

HUBUNGAN ANTARA DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL TERHADAP KEJADIAN STROKE ISKEMIK

The Relationship Between Controlled And Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus To The Incidence Of Ischemic Stroke.

Rochman Basuki¹, Siti Istiqomah², Javas Gala Budiasa³

¹Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

*penulis Korespondensi: Rochman Basuki

*Email : rochmanbasuki79@gmail.com

Telepon : 081390100842

ABSTRAK

Latar belakang : Stroke adalah penyakit cerebrovaskular yang menyebabkan kematian kedua dan disabilitas ketiga di dunia. World Health Organisation (WHO) pada tahun 2015, memperkirakan terdapat 20 juta orang yang akan meninggal dunia dikarenakan stroke. Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan oleh gangguan suplai darah ke otak. Faktor risiko kejadian stroke iskemik adalah faktor yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*) seperti usia, ras, gender, genetic dan faktor yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*) berupa riwayat *Transient Ischemic Attack* atau stroke sebelumnya, hipertensi, merokok, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus tipe 2.

Metode : Sebuah penelitian observasional analitik terhadap 60 pasien DMT2 yang terdiagnosis stroke iskemik di RSUD Batang dengan menggunakan data rekam medik kemudian mencatat nilai kadar Gula Darah Puasa dan Gula Darah 2 Jam Post Prandial. Data tersebut kemudian dianalisis dengan menggunakan metode uji chi square dengan nilai $p < 0,05$.

Hasil : Terdapat hubungan yang signifikan antara Diabetes melitus terkontrol dan tak terkontrol terhadap kejadian stroke iskemik dengan nilai $p : 0,023$ dan nilai OR (95%CI) = 4,71.

Simpulan : Hubungan antara Diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tak terkontrol terhadap kejadian stroke iskemik signifikan.

Kata kunci : Diabetes melitus tipe 2, Stroke iskemik, Diabetes melitus tipe 2 terkontrol.

ABSTRACT

Background : Stroke is a cerebrovascular disease that causes the second death and the third disability in the world. The World Health Organisation (WHO) in 2015, estimated that 20 million people would die from stroke. An ischemic stroke is a stroke caused by a disruption of the blood supply to the brain. Risk factors for ischemic stroke events are non-modifiable risk factors such as age, race, gender, genetics and modifiable risk factors in the form of a history of *Transient Ischemic Attack* or previous stroke, hypertension, smoking, obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus. This study examined the relationship between controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus to the incidence of ischemic stroke

Methods : An analytical observational study of 60 DMT2 patients diagnosed with ischemic stroke at Batang Hospital using medical record data then recorded the values of Fasting Blood Sugar and Blood Sugar levels 2 Hours Post Prandial. The data were then analyzed using the chi square test method with a value of $p < 0.05$.

Results : There is a significant relationship between controlled and uncontrolled Diabetes mellitus on the incidence of ischemic stroke with p value : 0.023 and OR (95%CI) = 4.71

Conclusion : the relationship between controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus to the incidence of ischemic stroke is significant.

Key words : Type 2 diabetes mellitus, Ischemic stroke, controlled type 2 diabetes mellitus.

PENDAHULUAN

Stroke adalah penyakit cerebrovaskular yang dapat menyebabkan kematian kedua dan disabilitas ketiga di dunia. Stroke merupakan keadaan ditemukan tanda klinis berupa berkurangnya neurologik fokal dan global yang dapat memberat dan berlangsung selama 24 jam atau lebih. (Johnson *et al*, 2016)

Menurut World Health Organisation (WHO) tahun 2015, memperkirakan terdapat 20 juta orang yang akan meninggal dunia dikarenakan stroke dengan seiring meningkatnya kematian akibat penyakit jantung dan kanker. (Johnson *et al*, 2016)

