

**PERBEDAAN DERAJAT KLINIS
PADA PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT DENGAN
HIPERGLIKEMI DIABETES DAN NON-DIABETES**

*THE DIFFERENCE OF CLINICAL STAGE
IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH
DIABETES AND NON-DIABETES HIPERGLYCEMIA*

F. SUKMA W



**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2008**

**PERBEDAAN DERAJAT KLINIS
PADA PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT DENGAN
HIPERGLIKEMI DIABETES DAN NON-DIABETES**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi:

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

F. SUKMA W

Kepada:

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2008

LEMBAR PENGESAHAN

PEMBIMBING :

1. Prof. DR. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K)
2. Prof. dr. R. Arifin Limoa, Sp.S(K)

Mengetahui dan Menyetujui,

Ketua Bagian,

Ketua Program Studi,

dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 140 161 165

dr. Abdul Muis, Sp.S(K)
NIP. 140 241 643

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : F. Sukma W
Nomor Mahasiswa : P1507204068
Program Studi : Biomedik, Konsentrasi Pendidikan
Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Maret 2008

Yang menyatakan

F. Sukma W

KATA PENGANTAR

Ucapan puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga tesis ini dapat selesai.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat adanya kerja keras dan ketekunan serta kesabaran berbagai pihak yang terlibat.

Dengan selesainya tesis ini, Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada YTH. Bapak Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasehat dan Prof.dr. R. Arifin Limoa, Sp.S(K) sebagai anggota Komisi Penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf dr. Susi Aulina, Sp.S(K) (periode September 2006 s/d sekarang), dan Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNHAS, dr. Abdul Muis, Sp.S(K). Tak lupa saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Tim Penguji: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), Prof. dr. R. Arifin Limoa, Sp.S(K), dr. Hj. Misnah D. Basir, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, PhD dan DR. dr. Burhanuddin Bahar, MSc., serta dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga demi kesempurnaan tesis ini. Beliau-beliau

juga sebagai pembimbing yang senantiasa memberikan arahan dan bimbingan selama penelitian dan penyelesaian tesis ini.

Terima kasih pula saya haturkan kepada:

Para supervisor Prof. dr. Danial Abadi, Sp.S(K); dr. Louis Kwandouw, Sp.S(K); dr. M. Akbar, Ph.D, Sp.S; dr. David Gunawan, Sp.S; dr. Nadra Maricar, Sp.S; dr. A. Kurnia Bintang, Sp.S, MARS; dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. St. Haeriyah B, Sp.S; dr. Hasmawaty Basir, Sp.S; dr. Jumraini Tamasse, Sp.S dan dr. A. Devy Wuysang, Sp.S, Msi. yang telah dengan senang hati membimbing, membagi ilmu dan pengalaman kepada penulis.

Rektor UNHAS, Direktur Pasca Sarjana, Ketua Program Studi Biomedik dan kepada Prof. DR. dr. Dasril Daud, Sp.A(K) sebagai Ketua Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin (Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu); para Direktur Rumah Sakit (RS dr. Wahidin Sudirohusodo, RSUD Labuang Baji, RS TNI-AD Pelamonia, RSU Islam Faisal, RS Ibnu Sina, dan RS Akademis Jaury Yusuf Putra) yang telah memberikan fasilitas tempat dan sarana belajar di masing-masing rumah sakit yang dipimpinnya.

Ketua Bagian/UP dan Staf: Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Anestesiologi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Kesehatan Jiwa, yang telah menerima saya mengikuti pendidikan di

Bagian masing-masing, dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan Ilmu Penyakit Saraf.

Para sejawat, rekan-rekan peserta PPDS Ilmu Penyakit Saraf yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian tesis ini dan selama masa pendidikan, serta Sdr. Suryanto, Sdr. Isdar dan Sdri I Masse, SE, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Pada akhirnya, terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada:

Kedua orang tua saya: M. Supardi (Alm.) dan Ibunda E. Juariah yang telah membesarkan, membimbing, dan mendidik saya sehingga dapat berada dalam keadaan seperti ini.

Dan kepada istri saya Fitri Kusri dan putri yang saya sayangi Verren Nadhifa Mutiara Sukma serta kepada seluruh keluarga besar di Sukabumi yang dengan penuh kesabaran, dan senantiasa mendoakan saya selama saya menjalankan pendidikan ini.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya ucapkan terima kasih, semoga amal budi mereka diterima oleh Allah SWT. Amin.

Makassar, Maret 2008

P e n u l i s

ABSTRAK

F SUKMA W. Perbedaan Derajat Klinis Pada Penderita Strok Iskemik Akut Dengan Hiperglikemi Diabetes Dan Non Diabetes. (dibimbing oleh Amiruddin Aliah dan R. Arifin Limoa)

Hiperglikemi sering terjadi pada penderita strok iskemik akut (SIA), dan kemungkinan akibat stres fisiologis atau merupakan refleksi penyakit diabetes mellitus yang mendasari. Hiperglikemi dapat memperburuk defisit neurologik dan meningkatkan angka mortalitas. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hubungan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes pada SIA dan derajat klinis masih kontroversial.

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan derajat klinis penderita SIA dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes.

Penelitian ini adalah jenis penelitian *cross-sectional*, melibatkan 23 penderita SIA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, periode 30 Maret sampai 05 September 2007 di RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Pada sampel dilakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu (GDS) dan penilaian derajat klinis pada hari pertama masuk RS menggunakan skor NIHSS. Batas kadar ambang hiperglikemi yang digunakan 150 mg/dL. Analisis dilakukan terhadap perbedaan derajat klinis penderita dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes. Data diolah dengan program SPSS versi 11,5 dan dianalisis menggunakan *Uji Pearson Chi-Square*.

Hasil Dari 23 subyek penelitian didapatkan penderita dengan hiperglikemi diabetes 14 (60,9%) dan hiperglikemi non-diabetes 9 (39,1%). Kadar rerata GDS pada hiperglikemi diabetes $244,29 \pm 74,56$ mg/dl dan hiperglikemi non-diabetes $191,04 \pm 20,68$ mg/dl. Nilai rata-rata skor NIHSS pada penderita yang diabetes 10,50 dan non-diabetes 14,33 ($p=0,201$). Data penderita hiperglikemi diabetes dengan derajat berat 1 (7,1%) kasus, derajat sedang 4 (28,6%) kasus, dan derajat ringan 9 (64,3%) kasus. Sedangkan pada penderita non-diabetes dengan derajat berat 0 (0%) kasus, derajat sedang 6 (66,7%) kasus, dan derajat ringan 3 (33,3%) kasus. Perhitungan statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara derajat klinis penderita SIA dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes ($p = 0,176$).

Pada penelitian ini didapatkan kelompok penderita hiperglikemi non-diabetes mempunyai derajat klinis yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok penderita hiperglikemi diabetes.

