

**PERBANDINGAN CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS
(CIMT) SISI LESI ANTARA DIABETES MELITUS
DAN NON DIABETES MELITUS DENGAN ATAU TANPA
DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA STROK ISKEMIK**

*COMPARISON OF CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS
(CIMT) LESION SIDE BETWEEN DIABETES MELITUS AND
NON DIABETES MELITUS WITH OR WITHOUT
DISLIPIDEMIA IN ISCHEMIC STROKE*

IMELDA FARIDA AHMAD



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE)**

PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2013

**PERBANDINGAN CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS
(CIMT) SISI LESI ANTARA DIABETES MELITUS DAN NON
DIABETES MELITUS DENGAN ATAU TANPA DISLIPIDEMIA
PADA PENDERITA STROK ISKEMIK**

Tesis

Sebagai salah satu Syarat mencapai Gelar Magister

Program Studi

Neurologi

Disusun diajukan oleh

IMELDA FARIDA AHMAD

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
TERPADU
(COMBINED DEGREE)
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS**PERBANDINGAN CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS
(CIMT) SISI LESI ANTARA DIABETES MELITUS DAN
NON DIABETES MELITUS DENGAN ATAU TANPA
DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA STROK ISKEMIK**

Disusun dan diajukan oleh :

IMELDA FARIDA AHMAD

Nomor Pokok : P1507209210

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 17 September 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik
Pascasarjana

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

dr. Abdul Muis, Sp.S(K)

Anggota

Direktur Program

Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Ir. Mursalim

Pembimbing

- | | |
|---------------------------------|---------|
| 1. Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) | 1. |
| 2. dr. Abdul Muis, Sp.(K) | 2. |

Mengetahui,

Ketua Bagian

Kepala Program Studi

Dr. Muh. Akbar, Sp.S, Ph.D

dr. Abd Muis, Sp.S(K)

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : IMELDA FARIDA AHMAD

No.Stambuk : P1507209210

Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu (*Combined Degree*) FK.UNHAS

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

Makassar, 17 September 2013

Yang menyatakan

IMELDA FARIDA AHMAD

KATA PENGANTAR

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Tak ada kata yang indah dan patut untuk diucapkan kecuali syukur Alhamdulillah kehadiran Allah SWT, pemilik segala ilmu atas segala nikmat yang dikaruniakan kepada saya, selama mengikuti proses pendidikan, khususnya selama penyusunan tesis ini, serta salawat dan salam atas junjungan Nabi Besar Muhammad SAW. Berkat segala hidayah dan karunia-Nyalah, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis dengan judul "*Perbandingan Carotid Intima Media Thickness (CIMT) sisi lesi antara diabetes melitus dan non diabetes melitus dengan atau tanpa dislipidemia pada penderita strok iskemik*" ini disusun sebagai karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Bagian Ilmu penyakit Saraf fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik moril maupun material. Untuk itu perkenanlah penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Kedua orang tua saya yang tercinta, Drs. H. Misbahuddin Ahmad, MSc dan Dra Hj. St Marni T, atas segala cinta dan kasih sayang, dukungan yang kuat dan doa yang tak pernah putus sehingga saya dapat melewati pendidikan ini dengan baik.
2. Keluarga kecilku : suami tercinta, Ir. Hamruddin terru atas segala cinta dan doa restu, dukungan dan pengorbanannya selama saya mengikuti pendidikan ini. Begitupula untuk anak-anak saya yang tercinta Muh. Valeri farhan TS dan Masita Namira yang selama ini memberikan kebahagiaan bagi saya dan telah menjadi obat pelipur lara selama saya mengikuti pendidikan ini.
3. Kepada orang tua/mertua saya : H. Terru (Almarhum) dan Hj. Hamdan, yang telah memberikan doa dan dukungan selama menjalani pendidikan dokter spesialis ini.
4. Kepada saudara-saudara saya yang telah memberikan dukungan dan doa selama mengikuti pendidikan ini.

Tidak kalah pentingnya, izinkanlah penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Dr. dr Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasehat sekaligus penasehat akademik, yang banyak membantu, dan dukungan moril, yang dengan ikhlas membimbing, mengarahkan dan membagi ilmu dan pengalamannya kepada saya selama

menjalani pendidikan dan penyusunan tugas akhir ini. Terima kasih yang tulus juga penulis ucapkan kepada dr. Abdul Muis, Sp.S(K), Prof. Dr.dr Amiruddin Aliah,MM,Sp.S(K), dr Cahyono Kaelan, Sp.PA(K), Ph.D,Sp.S, dan Dr.dr Idham jaya Ganda, Sp.A(K) sebagai pembimbing sekaligus tim penguji yang telah dengan sabar dan tanpa pamrih membimbing dan mengarahkan kami selama penyelesaian tesis ini dan sepanjang masa pendidikan kami.

2. Ketua Ilmu Penyakit Saraf Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), (periode 2007 sampai 2010), dan dr. Muhammad Akbar, Ph.D,Sp.S (periode Januari 2011 sampai sekarang) serta ketua Program Studi dr. Abdul Muis, Sp.S(K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di bagian Ilmu Penyakit Saraf Unhas.
3. Para guru kami : dr. A. Kurnia Bintang, Sp.S,MARS, dr. louis Kwandou, Sp.S(K), dr. David Gunawan, Sp.S, dr Nadra Maricar, Sp.S, dr. Andi Maudari, Sp.S (almarhumah), Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S, Dr.dr. Jumraeni tamasse, Sp.S, dr. Mimi Lotisna, Sp.S, dr. Ummu Atiah, Sp.S, dr Audry Devisanty Wuysang, Sp.S,M.Si, dr Ashari Bahar, Sp.S, M.Kes, FINS, dr. Artha Bayu Duarsa, Sp.S, dr. Rita Winardi, Sp.S dr. Muh. Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes yang telah dengan ikhlas membimbing dan membagi ilmunya kepada penulis selama proses pendidikan kami berlangsung.

Demikian pula saya ucapkan :

1. Khusus kepada sahabat-sahabatku **D' Cerebellum-er** : Rahmat, Laura, Hamrullah, Santi, Theodora, Erwin dan Darma, terima kasih atas kebersamaan dan kegembiraan yang selama ini kita jalani bersama sejak masuk di PPDS ini tahun 2010.
2. Para sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu penyakit Saraf yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tugas ini khususnya dan selama proses pendidikan kami. Juga kepada para pegawai dan paramedis di semua rumah Sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan. Begitupula kepada sdr. Isdar, SKM, Sdi I Masse, SE, Sdr. Syukur, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik dalam masalah administrasi dan fasilitas perpustakaan selama penyelesaian tesis ini.
3. Khususnya kepada para responden/Sampel penelitian yang telah dengan sabar menjalani proses pemeriksaan selama penelitian berlangsung. Terima kasih atas kesediaannya mengikuti penelitian ini, tanpa kalian penelitian ini tidak akan berarti apa-apa.
4. Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik semua pihak yang telah memberikan dukungan kepada kami dan semoga ilmu yang kami peroleh dapat bermanfaat.

Makassar, 17 September 2013

IMELDA FARIDA AHMAD

ABSTRAK

IMELDA FARIDA AHMAD, Perbandingan *Carotid Intima Media Thickness* (CIMT) sisi lesi antara Diabetes Melitus dan Non Diabetes Melitus dengan atau tanpa dislipidemia pada Penderita Strok Iskemik (dibimbing oleh Yudy Goysal, Abdul Muis, Amiruddin Aliah, Cahyono Kaelan, Idham Jaya Ganda).

Penelitian ini bertujuan perbandingan CIMT sisi lesi antara diabetes melitus dan non diabetes melitus dengan atau tanpa dislipidemia pada penderita strok iskemik.

Desain penelitian ini adalah *cross sectional*, 40 subjek penderita strok iskemik yang dirawat di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo dan jejangnya di Makassar, dari Maret hingga Juni 2013. Subjek terbagi menjadi dua kelompok perlakuan dan kontrol untuk dilakukan pemeriksaan arteri karotis komunis dengan menggunakan Corotid Doppler.

