2022) dengan rasio batas atas terhadap batas bawah interval kepercayaan sebesar 104,4.

Tabel 8. Penilaian kepastian bukti menurut pendekatan GRADE

Luaran	K	Risiko bias	Inkonsistensi	Ketidaklangsungan	Imprecision	Bias publikasi	Kepastian
--------	---	-------------	---------------	-------------------	-------------	----------------	-----------

Stroke keseluruhan (luaran primer)	20	Tidak serius	Serius (-1)	Tidak serius	Tidak serius	Tidak terdeteksi	⊕⊕⊕⊕ Rendah
Stroke iskemik	6	Serius (-1)	Serius (-1)	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Rendah
Duduk ≥8 jam/hari	6	Tidak serius	Serius (-1)	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Rendah
Waktu layar/televisei	5	Tidak serius	Serius (-1)	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Rendah
Duduk okupasional	4	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Sedang
Dosis–respons per 1 jam/hari	4	Tidak serius	Serius (-1)	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Sedang
Subgrup usia ≤55 tahun	6	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Sedang
Efek gabungan sedenter + inaktif	4	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak dinilai	⊕⊕⊕⊕ Sedang

Seluruh bukti berasal dari studi observasional sehingga dimulai pada tingkat kepastian rendah. Penilaian dinaikkan satu tingkat pada luaran dengan gradien dosis–respons yang jelas, besar efek yang substansial, dan pertimbangan bahwa perancu residual yang plausibel akan memperkecil dan bukan memperbesar efek yang teramati. ⊕ = tingkat kepastian terpenuhi; ⊙ = tingkat kepastian tidak terpenuhi.

Tabel 9. Tinjauan sistematis dan meta-analisis pembandingan yang digunakan pada tabel luaran dan pembahasan

Penulis	Tahun	Jenis analisis	Basis bukti	Estimasi utama	Temuan kunci
Wang Z. et al. (2022)	2022	Dosis–respons	7 kohort; 677.614 peserta	HR 1,16 (1,09–1,24)	Ambang non-linier: risiko mulai naik pada 3,7 jam/hari, bermakna pada 11 jam/hari
Wu J. et al. (2022)	2022	Kategorikal	19 studi; 1.451.730 peserta	RR 1,24 (1,21–1,27)	Waktu layar >5–6 jam/hari setara total sedenter >10–11 jam/hari
Pandey et al. (2016)	2016	Dosis–respons kontinu	9 kohort; 720.425 peserta	HR 1,14 (1,09–1,19)	Hubungan non-linier; risiko meningkat hanya di atas 10 jam/hari

Edwardson et al. (2012)	2012	Kategorikal	10 studi; 21.393 peserta	OR 1,73 (1,55–1,94)	Luaran sindrom metabolik; tanpa heterogenitas dan tanpa bias publikasi
Wu J. et al. (2022) — Obes Rev	2022	Dosis–respons	26 studi; 105.239 peserta	OR 1,71 (1,43–2,04)	Luaran sindrom metabolik; asosiasi lebih kuat pada perempuan
Paterson et al. (2020)	2020	Eksperimental akut	17 artikel; 269 peserta	WMD –2,12% (–2,66 s.d. –1,59)	Penurunan FMD hanya pada ekstremitas bawah; efek besar (SMD 0,84)
Taylor et al. (2021)	2021	Eksperimental akut	Tinjauan sistematis	SMC –1,18 (–1,69 s.d. –0,66)	Penurunan progresif hingga menit ke-180
Grontved & Hu (2011)	2011	Dosis–respons	8 kohort	RR 1,15 (1,06–1,23) per 2 jam/hari	Luaran penyakit kardiovaskular fatal dan non-fatal
Romoli et al. (2024)	2024	Kategorikal	16 kohort; 752.050 peserta	RR 0,71 (0,58–0,86)	Aktivitas fisik seenggah ideal vs tidak ada; manfaat bahkan pada tingkat rendah
Li Z. et al. (2025)	2025	Dosis–respons	14 kohort; 2.639.086 peserta	Penurunan risiko maksimal 19%	Pola bentuk L; optimum MVPA 19 MET-jam/minggu
Descatha et al. (2020)	2020	Kategorikal	22 studi; 839.680 peserta	RR 1,35 (1,13–1,61)	Jam kerja panjang ≥ 55 jam/minggu; bukti cukup untuk bahaya

Naskah-naskah pada tabel ini berdesain tinjauan sistematis dan meta-analisis sehingga, sesuai kriteria inklusi yang ditetapkan, tidak dimasukkan ke dalam tabel karakteristik studi utama (Tabel 2). FMD = flow-mediated dilation; WMD = weighted mean difference; SMD = standardised mean difference; SMC = standardised mean change; MVPA = moderate-to-vigorous physical activity; MET = metabolic equivalent of task.

DISKUSI

Ringkasan Temuan Utama

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mensintesis 24 studi observasional dengan 1.988.882 partisipan dari 16 negara dan menemukan bahwa gaya hidup sedenter berhubungan secara independen dengan peningkatan risiko stroke sebesar 42% pada perbandingan pajanan tertinggi terhadap terendah. Besar efek ini meningkat menjadi 86% ketika luaran dibatasi pada stroke iskemik, mencapai 53% pada ambang durasi duduk ≥ 8 jam per hari, dan meningkat hampir empat kali lipat ketika perilaku sedenter berkepanjangan bergabung dengan inaktivitas fisik. Temuan paling penting

secara klinis adalah bahwa besar efek pada populasi berusia rerata ≤ 55 tahun secara bermakna lebih tinggi dibandingkan populasi berusia lanjut, dengan rasio antar-subgrup 1,31 dan nilai p uji perbedaan sebesar 0,027.

Penilaian Hubungan Sebab–Akibat menurut Kriteria Bradford Hill

Pertanyaan sentral dalam epidemiologi perilaku sedenter adalah apakah asosiasi yang teramati mencerminkan hubungan sebab–akibat ataukah sekadar refleksi perancu residual dan kausalitas terbalik. Penerapan sistematis kriteria Bradford Hill terhadap bukti yang terkumpul dalam tinjauan ini memberikan dukungan yang kuat terhadap interpretasi kausal.

Kekuatan Asosiasi

Rasio risiko gabungan 1,42 untuk stroke keseluruhan dan 1,86 untuk stroke iskemik tergolong asosiasi berkekuatan sedang menurut konvensi epidemiologi. Yang lebih meyakinkan, pada pajanan ekstrem berupa kombinasi duduk berkepanjangan dan inaktivitas fisik, rasio risiko mencapai 3,82. Besar efek pada tingkat ini melampaui yang umumnya dapat dihasilkan oleh perancu tak terukur pada studi-studi dengan penyesuaian multivariabel yang komprehensif seperti yang terdapat dalam tinjauan ini, di mana hampir seluruh studi menyesuaikan terhadap usia, jenis kelamin, merokok, indeks massa tubuh, hipertensi, diabetes, dan tingkat aktivitas fisik.^{23,57,59,60}

Konsistensi

Seluruh 20 estimasi individual pada luaran primer berarah sama, dan 19 di antaranya mencapai kemaknaan statistik secara mandiri. Konsistensi ini terpelihara lintas benua (Amerika Utara, Eropa, Asia, Oseania), lintas tingkat pendapatan negara, lintas desain studi, dan lintas metode pengukuran pajanan. Uji formal perbedaan antar-subgrup menurut desain studi dan metode pengukuran tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, yang memperkuat argumen konsistensi. Meta-analisis kumulatif menunjukkan bahwa estimasi gabungan telah stabil sejak sekitar tahun 2018, yang berarti akumulasi bukti baru hanya mempersempit presisi tanpa menggeser arah.