ABSTRACT

F SUKMA W. The Difference of Clinical Stage in Acute Ischemic Stroke Patients with Diabetes and Non Diabetes Hyperglycemia. (Under the supervision of Amiruddin Aliah and R. Arifin Limoa)

Hyperglycemia commonly occurs in patients with acute ischemic stroke (AIS), and might be due to physiological stress or indicates reflection of diabetes mellitus as an underlying disease. Hyperglycemia could make the neurological deteriorate and increase the mortality rate. Previous studies demonstrated that the relationship between diabetes and non-diabetes hyperglycemia in AIS and clinical stage are remaining controversia.

This research aimed to find out the difference of clinical stage in AIS patients with diabetes and non-diabetes hyperglycemia.

This is a cross-sectional study which involved 23 AIS patients fulfilling inclusion and exclusion criteria, from March 30 to September 05, 2007 at Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar. Samples were examined of glucose at random level and assessed of clinical stage on the first day of admission by using NIHSS score. The cut off point of hyperglycemia in this research is 150 mg/dL. We analyzed the difference of clinical stage in AIS patients with diabetes and non-diabetes hyperglycemia. Data was processed by SPSS program version 11.5 and analyzed using *Pearson Chi-Square Test*.

Of 23 AIS patients found those with diabetes hyperglycemia were 14 (60.9%) patients and non-diabetes hyperglycemia were 9 (39.1%) patients. Mean levels of glucose at random in diabetes hyperglycemia was 244.29 ± 74.56 mg/dl and non-diabetes hyperglycemia was 191.04 ± 20.68 mg/dl. Median score of NIHSS in diabetes patients was 10.50 and those with non-diabetes was 14.33 ($p=0.201$). Of 14 patients with diabetes hyperglycemia; 1 (7.1%) had severe stage, 4 (28.6%) had moderate stage, and 9 (64.3%) had mild stage. While, of 9 patients with non-diabetes hyperglycemia; there were no patients with severe stage (0%); 6 (66.7%) had moderate stage; and 3 (33.3%) had mild stage. Statistical analysis showed no significant difference of clinical stage in acute ischemic stroke patients with diabetes and non-diabetes hyperglycemia ($p = 0.176$).

In this study we found group of non-diabetes hyperglycemia patients have worse clinical stage compared to those with diabetes hyperglycemia.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Strok	6
B. Pengaruh glukosa pada otak	8
C. Hiperglikemi diabetes dan non-diabetes	9
D. Hiperglikemi pada strok iskemik akut	16
E. Penatalaksanaan hiperglikemi pada strok akut	22
F. Derajat klinis strok	23
G. MPV (Mean Platelet Volume)	18
H. MPV dan Strok Iskemik	19
I. Penatalaksanaan Strok Iskemik	20
J. Luaran Klinis Strok	21
KERANGKA KONSEP	25
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	26
B. Tempat dan Waktu Penelitian	26
C. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	26
D. Perkiraan Besar Sampel	26

E. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	27
F. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik	28
G. Cara Kerja	28
H. Alat dan Bahan	29
I. Pemeriksaan dan Pengambilan Data Sampel	29
J. Identifikasi Variabel	30
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	31
L. Metode Analisis	32
M. Alur Penelitian	33
N. Perlakuan pada subjek penelitian	34
BAB IV. HASIL PENELITIAN	35
BAB V. PEMBAHASAN	39
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	44
B. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Kadar GDS dan GDP sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)	10
2.	Insulin reguler dengan cara Skala Luncur	23
3.	Karakteristik penderita stroke iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes	35
4.	Nilai rata-rata skor NIHSS penderita stroke iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes pada hari pertama masuk rumah sakit	37
5.	Perbedaan kategori derajat klinis antara penderita stroke iskemik akut yang hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes	38

DAFTAR GRAFIK

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik penderita stroke iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes menurut jenis kelamin	36
2.	Karakteristik penderita stroke iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes menurut kelompok umur	36
3.	Nilai rata-rata skor NIHSS penderita stroke iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes pada hari pertama masuk rumah sakit	37
4.	Perbedaan kategori derajat klinis antara penderita stroke iskemik akut yang hiperglikemi diabetes dan hiperglikemi non-diabetes	38

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi persetujuan etik	49
2.	Formulir persetujuan peserta penelitian	50
3.	Persetujuan tindakan medik peserta penelitian	51
4.	Protap penelitian	52
5.	Lembar National Institutes of Health Stroke Score	53

DAFTAR SINGKATAN

ADP	Adenosine Diphosphat
ASA	<i>Acetyl Salicylic Acid</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CT-scan	<i>Computed Tommography Scan</i>
DM	Diabetes Mellitus
EDTA	Ethylene Diamine Tetracetic Acid
EKG	Elektrokardiografi
fL	Fentoliter
GP	Glycoprotein
IL	Interleukin
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MPV	<i>Mean Platelet Volume</i>
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Score</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PIS	Perdarahan Intraserebral
PSA	Perdarahan Subarakhnoid
RIND	<i>Reversible Ischemic Neurologic Deficit</i>
SH	Strok Hemoragik
SOL	<i>Space Occupying Lession</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIA	<i>Transient Ischemic Attacks</i>
TX	Thromboxan
vWF	von Willebrand Factor
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Menurut WHO (1999), strok merupakan penyebab kematian kedua sedunia setelah penyakit jantung, dan menempati urutan ketiga di negara-negara industri, seperti Amerika, Eropa, dan Jepang sesudah penyakit jantung dan kanker (WHO, 1999) dan rata-rata setiap 3 menit terjadi kematian akibat strok di Amerika Serikat. (Stroke Statistics) Di Amerika Serikat, insidens strok sebesar 500.000 penderita per tahun dengan kematian 175.000 penderita per tahun. (Ropper and Brown, 2005) Basuki dan Lamsudin melaporkan penelitian mortalitas strok di 5 rumah sakit di Yogyakarta adalah menempati urutan nomor 2 penyebab kematian. Mereka menemukan penderita strok yang meninggal dunia pada tahun 1991 sebanyak 28,3%. Hasil ini tidak banyak berbeda dari laporan-laporan mortalitas di negara-negara maju, yaitu antara 25% - 30%. (Lamsudin, 1998)

Di Indonesia, angka kejadian strok makin meningkat sesuai dengan perubahan pola hidup. (PERDOSSI, 1999) Menurut Survei Kesehatan Nasional tahun 2001, penyakit sirkulasi seperti penyakit pembuluh darah dan penyakit jantung merupakan penyebab utama kematian penduduk Indonesia sebesar 26,3% dan terbanyak pada usia > 55 tahun. (Indiyarti, 2004)