Hasil penelitian menunjukkan nilai rerata CIMT penderita strok iskemik yang disertai DM dan dislipidemia lebih tinggi daripada yang non dislipidemia, Nilai rerata CIMT penderita strok iskemik yang non DM dan disertai dislipidemia lebih tinggi secara bermakna daripada penderita yang non DM tanpa dislipidemia. Tidak didapatkannya nilai CIMT yang bermakna antara penderita strok iskemik yang disertai DM dan nondislipidemia dengan non DM dan dislipidemia, tetapi didapatkannya nilai rerata CIMT pada penderita strok Iskemik yang disertai DM lainnya lebih tinggi secara bermakna dibandingkan penderita yang non DM.

Kata Kunci : Carotid Doppler, Strok Iskemik, Diabetes mellitus, Dislipidemia

ABSTRACT

IMELDA FARIDA AHMAD, Comparison of *carotid intima media thickness* (CIMT) lesion side between Diabetes melitus and Non diabetes melitus with or without dislipidemia in ischemic stroke patients

The purpose of this research is compare CIMT lesion side between diabetes melitus and non diabetes patient accompanied with or without dislipidemia in ischemic stroke patient.

Research design was cross sectional study, amount subject of 40 ischemic stroke patient that had been hospitalized in Akademis Hospital Makassar, start from march until June 2013. Subject divide into group division case and control with assessment communis carotid arteri with carotid of Doppler.

Result of this research showed mean value of CIMT lesion side with DM and dislipidemia more higher than non Dislipidemia, mean value of CIMT lesion side with Non DM more higher and significant than non DM non dislipidemia patient. Did'nt found a significant value of CIMT between ischemic stroke with DM and Non Dislipidemia and non DM with dislipidemia, but we found mean value of CIMT in stroke ischemic with another DM more higher significant than non DM

Key word : *Carotid Doppler*, Ischemic Stroke, Diabetes melitus, Dislipidemia

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
1. Tujuan Umum	7

2.	Tujuan Khusus	7
D.	Manfaat penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA		9
A.	Definisi dan angka kejadian	9
B.	Pembagian Strok	10
C.	Patofisiologi Strok	10
D.	Diabetes Melitus	13
1.	Definisi	13
2.	Kriteria Diagnostik	14
E.	Dislipidemia	16
F.	Aterosklerosis pada Diabetes Melitus dan Dislipidemia	17
G.	Pengukuran Ketebalan Intima Media	22
H.	Pemeriksaan CIMT dengan Ultrasound B-Mode	25
I.	Kerangka Teori	27
J.	Kerangka Konsep	28
K.	Definisi operasional dan kriteria objektif	29
L.	Hipotesis Penelitian	30
BAB III. METODE PENELITIAN		31
A.	Jenis Penelitian	31
B.	Waktu dan tempat penelitian	31
C.	Waktu dan tempat penelitian	31
D.	Populasi dan sampel	31

E.	Kriteria inklusi dan eksklusi	31
F.	Perkiraan besar sampel	32
G.	Alat dan bahan	33
H.	Cara kerja	33
I.	Identifikasi variabel	34
J.	Analisis data	34
K.	Etika penelitian	35
L.	Alur penelitian	36
BAB IV. HASIL PENELITIAN		37
BAB V. PEMBAHASAN		49
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN		57
A.	SIMPULAN	57
B.	SARAN	57
DAFTAR PUSTAKA		59
LAMPIRAN		64

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
Tabel 1.	Distribusi sampel menurut jenis kelamin, kelompok umur, menderita dislipidemia, hipertensi dan merokok, DM dan Non DM	38
Tabel 2	Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita a strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai DM dan Nondislipidemia	39
Tabel 3.	Perbedaan nilai CIMT kontrol penderita strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai DM dan Nondislipidemia	39
Tabel 4.	Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan dislipidemia	40
Tabel 5.	Perbedaan nilai CIMT kontrol penderita strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan dislipidemia	40
Tabel 6.	Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	41
Tabel 7.	Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai DM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	41
Tabel 8.	Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai DM dan Non dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	42

Tabel 9. Perbedaan nilai CIMT kontrol penderita strok iskemik disertai DM dan Nondislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	42
Tabel 10. Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai DM dan Nondislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan dislipidemia	43
Tabel 11. Perbedaan nilai CIMT kontrol penderita strok iskemik disertaiDM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	43
Tabel 12. Perbedaan nilai CIMT sisi lesi penderita strok iskemik disertai NonDM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	44
Tabel 13. Perbedaan nilai CIMT kontrol penderita strok iskemik disertai NonDM dan dislipidemia dengan strok iskemik disertai Non DM dan Nondislipidemia	44
Tabel 14. Analisa hubungan kelompok umur nilai CIMT sisi lesi pada penderita strok iskemik disertai DM dan NonDM yang disertai dislipidemia dan Nondislipidemia berdasarkan distribusi sampel	45
Tabel 15. Analisa hubungan kelompok umur nilai CIMT kontrol pada strok iskemik disertai DM dan NonDM dengan atau tanpa dislipidemia berdasarkan distribusi sampel	45
Tabel 16. Analisa hubungan kelompok Hipertensi nilai CIMT sisi lesi pada penderita strok iskemik disertai DM dan NonDM dengan atau tanpa dislipidemia dan berdasarkan distribusi sampel	46
Tabel 17. Analisa hubungan kelompok Hipertensi nilai CIMT kontrol pada penderita strok iskemik disertai DM dan NonDM dengan atau dislipidemia berdasarkan distribusi sampel	46

- Tabel 18. Analisa hubungan kelompok jenis kelamin nilai CIMT sisi lesi pada penderita strok iskemik disertai DM dan NonDM dengan atau tanpa dislipidemia disertai DM dan Dislipidemia berdasarkan sampel 46
- Tabel 19. Analisa hubungan kelompok jenis kelamin nilai CIMT kontrol ada penderita strok iskemik disertai DM dan NonDM dengan atau tanpa dislipidemia berdasarkan distribusi sampel 47

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
Gambar 1. Tahap perkembangan aterosklerosis	20
Gambar 2. Cara pengukuran CIMT	22
Gambar 3. Arteri karotis kominis dengan percabangannya, normal Abnormla CIMT	23
Gambar 4. Perbandingan nilai CIMT sisi lesi antara DM dan Non DM dengan atau tanpa dislipidemia	48
Gambar 5. Perbandingan nilai CIMT kontrol antara DM dan Non DM dengan atau tanpa dislipidemia	48

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
Lampiran 1.	Naskah penjelasan untuk responden (subjek)	63
Lampiran 2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat pendelasan	66
Lampiran 3.	Persetujuan tindakan medis peserta penelitian	67
Lampiran 4.	Protap penelitian	68
Lampiran 5.	Rekapitulasi nilai CIMT sisi lesi dan kontrol penderita strok iskemik antara DM da Non DM dengan atau tanpa Dislipidemia	69
Lampiran 6	Rekomendasi persetujuan etik	71

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
CIMT	: Carotid Intima Media Thickness
CIMT	: Carotid Intima Media Thickenss
DM	: Diabetes Melitus
Non DM	: Non Diabetes melitus
ARIC	: The Atherosclerosis Risk In Communities Studies Investigations
CCA	: Common carotid arteri
ICA	: Interna Carotid arteri
DDCT	: Diabetes control and Complication Trial
KIHD	: Kuopio Ischaemic Heart Disease
SDP	: The San Daniele Project
IPC	: The investigation Pre Cliniques de Paris
ADA	: American Diabetes Association
NCEP ATP	: National Cholesterol Education Program Adult Panel
USG	: Ultrasonography
AHA	: American Heart Association
PCK	: Protein Kinase C
ACAPS	: The Carotid Artery Plaque Study
CLAS	: Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Strok adalah masalah kesehatan utama, merupakan salah satu sumber penyebab gangguan otak pada manusia masa puncak produktif dan menjadi penyebab kematian nomor tiga dan penyebab kecacatan nomor satu. (Misbach, 2007) Di Amerika Serikat strok menduduki peringkat ketiga sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Setiap tahunnya 500.000 orang-orang Amerika terserang strok, 400.000 orang terkena strok iskemik dan 100.000 orang menderita strok hemoragik (termasuk perdarahan intraserebral dan subarachnoid) dengan 175 orang diantaranya mengalami kematian. (Gofir, 2007; Trush A, 2005; Adam RD & Victor R, 2005)