Di negara yang termasuk ASEAN penyakit stroke juga merupakan masalah kesehatan serius yang menyebabkan kematian. Prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter ≥ 15 tahun sebesar 10.9% atau sekitar 2.120.362 orang. Dari seluruh penyandang stroke di Indonesia 87% merupakan penyandang stroke iskemik sisanya adalah stroke hemoragik. (Dinkes Jateng, 2019)

Menurut data Riskesdas tahun 2018, prevalensi stroke pada usia ≥ 15 tahun di Jawa Tengah sebesar 11,80%. Sedangkan secara spesifik di Kabupaten Batang, menurut Profil Kesehatan Kabupaten Batang 2017, terdapat prevalensi stroke sebesar 2,1% dari keseluruhan penyakit tidak menular yang lain. (Dinkes Jateng, 2019)

Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan oleh gangguan suplai darah ke otak, biasanya terjadi dikarenakan pembuluh darah tersumbat oleh gumpalan plak. Faktor risiko yang dapat menjadi tinggi kejadian stroke iskemik adalah faktor yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*) seperti usia, ras, gender, genetic. Sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*) berupa riwayat *Transient Ischemic Attack* atau stroke sebelumnya, hipertensi, merokok, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus tipe 2. (Riskesdas, 2018)

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit yang ditemukan dengan tanda hiperglikemia dan juga ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang terganggu kemudian

dihubungkan dengan kurangnya secara absolut atau relatif dari sekresi insulin. Diabetes melitus tipe 2 dapat mengakibatkan komplikasi akut maupun kronik. Komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia sedangkan komplikasi kronik seperti nefropati, retinopati, stroke. DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi mikro atau makrovaskular yang sulit dan protektif. (Ramadany *et al*, 2013)

Diagnosis DMT2 ditetapkan berdasarkan pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl, pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan glukosa 75 gram, dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.⁵ Tingginya kadar gula darah pada penderita DMT2 dapat meningkatkan risiko terkena stroke 2 kali lebih berisiko dibandingkan dengan orang dengan kadar gula darah yang terkontrol. (Soelistijo *et al*, 2019)

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan maret-april 2022. Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel yang digunakan sebanyak 60 pasien DMT2 di RSUD Batang dari bulan januari-desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi Responden yang didiagnosis stroke iskemik oleh dokter dengan pemeriksaan CTScan dan Data pada Pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah 2 jam post prandial. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan tumor otak, pasien bell palsy, Stroke hemoragik, hipertensi, dislipidemia, data tidak lengkap, stroke iskemik yang bukan terkena DMT2.

Metode pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medik pasien stroke iskemik di RSUD Batang. Data yang digunakan meliputi identitas, usia, jenis kelamin, kadar GDP, kadar GD 2PP.

Analisis data menggunakan aplikasi analisis statistik. Analisis univariat dilakukan untuk menganalisis rata-rata, minimum, maksimum, standard deviasi, frekuensi dan prosentase tiap variabel. Analisis bivariat menggunakan uji Chi Square dengan $p < 0,05$.

Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Clearance* No.034/EC/KEPK-FK/UNIMUS/2022 oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

HASIL

Karakteristik Sampel

Tabel 1. Analisis Univariat Usia

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia	45	70	56,53	5,93

Tabel 1 menjelaskan bahwa subyek rata-rata usia penderita stroke iskemik dengan DMT2 pada penelitian ini adalah

$56,53 \pm 5,93$ tahun dengan usia terendah 45 tahun dan tertinggi 70 tahun.

Tabel 2. Analisis Univariat Jenis Kelamin

	Frekuensi	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	26	43,3 %
Perempuan	34	56,7 %
Total	60	100

Tabel 2 menunjukkan distribusi jenis kelamin seluruh responden. Jenis kelamin

paling banyak adalah perempuan dengan frekuensi 34 responden (56,7).

Tabel 3. Analisis Univariat Diabetes Melitus Tipe 2

	Frekuensi (N)	Persentase (%)
DMT2		
Terkontrol	25	41,7%
Tak terkontrol	35	58,3%
Total	60	100 %

Tabel 3 menunjukkan distribusi DMT2 pada seluruh responden. Kategori DMT2 yang paling banyak adalah DMT2

tak terkontrol dengan frekuensi 35 responden (58,3%).