Di antara dua kelompok besar jenis strok, yaitu Strok Non-Hemoragik atau Strok Iskemik (SI) dan Strok Hemoragik (SH), SI merupakan bagian yang

lebih besar, yakni lebih dari 60%, dan selebihnya adalah SH yang terdiri atas perdarahan intraserebral (PIS) 35,6% dan perdarahan subaraknoid (PSA) 1%. (Aliah, 2005)

Beberapa faktor risiko diketahui dapat meningkatkan kecenderungan terjadinya stroke, di antaranya hipertensi, penyakit jantung, fibrilasi atrium, diabetes mellitus (DM), merokok, dan hiperlipidemia. Diabetes dapat mempercepat proses aterosklerosis pada arteri besar dan kecil. (Ropper and Brown, 2005) Komplikasi vaskular terjadi baik pada pembuluh darah besar (makroangiopati) maupun pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati). Diabetes mellitus terutama merupakan faktor risiko stroke iskemik, (Walelang, 2001) dan tidak terjadi peningkatan risiko stroke hemoragik. (Indiyarti, 2004)

Prevalensi infark serebri, terutama infark lakunar, meningkat dan prevalensi PSA, PIS, dan TIA (*transient ischemic attacks*) menurun pada penderita diabetes. (Bell, 1994) Studi Framingham, melaporkan bahwa risiko stroke meningkat 2 kali pada penderita diabetes. (Walelang, 2001)

Hiperglikemi sering didapatkan pada penderita stroke iskemik akut, yaitu 60% dari seluruh penderita, dan pada hampir 12 – 53% penderita tanpa diagnosis diabetes sebelumnya. (Bravata, Kim, *et al.*, 2003) Davis melaporkan bahwa 6% - 11% penderita stroke mengalami hiperglikemi non-diabetes, di mana terjadi peningkatan kadar gula darah dengan *haemoglobine adult type 1 c* (HbA1c) normal. Hiperglikemi non-diabetes pada stroke fase akut merupakan respons terhadap stres dan berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. (Indiyarti, 2004)

Dalam studi Capes, Hunt, *et al.* 2001 menemukan bahwa pada penderita tanpa diabetes, terdapat stres hiperglikemi berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas sebesar 3 kali setelah stroke. Pada penderita dengan diabetes, stres hiperglikemi secara bermakna tidak berhubungan dengan risiko tinggi mortalitas jangka pendek setelah stroke. (Capes, Hunt, *et al.* 2001)

Studi Framingham melaporkan bahwa risiko stroke meningkat 2 kali pada penderita diabetes. Peningkatan kadar gula darah dapat memperburuk prognosis stroke. Hal ini disebabkan fungsi vasodilatasi arteri serebral yang berkurang pada penderita diabetes. (Walelang, 2001)

Angka mortalitas tertinggi dari stroke telah dilaporkan pada diabetes, dibandingkan yang non-diabetes dalam kebanyakan studi. DM dapat mempengaruhi rata-rata pemulihan fungsi neurologik setelah stroke. Pada *Copenhagen Stroke Study*, penderita dengan DM mengalami pemulihan yang lebih lambat dibandingkan penderita non-diabetes. (Antonio and Silliman, 2005)

Studi Weir, Murray, *et al.* (1997) menemukan konsentrasi glukosa plasma di atas 150 mg/dl setelah stroke akut dapat memprediksikan derajat klinis yang lebih buruk. (Weir, Murray, *et al.* 1997) Studi lain menemukan kematian dalam 4 minggu pada 48% penderita dengan kadar glukosa darah = 150 mg/dl (termasuk penderita diabetes) dibandingkan dengan 23% penderita dengan kadar glukosa darah normal saat masuk rumah sakit. (Sahay, 2001) Menurut *Guidelines Stroke* (2004), batas kadar gula darah yang dianggap masih aman pada fase akut stroke iskemik non-lakunar adalah 100 – 200 mg% dan batas

tertinggi kadar gula paling optimal dengan luaran terbaik pada fase akut strok non-lakunar adalah 150 mg%. (Guidelines Stroke, 2004)

Bagaimana mekanisme hiperglikemi dapat mempengaruhi derajat klinis strok masih belum jelas. (Weir, Murray, *et al.* 1997) Terdapat postulat yang menyatakan bahwa keadaan asidosis, gangguan metabolisme sel, penurunan reaktivitas serebrovaskular, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, atau peningkatan produksi laktat pada otak dapat berperan dalam kerusakan otak selama strok saat terjadi hiperglikemi. (Antonios and Silliman, 2005)

Berdasarkan penemuan di atas, penulis tertarik untuk meneliti perbedaan derajat klinis pada penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes. Penelitian ini, khususnya mengenai kaitannya dengan derajat klinis penderita belum pernah dilakukan di Makassar.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah ada perbedaan derajat klinis pada penderita strok iskemik fase akut dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes ?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. TUJUAN UMUM:

Diketuinya perbedaan derajat klinis pada penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes.

2. TUJUAN KHUSUS:

- 2.1. Diketuainya hubungan derajat klinis penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes.
- 2.2. Diketuainya hubungan derajat klinis penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi non-diabetes.
- 2.3. Diketuainya seberapa besar perbedaan hubungan derajat klinis pada penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes

D. HIPOTESIS PENELITIAN

Derajat klinis penderita strok iskemik akut dengan hiperglikemi diabetes lebih buruk dibandingkan dengan hiperglikemi non-diabetes.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes terhadap derajat klinis penderita strok iskemik fase akut sebagai bahan pengembangan ilmu kedokteran khususnya di bidang neurovaskular.
2. Dari penelitian ini dapat diperoleh berbagai derajat klinis penderita strok iskemik fase akut dengan hiperglikemi diabetes dan non-diabetes sehingga dapat sebagai informasi dalam rencana penatalaksanaan hiperglikemi yang lebih terarah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. STROK

I. DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Definisi strok menurut WHO Monica, 1988 adalah gejala-gejala dan / atau tanda-tanda gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun global, yang berlangsung dengan cepat, berlangsung lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab lain selain daripada gangguan vaskular. (Aliah, 2002)

Menurut *New Neurological Institute*, strok dibagi atas 2 golongan besar, yaitu: (1) strok iskemik atau strok infark (strok non-hemoragik) karena trombosis dan emboli; (2) strok perdarahan (strok hemoragik), yang terdiri dari perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid. (Karema, 2001)

Berdasarkan perjalanan penyakit, strok terbagi atas: (Karema, 2001)

1. *Transient Ischemic Attacks*, yaitu strok dengan defisit neurologik yang akan kembali normal dalam 24 jam.
2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND)*, yaitu strok dengan defisit neurologik lebih dari 24 jam yang akan kembali normal dalam waktu 3 minggu.
3. *Progressing Stroke*, yaitu strok dengan defisit neurologis menjadi lebih berat dan jelas dalam beberapa jam atau hari.