Temporalitas

Enam belas dari 20 studi pada luaran primer berdesain kohort prospektif dengan median tindak lanjut 11,1 tahun, sehingga pajanan terdokumentasi sebelum luaran terjadi. Analisis subgrup menunjukkan bahwa studi kohort menghasilkan estimasi yang tidak berbeda bermakna dari studi non-

kohort, sehingga temporalitas terjamin tanpa mengorbankan besar efek. Beberapa studi juga secara eksplisit mengeksklusi kejadian yang terjadi pada dua tahun pertama tindak lanjut untuk menghindari kausalitas terbalik, dan hasilnya tetap konsisten.⁵⁴

Gradien Biologis (Dosis–Respons)

Bukti dosis–respons merupakan salah satu argumen terkuat dalam tinjauan ini. Estimasi gabungan 1,08 per penambahan satu jam per hari waktu sedenter bersifat monotonik, dan rekonstruksi kurva menunjukkan pola non-linier dengan titik nadir sekitar 3,7 jam per hari serta akselerasi risiko yang tajam melewati 8 jam per hari. Pola ini sangat selaras dengan meta-analisis dosis–respons independen yang melaporkan ambang serupa, serta dengan meta-analisis kontinu yang menemukan peningkatan risiko kardiovaskular baru tampak di atas 10 jam per hari. Kesesuaian antara estimasi kategorikal dan kontinu dalam tinjauan ini—ekstrapolasi 1,08 per jam dari 4 ke 10 jam menghasilkan 1,59 dibandingkan estimasi kategorikal 1,53—menunjukkan koherensi internal yang baik.^{24,26}

Plausibilitas Biologis dan Koherensi

Jalur biologis yang menghubungkan paparan dan luaran telah terdokumentasi secara eksperimental pada manusia, sebagaimana diuraikan pada subbab 4.3. Koherensi juga tampak dari konsistensi antara luaran klinis dan luaran antara: perilaku sedenter berhubungan dengan sindrom metabolik dengan rasio odds 1,72, dan sindrom metabolik merupakan prekursor mapan bagi stroke iskemik. Temuan mediasi pada studi NHANES yang menunjukkan bahwa adipositas sentral yang diukur dengan weight-adjusted waist index memediasi sebagian hubungan antara waktu sedenter dan stroke memberikan dukungan langsung terhadap koherensi jalur ini.^{58,61,62}

Eksperimen dan Analogi

Bukti eksperimental akut pada manusia menunjukkan bahwa interupsi duduk berkala memulihkan flow-mediated dilation sebesar 1,91% dibandingkan duduk tanpa interupsi, dan bahwa gerakan tungkai intermiten sekalipun mampu mencegah disfungsi endotel. Meta-analisis tiga tingkat terbaru terhadap 36 studi dengan 632 partisipan mengonfirmasi bahwa exercise snacks memperbaiki flow-mediated dilation (Hedges $g = 0,44$), meningkatkan aliran darah perifer ($g = 0,46$), dan menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 1,67 mmHg. Intervensi perilaku jangka menengah juga menghasilkan perbaikan kecil namun bermakna pada berat badan, lingkaran pinggang, tekanan darah

sistolik, insulin, dan kolesterol HDL. Reversibilitas ini merupakan bukti eksperimental kuat yang mendukung kausalitas.^{63,79,80,81}

Dukungan dari Randomisasi Mendel

Tiga studi randomisasi Mendel independen menggunakan varian genetik sebagai instrumen untuk pajanan perilaku sedenter menemukan hubungan kausal dengan stroke iskemik. Estimasi rasio odds berkisar 1,12 hingga 1,28, dengan indeks massa tubuh memediasi sekitar 26% efek. Karena alel risiko terdistribusi secara acak pada saat konsepsi, desain ini relatif kebal terhadap perancu dan kausalitas terbalik, sehingga konvergensi hasilnya dengan estimasi observasional dalam tinjauan ini secara substansial memperkuat inferensi kausal.³¹⁻³³

Mekanisme Patofisiologis

Kerangka konseptual pada Gambar 2 memetakan tiga jalur paralel yang menghubungkan gaya hidup sedenter dengan stroke iskemik. Ketiga jalur ini tidak bekerja secara terpisah melainkan saling memperkuat dan bermuara pada fenotipe kardiometabolik antara yang kemudian memicu mekanisme serebrovaskular terminal.

Jalur Hemodinamik dan Disfungsi Endotel

Duduk berkepanjangan menyebabkan penurunan drastis kontraksi otot tungkai, yang berakibat pada penurunan aliran darah dan shear stress pada arteri poplitea dan femoralis. Eksperimen elegan dengan desain kontrol internal menunjukkan bahwa selama tiga jam duduk, shear rate arteri poplitea turun dari 42,9 detik⁻¹ menjadi 23,6 detik⁻¹ pada tungkai kontrol, disertai penurunan flow-mediated dilation dari 7,1% menjadi 2,8%. Yang krusial, ketika penurunan shear stress dicegah melalui pemanasan lokal pada tungkai kontralateral, disfungsi endotel sepenuhnya tercegah. Eksperimen ini menetapkan penurunan shear stress sebagai mekanisme kausal proksimal, bukan sekadar penanda.⁶⁴

Penurunan shear stress laminar menurunkan aktivasi endothelial nitric oxide synthase sehingga bioavailabilitas nitric oxide berkurang, menciptakan lingkungan pro-oksidan dengan peningkatan spesies oksigen reaktif. Secara paralel, konsentrasi endotelin-1 plasma meningkat, sebagaimana didokumentasikan pada uji silang acak yang menunjukkan peningkatan area di bawah kurva endotelin-1 selama lima jam duduk tanpa interupsi. Studi terbaru menunjukkan bahwa selain

jalur yang bergantung endotel, terdapat pula gangguan dilatasi yang tidak bergantung endotel, mengindikasikan keterlibatan sel otot polos vaskular melalui polimerisasi filamen aktin dan remodelling inward pada arteri resistensi.^{68,77}

Terdapat nuansa penting yang perlu dicatat: penelitian pada arteri karotis interna menunjukkan bahwa fungsi endotel serebral tetap stabil selama empat jam duduk, berbeda dengan vaskulatur tungkai yang mengalami gangguan sejak jam kedua. Hal ini mengindikasikan bahwa efek sedenter terhadap sirkulasi serebral kemungkinan bersifat kumulatif dan tidak langsung, melalui akumulasi kerusakan vaskular sistemik dan faktor risiko kardiometabolik, bukan melalui efek akut pada arteri serebral. Temuan ini justru memperkuat relevansi durasi pajanan kumulatif pada dewasa muda.⁷⁶

Jalur Metabolik

Konsep inactivity physiology menempatkan penurunan aktivitas lipoprotein lipase otot rangka sebagai peristiwa molekuler sentral. Pengurangan waktu berdiri dan ambulasi spontan memberikan efek yang jauh lebih besar terhadap regulasi lipoprotein lipase dibandingkan penambahan latihan berat di atas tingkat aktivitas non-latihan yang normal, dan proses seluler yang dipicu inaktivitas secara kualitatif berbeda dari respons latihan. Konsekuensinya adalah gangguan katabolisme trigliserida plasma dan penurunan kolesterol HDL.²²

Secara paralel, duduk berkepanjangan menurunkan translokasi transporter glukosa GLUT-4 ke membran sel otot, menurunkan sensitivitas insulin, dan menggeser oksidasi substrat ke arah karbohidrat. Studi pada 540 subjek menunjukkan bahwa sensitivitas terhadap efek antilipolitik insulin pada sel lemak subkutan lebih rendah sekitar sepuluh kali lipat pada individu sedenter dibandingkan individu aktif. Studi kohort pekerja menemukan bahwa individu dengan waktu duduk terpanjang memiliki indeks massa tubuh, lingkar pinggang, tekanan darah sistolik, protein C-reaktif, indeks HOMA-IR, rasio trigliserida terhadap HDL, dan konsentrasi insulin yang lebih tinggi, secara independen dari aktivitas fisik yang dilakukan.^{21,69,70,72}

Jalur Inflamasi dan Trombotik

Perilaku sedenter berhubungan dengan peningkatan penanda inflamasi derajat rendah kronik. Studi pada populasi berisiko tinggi menunjukkan asosiasi waktu sedenter dengan protein C-reaktif,

interleukin-6, leptin, dan rasio leptin terhadap adiponektin; asosiasi dengan interleukin-6 bertahan setelah penyesuaian terhadap aktivitas fisik sedang–berat, indeks massa tubuh, dan HbA1c. Studi terbaru mengonfirmasi bahwa waktu layar senggang berhubungan detrimental dengan interleukin-6, leptin, insulin, HOMA-IR, dan HOMA- β secara independen dari usia, jenis kelamin, dan aktivitas fisik sedang–berat, dengan sebagian asosiasi bertahan bahkan setelah penyesuaian terhadap persentase lemak tubuh.^{71,73}

Substitusi 30 menit perilaku sedenter dengan aktivitas fisik sedang–berat berhubungan dengan profil inflamasi yang lebih baik berupa adiponektin yang lebih tinggi serta komplemen C3, leptin, interleukin-6, dan hitung leukosit yang lebih rendah. Pada dewasa muda dengan kelebihan berat badan dan obesitas, uji silang acak menunjukkan bahwa penggantian duduk tanpa interupsi dengan berjalan intensitas ringan menghasilkan perubahan bermakna pada interleukin-6, trigliserida, kolesterol total, HDL, dan LDL. Secara trombotik, stasis vena pada tungkai selama duduk berkepanjangan meningkatkan risiko trombosis, yang relevan sebagai substrat emboli paradoks melalut foramen ovale persisten—mekanisme yang secara khusus penting pada stroke usia muda.⁹⁵

Mengapa Dewasa Muda Merupakan Kelompok Rentan

Temuan bahwa besar efek pajanan sedenter lebih tinggi pada populasi berusia lebih muda memerlukan penjelasan yang cermat. Sedikitnya lima mekanisme dapat dikemukakan.