Tabel 4. Hasil Analisis Univariat Stroke Iskemik

	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Stroke Iskemik		
Akut	44	73,3%
Rekuren	16	26,7%
Total	60	100%

Tabel 4 menunjukkan distribusi stroke iskemik pada seluruh responden. Kategori stroke iskemik yang paling banyak

adalah stroke iskemik akut dengan frekuensi 44 responden (73,3%).

HUBUNGAN DMT2 TERKONTROL DAN TAK TERKONTROL DENGAN STROKE ISKEMIK

Hasil uji chi square hubungan Diabetes Melitus tipe 2 terkontrol dan tak

terkontrol dengan Stroke Iskemik dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Uji chi square hubungan Diabetes Melitus tipe 2 terkontrol dan tak terkontrol dengan Stroke Iskemik

Variabel	Stroke Iskemik		p	OR (95% CI)
	Akut	Rekuren		
DMT2				
Tak terkontrol	30 (85,7%)	5 (14,3%)	0,023	4,71 (1,37 – 16,18)
Terkontrol	14 (56%)	11 (44%)		

Dari hasil uji chi square, Pada data DMT2 yang tak terkontrol didapatkan stroke Iskemik akut sebanyak 30 orang (85,7%) dan rekuren sebanyak 5 orang (14,3%) dengan total keseluruhan adalah 35 orang. Pada data DMT2 terkontrol didapatkan stroke iskemik akut sebanyak 14 orang (56%) dan rekuren sebanyak (44%) dengan total keseluruhan adalah 25 orang. Pada DM didapatkan nilai $p < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan didapatkan hubungan bermakna antara DM terhadap stroke iskemik dengan nilai OR (95%CI) = 4,71 (1,37 – 16,18) yang artinya pada DM tidak terkontrol berisiko terjadi stroke iskemik akut 4,71 kali lebih besar dibandingkan DM terkontrol.

PEMBAHASAN

Berdasarkan uji chi square yang dilakukan menunjukan diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tak terkontrol memiliki korelasi yang signifikan terhadap kejadian stroke iskemik. Hasil tersebut sesuai dengan tinjauan pustaka yang telah disebutkan sebelumnya. Menurut Hanjaya *et al* (2019), menunjukkan bahwa gula darah puasa yang tak terkontrol berhubungan dengan nilai NIHSS (National

Institutes of Health Stroke Scale) buruk atau outcome yang buruk. (Hanjaya *et al*, 2019)

Pernyataan ini di perkuat oleh Huang *et al* (2020) DMT2 yang tak terkontrol berkaitan erat terhadap peningkatan plak pada intracranial yang dapat menyebabkan stroke iskemik. (Huang *et al*, 2020)

Hubungan yang signifikan DM tak terkontrol memiliki kecenderungan berkorelasi positif terhadap kejadian stroke Iskemik. Hal ini ditunjukan dari jumlah pasien dengan DM tak terkontrol yang memiliki riwayat stroke iskemik pada penelitian ini sebanyak 30 orang (85,7%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Jing *et al* (2016), menunjukkan jika DM tak terkontrol stroke yang tak terkontrol dapat menimbulkan kerusakan pada pembuluh darah yang parah pada sistem saraf pusat dan perifer sehingga mempengaruhi proses penyembuhan dan outcome. (Jing *et al*, 2016)

Kadar gula darah yang tak terkontrol pada pasien DMT2 berkaitan erat terhadap metabolisme glukosa yang abnormal, dengan seiringnya waktu akan menimbulkan pembentukan plak

aterosklerosis yang kemudian mengalami trombosis, ruptur, dan gangguan fungsi endotel pada pembuluh darah yang menyebabkan jejas. Hiperglikemia dan produksi ROS juga menginduksi aktivasi PKC yang mengaktifasi factor inti NF-kB. Teraktifasinya factor inti NF-kB menyebabkan peningkatan produksi mediator inflamasi pada endotel vaskuler. Peningkatan produksi mediator inflamasi inilah yang menyebabkan adhesi monosit, ekstrasvasi, dan pembentukan sel busa dan berakhir pada pembentukan aterosklerosis. (Zheng Y *et al*, 2018)