4. *Complete Stroke*, yaitu strok dengan defisit neurologik telah stabil / tidak bertambah lagi sejak awal serangan.

Sedangkan menurut daerah vaskularisasi otak, maka gejala klinik strok dibagi atas 2 golongan besar, yaitu: (1) strok pada sistem karotis, dan (2) strok pada sistem vertebrobasilar. (Karema, 2001)

II. FAKTOR RISIKO

Faktor risiko strok dibagi atas 2 golongan besar, yaitu faktor risiko yang *modifiable* dan yang *non-modifiable*. Yang termasuk faktor risiko yang *modifiable* adalah hipertensi, penyakit jantung, diabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemia, stenosis karotis asimtomatik, merokok, alkohol, dan TIA. Sedangkan faktor risiko yang *non-modifiable* meliputi umur, jenis kelamin, ras dan etnik, herediter. (Suhana, 1999)

III. PATOFISIOLOGI STROK ISKEMIK

Setelah penghentian suplai darah akibat oklusi atau hipoperfusi dari pembuluh darah, kematian sel neuronal terjadi pada pusat area infark dalam beberapa menit. Area yang mengelilingi pusat, disebut *penumbra* iskemia, yang terdiri dari kerusakan fungsional tetapi jaringan otak masih hidup yang mendapat suplai darah dari pembuluh kolateral. Area ini dapat berubah menjadi infark akibat kerusakan neuronal sekunder yang dicetuskan oleh gangguan pada kaskade biokimia sehingga menyebabkan efek sitotoksik dan eksitotoksik. (Hacke, Heidelberg, *et al.* 2003)

Selama iskemia terjadi perubahan patologis sel tergantung lamanya iskemia. Pada kerusakan iskemia reversibel, sel kembali normal jika tersedia lagi oksigen dan substrat metabolik melalui restorasi aliran darah dalam waktu singkat. Bila iskemia yang terjadi cukup lama, suatu saat akan terjadi keadaan di mana kerusakan sel semakin parah dan progresivitas kerusakan berlangsung terus-menerus sehingga terjadi iskemia yang ireversibel. Oksidasi yang terjadi di mitokondria dan alur glikolisis mengalami gangguan yang tidak dapat diperbaiki dan terjadi kelangkaan ATP walaupun telah direperfusi kembali. (Cotran, Kumar, *et al.*, 1999; Sharp, Swanson, *et al.* 1998).

B. PENGARUH GLUKOSA PADA OTAK

Sumber energi utama otak adalah glukosa, yang pada keadaan fisiologis 85% glukosa secara komplit mengalami metabolisme oksidasi menjadi CO₂ dan H₂O, sedangkan 15% diubah menjadi asam laktat dan piruvat. (Toole, 1990) Hampir semua glukosa yang berada dalam darah akan diambil oleh sel-sel tubuh kita untuk dimetabolisme menjadi energi.

Metabolisme glukosa di dalam sel, terjadi dalam dua siklus untuk memproduksi energi (ATP). Siklus pertama yakni metabolisme anaerob atau *non-oksidative pathway* di mana glukosa 6-fosfat diubah menjadi asam piruvat menghasilkan 2 mol ATP. Metabolisme anaerob ini tidak membutuhkan oksigen dan terjadi dalam sitoplasma, selanjutnya asam piruvat ini akan mengalami metabolisme aerob (siklus ke dua) yang pada akhirnya menghasilkan 38 ATP yang

terjadi di dalam mitokondria, siklus ini dikenal sebagai siklus *Krebs* atau siklus asam sitrat yang hanya berlangsung dengan bantuan O₂.

Dengan demikian, maka 1 mol glukosa setelah melalui metabolisme baik dalam sitoplasma maupun dalam mitokondria, akhirnya akan menghasilkan 38 ATP sebagai sumber energi yang akan dipakai oleh sel itu sendiri, guna mempertahankan homeostasis selular. (Tanra dan Lili, 1987)

C. HIPERGLIKEMI DIABETES DAN NON-DIABETES

Per-definisi, hiperglikemi adalah diabetes mellitus (DM), yaitu suatu kelainan metabolik yang ditandai oleh adanya hiperglikemi akibat gangguan sekresi atau kerja insulin di perifer atau kedua-duanya. Selain gangguan metabolisme karbohidrat, metabolisme protein dan lipid juga mengalami gangguan. (Sambo, 2004)

1. HIPERGLIKEMI PADA DIABETES

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan bila terdapat keluhan klasik DM, berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). (PERKENI, 2006)

Terdapat 3 kriteria diagnosis DM, yaitu: (PERKENI, 2006)

- 1.1. Gejala klasik DM + glukosa darah sewaktu (GDS) \geq 200 mg/dl. GDS merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir, atau,

- 1.2. Gejala klasik DM + kadar glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dl. Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam, atau,
- 1.3. Kadar glukosa darah 2 jam pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) \geq 200 mg/dl. TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gr glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

Bila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT (toleransi glukosa terganggu) atau GDPT (glukosa darah puasa terganggu), tergantung hasil yang diperoleh: (1) TGT: glukosa darah plasma 2 jam setelah beban 140 – 199 mg/dl; dan (2) GDPT: GDP 100 – 125 mg/dl). (PERKENI, 2006)

Tabel 1. Kadar GDS dan GDP sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl)

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar GDS	Plasma vena	< 100	100 – 199	\geq 200
	Darah kapiler	< 90	90 – 199	\geq 200
Kadar GDP	Plasma vena	< 100	100 – 125	\geq 126
	Darah kapiler	< 90	90 – 99	\geq 100

Sumber: PERKENI, 2006

Mekanisme terjadinya hiperglikemi pada diabetes masih banyak belum diketahui penyebabnya karena sangat kompleks, sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan, di mana kedua hal inilah yang menyebabkan terjadinya gangguan sekresi, kerja insulin dan jumlah massa sel- β . (Sambo, 2004)

Hiperglikemi kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan dalam jangka yang lama, disfungsi dan kegagalan berbagai organ, terutama melibatkan mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. (Repas, Wedell, Handley, *et al.* 2004) Hiperglikemi kronik akan menimbulkan glikosilasi protein tubuh. Proses glikosilasi protein yang berlangsung beberapa jam (< 24 jam) berupa reaksi *Schiff Base* yang reversibel. Jika peninggian kadar glukosa darah berlangsung beberapa hari, maka terjadi reaksi *Amadori* yang mulai semi-reversibel. Jika peninggian kadar glukosa darah ini berlangsung lebih lama lagi, berminggu-minggu, maka terjadi AGEs (*advanced glycosylated end products*) yang toksik untuk semua protein. AGE-protein yang terjadi di antaranya terdapat pada reseptor makrofag dan reseptor endotel. AGE-reseptor di makrofag akan meningkatkan produksi TNF (*tumor necrotic factor*), IL-1 (*Interleukin-1*), IGF-1 (*insuline-like growth factors*). Produk ini memudahkan proliferasi sel dan matriks pembuluh darah, yang selanjutnya dapat mempermudah timbulnya kelainan vaskular. AGE-reseptor yang terjadi di endotel meningkatkan produksi faktor jaringan endotelin-1 yang dapat menimbulkan konstriksi pembuluh darah, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Selain itu, pengidap DM sering disertai dengan hipertensi dan juga gangguan pada fraksi lipid. (Asdie, 1999)