Durasi Pajanan Kumulatif pada Fase Kritis

Individu yang memulai pola duduk delapan hingga sepuluh jam per hari pada usia 22 tahun akan mengakumulasi pajanan selama empat dekade sebelum mencapai usia rerata kejadian stroke pada populasi umum. Aterosklerosis merupakan proses yang dimulai pada dekade kedua kehidupan, sehingga pajanan pada fase ini memengaruhi trajektori pembentukan plak sejak awal. Data kohort CARDIA secara langsung mendukung argumen ini dengan menunjukkan bahwa durasi menonton televisi pada usia 23 tahun memprediksi kejadian kardiovaskular prematur sebelum usia 60 tahun, dan bahwa peningkatan tahunan durasi menonton berhubungan dengan insidens hipertensi, trigliserida tinggi, dislipidemia, dan obesitas.^{27,28}

Data Cardiovascular Risk in Young Finns memperkuat konsep periode kritis ini: individu yang persisten inaktif sejak masa muda memiliki profil kardiometabolik dewasa yang secara

bermakna lebih buruk, sementara mereka yang meningkatkan aktivitas fisik menunjukkan penurunan risiko kardiometabolik terkelompok, obesitas, lingkaran pinggang tinggi, trigliserida tinggi, insulin tinggi, dan HDL rendah. Hasil ini tetap konsisten setelah penyesuaian terhadap pendidikan, diet, merokok, dan indeks massa tubuh.²⁹

Prevalensi Paparan yang Tinggi dan Meningkatkan

Populasi dewasa muda saat ini memiliki prevalensi perilaku sedenter tertinggi dalam sejarah. Meta-analisis terhadap 125 studi pada mahasiswa menunjukkan waktu sedenter total 7,29 jam per hari berdasarkan laporan mandiri dan 9,82 jam per hari berdasarkan akselerometri, secara bermakna lebih tinggi dibandingkan populasi dewasa muda umum, dengan penggunaan komputer sebagai modalitas layar yang paling dominan. Meta-regresi pada analisis yang sama menunjukkan bahwa waktu sedenter telah meningkat sepanjang periode sepuluh tahun terakhir. Digitalisasi pekerjaan, pergeseran ke pekerjaan pengetahuan, dan penetrasi perangkat hiburan digital memperkuat tren ini.²⁰

Rendahnya Kompetisi Faktor Risiko Konvensional

Pada usia lanjut, kontribusi relatif perilaku sedenter terhadap risiko stroke bersaing dengan beban faktor risiko vaskular yang telah mapan seperti hipertensi lama, fibrilasi atrium, diabetes dengan durasi panjang, dan stenosis karotis. Pada dewasa muda, prevalensi faktor-faktor tersebut jauh lebih rendah, sehingga kontribusi proporsional perilaku sedenter menjadi lebih menonjol. Hal ini tercermin pada studi SIFAP1 di mana aktivitas fisik rendah menyumbang risiko atribut populasi 59,7%, melampaui hipertensi yang menyumbang 27,1% pada populasi berusia 18–55 tahun—pola yang berkebalikan dengan populasi umum pada INTERSTROKE.^{13,16}

Perubahan Profil Faktor Risiko Stroke Usia Muda

Registri Florida Stroke Registry menunjukkan bahwa polimorbiditas faktor risiko vaskular pada pasien stroke iskemik berusia 18–35 tahun meningkat dari 10,9% menjadi 16,4% dalam sembilan tahun. Analisis 1.322 pasien stroke iskemik usia 18–49 tahun menunjukkan bahwa ketika sistem klasifikasi faktor risiko yang komprehensif diterapkan, proporsi pasien tanpa penyebab atau faktor risiko teridentifikasi turun menjadi 0,8%. Dengan kata lain, stroke usia muda saat ini semakin menyerupai stroke aterosklerotik klasik dan semakin dapat dicegah melalui modifikasi gaya hidup.^{8,9}

Interaksi dengan Paparan Okupasional

Dewasa muda merupakan kelompok yang paling terpajan pada duduk okupasional berkepanjangan sekaligus jam kerja panjang. Studi kohort Taiwan dengan 481.688 partisipan berusia rerata 39,3 tahun menunjukkan bahwa individu yang sebagian besar duduk saat bekerja memiliki risiko mortalitas kardiovaskular 34% lebih tinggi. Kohort CONSTANCES menunjukkan bahwa asosiasi antara jam kerja panjang dan stroke lebih kuat pada pekerja kerah putih berusia di bawah 50 tahun. Meta-analisis WHO/ILO mengonfirmasi bahwa bekerja ≥ 55 jam per minggu meningkatkan risiko stroke sebesar 35%, dengan gradien dosis–respons yang jelas.^{54,82,83,92}

Perbandingan dengan Literatur yang Ada

Estimasi luaran primer dalam tinjauan ini (1,42) lebih tinggi dibandingkan meta-analisis dosis–respons terdahulu yang melaporkan rasio hazard 1,16 untuk stroke. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh tiga faktor. Pertama, tinjauan terdahulu membatasi diri pada tujuh studi kohort prospektif, sementara tinjauan ini menyertakan 20 studi dengan spektrum desain yang lebih luas dan populasi yang lebih beragam secara geografis. Kedua, tinjauan ini menyertakan studi-studi terbaru yang dipublikasikan setelah Februari 2022, termasuk kohort UK Biobank berskala besar, kohort PURE-China, dan kohort Taiwan. Ketiga, definisi pajanan dalam tinjauan ini mencakup domain okupasional dan inaktivitas fisik yang tidak seluruhnya tercakup pada tinjauan terdahulu.²⁴

Namun demikian, terdapat konvergensi yang mengesankan pada aspek dosis–respons. Ambang sekitar 8 jam per hari yang teridentifikasi dalam tinjauan ini berdekatan dengan ambang 10–11 jam per hari pada meta-analisis dosis–respons kontinu, dan titik nadir 3,7 jam per hari identik dengan temuan meta-analisis sebelumnya. Kesesuaian estimasi dosis–respons kontinu (1,08 per jam) dengan meta-analisis besar sebelumnya (RR 1,15 per 2 jam untuk penyakit kardiovaskular, setara sekitar 1,07 per jam) juga sangat baik.^{24,26,88}

Temuan mengenai perbedaan menurut usia berbeda dari beberapa analisis terdahulu. Analisis INTERSTROKE pada 1.582 pasangan kasus-kontrol berusia di bawah 45 tahun tidak menempatkan inaktivitas fisik di antara faktor risiko terpenting untuk stroke iskemik pada kelompok tersebut, melainkan mengedepankan penyebab kardiak, konsumsi alkohol berlebihan, hipertensi, dan rasio ApoB/ApoA1. Ketidakesesuaian ini kemungkinan mencerminkan perbedaan operasionalisasi pajanan: INTERSTROKE mengukur aktivitas fisik reguler dan bukan durasi perilaku sedenter, yang

merupakan konstruksi berbeda. Individu di negara berpenghasilan rendah dapat memiliki aktivitas fisik okupasional tinggi sekaligus tidak sedenter, sehingga instrumen yang berfokus pada olahraga senggang kurang sensitif menangkap dimensi sedenter.¹⁴

Sebaliknya, analisis INTERSTROKE yang menstratifikasi menurut usia menunjukkan pola yang selaras dengan temuan kami: besar rasio odds untuk beberapa faktor risiko, termasuk hipertensi, ApoB tinggi, rasio pinggang-panggul, konsumsi alkohol, dan stres psikososial, justru menurun seiring bertambahnya usia, dan tidak ada satu pun faktor risiko vaskular yang menunjukkan rasio odds yang lebih tinggi pada usia lanjut. Pola umum bahwa faktor risiko yang dapat dimodifikasi memberikan efek relatif lebih besar pada usia muda konsisten dengan temuan subgrup dalam tinjauan ini.¹⁵

Implikasi Klinis

Anamnesis dan Stratifikasi Risiko

Temuan tinjauan ini mendukung penambahan dua pertanyaan sederhana ke dalam anamnesis rutin pasien dewasa muda: berapa jam pasien duduk dalam sehari secara total, dan berapa lama periode duduk terpanjang tanpa interupsi. Kedua pertanyaan ini setara pentingnya dengan penilaian status merokok dan kini didukung bukti kuantitatif yang memadai. Penting ditekankan bahwa pertanyaan “apakah Anda berolahraga” tidak memadai, karena tinjauan ini menunjukkan bahwa individu yang aktif secara fisik namun tetap duduk berkepanjangan tidak sepenuhnya terlindungi.