Di Indonesia, walaupun belum ada penelitian epidemiologi yang sempurna, *Budiarso dkk* melaporkan mortalitas strok dari survei rumah tangga sebesar 37,3 per 100.000 penduduk. Di pusat-pusat pelayanan kesehatan penyakit saraf di Indonesia, strok menempati urutan pertama dari seluruh penderita rawat inap, diRSUP Dr. Wahidin Sudirohusdo Ujung Pandang pada tahun 1990-1992 ditemukan 39,4% dari seluruh penderita rawat inap dengan angka kematian 43%. Angka kematian paling tinggi pada rentang usia 55-64 tahun yaitu 26,8%, kejadian strok berkisar

51,5/100.000 penduduk dan kecacatan yang menetap sebesar 1,6% dan 4,3% semakin memberat. (Aliah, dkk, 1996; Perdossi, 2011; Gofir, 2007)

Beberapa faktor risiko pada stroke berdasarkan data penelitian dari 28 Rumah sakit di Indonesia didapatkan hipertensi sebesar 73,9%, Fibrilasi atrium 3,4%, diabetes mellitus 17,3%, hiperkolestolemia 16,4%, merokok 20,45%. Diabetes melitus (DM) dan peningkatan kadar lemak darah (dislipidemia) merupakan dua dari faktor risiko stroke iskemik menurut *The WHO Task Aorce on Stroke and Other Cerebrovascular Disorder* yang dapat menyebabkan terjadinya proses aterosklerosis pada lapisan tunika intima media arteri karotis.(Gofir, 2009, Misbach J, 2007) Aterosklerosis adalah pengerasan pada pembuluh darah arteri yang terjadi karena proses pengendapan lemak, kompleks karbohidrat dan produk darah, jaringan ikat dan kalsium, yang mengakibatkan hilangnya elastisitas arteri, disertai perubahan degenerasi lapisan media dan intima. Penekanan yang terlalu banyak pada arteri menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi tebal dan kaku akhirnya membatasi darah yang mengalir ke organ dan jaringan yang menimbulkan proses arteriosklerosis. (Murtala B; Liyadi F,2010)

Bila aterosklerosis terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke otak yaitu arteri karotis maka akan menimbulkan risiko stroke dan bila terjadi pada arteri koronaria dapat menimbulkan penyakit jantung iskemia. Menurut Homoud 2008, aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit jantung koroner. Lesi aterosklerosis pada arteri karotis, juga seringkali merupakan faktor risiko terjadinya stroke tromboembolik (Shankie, 2001).

Sebelum terjadinya penyempitan arteri atau penyumbatan mendadak, aterosklerosis biasanya tidak menimbulkan gejala (Lumongga 2007). Aterosklerosis dapat menjadi kronik dengan menunjukkan tanda kerusakan yang meningkat sebanding dengan umur (penyakit degenerative) dan lamanya menderita aterosklerosis. (Murtala B;Lyadi F, 2010;Baehr M, 2007)

Diabetes merupakan salah satu faktor risiko utama pada stroke iskemik dan berhubungan dengan angka mortalitas. Milikan 1987 menyatakan bahwa 10-30% penderita stroke sebelumnya adalah penderita Diabetes. Telah dikemukakan pada "*Framingham Study*" bahwa insiden stroke Iskemik didapatkan 2,5-3,5 kali lebih tinggi pada DM dibanding non DM. Ada fakta bahwa untuk wanita diabetes, risiko penyakit kardiovaskuler dapat setara dengan risiko untuk stroke yang fatal, dan insiden stroke pertama pada diabetes sama artinya dengan stroke berulang pada wanita non diabetes. Peningkatan kadar gula darah dapat memperburuk prognosis stroke. Hal ini disebabkan fungsi vasodilatasi arteri serebral yang berkurang pada penderita diabetes. Demikian pula pada penderita DM kelompok usia 60-69 tahun adalah lima kali lebih tinggi dibandingkan non DM. (Basjiruddin,2009; Sjahrir H, 2003; Misbach J, 2011)

Pada DM tipe 2 sering bersamaan dengan faktor risiko lain termasuk hipertensi, obesitas dan hiperlipidemia. Hal ini menimbulkan suatu keadaan yang disebut sindroma metabolik, dimana dengan adanya sindroma ini maka risiko stroke akan meningkat menjadi 1,5 kali lipat, sedang risiko pada DM lebih dari 2 kali lipat. Sindrom metabolik dan

derajat resistensi insulin merupakan faktor risiko independen untuk stroke, dan bila keduanya ada pada pasien akan meningkatkan risiko strok tiga kali lipat. Sindrom ini secara langsung merupakan mata rantai terjadinya perubahan pada arteri besar seperti arteri karotis dengan bertambah tebalnya tunika media-intima yang akan menambah kerusakan vaskular kearah aterosklerosis. (Basjiruddin, 2009)

Suatu penelitian kasus kontrol dan prespektif epidemiologi menunjukkan efek independen diabetes pada strok iskemik pada laki-laki maupun perempuan, dengan peningkatan risiko relatif strok pada penderita diabetes 1,8 hingga hampir 6 kali. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators (ARIC)* menemukan pasien-pasien yang sebelumnya menderita DM yang tidak terdiagnosis ternyata mengalami kecepatan progresi aterosklerosis karotis yang lebih besar dibanding pasien yang telah diketahui menderita DM. (Antonius, 2007; Gofir, 2009)

Diabetes mempercepat perkembangan aterosklerosis arteri karotis. Pada suatu populasi berdasarkan studi kohort 1192 pria dan wanita yg diperiksa interval 5 tahun, perkembangan ketebalan intima media pada pemeriksaan USG *common arteri karotid (CCA)* dan *interna arteri karotid (ICA)* adalah sekitar dua kali pada penderita diabetes dibandingkan dengan penderita non diabetes. Tingkat kemajuan pada ICA lebih besar pada pasien yang tidak terdiagnosis diabetes dibandingkan dengan pasien yang diabetes. (Antonius N siliman, 2007)

Diabetes dengan hyperglikemia berhubungan dengan *Carotid Intima Media Thickness* (CIMT) yang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko stroke. IMT pada CCA pasien diabetes dan stroke akut secara signifikan lebih besar dibanding pada pasien stroke yang non diabetes menurut Hussein 2009. Pada studi sebelumnya menunjukkan bahwa resistensi insulin menunjukkan suatu gambaran yang penting pada syndrome DM type 2 tidak berkorelasi dengan IMT. Hassinen *et al.*, 2010 kemudian menemukan bahwa, pada pasien DM menyebabkan regresi dari CIMT. (Hussein, 2009; Hennerici,2001)

Beberapa studi dalam menilai ketebalan intima media sebagai tanda lesi awal dari aterosklerosis dilakukan oleh Bachtiar Murtala dkk (2011) pada penelitiannya yang menghubungkan *Intima Media Thickness* (IMT) arteri karotis dengan fraksi lipid, menunjukkan hubungan yang signifikan. Polak Fj *et al.*, 2010 pada penelitiannya menunjukkan adanya hubungan yang signifikan progresifitas IMT pada penderita *diabetes control and complication Trial* (DCCT) disertai dengan merokok dan hipertensi, sedangkan umur tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada penderita stroke iskemik (sahoo R, 2011).(Murtala B; lyadi F,2009)

Studi lain menunjukkan prevalensi IMT pada populasi secara umum. Berbagai macam metode telah dibuat dengan berbagai interpretasi. Bahkan pada tiga studi berbasis populasi di Eropa cukup sebanding dengan kriteria untuk IMT. *Kuopio ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* (KIHD) menurut Salonen *et al.*, *The San Daniele Project*