Pada penderita DM dengan stres metabolik akut seperti strok, sepsis, infark miokard akut, akan terjadi pelepasan hormon anti-insulin seperti glukagon, kortisol, dan katekolamin. Hormon anti-insulin ini akan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin sehingga kerja insulin berkurang. Akibatnya akan terjadi hiperglikemi atau hiperglikemi yang memberat dan lipolisis yang meningkat dengan akibat

meningkatnya asam lemak bebas. Keadaan ini akan memperburuk keadaan DM melalui; (a) terjadinya gangguan fungsi imun tubuh, dan (b) meningkatnya faktor pro-inflamasi yang memperburuk fungsi endotel. (Adam, 2004)

Hubungan hiperglikemi dan infeksi sudah lama diketahui, tetapi masih belum jelas sepenuhnya. Dilaporkan bahwa terjadinya defek fungsi neutrofil dan monosit, meliputi adhesi, kemotaksis, fagositosis, dan pembunuhan bakteri. Alexiewics, *et al.* menemukan adanya peningkatan kadar basal kalsium sitosolik pada lekosit polimorfonuklear (PMN) penderita DM tipe 2. Peningkatan kalsium sitosolik ini berhubungan dengan penurunan kadar ATP dan mengganggu fagositosis. Terdapat korelasi langsung antara kalsium sitosolik PMN dan GDP. Keduanya berbanding terbalik dengan aktivitas fagositik. Pengurangan glukosa dengan glyburide akan mengurangi kalsium sitosolik, meningkatkan kadar ATP, dan memperbaiki fagositosis. Komplikasi mikrovaskular pada DM dapat disebabkan oleh beberapa jalur yang memberikan kontribusi pada disfungsi imun, seperti jalur protein kinase-C dapat memediasi efek hiperglikemi pada disfungsi neutrofil. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Beberapa studi menunjukkan berbagai hiperglikemi yang berhubungan dengan abnormalitas hemostasis, terutama trombosis. Dalam studi pada penderita DM tipe 2 didapatkan hiperaktivitas platelet yang merupakan indikasi peningkatan biosintesis tromboxan. Hiperglikemi dapat menginduksi peningkatan kadar interleukin 6 (IL-6) yang berhubungan dengan peningkatan konsentrasi fibrinogen plasma dan mRNA fibrinogen. Peningkatan aktivitas platelet dengan adhesi dan agregasi platelet pada matriks ekstraselular ditemukan pada penderita diabetes.

Hiperglikemi mencetuskan *stress-induced* aktivasi platelet, dan juga menyebabkan peningkatan aktivitas faktor von Willebrand, dan tromboxan A₂. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Pada keadaan sehat, endotel vaskular berfungsi sebagai antitrombotik, antioksidans, dan antiadhesi. Pada keadaan sakit, endotel vaskular menjadi disregulasi, disfungsi, dan insufisiensi. Disfungsi endotel berhubungan dengan peningkatan adhesi selular, gangguan angiogenesis, peningkatan permeabilitas sel, inflamasi, dan trombosis. Studi pada manusia menunjukkan bahwa hiperglikemi akut yang sering menyebabkan disfungsi endotel adalah pada kadar 142 – 300 mg/dl. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Hubungan hiperglikemi akut dan perubahan vaskular dapat melibatkan perubahan faktor-faktor inflamasi. Pada manusia, peningkatan kadar glukosa hingga 270 mg/dl selama 5 jam berhubungan dengan peningkatan IL-6, IL-18, dan TNF- α . Peningkatan faktor-faktor inflamasi ini berhubungan dengan efek yang merusak vaskular. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Hiperglikemi akut berhubungan dengan kerusakan neuron setelah iskemia otak. Salah satu mekanisme hubungan antara hiperglikemi dan kerusakan akibat iskemia otak terjadinya peningkatan asidosis jaringan dan kadar laktat yang berhubungan dengan peningkatan konsentrasi glukosa. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Parson, *et al.* menunjukkan bahwa rasio laktat dan choline yang ditentukan dengan proton MRS (*magnetic resonance spectroscopy*) mempunyai nilai prediksi

luaran klinis dan ukuran infark akhir pada strok akut. Beberapa peneliti juga menggunakan metode ini untuk menunjukkan korelasi positif antara peningkatan glukosa dan produksi laktat. Melalui mekanisme ini, hiperglikemi menyebabkan hipoperfusi pada jaringan yang berisiko berkembang menjadi infark. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Hiperglikemi menyebabkan akumulasi glutamat ekstraselular dalam neokorteks. Peningkatan kadar glutamat dapat memprediksikan kerusakan neuron. Pada iskemia otak yang mengalami hiperglikemi, terjadi peningkatan radikal bebas dan berhubungan dengan kerusakan jaringan. Peningkatan kadar glukosa juga berhubungan dengan penghambatan NO, peningkatan IL-6 mRNA, penurunan aliran darah otak, dan cedera endotel vaskular. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Stres oksidatif terjadi bila pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) melebihi kemampuan metabolisme tubuh. Usaha untuk mengetahui mekanisme dasar dari beberapa efek yang berbeda pada hiperglikemi akut adalah menunjuk kepada kemampuan hiperglikemi memproduksi stres oksidatif. Peningkatan generasi ROS menyebabkan aktivasi faktor-faktor *transcriptional*, faktor pertumbuhan, dan mediator sekunder. Melalui cedera jaringan langsung atau melalui aktivasi mediator sekunder, hiperglikemi yang mencetuskan stres oksidatif dapat menyebabkan cedera sel dan jaringan. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Tampaknya hiperglikemi yang berhubungan dengan keadaan neurologik akut adalah akibat efek stres dan pengaturan pelepasan hormon insulin. Peningkatan glukosa darah dapat menjadi petanda kadar stres yang dialami penderita. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

2. HIPERGLIKEMI PADA NON-DIABETES

Hiperglikemi sering terjadi pada penderita stroke akut, mencakup 60% penderita secara keseluruhan, dan mendekati 12-53% penderita stroke akut tanpa diagnosis DM sebelumnya. Hal ini berhubungan dengan peningkatan derajat berat stroke dan kematian. (Bravata, Kim, *et al.*, 2003)

Beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa hiperglikemi pasca stroke berkaitan dengan perburukan derajat klinis penderita yang menyertai stroke akut, mencakup peningkatan angka mortalitas pasca stroke. Tetapi, tidak didapatkan *cutt-off* glukosa yang spesifik untuk menetapkan suatu hiperglikemi, bahkan tidak didapatkan penggunaan *cutt-off* yang konsisten pada riset-riset yang dilakukan sebelumnya. Misalnya, Pulsinelli, *et al.* menemukan perburukan derajat neurologis pada penderita dengan kadar glukosa darah > 120 mg/dl (6,7 mmol/l). Capes, *et al.* menemukan kadar glukosa darah saat masuk rumah sakit > 108-144 mg/dl (6-8 mmol/l) berkaitan dengan peningkatan lama perawatan di rumah sakit atau kejadian mortalitas dalam 30 hari. (Bravata, Kim, *et al.*, 2003)

Konsentrasi glukosa plasma di atas 150 mg/dl setelah stroke akut memprediksikan derajat klinis yang lebih buruk dan ketergantungan. (Weir, Murray, *et al.* 1997) Cox dan Lorains melaporkan peningkatan angka mortalitas pada 80% penderita stres metabolik dibandingkan dengan 31% penderita dengan kadar glukosa normal saat masuk rumah sakit. Studi lain menemukan kematian dalam 4 minggu pada 48% penderita dengan kadar glukosa darah 150 mg/dl (termasuk

penderita diabetes) dibandingkan dengan 23% penderita dengan kadar glukosa darah normal saat masuk rumah sakit. (Sahay, 2001)

Banyak studi menunjukkan bahwa penderita strok iskemik yang dirawat di RS dengan glukosa serum > 120 mg/dl mempunyai morbiditas dan mortalitas yang tinggi. (Bell, 1994) Sedangkan, dalam studi Clement, Braithwaite, *et al.* (2004) melaporkan kadar glukosa > 110 – 126 mg/dl berhubungan dengan peningkatan risiko lamanya perawatan atau kematian dalam 30 hari pada penderita non-diabetes. Penderita strok non-diabetes yang hidup dengan glukosa darah > 121 – 144 mg/dl menunjukkan pemulihan fungsional yang buruk. (Clement, Braithwaite, *et al.*, 2004)

Penderita tanpa diagnosis diabetes yang mengalami stres hiperglikemi lebih mungkin menderita disglukemia atau diabetes yang tak terdiagnosis saat tidak terjadi stres. Penderita disglukemia atau diabetes yang tak terdiagnosis mempunyai risiko tinggi terhadap penyakit vaskular dibandingkan penderita dengan kadar glukosa darah yang normal. (Capes, Hunt, *et al.*, 2001)

D. HIPERGLIKEMI PADA STROK ISKEMIK AKUT

Penderita yang mengalami stres akut, merupakan stres fisiologis (Bravata, Kim, *et al.*, 2003) seperti strok atau infark miokard dapat timbul hiperglikemi, bahkan pada mereka yang tidak didiagnosis diabetes sebelumnya, (Capes, Hunt, Malmberg, *et al.* 2001) tetapi dapat juga terjadi pada penyakit DM. (Bravata, Kim, *et al.*, 2003) Kadar glukosa darah pada strok dapat meningkat sebagai reaksi dari stroknya sendiri dalam hal ini kenaikan biasanya berlangsung sementara, berkisar 2 minggu (Budiarto, 1996) atau dapat saja seorang dengan DM mengalami strok,

melalui pemeriksaan HbA1c (normal: 3 – 6%) dapat ditentukan apakah diabetes sudah sejak lama atau bukan. (Adam, 1994)

Plum menekankan bahwa stroke pada fase akut yang disertai hiperglikemi akan menyebabkan kerusakan yang luas dari jaringan otak karena mudah timbul asidosis dan edema otak sekunder. (Chandra, 1991) Efek awal iskemia adalah terhadap proses respirasi aerobik di mitokondria di mana terjadi penurunan tekanan oksigen dalam sel, menyebabkan kelangkaan ATP. Kelangkaan ATP memiliki efek pada beberapa sistem dalam sel: (1) terjadi penurunan aktivitas pompa Na^+ , K^+ - ATPase. Kegagalan pada sistem transport aktif akibat penurunan kadar ATP ini akan menyebabkan natrium terakumulasi dalam sel disertai dengan difusi kalium, ke luar dari sel. Hal tersebut selanjutnya dapat menyebabkan edema sel dan dilatasi retikulum endoplasmik. Selain itu, terjadi peningkatan tekanan osmotik intraselular akibat akumulasi senyawa katabolit seperti fosfat anorganik, laktat dan nukleotida purin; (2) adanya perubahan metabolisme energi dalam sel. Bila kadar oksigen mengalami penurunan, maka sel mengandalkan proses glikolisis anaerobik untuk menghasilkan energi, akibatnya cadangan glikogen menurun dengan cepat. Glikolisis anaerobik menyebabkan akumulasi asam laktat dan fosfat anorganik dari hidrolisa ester fosfat, dan akan menurunkan pH intraselular. (Cotran, Kumar, *et al.*, 1999)

Akibat metabolisme anaerob (Kasan, 1991; Sahay, 2001):

1. Karena energi yang dihasilkan sangat kecil, yaitu 2 ATP maka akan terjadi gangguan pompa ion Na^+ dan K^+ (Na-K pump) di mana keadaan normal ion Na^+ harus dipompa ke luar sel dan ion K^+ masuk, maka akan timbul

kebalikannya, K^+ akan ke luar sel dan Na^+ akan masuk dari ekstrasel ke intrasel dengan akibat terjadinya timbunan cairan di dalam sel (edema sel otak).

2. Asam laktat yang berlebihan menimbulkan asidosis laktat dalam sel dan menyebabkan:
 - a. vasodilatasi pembuluh darah
 - b. tekanan osmotik meningkat

Karena adanya vasodilatasi dan perbedaan tekanan osmotik cairan dari ekstra ke intrasel akan menyebabkan edema di dalam sel.

3. Pada keadaan iskemik, konsentrasi neurotransmitter asam amino eksitatorik ekstrasel, yaitu glutamat dan aspartat secara bermakna meningkat. Selama terjadi iskemia, aktivasi reseptor glutamat menjadi lebih lama akibat pelepasan glutamat yang berlebihan dan terjadi gangguan pada uptake glutamat. Aktivasi reseptor glutamat dapat menyebabkan kematian neuron. Stimulasi reseptor NMDA akan menyebabkan depolarisasi membran dan meningkatkan kadar Ca^{2+} sitosolik. Peningkatan kadar Ca^{2+} sitosolik dipertimbangkan dapat menjadi *trigger* produksi protease dan lipase seperti pada proses yang lain yang dengan cepat menyebabkan kematian neuron. Hiperglikemi dapat memperburuk proses ini. (Sahay, 2001)

Dalam keadaan normal di mana tersedia cukup oksigen maka proses pemakaian glukosa sebagai sumber energi berlangsung secara wajar dengan terbentuknya banyak energi dan sedikit asam laktat. Dalam keadaan suplai oksigen kurang seperti iskemia pada stroke maka penguraian glukosa terjadi secara

anaerob dengan pembentukan sedikit energi dan banyak asam laktat, di mana asam laktat yang tertimbun di daerah penumbra akan memperluas area infark.