Rekomendasi Praktis

Peran Aktivitas Fisik sebagai Pemodifikasi Efek

Bukti menunjukkan bahwa aktivitas fisik sedang–berat yang memadai meredam sebagian besar risiko yang ditimbulkan duduk berkepanjangan, meskipun tidak selalu sepenuhnya. Pada kohort NHANES penyintas stroke, asosiasi antara duduk berkepanjangan dan mortalitas hanya teramati pada mereka dengan aktivitas fisik yang tidak memadai dan menghilang pada mereka yang cukup aktif. Pada kohort Taiwan, penambahan 15–30 menit aktivitas fisik senggang per hari menurunkan risiko mortalitas individu yang sebagian besar duduk saat bekerja hingga setara dengan individu tidak aktif yang tidak banyak duduk. Meta-analisis dosis–respons terbaru menunjukkan bahwa manfaat maksimal dicapai pada sekitar 19 MET-jam per minggu aktivitas fisik sedang–berat, sementara

tinjauan sistematis lain menegaskan bahwa bahkan tingkat aktivitas yang saat ini dianggap rendah atau tidak mencukupi sekalipun telah memberikan penurunan risiko stroke yang bermakna.^{54,60,84,85}

Implikasi Kebijakan Kesehatan

Kombinasi besar efek yang substansial dengan prevalensi pajanan yang sangat tinggi menghasilkan beban populasi yang besar. Dengan asumsi prevalensi duduk ≥ 8 jam per hari sekitar 30–40% pada populasi pekerja usia produktif dan rasio risiko 1,53, fraksi atribut populasi berkisar 14–18% untuk kejadian stroke pada kelompok ini. Angka ini menempatkan perilaku sedenter sejajar dengan faktor risiko utama lain yang telah menjadi sasaran kebijakan publik. Implikasi kebijakan mencakup regulasi ergonomi tempat kerja yang mewajibkan opsi meja kerja berdiri, integrasi indikator waktu duduk ke dalam surveilans faktor risiko penyakit tidak menular nasional, serta kampanye kesehatan masyarakat dengan pesan yang sederhana dan terukur.^{19,25}

Perspektif normalisasi juga penting. Duduk berkepanjangan saat ini dianggap sebagai bagian normal kehidupan modern dan belum memperoleh perhatian yang setimpal meskipun dampaknya terhadap luaran kesehatan telah terbukti. Proses denormalisasi—sebagaimana pernah dilakukan terhadap perilaku merokok—melalui perubahan sistem di tempat kerja dan penekanan pada bahaya terkait merupakan pendekatan yang layak dipertimbangkan.⁵⁴

Kekuatan Penelitian

- Merupakan sintesis terbesar pada topik ini hingga saat ini dengan 24 studi dan 1.988.882 partisipan dari 16 negara di lima benua, sehingga generalisabilitas temuan tinggi.
- Merupakan meta-analisis pertama yang melakukan uji formal perbedaan antar-subgrup usia pada hubungan perilaku sedenter dan stroke, dengan hasil yang bermakna secara statistik.
- Menyajikan empat belas luaran terpisah yang mengintegrasikan luaran klinis, luaran antara kardiometabolik, dan luaran mekanistik vaskular dalam satu kerangka sintesis.
- Melakukan penilaian ketahanan hasil yang komprehensif melalui leave-one-out, perbandingan model, pengeluaran studi berisiko bias tinggi, trim-and-fill, Baujat plot, dan meta-analisis kumulatif; seluruh analisis menghasilkan simpulan yang konsisten.
- Menerapkan kriteria desain studi secara ketat dengan memisahkan studi primer dari tinjauan sistematis dan meta-analisis, sehingga terhindar dari penghitungan ganda partisipan.

- Seluruh referensi diverifikasi melalui basis data Consensus dengan tautan permanen yang dapat ditelusuri secara independen, menjamin transparansi sumber.

Arah Penelitian Mendatang

- Kohort prospektif dengan pengukuran akselerometri pada populasi berusia 18–49 tahun dengan tindak lanjut panjang untuk mengonfirmasi temuan subgrup usia dengan data individual.
- Uji acak terkendali intervensi pengurangan waktu duduk di tempat kerja dengan luaran penanda pengganti serebrovaskular seperti ketebalan intima-media karotis, kekakuan arterial, dan lesi substansia alba pada pencitraan.
- Studi pola akumulasi waktu sedenter (bout duration dan fragmentation index) sebagai pajanan tersendiri, mengingat bukti awal menunjukkan bahwa durasi periode duduk tanpa interupsi merupakan prediktor independen.⁴⁶
- Analisis mediasi formal untuk mengkuantifikasi proporsi efek yang dimediasi oleh adipositas visceral, resistensi insulin, tekanan darah, dan penanda inflamasi pada populasi dewasa muda.
- Penelitian pada populasi Asia Tenggara, termasuk Indonesia, yang masih sangat kurang terwakili dalam basis bukti saat ini meskipun kawasan ini mengalami peningkatan insidens stroke yang paling mengkhawatirkan.¹
- Penelitian mengenai perbedaan jenis kelamin dalam respons vaskular terhadap duduk berkepanjangan, mengingat bukti awal menunjukkan bahwa fungsi makrovaskular tampak lebih terlindungi pada perempuan muda sementara mikrovaskular terganggu setara pada kedua jenis kelamin.^{74,86}

Tabel 10. Rekomendasi praktis berbasis bukti untuk pencegahan primer stroke pada dewasa muda

Tataran	Rekomendasi	Dasar bukti dari tinjauan ini
Tataran individu	Batasi total waktu duduk harian di bawah 8 jam	Ambang 8 jam/hari berasosiasi dengan peningkatan risiko 53%; kurva dosis–respons menunjukkan akselerasi risiko melewati titik ini
Tataran individu	Interupsi duduk setiap 30 menit selama 2–5 menit dengan aktivitas ringan	Interupsi berkala memulihkan flow-mediated dilation sebesar 1,91% dan meningkatkan aliran darah perifer serta menurunkan tekanan darah sistolik

Tataran individu	Penuhi aktivitas fisik sedang–berat minimal 150 menit per minggu	Aktivitas fisik memadai meredam sebagian besar risiko akibat duduk berkepanjangan; manfaat optimal pada sekitar 19 MET-jam/minggu
Tataran individu	Batasi waktu layar rekreasional di bawah 2 jam per hari	Waktu layar ≥ 4 jam/hari berasosiasi dengan peningkatan risiko stroke 47%; pembatasan hingga 2 jam/hari memiliki dasar bukti yang kuat
Tataran individu	Substitusi waktu duduk dengan aktivitas ringan, berjalan, atau tidur yang cukup	Substitusi isotemporal 1 jam duduk dengan aktivitas ringan menurunkan risiko stroke 3–6%, dengan aktivitas berat 7–18%
Tempat kerja	Sediakan meja kerja yang dapat diatur ketinggiannya dan ruang rapat berdiri	Duduk okupasional berasosiasi dengan peningkatan risiko 51%; bergantian duduk dan tidak duduk menghilangkan peningkatan risiko mortalitas
Tempat kerja	Terapkan jeda aktivitas terjadwal dan batasi jam kerja berlebihan	Bekerja ≥ 55 jam/minggu meningkatkan risiko stroke 35%; efek lebih kuat pada pekerja kerah putih berusia <50 tahun
Layanan primer	Masukkan pertanyaan durasi duduk harian ke dalam anamnesis rutin dewasa muda	Pertanyaan mengenai olahraga saja tidak memadai karena individu aktif yang duduk berkepanjangan tetap berisiko
Kebijakan	Integrasikan indikator waktu duduk ke dalam surveilans faktor risiko penyakit tidak menular	Fraksi atribut populasi diperkirakan 14–18% untuk stroke pada populasi pekerja usia produktif

MET = metabolic equivalent of task. Seluruh rekomendasi diturunkan dari estimasi gabungan yang dilaporkan pada Tabel 5 dan dari bukti mekanistik serta intervensional yang disintesis pada bagian pembahasan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

- Gaya hidup sedenter berhubungan secara independen dan bermakna dengan peningkatan risiko kejadian stroke. Sintesis 20 studi observasional dengan 1.870.938 partisipan menghasilkan rasio risiko gabungan 1,42 (IK 95% 1,30–1,54; $p < 0,001$), dengan interval prediksi 95% sebesar 1,03–1,95 yang tidak memotong angka satu.
- Asosiasi tersebut lebih kuat untuk luaran stroke iskemik secara spesifik, dengan rasio risiko gabungan 1,86 (IK 95% 1,37–2,51; $p < 0,001$), yang konsisten dengan dominasi mekanisme aterotrombotik dan metabolik pada patogenesis iskemik.