(SDP) (*Prati et al.*, 1992) dan *The investigation Pre-Cliniques de Paris* (IPC) (*Bonithon-Kopp et al.*, 1993), terdapat perbedaan yang bermakna tentang prevalensi tersebut. Sekitar 37% laki-laki Finlandia memiliki ketebalan dinding arteri sementara laki-laki Italia dilaporkan hanya memiliki ketebalan sekitar 9,4%. Demikian pula IMT lebih tinggi pada wanita Prancis (30,4%) dibandingkan wanita Italia. Ketebalan intima media pada populasi di Eropa kulit putih umumnya berhubungan dengan faktor fenotipe genetik, sehingga memiliki ketebalan yang lebih tinggi dibanding populasi Asia. (Hennerici Mj, 2010; Liviakis L, et al., 2010)

Persyaratan dalam penilaian penyakit serebrovaskular dini menggunakan pemeriksaan IMT dengan teknik *Ultrasonography B-mode* (Carotid Doppler) beresolusi tinggi pada arteri karotis. Teknik noninvasif ini telah memainkan peran sentral dalam banyak studi epidemiologi terakhir dan sedang digunakan untuk penilaian keberhasilan pencegahan aterosklerosis. (Hennerici MJ, 2001)

Berdasarkan berbagai studi dan teori di atas, dan beberapa penelitian ternyata menunjukkan bahwa pada DM mudah terjadi penebalan tunika intima media arteri karotis, sehingga pada penelitian ini kami ingin melihat seberapa jauh hubungan CIMT dengan DM dengan atau tanpa dislipidemia pada penderita stroke Iskemik akut yang selanjutnya akan dibandingkan pada pasien non DM yang disertai dan tanpa dislipidemia, dengan menggunakan *Carotid Doppler*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana perbandingan CIMT sisi lesi antara DM dan non DM dengan atau tanpa dislipidemia pada penderita strok iskemik?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan CIMT sisi lesi antara DM dan non DM dengan atau tanpa dislipidemia pada penderita strok iskemik

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai CIMT sisi lesi pada DM dengan atau tanpa dislipidemia penderita strok iskemik.
- b. Menilai CIMT sisi lesi pada penderita Non DM dengan atau tanpa dislipidemia penderita strok iskemik.
- c. Membandingkan CIMT sisi lesi antara DM dan non DM pada penderita strok Iskemik dengan atau tanpa dislipidemia

D. Manfaat Penelitian

1. Sebagai tambahan informasi ilmiah mengenai DM dan dislipidemia sebagai salah satu faktor risiko strok iskemik untuk bahan pengembangan Ilmu Kedokteran khususnya dibidang neurovaskular.

2. Sebagai salah satu sumber informasi dan bacaan yang menjadi dasar penanganan preventif dan penatalaksanaan Strok Iskemik yang diharapkan dapat bermanfaat bagi penelitian selanjutnya.
3. Hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi positif sebagai salah satu indikator penggunaan *Ultrasonography B mode* ekstrakranial sebagai salah satu alat penunjang diagnostik pemeriksaan CIMT sehingga penatalaksanaan penderita strok Iskemik yang disertai DM dan dislipidemia dapat diberikan dengan lebih tepat dan cepat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI DAN ANGKA KEJADIAN

Definisi stroke menurut WHO adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral, yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis, baik fokal maupun menyeluruh (global), yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab lain selain daripada gangguan vaskuler. (Aliah Adkk., 1996; Elkind MSV & Sacco RL, 2010)

Stroke dapat terjadi pada semua usia, namun angka kejadian stroke meningkat dengan bertambahnya usia. Makin tinggi usia, makin besar kemungkinannya untuk menderita stroke. Secara statistik, dapat dikatakan angka kejadian stroke adalah 200 per 100.000 penduduk dalam satu tahun. Bila dipilah menurut usia, maka angka ini akan menjadi sebagai berikut: Pada kelompok usia 35 – 44 tahun, insidennya 0,2 per seribu. Pada kelompok usia 45 -54 tahun, didapatkan 0,7 per seribu. Kelompok usia 55 – 64 tahun : 1,8 perseribu. Kelompok usia 65 – 74 tahun : 2,7 per seribu. Usia 75 – 84 tahun, insidennya 10,4 perseribu, dan kelompok usia 85 tahun ke atas insidennya 13,9 per seribu. Dapat dikatakan bahwa dari 1000 orang yang berusia 55 – 64 tahun, dalam satu tahun 1,8 orang atau kira-kira 2 orang menderita stroke. Umumnya laki-laki sedikit lebih sering terkena daripada perempuan (Misbach J, 2007; Lumbantobing, 2007)

B. PEMBAGIAN STROK

Pada umumnya klasifikasi strok dikelompokkan berdasarkan manifestasi klinis, etiopatogenesis dan tempat lesi. Klasifikasi yang sering digunakan adalah sebagai berikut : (Aliah A,dkk 1998; Ali W dkk, 1996, Elkind MSV, 2010)

- I. Berdasarkan manifestasi klinik
 - a. Transient Ischemic Attack (TIA)
 - b. Reversible Ischemic Neurological Deficit (RIND)
 - c. Progressive Stroke/Stroke in evolution
 - d. Completed Stroke/Permanent stroke
- II. Berdasarkan etiopatogenesis
 1. Strok non hemoragik (SNH)
 - A. Makroangiopati
 - a. Infark territorial
 - Trombosis serebri
 - Emboli serebri
 - b. Hemodinamik
 - Infark *end artery*
 - Infark *borderzone*
 - B. Mikroangiopati
 - C. Ensefalopati arterisklerotik subkortikal
 - Infark lakunar
 - Distropia substansia alba

2. Strok hemoragik (SH)
 - A. Perdarahan intra serebral
 - B. Perdarahan subaraknoid
 - C. Perdarahan intra kranial nonspesifik
- III. Berdasarkan tempat lesi
 - A. Sistem karotis (sirkulasi anterior)
 - a. Arteri serebri anterior
 - b. Arteri serebri media
 - B. Sistem Vertebrobasiler (sirkulasi posterior)
 - a. Arteri serebri posterior
 - b. Pons
 - c. Medula oblongata
 - d. Serebellum

C. PATOFISIOLOGI STROK

Patofisiologi dan pathogenesis strok iskemik dapat dilihat dari beberapa mekanisme : (Mardjono M, Sidharta P, 2007; Widjaya D, 1998)

1. Autoregulasi aliran darah otak (ADO)

Faktor yang berpengaruh terhadap ADO meliputi faktor ekstrinsik yaitu tekanan darah sistemik, fungsi kardiovaskuler untuk memompa darah ke sirkulasi sistemik dan viskositas darah. Faktor instrinsik dipengaruhi oleh autoregulasi ADO, pembuluh darah serebral dan tekanan intrakrania. Salah satu teori sistem renin-angiotensi yang berpengaruh

terhadap ADO, bahwa pada normotensi batas normal autoregulasi ADO antara 60-150 mmHg dan pada hipertensi kronis batas ini bergeser kekanan. Pada tekanan darah arterial rata-rata 60mmHg dilatasi arteriol-arteriol otak adalah maksimal dan pada tekanan darah sekitar 40 mmHg akan timbul gejala-gejala iskemi otak.

2. Peranan trombosit pada koagulasi pembentukan trombus.

Pembentukan trombus pada stroke iskemik diperankan oleh trombosit yang dipengaruhi oleh subendotel vaskuler, thrombin dan metabolisme arakidonat. Selain itu dan leukosit dan sitokin berperan dalam pembentukan trombus.

3. Perubahan-perubahan ditingkat molekuler.

Stroke iskemik menyebabkan kekurangan oksigen dan glukosa dalam sel sehingga pembentukan ATP serta Na-K-ATPase berkurang akibatnya konsentrasi Na intraseluler meningkat sehingga timbul edema sel serta pelepasan glutamate karena depolarisasi. Radikal bebas oksigen akan dihasilkan oleh asam arakidonat dan dapat mengadakan fragmentasi DNA dengan akibat matinya sel.