Derajat asidosis laktat otak tergantung pada kadar glukosa di dalam darah dan jaringan, di mana asidosis laktat dapat mematikan neuron dengan cara menghambat pembentukan ATP. (Widjaja, 1992) Walaupun secara eksperimental dan klinis terbukti bahwa kadar glukosa plasma atau otak penting berpengaruh pada berat kerusakan iskemia otak, namun patofisiologinya kompleks dari kerusakan tersebut perlu diperjelas. (Santoso, 1994)

Hiperglikemi akut berhubungan dengan kerusakan neuron setelah iskemia otak. Bagian terbesar dari otak yang sensitif terhadap cedera akibat hiperglikemi adalah penumbra iskemik yang mengelilingi pusat iskemik. Dalam perjalanan penyakit strok, penumbra iskemik dapat berkembang menjadi jaringan infark atau dapat pulih sebagai jaringan yang masih *viable*. Salah satu mekanisme utama hubungan hiperglikemi dan kerusakan serebral iskemik adalah peningkatan asidosis jaringan dan kadar laktat yang berhubungan dengan peningkatan kadar konsentrasi glukosa. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Hiperglikemi berhubungan dengan peningkatan laktat serebral yang mengakibatkan asidosis jaringan otak. Asidosis jaringan otak akan memperburuk fungsi mitokondria pada daerah penumbra, jaringan iskemik otak yang berat mengelilingi pusat cedera, dan meningkatkan ukuran infark serebral. (Paolino and Garner, 2005)

Pada beberapa laporan diduga ada keterkaitan antara hiperglikemi saat strok akut dengan penambahan edema dan luaran. Hal ini menunjukkan bahwa

perlu penanganan yang seksama dalam hal mengendalikan kadar glukosa pada strok tahap dini, untuk membatasi edema dan ukuran infark dan memperbaiki luaran. (Santoso, 1994) Peningkatan glukosa darah telah diketahui sebagai faktor risiko untuk strok dan prognosisnya yang buruk untuk iskemi dan perdarahan otak. (Helgason, 1988)

Mekanisme yang mungkin dari mediasi glukosa yang meningkatkan ukuran infark serebral meliputi buruknya aliran darah pada daerah *penumbra* iskemia, perubahan metabolisme serebral; peningkatan reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang memediasi masuknya kalsium ke dalam neuron, meningkatkan edema lokal; dan yang terpenting adalah glukosa yang memediasi peningkatan stres oksidatif dan inflamasi. (Garg, Chaudhuri, *et al.* 2006)

Suatu keadaan hiperglikemi pada penderita strok akut tidak hanya disebabkan oleh DM yang telah ada sebelumnya, tetapi juga dapat terjadi sebagai akibat reaksi stres sehingga sekunder terhadap strok itu sendiri. (Candalise, 1985)

Beberapa penelitian berpendapat bahwa hiperglikemi yang terjadi merupakan respons terhadap stres, peneliti lain menganggap bahwa hiperglikemi terjadi bukanlah respons terhadap stres melainkan kelainan lain yang sudah ada sebelumnya pada penderita dan baru tercetus pada serangan strok. (Kooten, 1993) Pendapat yang menonjol adalah hiperglikemi yang terjadi merupakan respons terhadap stres. (O'Neill, 1991)

Menurut Levetan dan Magee, peningkatan hormon *counter-regulatory* akan mempercepat katabolisme, glukoneogenesis hepatic, dan lipolisis. Keadaan ini akan meningkatkan glukosa darah, *free fatty acid* (FFA), keton, dan laktat.

Peningkatan glukosa akan menghambat sekresi insulin melalui mekanisme toksisitas glukosa dan menimbulkan hiperglikemi lanjut. Siklus stres yang menginduksi hiperglikemi dan hipoinsulinemia yang sangat merugikan ini selanjutnya akan menyebabkan respon maladaptif pada fungsi imun, produksi energi, dan sintesis mediator yang mengakibatkan disfungsi lebih lanjut pada jaringan dan organ. Kombinasi hiperglikemi dan hipoinsulinemia relatif merupakan suatu mekanisme yang dapat menjelaskan derajat klinis yang buruk. (Clement, Braithwaite, *et al.* 2004)

Beberapa hormon yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah antara lain: (Sutanegara, 1991)

1. Katekolamin membawa pengaruh pada peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh peningkatan produksi dan penurunan pemakaian glukosa, di samping itu pengaruh pemakaian katekolamin juga nampak berupa proses glikogenolisis dan menurunkan *up take* glukosa dari otot-otot.
2. Glukagon mempunyai pengaruh terhadap meningkatnya hepatik glikogenolisis yang diduga proses ini berjalan melalui aktifitas cepat, dari cAMP dependen protein kinase.
3. Epinefrin dalam mengatur kadar glukosa darah mempunyai efek yang lebih kompleks. Epinefrin merangsang produksi glukosa hati dan mampu membatasi pemakaian glukosa melalui rangsangan terhadap alfa dan beta adrenergik. Di samping itu, epinefrin juga mempunyai pengaruh rangsang terhadap proses glikogenolisis.

4. *Growth Hormone* (GH) efek yang ditimbulkan lambat, peningkatan GH jangka lama mampu meningkatkan kadar glukosa darah yaitu melalui pembatasan transportasi glukosa ke dalam sel, dan keadaan ini menyerupai keadaan resistensi insulin.
5. Kortisol: cara kerja kortisol juga lama dan menyerupai GH, yaitu melalui berkurangnya pemakaian glukosa di perifer.