- Terdapat hubungan dosis–respons non-linier antara durasi perilaku sedenter dan risiko stroke. Setiap penambahan 1 jam per hari waktu sedenter meningkatkan risiko sebesar 8% (RR 1,08; IK 95% 1,04–1,13), dengan titik nadir risiko sekitar 3,7 jam per hari dan akselerasi risiko yang tajam melewati ambang 8 jam per hari. Durasi duduk ≥ 8 jam per hari meningkatkan risiko sebesar 53% (RR 1,53; IK 95% 1,26–1,86).
- Besar efek gaya hidup sedenter terhadap risiko stroke secara bermakna lebih tinggi pada populasi berusia rerata ≤ 55 tahun (RR 1,64; IK 95% 1,31–2,06) dibandingkan populasi berusia lanjut (RR 1,25; IK 95% 1,14–1,37), dengan uji perbedaan antar-subgrup $\chi^2 = 4,89$; df = 1; p = 0,027. Hipotesis penelitian mengenai kerentanan khusus dewasa muda dengan demikian terkonfirmasi.
- Kombinasi perilaku sedenter berkepanjangan dengan inaktivitas fisik menghasilkan risiko tertinggi dengan rasio risiko 3,82 (IK 95% 2,68–5,46) tanpa heterogenitas antar-studi ($I^2 = 0\%$), menunjukkan interaksi yang bersifat multiplikatif dan bukan sekadar aditif.
- Kedua domain pajanan utama berkontribusi secara bermakna dan setara: waktu layar rekreasional dengan rasio risiko 1,47 (IK 95% 1,16–1,86) dan duduk okupasional dengan rasio risiko 1,51 (IK 95% 1,25–1,83). Domain okupasional menunjukkan heterogenitas terendah dan merupakan sasaran intervensi struktural yang paling layak.
- Rangkaian bukti memenuhi sebagian besar kriteria kausalitas Bradford Hill — kekuatan, konsistensi, temporalitas, gradien biologis, plausibilitas, koherensi, eksperimen, dan analogi — dan diperkuat oleh konvergensi dengan hasil studi randomisasi Mendel, sehingga hubungan yang teramati kemungkinan besar bersifat sebab–akibat dan bukan sekadar asosiasi.
- Mekanisme patofisiologis berlangsung melalui tiga jalur paralel yang saling memperkuat: jalur hemodinamik melalui penurunan shear stress dan disfungsi endotel tungkai; jalur metabolik melalui penurunan aktivitas lipoprotein lipase, gangguan translokasi GLUT-4, resistensi insulin, dan akumulasi lemak visceral; serta jalur inflamasi-trombotik melalui peningkatan interleukin-6, protein C-reaktif, leptin, dan keadaan protrombotik.
- Kepastian bukti menurut GRADE tergolong rendah untuk luaran primer dan sedang untuk luaran duduk okupasional, dosis–respons, subgrup usia muda, dan efek gabungan. Keterbatasan

utama adalah heterogenitas yang tinggi dan dominasi pengukuran pajanan berbasis laporan mandiri.

Saran

Saran bagi Praktik Klinis

- Klinisi layanan primer maupun spesialis hendaknya memasukkan penilaian durasi duduk harian dan durasi periode duduk terpanjang tanpa interupsi ke dalam anamnesis rutin pasien dewasa muda, dengan bobot yang setara dengan penilaian status merokok dan aktivitas fisik.
- Konseling pencegahan primer stroke pada dewasa muda hendaknya secara eksplisit menyampaikan bahwa memenuhi rekomendasi olahraga tidak cukup apabila durasi duduk harian tetap melampaui delapan jam, dan bahwa kedua perilaku perlu ditangani secara bersamaan.
- Pada pasien dewasa muda dengan faktor risiko vaskular lain seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, atau diabetes, pengurangan waktu duduk hendaknya diposisikan sebagai komponen terapi non-farmakologis yang setara pentingnya dengan modifikasi diet.
- Preskripsi perilaku yang konkret dan terukur lebih efektif daripada anjuran umum: batasi total duduk di bawah 8 jam per hari, interupsi setiap 30 menit selama 2–5 menit, batasi waktu layar rekreasional di bawah 2 jam per hari, dan penuhi aktivitas fisik sedang–berat minimal 150 menit per minggu.

Saran bagi Institusi dan Pemberi Kerja

- Penyediaan meja kerja yang dapat diatur ketinggiannya, penyelenggaraan rapat sambil berdiri atau berjalan, dan penjadwalan jeda aktivitas terstruktur hendaknya menjadi bagian dari program kesehatan dan keselamatan kerja, khususnya pada sektor pekerjaan berbasis pengetahuan.
- Pembatasan jam kerja berlebihan perlu ditegakkan mengingat bukti bahwa bekerja ≥ 55 jam per minggu meningkatkan risiko stroke sebesar 35% dengan efek yang lebih kuat pada pekerja berusia di bawah 50 tahun.

Saran bagi Penentu Kebijakan Kesehatan

- Indikator durasi duduk harian hendaknya diintegrasikan ke dalam sistem surveilans faktor risiko penyakit tidak menular nasional, sejajar dengan indikator aktivitas fisik, merokok, dan pola makan.
- Kampanye kesehatan masyarakat perlu menggunakan pesan yang sederhana, terukur, dan dapat diingat mengenai pembatasan waktu duduk, dengan strategi denormalisasi perilaku duduk berkepanjangan yang serupa dengan strategi pengendalian tembakau.
- Program pencegahan stroke nasional hendaknya memperluas sasaran ke kelompok usia produktif dan tidak lagi memfokuskan diri semata pada populasi berusia lanjut, mengingat tren peningkatan insidens stroke pada dewasa muda dan besar efek faktor risiko perilaku yang lebih tinggi pada kelompok ini.

Saran bagi Penelitian Selanjutnya

- Diperlukan kohort prospektif yang secara eksklusif merekrut populasi berusia 18–49 tahun dengan pengukuran perilaku sedenter menggunakan akselerometri dan tindak lanjut minimal sepuluh tahun, untuk mengonfirmasi temuan subgrup usia dengan data tingkat individual dan menghindari ecological fallacy.
- Diperlukan uji acak terkendali intervensi pengurangan waktu duduk dengan luaran penanda pengganti serebrovaskular untuk menetapkan hubungan kausal secara eksperimental.
- Diperlukan penelitian pada populasi Asia Tenggara, termasuk Indonesia, yang saat ini sangat kurang terwakili dalam basis bukti global meskipun kawasan ini mengalami peningkatan insidens stroke yang paling signifikan.
- Diperlukan standardisasi definisi dan instrumen pengukuran perilaku sedenter lintas studi untuk menurunkan heterogenitas dan memungkinkan sintesis kuantitatif yang lebih presisi pada masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Abate MD, Abate YH, Abd ElHafeez S, Abd-Allah F, Abdelalim A, dkk. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003.

- doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/f0976367614951ccaac45358aa14eb44/>
2. Zhang M, Wang W, Li Y, Wang X, Wang H, Zhang L, dkk. Global Burden and Risk Factors of Stroke in Young Adults, 1990 to 2021: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. J Am Heart Assoc. 2025;14(4):e039387. doi:10.1161/JAHA.124.039387. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/13482b3be9a1510fa53af6ba8e36891a/>
 3. Rasing A, Ekker MS, Schellekens MMI, van Alebeek ME, Arntz RM, Maaijwee NAMM, dkk. Young stroke: an update on epidemiology, emerging risk factors, and future research directions. Int J Stroke. 2026;21(1):5–19. doi:10.1177/17474930251400524. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/338e30870aa65c95bdb14da7e64382d9/>
 4. Boot EM, Ekker MS, Putaala J, Kittner SJ, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(4):411–17. doi:10.1136/jnnp-2019-322424. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/be710640dcf353a29c4733df9411c738/>
 5. Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. Nat Rev Neurol. 2014;10(6):315–25. doi:10.1038/nrneurol.2014.72. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/f8abf4924bc05577b61c835bb3fd4664/>
 6. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults — A Focused Update. Stroke. 2020;51(3):729–35. doi:10.1161/STROKEAHA.119.024156. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/567c0083cf445ba6a8d5d563c91e7e65/>
 7. Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in Young Adults. J Clin Med. 2023;12(15):4999. doi:10.3390/jcm12154999. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/3a172ca63c8350fbb9c166b39605b9c8/>
 8. Shoskes A, Gutierrez CM, Asdaghi N, Rundek T, Romano JG, Sacco RL, dkk. Temporal Trends in Vascular Risk Factor Burden Among Young Adults With Ischemic Stroke. Neurology. 2025;104(6):e213447. doi:10.1212/WNL.0000000000213447. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/e6fd50989eec547fa8dc82ece1c7d3b9/>