Setelah penghentian suplai darah akibat oklusi atau hipoperfusi pembuluh darah, kematian sel neuronal terjadi pada pusat area infark dalam beberapa menit. Area yang mengelilingi pusat disebut iskemik, penumbra 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 kaskade biokimia sehingga menyebabkan efek sitotoksik dan eksitoksik. Bila iskemik yang terjadi cukup lama dapat menimbulkan kerusakan sel yang semakin parah dan bila progresivitas kerusakan berlangsung terus menerus akan terjadi iskemik yang irreversible. (Hacke W, dkk,2003; Marjono S,2008)

Dipandang dari segi biologi molekuler, ada dua mekanisme kematian sel otak. Pertama terjadi proses nekrosis koagulasi yaitu suatu kematian berupa ledakan sel akut akibat penghancuran *sitoskeleton* sel, yang mengakibatkan timbulnya reaksi inflamasi dan proses fagositosis debris nekrotik. Proses kematian kedua adalah proses *apoptosis* atau *silent death*, menyebabkan *sitoskeleton* sel neuron mengalami penciutan tanpa adanya reaksi inflamasi seluler.(Misbach J, 2007; Adam R.D & Victor M.,2005)

D. DIABETES MELITUS

1. Definisi

Diabetes melitus adalah kelainan yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut, dan apabila dibiarkan tidak terkendali dapat menyebabkan terjadinya komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler jangka panjang yaitu mikroangiopati dan makroangiopati.(Antonius, 2005; Zochodne DW,2010)

Sekitar 30% pasien dengan aterosklerosis serebral memiliki kejadian DM dan insiden stroke meningkat 2 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibanding non diabetes. Prevalensi dari stenosis arteri karotis juga bernilai signifikan pada DM. Faktor risiko stroke meningkat pada DM yang disertai dengan hipertensi, hiperkolesterolemia dan merokok. Kombinasi ini mempercepat aterosklerosis. (Gillroy,1992;Idris I,2006)

2. Kriteria Diagnosis

Kriteria diagnosis DM menurut WHO tahun 2000 dan *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2007, bila tidak ditemukan hyperglikemia dengan dekompensasi metabolik akut yang jelas, maka diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan berulang pada waktu yang berbeda. Kriteria ini dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Kriteria Diagnostik Diabetes mellitus menurut ADA 2007 dan Canadian Diabetes Association : (Zochodne DW, 2010)

<p>1. Gejala klasik DM dengan glukosa darah sewaktu 200 mg/ dl (11.1 mmol/L).</p> <p>Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.</p> <p>Gejala klasik : poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.</p>
<p>2. Kadar glukosa darah puasa 126 mg/ dl (7.0 mmol/L).</p> <p>Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.</p>
<p>3. Kadar glukosa darah 2 jam PP 200 mg/ dl (11,1 mmol/L)</p> <p>Penilaian baru dari ADA memperkenalkan HbA1c pada penderita diabetes dengan standar > 6,5%.</p>

Hiperglikemia menunjukkan prediktor yang bermakna terhadap risiko strok fatal dan non fatal. Capes *et al.*,2003 mengatakan bahwa hiperglikemia merupakan prediksi tinggi risiko kematian setelah strok dan perburukan fungsional pasien yang hidup. Pada pasien dengan kadar glukosa puasa > 13,4 mmol/l dan HbA1C > 10,7% risiko strok lebih dari 2 (dua) kali lipat dibandingkan pasien dengan kontrol gula darah yang baik. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar glukosa (puasa, 2 jam PP dan HbA1c) terhadap insiden strok. (Misbach, 2011)

E. DISLIPIDEMIA

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan ataupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Beberapa kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, konsentrasi trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL. Apabila penumpukan kolesterol ini dibiarkan untuk waktu yang cukup lama, maka kolesterol berlebih tersebut akan menempel di dinding pembuluh darah dan menimbulkan plak aterosklerosis. Dislipidemia salah satu faktor utama aterosklerosis dan merupakan komponen dalam trias sindrom metabolik (selain diabetes dan hipertensi), akibat gangguan metabolisme lipoprotein sehingga terjadi resistensi insulin dan DM tipe 2. Trias tersebut meliputi peningkatan kadar trigliserida, HDL rendah dan *small dense* LDL yang lebih bersifat aterogenik. (sudoyo,2006; 2012, Murtala B, 2010; Juanda 2010; Elkind 2010)

Dislipidemia berasal dari banyak situasi, termasuk diabetes, sebagai penyebab umum lipidemia. *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang, dikatakan dislipidemia bila kadar kolesterol total > 240 mg/dl, kolesterol LDL > 160mg/dl (8,60mmol/L), kolesterol HDL < 60 mg/dl (1.02mmol/L) dan trigliserida >200 mg/dl (11,1mmol/L). (Gofir, 2009; sudoyo A,2009)

Hubungan antara IMT dan lipid darah adalah penting untuk mengetahui tingkat kemaknaan ketebalan dinding arteri pada aterosclerosis. Dua studi kasus kontrol menunjukkan bahwa pasien hiperkolesterolemia memiliki peningkatan IMT, dengan perbedaan rata-rata 0,13 mm (Poli *et al.*, 1988); Wendelhag 1992) satu studi menunjukkan bahwa ketebalan dinding arteri dapat terjadi pada awal gangguan lipid, sejak peningkatan CIMT yang dideteksi pada usia 6 tahun. (Hennerici, MJ, 2010)

Kebanyakan studi ditemukan hubungan antara IMT dan fraksi lipoprotein (Bonithon-Kopp *et al.*, 1991; Crouse *et al.*, 1987; Ruben *et al.*, 1988) Studi KIHG menunjukkan bahwa peningkatan LDL mungkin sangat prediktif dalam 2 tahun perkembangan IMT pada laki-laki (Salonen 1990), dan pada studi IPC, LDL dihubungkan dengan 2 tahun regresi IMT pada wanita (Bonithon-Kopp *et al.*, 1993). (Hennerici MJ, 2010)

F. ATEROSKLEROSIS PADA DIABETES MELITUS DAN DISLIPIDEMIA

Dinding arteri yang normal tersusun atas lapisan konsentris yang terdiri dari tiga lapisan yaitu : 1) Lapisan intima yang terdiri atas sel-sel endotel yang berinteraksi dengan komponen darah, 2) Lapisan media, merupakan bagian otot dinding arteri terdiri atas sel-sel otot polos, kolagen dan elastin, dan 3) Lapisan adventisia terdiri atas otot polos dan fibroblast, mengandung vasavosorum. Pada proses aterosclerosis terjadi gangguan

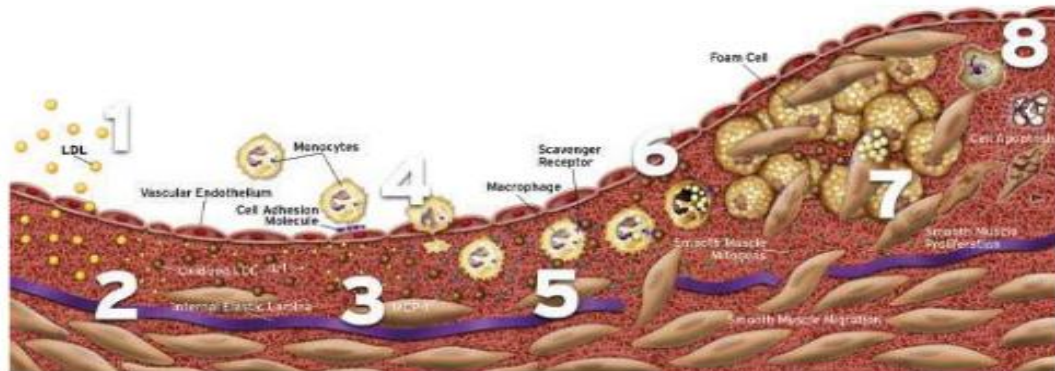
integritas lapisan media dan intima sehingga menyebabkan terbentuknya ateroma.(Trush A, 2005; Alexandrov AV, 2011; Price Sylvia, 2006)