E. PENATALAKSANAAN HIPERGLIKEMI PADA STROK AKUT

Normalisasi glukosa darah setelah strok iskemik berhubungan dengan penurunan mortalitas. Pengendalian glukosa darah adalah penting untuk membatasi komplikasi diabetes. Hiperglikemi, terutama jika menetap selama 48 jam pertama setelah masuk rumah sakit, meningkatkan risiko kematian. Normalisasi glukosa darah yang dilakukan selama 48 jam pertama dirawat tampak manfaat potensi harapan hidup pada penderita strok tromboembolik. Insulin mengurangi kerusakan neuron dan memperbaiki luaran fungsional dan angka kematian setelah dilakukan eksperimental cedera otak iskemik. (Gentile, Seftchick, *et al.* 2006)

Batas kadar gula darah yang dianggap masih aman pada fase akut strok iskemik non-lakunar adalah 100 – 200 mg% dan batas tertinggi kadar gula paling optimal dengan luaran terbaik pada fase akut strok non-lakunar adalah 150 mg%. Kontrol gula darah selama fase akut strok diberikan insulin regular secara subkutan tiap 6 jam dengan cara skala luncur. Cara pemberian seperti tabel berikut. (Guidelines Stroke, 2004)

Tabel 2. Insulin reguler dengan cara Skala Luncur

Glukosa (mg/dL)	Insulin tiap 6 jam subkutan
< 80	Tidak diberikan insulin
80 – 150	Tidak diberikan insulin
150 – 200	2 unit
201 – 250	4 unit
251 – 300	6 unit
301 – 350	8 unit
351 – 400	10 unit
> 400	12 unit

Bila kadar glukosa darah sulit dikendalikan dengan skala luncur, diperlukan infus kontinyu dengan dosis dimulai 1 unit/jam, dan dapat dinaikkan sampai 10 unit/jam. Kadar glukosa darah harus dimonitor dengan ketat setiap 1 – 2 jam. Bila hiperglikemi hebat > 500 mg/dL, diberikan bolus pertama 5 – 10 unit insulin reguler tiap jam. Setelah kadar glukosa darah stabil dengan insulin skala luncur atau infus kontinyu maka dimulai pemberian insulin reguler subkutan. (Guidelines Stroke, 2004)

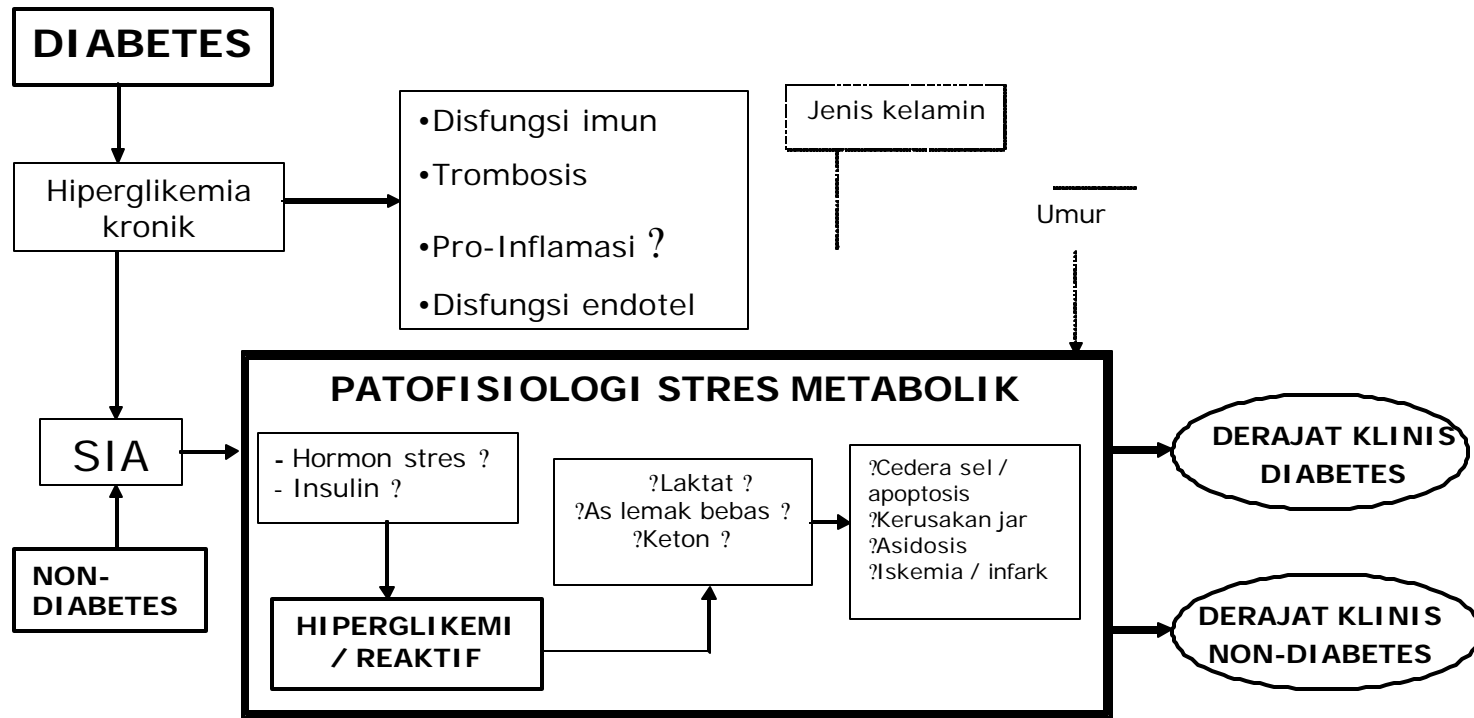
F. DERAJAT KLINIS STROK

Efek hiperglikemi akut pada derajat klinis strok, apakah berkaitan dengan DM atau sebagai respon stres selama penyakit stadium akut, belum dipahami sepenuhnya. (Paolino, Garner, 2005; Weir, Murray, *et al.* 1997) Mereka menetapkan bahwa asidosis jaringan, gangguan metabolisme sel, penurunan reaktivitas serebrovaskular, peningkatan permeabilitas sawar darah otak, atau peningkatan produksi laktat pada otak dapat berperan dalam kerusakan otak selama strok saat terjadi hiperglikemi. (Antonios and Silliman, 2005)

O'Neill (1991) menyatakan bahwa diabetes merupakan risiko untuk strok dan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas pada serangan pertama strok. Di lain pihak, penelitian pada lebih dari 1.400 penderita tidak ditemukan adanya hubungan antara peninggian konsentrasi gula darah dengan luaran setelah strok.

Penilaian derajat klinis dan luaran dapat dilakukan dengan alat ukur 'skor strok', di antaranya *National Institute of Health stroke Score* (NIHSS). (Cote, *et al.* 1986) Skoring menurut NIHSS adalah alat ukur strok untuk menilai efek dari infark serebral akut yang meliputi derajat kesadaran, bahasa, *neglect*, gangguan visual, gerakan bola mata, kekuatan otot, ataksia, disartria, dan gangguan sensoris. Pemeriksaan ini mudah dilakukan dan memerlukan waktu hanya kurang dari 10 menit untuk pemeriksaan yang lengkap. (Brott, Adams, *et al.* 1989)

KERANGKA KONSEP



Keterangan variabel:

- Variabel bebas = variabel yang diteliti
- Variabel tergantung = variabel yang diteliti
- Variabel antara
- Variabel kendali

Keterangan hubungan variabel:

- Hubungan variabel bebas
- Hubungan variabel tergantung
- Hubungan variabel kendali