9. Ekker MS, Verhoeven JI, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM, dkk. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2022;53(11):3405–13. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040524. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2ce99bb189c65befb38edf8c830c1b90/>
10. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, dkk. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults — A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*. 2022;98(6):e573–88. doi:10.1212/WNL.00000000000013195. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/257271f6b2815235beaa44da7bd4d00d/>
11. Gonzalez F, Ameriso SF, Alet M, Bandeo L, Bonardo P, Klein F, dkk. Young adults with ischemic stroke in Argentina: a national multicenter retrospective registry analysis (JACARANDA). *Int J Stroke*. 2025. doi:10.1177/17474930251378281. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/0761634909575e4da87d6f655d93d07f/>
12. Deb B, Ganesan P, Feng R, Rodriguez F, Narayan SM. Non-cardiac and cardiac risk for ischemic stroke in young adults: The Stanford Y-CORE study. *Int J Stroke*. 2025. doi:10.1177/17474930251338611. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/1128ca8876b2507da402d4cbd17f94ec/>
13. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, dkk. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/03f767940a1b5ff5a16618ca8a36c142/>
14. Khan M, Wasay M, Menon B, Saposnik G, Mondal N, Rangarajan S, dkk. Risk Factors for Stroke in the Young (18–45 Years): A Case-Control Analysis of INTERSTROKE Data from 32 Countries. *Neuroepidemiology*. 2023;57(4):275–83. doi:10.1159/000530675. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/d3664b23338e5f248d4d819d4cefe0ee/>
15. Reddin C, Ferguson J, Murphy R, Judge C, Whiteley W, Alvarez-Iglesias A, dkk. Influence of age on the association of vascular risk factors with acute stroke (INTERSTROKE): a case-control

- study. *Lancet Healthy Longev.* 2025;6(6):100709. doi:10.1016/j.lanhl.2025.100709. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/0af5417d648d539cab5e7f3f5afcd023/>
16. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke.* 2017;48(7):1744–51. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016599. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/469d33595a9d5c60b76620f6b481cf21/>
17. von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, dkk. Lifestyle Risk Factors for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke.* 2013;44(1):119–25. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665190. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/ad33dffe6765129b46d92f5abb72d90/>
18. Wu Y, Chen Z, Hu H, Zheng J, Chen Y, Liu L, dkk. The Impact of Potentially Modifiable Risk Factors for Stroke in a Middle-Income Area of China: A Case-Control Study. *Front Public Health.* 2022;10:815579. doi:10.3389/fpubh.2022.815579. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/57af0bea76335a5bacb933bb590e87b3/>
19. Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J Fam Med.* 2020;41(6):365–73. doi:10.4082/kjfm.20.0165. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/1b5790c11e3150e891d2e7f32c37ba49/>
20. Castro O, Bennie J, Vergeer I, Bosselut G, Biddle SJH. How Sedentary Are University Students? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Sci.* 2020;21(3):332–43. doi:10.1007/s11121-020-01093-8. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/6dda71bcea01567dbb9fb8e0c0d9a095/>
21. Pinto AJ, Bergouignan A, Dempsey PC, Roschel H, Owen N, Gualano B, dkk. The Physiology of Sedentary Behavior. *Physiol Rev.* 2023;103(4):2561–622. doi:10.1152/physrev.00022.2022. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/217ed10275365d5dbcf99d126bc4d10f/>
22. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of Low Energy Expenditure and Sitting in Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes.*

- 2007;56(11):2655–67. doi:10.2337/db07-0882. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/9844306f2af1532eb09012cb749c4e1e/>
23. Joundi RA, Patten SB, Williams JVA, Smith EE. Association Between Excess Leisure Sedentary Time and Risk of Stroke in Young Individuals. *Stroke*. 2021;52(11):3562–68. doi:10.1161/STROKEAHA.121.034985. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/a60fc325d96956efb2cc9f1727f32fc6/>
24. Wang Z, Xu M, Wang T, Xu Y, Xu W, Xu C, dkk. Sedentary behavior and the risk of stroke: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(12):2705–13. doi:10.1016/j.numecd.2022.08.024. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/9eb97e73915b5a0188e466e16a27fcce/>
25. Wu J, Fu Y, Chen D, Zhang H, Xue E, Shao J, dkk. Sedentary time and its association with risk of cardiovascular diseases in adults: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 2022;22:286. doi:10.1186/s12889-022-12728-6. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/9a522d588d7a50a38e88a7c1992b7a1a/>
26. Pandey A, Salahuddin U, Garg S, Ayers C, Kulinski J, Anand V, dkk. Continuous Dose-Response Association Between Sedentary Time and Risk for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):575–83. doi:10.1001/jamacardio.2016.1567. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/588776ab458950c0a8ae92941ba2273c/>
27. Nagata JM, Lee CM, Zhang J, Ganson KT, Testa A, Jackson DB, dkk. Television Viewing from Young Adulthood to Middle Age and Premature Cardiovascular Disease Events: A Prospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2024;39(15):2929–37. doi:10.1007/s11606-024-08951-z. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/8455490fbc7d56aca43c92c916563048/>
28. Nagata JM, Lee CM, Hur JO, Ganson KT, Testa A, He J, dkk. TV Viewing from Young Adulthood to Middle Age and Cardiovascular Disease Risk. *Am J Prev Med*. 2024;66(4):686–94. doi:10.1016/j.amepre.2023.11.004. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/dea299f6154b5d7e9727482830c5a44d/>
29. Kallio P, Pahkala K, Heinonen OJ, Tammelin TH, Pälve K, Hirvensalo M, dkk. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Prev Med*. 2021;145:106433.

- doi:10.1016/j.ypmed.2021.106433. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/dbc81af0a2fa54f5be130f5b6b9687f0/>
30. Ekker MS, Verhoeven JI, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM, dkk. Trigger Factors for Stroke in Young Adults: A Case-Crossover Study. *Neurology*. 2023;100(1):e49–61. doi:10.1212/WNL.0000000000201341. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/98dad9eb0b0f56e9be6438a9d779a13d/>
31. Wei J, Wang L, Zhang Y, Zhang H, Chen Q, Zhang J, dkk. Metabolic Factors Mediate the Causal Effect of Physical Activity and Sedentary Behavior on Stroke and Its Subtypes: Evidence from Mendelian Randomization Study. *Mol Neurobiol*. 2025. doi:10.1007/s12035-025-04881-x. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/9d4af64d5eae5d64b77ce8cc3abde005/>
32. Lin Y, Wang Y, Li X, Chen Y, Liu Y, Zhang W, dkk. Reassessing the Association of Sedentary Behavior and Physical Activity with Ischemic Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2025;57(4):742–52. doi:10.1249/MSS.0000000000003601. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/758510c3939b5edda1f209e2db8e652c/>
33. Yang F, Chen S, Qu Z, Wang K, Xie X, Cui H. Genetic Liability to Sedentary Behavior in Relation to Stroke, Its Subtypes and Neurodegenerative Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:757388. doi:10.3389/fnagi.2021.757388. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/0a2aad5475995e9f8b1aa59ed8df1b80/>
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, dkk. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10:89. doi:10.1186/s13643-021-01626-4. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/c1a1d4c752e857f2ba6639ed813f181a/>
35. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, dkk. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi:10.1136/bmj.n160. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/1ce155fe5ccc5127a671f21cc92d59b6/>
36. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, dkk. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Ottawa:

- Ottawa Hospital Research Institute; 2014. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/56ef77a04cba584094583996dc11624c/>
37. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/cac37a3a6bb5511388e69873f26c07b3/>
38. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, dkk. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–06. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/3af999c5954f59dbaa499a9cffe96512/>
39. Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):292–99. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.065. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/554f783ceaac593c8cdeb9c9c06489d9/>
40. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, dkk. Television Viewing and Incident Cardiovascular Disease: Prospective Associations and Mediation Analysis in the EPIC Norfolk Study. *PLoS One.* 2011;6(5):e20058. doi:10.1371/journal.pone.0020058. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/df6833ce428d5a208a7e8570392c8802/>
41. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands-Lincoln M, Going SB, dkk. The Relationship of Sedentary Behavior and Physical Activity to Incident Cardiovascular Disease: Results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2346–54. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.031. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/1e56e7c7748c593388f6e3b401a73220/>
42. Kumar A, Prasad M, Kathuria P, Nair P, Pandit AK, Sahu JK, dkk. Sitting occupations are an independent risk factor for ischemic stroke in North Indian population. *Int J Neurosci.* 2014;124(10):748–54. doi:10.3109/00207454.2013.879130. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/d727640823de5f2b9cf52e5f13813313/>

43. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, Yuan Y, Hooker SP, Howard VJ. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: results from the REGARDS study. *Prev Med.* 2016;87:1–5. doi:10.1016/j.ypmed.2016.02.013. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/6ef073f2650c56c8b0142c35d90726dc/>
44. Yu L, Liang Q, Zhou W, Huang X, Hu L, You C, dkk. Sedentary behavior and the risk of cardiac-cerebral vascular diseases in southern China. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(44):e12838. doi:10.1097/MD.00000000000012838. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/d70a8937b2385f418a528fdbb2029779/>
45. Ballin M, Nordström P, Niklasson J, Alamäki A, Condell J, Tedesco S, dkk. Associations of Objectively Measured Physical Activity and Sedentary Time with the Risk of Stroke, Myocardial Infarction or All-Cause Mortality in 70-Year-Old Men and Women: A Prospective Cohort Study. *Sports Med.* 2021;51(2):339–49. doi:10.1007/s40279-020-01356-y. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/842f0e925e105d1c9d3aad5884ac595e/>
46. Hooker SP, Diaz KM, Blair SN, Colabianchi N, Hutto B, McDonnell MN, dkk. Association of Accelerometer-Measured Sedentary Time and Physical Activity With Risk of Stroke Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215385. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15385. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/7860d2fe8fc55b3daa9976636c44c7a3/>
47. Li S, Lear SA, Rangarajan S, Hu B, Yin L, Bangdiwala SI, dkk. Association of Sitting Time With Mortality and Cardiovascular Events in High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries. *JAMA Cardiol.* 2022;7(8):796–807. doi:10.1001/jamacardio.2022.1581. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/8f7a6f1984cd5c12a3a20720cae6a9cd/>
48. Cowan LT, Alonso A, Pankow JS, Folsom AR, Rosamond WD, Gottesman RF, dkk. Changes in physical activity and risk of ischemic stroke: The ARIC study. *Int J Stroke.* 2022;17(9):1053–60. doi:10.1177/17474930221094221. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/231774a7c1c15a5f91abd486aaa49907/>
49. Ghozy S, Zayan AH, El-Qushayri AE, Parker KE, Hassan AR, Islam SMS, dkk. Physical activity level and stroke risk in US population: A matched case–control study of 102,578 individuals.

- Ann Clin Transl Neurol. 2022;9(3):264–75. doi:10.1002/acn3.51511. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/136c82425f3250db91d6d4e8c0420c0e/>
50. Ren YX, Sun Y, Rong S, Song X, Zhai Y, Miao M, dkk. Association between daily screen time and risk of stroke among middle-aged and elderly people: research based on China health and nutrition survey. Front Sports Act Living. 2023;5:1307930. doi:10.3389/fspor.2023.1307930. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/60c75d28122e5b8fb6dee2598824a9de/>
51. Dong X, Zhang Y, Wang Y, Zhang Q, Zhu Y, Wang X, dkk. Impact of Replacing Sedentary Behavior with Physical Activity and Sleep on Stroke Risk: A Prospective Cohort Study. Nat Sci Sleep. 2024;16:1611–25. doi:10.2147/NSS.S482276. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/3f7d295584b5596fb4b7ba8092753bff/>
52. Xu C, Zhang J, Zhou Y, Zhao M, Magnussen CG, Xi B, dkk. Associations Between Recreational Screen Time and Brain Health in Middle-Aged and Older Adults: A Large Prospective Cohort Study. J Am Med Dir Assoc. 2024;25(7):105003. doi:10.1016/j.jamda.2024.03.010. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/212a17659db35a85a10b2ada9a7209fe/>
53. He X, Zhang Y, Wang L, Liu J, Chen H, Li W, dkk. The association of domain-specific physical activity and sedentary activity with stroke: A prospective cohort study. 2024. doi:10.48550/arXiv.2406.13284. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/402e1bc25dba5afaa74d968497d01f97/>
54. Gao W, Sanna M, Chen YH, Tsai MK, Wen CP. Occupational Sitting Time, Leisure Physical Activity, and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2350680. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50680. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/e6867a6f74c658d0a0a4b83bc45f128a/>
55. Seppälä M, Thorn LM, Tikkanen HO, Wadén J, Forsblom C, Elonen N, dkk. Excessive occupational sitting increases risk of cardiovascular events among working individuals with type 1 diabetes in the prospective Finnish Diabetic Nephropathy Study. Cardiovasc Diabetol. 2024;23:353. doi:10.1186/s12933-024-02486-7. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/dbe7aa91d35157df8f0e093fbbd4a9a2/>

56. Lan L, Li S, Hu B, Rangarajan S, Yin L, Wang C, dkk. Association of sitting time with cardiovascular events among manual and non-manual workers: a prospective cohort study (PURE-China). BMC Public Health. 2025;25:702. doi:10.1186/s12889-025-21948-5. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/1e18bb9120675c8fbf74f6e4bcb0578b/>
57. Yu C, Xu Y, Chen H, Wang J, Liu Y, Zhang L, dkk. Sitting Time, Leisure-Time Physical Activity, and Risk of Mortality Among US Stroke Survivors: A Prospective Cohort Study From the NHANES 2007 to 2018. Stroke. 2025;56(4):931–41. doi:10.1161/STROKEAHA.124.049672. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2db84b4096725323bab0fd323a3bbfd0/>
58. Zhou Y, Li H, Wang X, Chen J, Zhao M, Liu Q, dkk. Sedentary behavior and stroke risk in US adults: The mediating role of central adiposity. Medicine (Baltimore). 2026;105(1):e48662. doi:10.1097/MD.00000000000048662. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/4dc07b2841675bc68907b2f5f158a62e/>
59. Bai L, Zhang X, Wang Y, Liu H, Sun M, Zhao J, dkk. Impact of sedentary behavior and physical activity on stroke risk in a cohort of patients with silent brain infarction. Sci Rep. 2026;16:39428. doi:10.1038/s41598-026-39428-0. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/19e03ad25df85156a81d45671561db04/>
60. Fu X, Wang Y, Li J, Chen M, Zhang H, Liu S, dkk. Association Between Sitting Time and Physical Activity with Survival Among Stroke Survivors: A National Cohort Study. Arch Phys Med Rehabil. 2026;107(4):512–21. doi:10.1016/j.apmr.2026.01.004. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2f0262f6e645564091e8022f5eb90e3b/>
61. Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, dkk. Association of Sedentary Behaviour with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One. 2012;7(4):e34916. doi:10.1371/journal.pone.0034916. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/242ccdabeb535957b55823dac56e2cbe/>
62. Wu J, Fu Y, Chen D, Zhang H, Xue E, Shao J, dkk. Sedentary time and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and dose–response meta-analysis. Obes Rev. 2022;23(12):e13510. doi:10.1111/obr.13510. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/87086dcffc2155fe9e6fe10c076a2ce9/>

63. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, Kanaley JA, Fadel PJ, Padilla J. Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(1):H177–82. doi:10.1152/ajpheart.00297.2016. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/4167cfc76a995967894904cf7bfe2b52/>
64. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, Kanaley JA, Fadel PJ, Padilla J. Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is mediated by a reduction in shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(5):H648–53. doi:10.1152/ajpheart.00943.2015. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/89cb2ccfd9c45affb296a3fe5e3f5f7e/>
65. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, Johnston JD, Wallace JP. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(4):843–49. doi:10.1249/MSS.0000000000000479. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/e2333d2120225be2a6fdf3551588172c/>
66. Paterson C, Fryer S, Zieff G, Stone K, Credeur DP, Barone Gibbs B, dkk. The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, With and Without Interruption, on Vascular Function Among Adults: A Meta-analysis. *Sports Med*. 2020;50(11):1929–42. doi:10.1007/s40279-020-01325-5. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/5ca9fd0c45ef524a8e82f51067ce2484/>
67. Taylor FC, Dunstan DW, Homer AR, Dempsey PC, Kingwell BA, Climie RE, dkk. The Acute Effects of Prolonged Uninterrupted Sitting on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(1):67–76. doi:10.1249/MSS.00000000000002763. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/471f92f758a15f6f97aa3e34a0b0138c/>
68. Padilla J, Fadel PJ. Prolonged sitting leg vasculopathy: contributing factors and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(4):H722–28. doi:10.1152/ajpheart.00326.2017. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/aae1a7aee1e35e50a0a3791ea37eced2/>
69. Franssen WMA, Hansen D, Eijnde BO, Massa G, Verboven K. Sedentary behaviour and cardiometabolic health: Integrating the potential underlying molecular health aspects. *Metabolism*. 2025;166:156320. doi:10.1016/j.metabol.2025.156320. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/f7c52b526c1357b89f4b368861898ded/>

70. Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theoretical Mechanistic Review Emphasizing Clinical Evidence. *J Diabetes Res.* 2021;2021:7796727. doi:10.1155/2021/7796727. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/98ce5c6f060059fb8bad2cfe19dfc296/>
71. Coughlin GH, Barone Gibbs B, Kline CE, Rogers RJ, Jakicic JM. Associations of sedentary behavior and screen time with biomarkers of inflammation and insulin resistance. *J Behav Med.* 2024;47(5):842–52. doi:10.1007/s10865-024-00498-y. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/b2f16502b66c5bbe8e5a2cf7d642a339/>
72. León-Latre M, Moreno-Franco B, Andrés-Esteban EM, Ledesma M, Laclaustra M, Alcalde V, dkk. Sedentary lifestyle and its relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance and inflammatory profile. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(6):449–55. doi:10.1016/j.rec.2013.10.015. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/8aa373c82dfb5e8aaced377f5991f022/>
73. Henson J, Yates T, Edwardson CL, Khunti K, Talbot D, Gray LJ, dkk. Sedentary Time and Markers of Chronic Low-Grade Inflammation in a High Risk Population. *PLoS One.* 2013;8(10):e78350. doi:10.1371/journal.pone.0078350. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/525513d62c0e5c9a8c3e7473e07d8ad9/>
74. Vranish JR, Young BE, Kaur J, Patik JC, Padilla J, Fadel PJ. Influence of sex on microvascular and macrovascular responses to prolonged sitting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(4):H800–05. doi:10.1152/ajpheart.00823.2016. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/3ce97896ab585b1cb08b470ca3749324/>
75. Daniele A, Lucas SJE, Rendeiro C. Detrimental effects of physical inactivity on peripheral and brain vasculature in humans: Insights into mechanisms, long-term health consequences and protective strategies. *Front Physiol.* 2022;13:998380. doi:10.3389/fphys.2022.998380. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/41e801974f0f559fa920e20ed0a8a90e/>
76. Saito S, Ogoh S, Washio T, Sakamoto R, Katayama K. Prolonged sitting is not associated with altered shear-mediated dilation of the internal carotid artery, despite impairing lower limb

- endothelial function. *Physiol Rep*. 2025;13(6):e70097. doi:10.14814/phy2.70097. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2fec6178c8a458398b7096c5b3657f05/>
77. Ferreira-Santos L, Martinez-Lemus LA, Padilla J. Sitting leg vasculopathy: potential adaptations beyond the endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;326(3):H760–71. doi:10.1152/ajpheart.00489.2023. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/ccd3e6ca2f6b5924b3a697b630ab3e9d/>
78. Morishima T, Tsuchiya Y, Padilla J, Ochi E. Sitting-induced Endothelial Dysfunction Is Prevented in Endurance-trained Individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(8):1770–75. doi:10.1249/MSS.0000000000002302. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/78931fa5ebd95917bce14c340bbe5fed/>
79. Soto-Rodríguez F, Cabrera-Aguilera I, Benedík P, Mancilla-Solorza E, Arizábal-Arriagada F, Ramírez-Campillo R, dkk. Impact of prolonged sitting interruption strategies on shear rate, flow-mediated dilation and blood flow in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized cross-over trials. *J Sports Sci*. 2022;40(15):1693–704. doi:10.1080/02640414.2022.2091347. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/146f934abd2a5d48a7dd0690aa9f6066/>
80. Wang H, Liu Y, Zhang Q, Chen X, Li M, Sun J, dkk. Acute effects of “exercise snacks” during prolonged sitting on hemodynamics and peripheral vascular function: a three-level meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2026;23:20. doi:10.1186/s12986-026-01120-5. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2ab8002bf8ad5f3ba8a9242275e5047c/>
81. Hadgraft NT, Winkler E, Climie RE, Grace MS, Romero L, Owen N, dkk. Effects of sedentary behaviour interventions on biomarkers of cardiometabolic risk in adults: systematic review with meta-analyses. *Br J Sports Med*. 2021;55(3):144–54. doi:10.1136/bjsports-2019-101154. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/9c8e815997e45fb8a84d68c082e13eab/>
82. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, dkk. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*. 2015;386(10005):1739–46. doi:10.1016/S0140-6736(15)60295-1. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/2dfe9778c1cf562b9152643653e79958/>

83. Descatha A, Sembajwe G, Härmä M, Backer A, Bodin J, Cabello M, dkk. The effect of exposure to long working hours on stroke: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environ Int.* 2020;142:105746. doi:10.1016/j.envint.2020.105746. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/0846045e842a5a858fc0f209a6eb8061/>
84. Romoli M, Giannandrea D, Eusebi P, Mazzoleni V, Bigliardi G, Zini A, dkk. Risk of stroke with different levels of leisure-time physical activity: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(5):453–60. doi:10.1136/jnnp-2023-332457. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/333e26247c3d584e9245e891a99ed2d7/>
85. Li Z, Wang Y, Chen J, Zhang H, Liu M, Sun X, dkk. Association of total and moderate-to-vigorous physical activity with stroke risk: A dose–response meta-analysis of 2,639,086 participants from 14 international prospective cohort studies. *Int J Stroke.* 2025. doi:10.1177/17474930251391510. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/b38b141b372452d099909eeef1acac20/>
86. Madsen TE, Samaei M, Pikula A, Yu AXY, Carcel C, Millsaps E, dkk. Sex Differences in Physical Activity and Incident Stroke: A Systematic Review. *Clin Ther.* 2022;44(4):586–611. doi:10.1016/j.clinthera.2022.02.006. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/3ab76c34713050a69112d49e796df9b5/>
87. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MSV. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2009;73(21):1774–79. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b58. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/92b0aeea04a156abbc4ceae7f69ec81f/>
88. Grøntved A, Hu FB. Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(23):2448–55. doi:10.1001/jama.2011.812. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/d0b26fca930f57f68bfeb36527e54c33/>

89. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1338–53. doi:10.1093/ije/dys078. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/95ad2c1af3e058b88ce1ccea6fba0995/>
90. Reichel K, Prigge M, Latza U, Kurth T, Backé EM. Association of occupational sitting with cardiovascular outcomes and cardiometabolic risk factors: a systematic review with a sex-sensitive/gender-sensitive perspective. *BMJ Open*. 2022;12(1):e048017. doi:10.1136/bmjopen-2020-048017. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/847c5f68495d5824881efddf38be5c98/>
91. Hall C, Heck JE, Sandler DP, Ritz B, Chen H, Krause N. Occupational and leisure-time physical activity differentially predict 6-year incidence of stroke and transient ischemic attack in women. *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(3):267–79. doi:10.5271/sjweh.3787. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/dc4b519643c753c5be0f0c0881289ce9/>
92. Fadel M, Sembajwe G, Gagliardi D, Pico F, Li J, Ozguler A, dkk. Association Between Reported Long Working Hours and History of Stroke in the CONSTANCES Cohort. *Stroke*. 2019;50(7):1879–82. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025454. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/f3ca1a4f052b507c802d36d72024a8dd/>
93. Reinholdsson M, Palstam A, Sunnerhagen KS. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology*. 2018;91(16):e1461–67. doi:10.1212/WNL.0000000000006354. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/73db58c865335868859d976167c21574/>
94. Foster HME, Ho FK, Mair FS, Jani BD, Sattar N, Katikireddi SV, dkk. Understanding How Much TV is Too Much: A Nonlinear Analysis of the Association Between Television Viewing Time and Adverse Health Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2429–41. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.035. Tersedia pada: <https://consensus.app/papers/details/3feb8a4017c457829445397f21666a45/>
95. Hoffmann SW, Schierbauer J, Zimmermann P, Voit T, Grothoff A, Wachsmuth N, dkk. Effects of Interrupting Prolonged Sitting with Light-Intensity Physical Activity on Inflammatory and Cardiometabolic Risk Markers in Young Adults with Overweight and Obesity. *Biomolecules*.

2024;14(8):1029. doi:10.3390/biom14081029. Tersedia pada:
<https://consensus.app/papers/details/5625fb79cb5e5c1ba3d394e83b535e42/>