Deposit lemak (atheroma) atau plak akan merusak dinding arteri sehingga terjadi penyempitan dan pengerasan yang menyebabkan berkurangnya fungsi pada jaringan oleh arteri tersebut. Berulangnya kerusakan dinding arteri akan membentuk bekuan darah yang disebut trombus. Pada proses ini akan terjadi penurunan aliran darah lebih lanjut. Pada beberapa kasus, trombus akan membesar dan menutup lumen arteri, atau dapat terlepas dan membentuk emboli yang akan mengikuti aliran darah dan menyumbat arteri di daerah lain. Pada kasus ini jaringan yang memperoleh vaskularisasi dari arteri tersebut akan mati karena kehilangan suplai oksigen secara cepat. Berdasarkan *triad Virchows* terdapat tiga faktor yang berperan dalam patofisiologi trombosis, yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan viskositas darah.(Misbach J, 2007; Gofir A, 2009; Faxon DP, 2004)

Urutan proses terjadinya plak aterosklerosis yaitu : 1). akumulasi lipoprotein pada lapisan endotel tunika intima yang selanjutnya akan tertimbun terutama adalah LDL dan VLDL, yang biasanya terjadi karena kebiasaan buruk seperti makan makanan tinggi kolesterol, dan jarang berolahraga. 2). Stress oksidatif. Timbunan VLDL dan atau LDL akan dioksidasi karena pembuluh darahnya mengalami jejas. 3) Aktivasi sitokin, dimana stress oksidatif akan menimbulkan reaksi inflamasi dan sel-sel radang melepaskan mediator-mediator proinflamasi berupa sitokin-sitokin,

misalnya, IL-2, TNF (*Tumor Necrosis Factor*). 4) Penetrasi monosit. Sel-sel radang juga menghasilkan semacam *Monocyte Chemotactic Factor* sehingga monosit akan masuk sampai dasar tunika intima dan kemudian jadi makrofag. 5) Migrasi makrofag dan pembentukan *foam cell*, yang merupakan asal mula terjadinya *fatty streak* sebagai lesi awal aterosklerosis yang biasa ditemukan pada individu dengan usia 20 tahun. Makrofag bermigrasi sambil memfagosit LDL yang tertimbun dan terbentuklah sel foam. 6) Migrasi *smooth Muscle Cell (SMCs)*, selain makrofag terjadi migrasi SMCs dari tunika media vasa menuju tunika intima yang menimbulkan akumulasi matriks. 7) Akumulasi matriks ekstraseluler, seperti serabut-serabut hialin, kolagen, elastin, dan fibrosa yang diproduksi oleh SMCs, dan 8) Kalsifikasi fibrosis, yang timbul akibat adanya akumulasi matriks ekstraseluler, sehingga timbul pula plak ateroma akibatnya elastisitas diameter pembuluh darah berkurang. (Gofir, 2007; Faxon DP, 2004; Price S, 2006)

Aterosklerosis dan pembentukan plak yang terjadi selanjutnya menghasilkan penyempitan atau oklusi arteri dan merupakan penyebab stenosis arteri yang paling sering. Pembentukan trombus paling mungkin terjadi pada area dimana aterosklerosis dan penumpukan plak menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang paling berat. (Gofir A, 2009)



Gambar 1. Tahap perkembangan suatu plak aterosklerotik. Pertama LDL bergerak ke subendothelium dan teroksidasi oleh makrofag dan SMCs (1 dan 2). Pelepasan faktor pertumbuhan dan sitokin menarik monosit (3 dan 4). Sel busa hasil akumulasi dan SMC proliferasi dalam pertumbuhan plak (6,7 dan 8)

Pada kondisi hiperglikemia ataupun resistensi insulin, glukosa ditransport ke dalam sel vaskuler dan dimetabolisme melalui glukolisis. Hal ini menstimulasi sintesis diasilgliserol dan mengaktifasi protein kinase C (PK.C). Aktivasi PK.C isoform menimbulkan berbagai respon biologis termasuk perubahan dalam proliferasi dan diferensiasi sel, metabolisme glukosa dan lemak, gangguan vasodilatasi yang diperantarai oleh *nitric Oxide* dan peningkatan endotel vaskuler. (Idris I, 2006; Basjiruddin,2009)

Diabetes merusak mekanisme vasodilatasi *endothelium dependent* (nitric oxide mediated) melalui penghambatan produksi *nitric oxide* pada endotel dan sel otot polos akibat hiperglikemika. Di samping itu, diabetes meningkatkan produksi vasokonstriktor endothelin-1 yang mengaktifasi reseptor endothelin-A pada sel otot polos vaskular sehingga terjadi vasokonstriksi. Endothelin-1 juga meningkatkan retensi garam dan air pada ginjal, menstimulasi *renin-angiotensin system*, dan menginduksi hipertrofi otot polos dan vaskular. (Beckham JA, 2002; Basjiruddin, 2009)

Selain meningkatkan inisiasi aterogenesis, diabetes meningkatkan ketidakstabilan *plaque*. Sel endotel diabetik menekan sintesis kolagen sel otot polos vaskular, dan meningkatkan produksi matriks metalloprotein yang menyebabkan kerusakan kolagen, yang memicu terbentuknya trombus. Pada DM, trombosit menunjukkan gangguan homeostasis kalsium, menyebabkan perubahan bentuk trombosit, sekresi dan agregasi dan pembentukan tromboksan, terjadi peningkatan aktivasi trombosit intrinsik dan berkurangnya inhibitor endogen trombosit, yang menyebabkan peningkatan kemungkinan terbentuknya trombus. (Beckham JA, 2002; Zochodne, 2010)

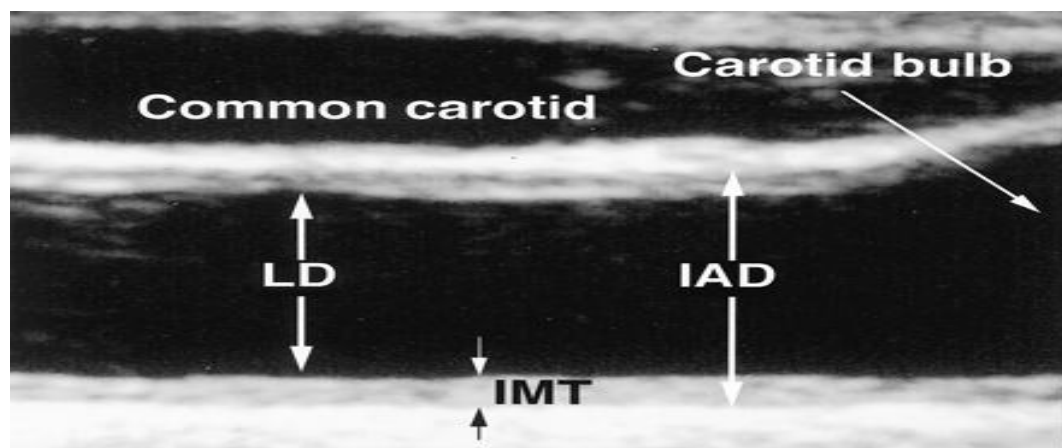
Dislipidemia yang akan menimbulkan stress oksidatif umum terjadi pada keadaan sindrom metabolik dan DM tipe 2. Keadaan ini terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein seperti sindrom metabolik, dimana peningkatan trigliserida, rendahnya HDL kolesterol dan small dense LDL kolesterol yang bersifat aterogenik, antioksidan dan antiinflamasi akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah. (sudoyo, 2006)

Banyak studi Ultrasound menunjukkan bahwa DM dihubungkan dengan peningkatan IMT. Artinya perbedaan DM dan Non DM menarik perhatian kelompok studi rata-rata 0,05 sampai 0,08 pada perempuan dan laki-laki. Peningkatan insulin juga dihubungkan dengan peningkatan IMT tidak tergantung faktor risiko. Tidak mengherankan hubungan ini akibat ketidakcukupan *hemoglobin glycosylated*, karena protein ini mencerminkan kontrol jangka pendek metabolik glukosa. Beberapa studi

menunjukkan bahwa obat-obatan hypolipidemic dapat menurunkan IMT. *The Carotid artery Plaque Study (ACAPS) (Probstfield 1996)* menunjukkan test HMG-Coa reduktase inhibitor memperlambat perkembangan aterosklerosis dini.(Hennerici Mj, 2001)