Berdasarkan uji chi square DMT2 terkontrol didapatkan hubungan signifikan stroke iskemik. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Li *et al* (2021) menunjukkan bahwa kadar glikemik yang terkontrol dapat menyebabkan terjadinya plak aterosklerosis pada otak, meskipun kejadiannya tidak setinggi pada DM Tipe 2 tak terkontrol. (Li *et al*, 2021)

Penyataan ini diperkuat dengan penelitian oleh Jiao *et al* (2021) menunjukkan tak terdapat perbedaan prevalensi yang signifikan dalam peningkatan pembentukan plak antara pasien tanpa DM dengan pasien dengan DM terkontrol. Pada penelitian ini menjelaskan bahwa pasien dengan DM tak terkontrol lebih rentan akan pembentukan plak dibandingkan dengan pasien tanpa DM maupun pasien DM terkontrol. Hubungan yang signifikan DM terkontrol memiliki kecenderungan berkorelasi positif terhadap kejadian stroke Iskemik. Hal ini ditunjukkan dari jumlah pasien dengan DM terkontrol yang memiliki riwayat stroke iskemik pada penelitian ini sebanyak 14 orang (56%). Paparan hiperglikemi yang terus menerus menginduksi perubahan pada jaringan vaskuler tingkat seluler, contohnya produksi berlebih ROS, peningkatan pembentukan produk akhir glukosa dan meningkatkan reseptor terhadap produk akhir glukosa; polyol; hexosamine, aktivasi protein kinase C dan inflamasi vaskuler kronis. Keseluruhan tersebut menyebabkan akselerasi terjadinya aterosklerosis. Baik

pada pasien DM terkontrol maupun tidak terkontrol sama-sama mengalami mekanisme perbentuknya aterosklerosis, hanya dibedakan pada jumlah dan lama paparannya. (Jiao *et al*, 2021)

Berdasarkan uji chi square diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tak terkontrol terdapat hubungan yang signifikan stroke iskemik rekuren. Hal ini ditunjukkan dari jumlah pasien dengan DM terkontrol yang memiliki riwayat stroke iskemik rekuren pada penelitian ini sebanyak 11 orang (44%) dan juga tak terkontrol sebanyak 5 orang (14,3). Hasil tersebut sesuai dengan Penelitian Long *et al* (2016) menunjukkan Diabetes Mellitus merupakan faktor prediktif terjadinya stroke iskemik rekuren. Tingkat kejadian stroke iskemik rekuren pada usia tua lebih tinggi dibandingkan pada usia muda dan sering terjadi dalam 12-36 bulan setelah terjadinya stroke pertama. (Long *et al*, 2016)

Pendapat tersebut diperkuat penelitian Zhang *et al* (2021) menunjukkan signifikan antara Diabetes Melitus dengan resiko terjadinya Stroke Iskemik rekuren. (Zhang *et al*, 2021)

Selain itu menurut penelitian Guo *et al* (2021) menyatakan bahwa DM merupakan faktor resiko terjadinya Stroke rekuren setelah Stroke Iskemik dan TIA. Menurut penelitian yang dilakukan di China ini, kemungkinan terjadinya Stroke rekuren adalah rendahnya kesadaran masyarakat akan Diabetes Mellitus, jumlah pasien yang mengetahui dirinya memiliki penyakit Diabetes Mellitus sangat rendah, dan DM tidak diobati dalam waktu yang lama. Pasien dengan DM cenderung memiliki kadar CRP yang tinggi, sehingga menyebabkan timbulnya Stroke rekuren 90 hari setelah Stroke iskemik maupun TIA. Mekanisme biologis yang menyebabkan terjadinya stroke rekuren pada pasien DM belum dipahami sepenuhnya. Pertama DM menyebabkan trauma vaskuler melalui vasodilatasi yang disebabkan oleh *nitric oxide* (NO). Cedera vaskuler ini menyebabkan berbagai macam trauma pada sistem saraf pusat, contohnya stroke.