G. PENGUKURAN KETEBALAN INTIMA MEDIA

Definisi CIMT pertama kali digambarkan oleh Pignoli pada tahun 1989, IMT adalah pengukuran jarak antara permukaan luminal intima dan adventisia media dari arteri karotis komunis (CCA). Lebih khusus IMT adalah bentuk *double-line* yang divisualisasikan dengan *Ultrasound Vascular B-Mode* dibentuk oleh dua garis paralel dari : junction lumen pembuluh darah dengan intima dan junction dari media dengan adventisia.(Liviakis L,et al., ; 2010, Alexandrv AV, 2011; Murtala B; 2011)

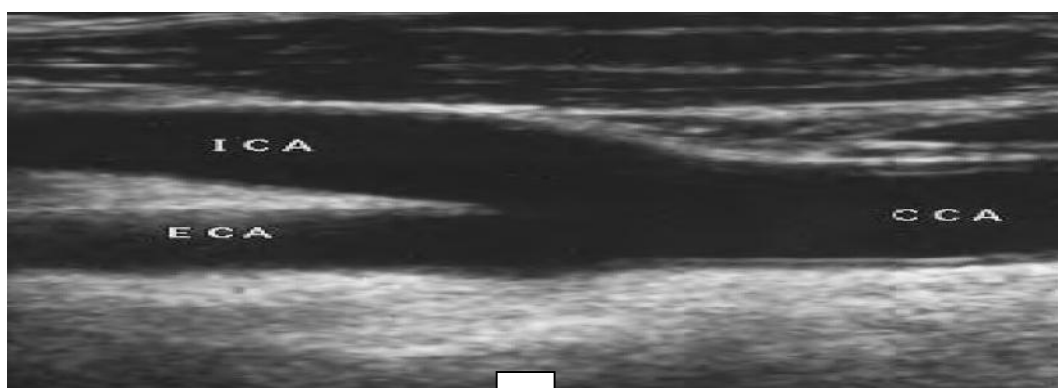


Gbr. 2. Cara pengukuran CIMT

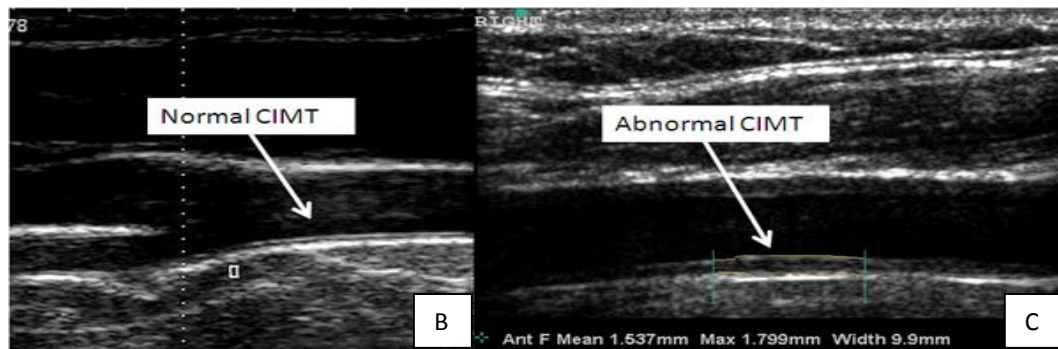
Sebelum perkembangan gejala penyakit vaskuler pada karotis, dinding arteri dapat berkembang menjadi aterosklerosis. Lapisan intima-media mengental dan bentuk plak lama sebelum terdapat stenosis yang

signifikan. Dengan remodeling yang terus menerus, lumen pembuluh darah dapat menjadi sedikit lebih besar sebelum terjadi penyempitan, menekankan keterbatasan angiografi untuk mendeteksi proses ini. Bahkan, perkembangan plak dapat terlihat pada anak-anak dan dewasa muda, meskipun tidak selalu terdapat faktor risiko. *Ultrasound Carotis* dapat mendeteksi semua penemuan ini. (Liviakis L et al., 2010)

Pengukuran spesifik IMT yang berfokus pada segmen arteri menunjukkan baik penebalan dinding ataupun plak. Dalam beberapa studi cutt-off poin dari 0,75 atau 1 mm dianggap sebagai abnormal jika nilainya satu atau dua standar deviasi di atas rata-rata untuk populasi. Umur dan jenis kelamin menunjukkan faktor utama untuk IMT. Data dari *Atherosclerosis risk in Communities (ARIC)* melaporkan mengenai nilai definitif rata-rata berdasarkan umur dan jenis kelamin untuk CCA dan *bifurcation carotid* (Howard et.al., 1993). Untuk semua umur, Laki-laki lebih tinggi IMTnya dibanding wanita pada kedua segmen arteri. Umur 65 tahun diperkirakan rata-rata 0,8mm pada laki-laki dan 0,73 mm perempuan kulit putih. (Trush, 2008; Murtala B, 2011)



A



Gbr. 3 A. Arteri carotis kominis dengan percabangannya, B. normal CIMT, C. Abnormal CIMT

Perkiraan metode *cross sectional* dari perkembangan CCA IMT adalah 0,010 mm pertahun pada kedua jenis kelamin. Hasil yang sama diobservasi pada populasi yang lebih tua dengan perkiraan sekitar 0,008 sampai 0,010 mm pertahun. Tingkat perkembangan lebih tinggi pada *bifurcation carotid* dan ICA menunjukkan perkembangan khas dari lesi ateroskleosis di lokasi tersebut. Bukti terbaru dari studi berkelanjutan berbasis populasi menunjukkan bahwa batas-batas normalitas dapat bervariasi sesuai dengan karakteristik dari populasi. (Hennerici Mj, 2001)

Data dari longitudinal lainnya menunjukkan nilai progresifitas IMT lebih dari 2 tahun dan 4 tahun adalah 0,04 mm dan 0,03 mm (*Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study ; CLAS*), yang lebih rendah dari data KIHDS yaitu 0,12 mm selama 2 tahun. (Hennerici, 2001)

Keadaan normal kaliber pembuluh darah arteri karotis kominis berkisar 5-6 mm, arteri karotis interna sekitar 4-5mm, arteri karotis eksterna 3-4mm. Dinding pembuluh darah diteliti permukaannya, ketebalan lapisan intima media yang pada orang dewasa normal berkisar 0,5-1 mm. Beberapa Penelitian didapatkan variasi IMT pada individu

normal; Salonen JT (2004) mendapatkan tebal intima media pada subyek normal adalah $< 0,7$ mm. Demircan dkk (2007) menyatakan IMT normal $< 0,95$ mm sedangkan Coskun dkk (2009) menyatakan penebalan $> 1,0$ mm merupakan keadaan abnormal menandakan perubahan paling awal aterosklerosis. Adapun Maarifat NN (2005) mendapatkan rerata IMT pada kelompok usia 20-30 tahun adalah 0,4 cm. (Murtala B, Muis; 2011, Widjajaputra, 2011)

H. PEMERIKSAAN CIMT DENGAN ULTRASOUND B-MODE

Teknik pencitraan USG telah berkembang ke tahap pencitraan arteri superfisial secara non invasif, seketika dan dengan resolusi tinggi. Pencitraan USG dapat menampilkan visualisasi dinding arteri pada tiap tahapan aterosklerosis, dari normal sampai terjadinya oklusi total. Arteri karotis baik divisualisasikan melalui *musculus sternocleidomastoideus* pada daerah lateral. (Murtala B, 2011; Trush A, 2005)