Dengan demikian, DM kemungkinan meningkatkan resiko stroke rekuren melalui endogenous cardiovascular system. Yang kedua, pasien dengan DM cenderung hiperglikemik yang secara patofisiologi berpengaruh pada pasien Stroke Iskemik. Hiperglikemi meningkatkan akumulasi dari Laktat dan asidosis intraseluler melalui metabolisme glukosa anaerob pada otak yang iskemik, sehingga mempercepat terjadinya iskemik. Kedua proses inilah yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik rekuren. (Guo *et al*, 2021)

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak mengetahui lamanya konsumsi obat diabetes melitus tipe 2 terkontrol, kurang mengetahui lamanya pasien menderita diabetes melitus tipe 2, dan juga tidak ada pemeriksaan HbA1C yang merupakan gold standard untuk mengetahui rata-rata gula darah selama 3 bulan

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil uji chi square terdapat hubungan yang signifikan antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tak terkontrol terhadap stroke iskemik.

Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan dapat menggunakan jumlah sampel yang lebih banyak agar hasil penelitian lebih optimal. Penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan penggunaan metode HbA1c sebagai gold standard metode pengukuran gula darah, dan juga mempertimbangkan faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan stroke iskemik seperti dislipidemia dan hipertensi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Semarang dan RSUD Batang yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jateng Tahun 2019. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. 2019; 3511351 (24):273–5.
2. Guo Y, Wang G, Jing J, *et al*. Stress hyperglycemia may have higher risk of stroke recurrence than previously diagnosed diabetes mellitus. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 9108–9118.
3. Hanjaya H, Paryono P, Setyopranoto I, *et al*. Hubungan Kadar Gula Darah Puasa Saat Terjadinya Stroke Dengan Nih Stroke Scale Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Di Rsup Dr Sardjito Yogyakarta. *Callosum Neurol* 2019; 2: 37–40).
4. Huang J, Jiao S, Song Y, *et al*. Association between type 2 diabetes mellitus, especially recently uncontrolled glycemia, and intracranial plaque characteristics: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 1278–1284.
5. Jiao S, Huang J, Chen Y, *et al*. Impacts of Glycemic Control on Intracranial Plaque in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Vessel Wall MRI Study. *Am J Neuroradiol* 2021; 42: 75–81
6. Jing J, Pan Y, Zhao X, *et al*. Prognosis of Ischemic Stroke With Newly Diagnosed Diabetes Mellitus According to Hemoglobin A1c Criteria in Chinese Population. *Stroke* 2016; 47: 2038–2044.
7. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, *et al*. Stroke: A global response is needed. *Bull World Health Organ* 2016; 94: 634A–635A
8. Li X, Sun B, Wang L, *et al*. Association of Type 2 Diabetes Mellitus and Glycemic Control with Intracranial Plaque Characteristics in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Magn Reson Imaging* 2021; 54:

9. Long X, Lou Y, Gu H, *et al.* Mortality, recurrence, and dependency rates are higher after acute ischemic stroke in elderly patients with diabetes compared to younger patients. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 1–7.
10. Ramadany AF, Pujarini LA, Candrasari A. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Stroke Iskemik Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010. *Biomedika* 2013; 5: 11–16
11. Riskesdas K. Hasil Utama Riset Kesehata Dasar (RISKESDAS). *J Phys A Math Theor.* 2018;44(8):1–200.
12. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, *et al.* Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019 . *Perkumpulan Endokrinol Indones* 2019; 1–117
13. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, *et al.* Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2021; 55: 427–435.
14. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 88–98.