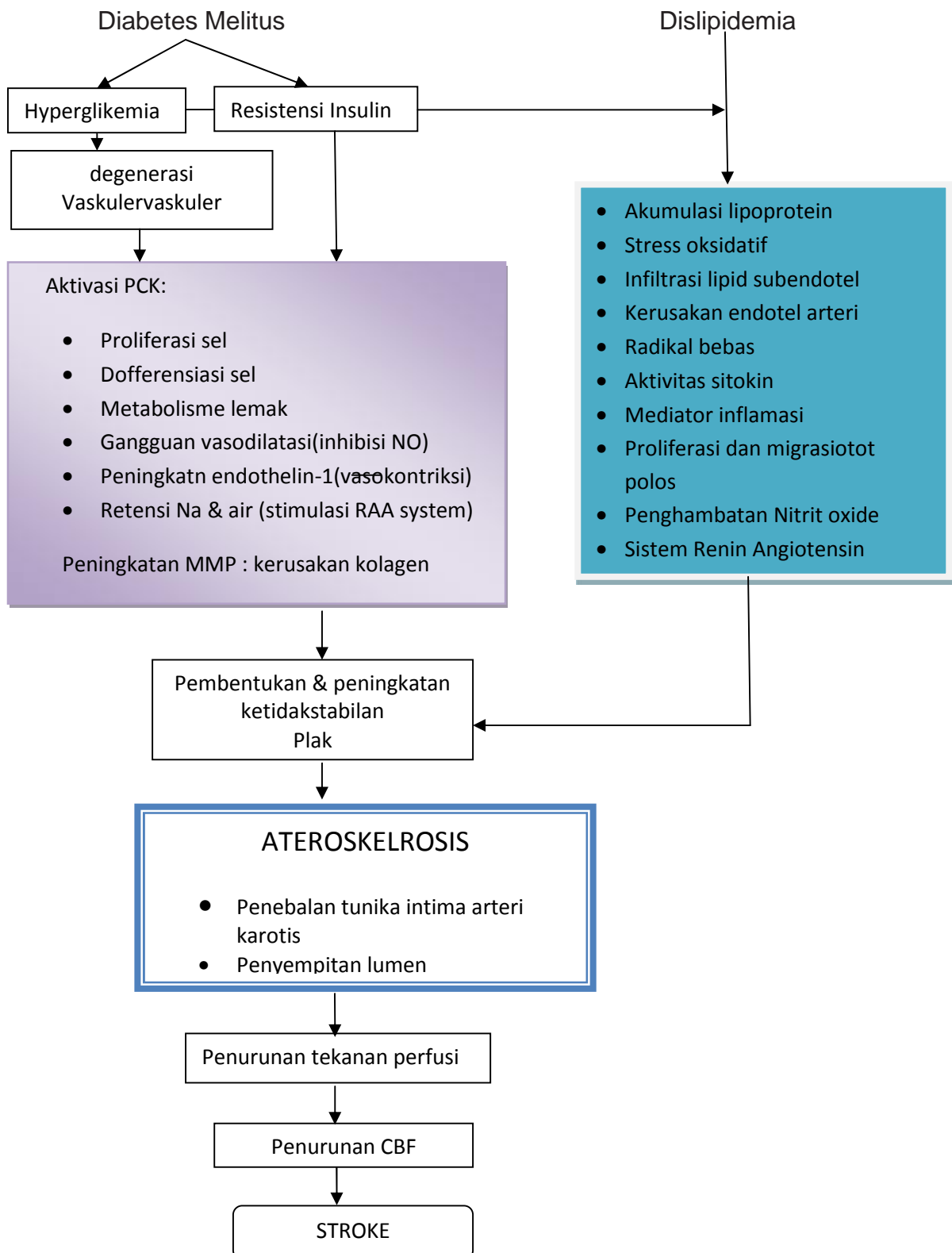
Teknik pengukuran CIMT dengan menggunakan *Ultrasonography B-mode* noninvasive merupakan metode untuk menilai penyakit aterosklerosis dini. Pada DM CIMT lebih tinggi dibandingkan yang sehat pada subjek nondiabetik berdasarkan umur dan jenis kelamin. (Husseini, 2009; Hennerici, 2001) USG karotis dapat mengevaluasi diameter lumen pembuluh darah, IMT dan menilai karakteristik plak serta perluasaanya. Evaluasi arteri karotis menggunakan pesawat USG B-mode resolusi tinggi dengan transduser linear 7-10 MHz. Transduser frekuensi tinggi ini dapat

memperlihatkan detail anatomi vaskuler termasuk IMT.(Trush A,2005; Alexandrov AV, 2011)

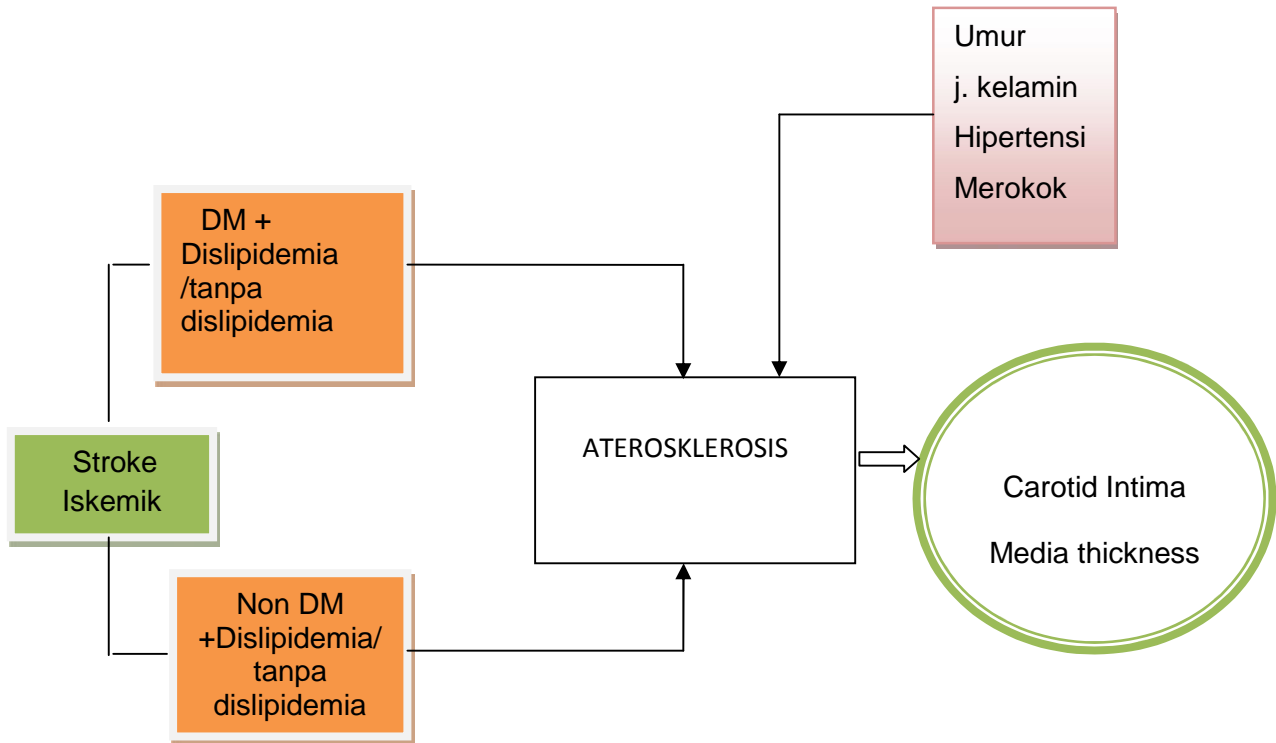
Metode intervensi dan non intervensi secara luas digunakan untuk mendeteksi aterosklerosis. Arteri karotis adalah target pencitraan penilaian non invasif terhadap morfologi dinding pembuluh darah pada penyakit aterosklerosis. Hal ini disebabkan ukuran arteri karotis yang relative besar, posisinya yang superfisial dekat permukaan kulit, serta letaknya yang terisolasi dari struktur yang bergerak seperti jantung, sehingga prosedur pemeriksaan pada arteri karotis lebih mudah dilakukan.(Murtala B, 2011, Liviakis et al., 2010)

Pengukuran Ketebalan Intima media arteri karotis interna makin banyak diteliti sejak pertengahan tahun 1990an. *American Heart Assosiation* (AHA) merekomendasikan pengukurannya sebagai metode paling baik untuk identifikasi aterosklerosis. Hal ini disebabkan kualitas penebalan tunika intima media merupakan pertanda awal terjadinya aterosklerosis. IMT juga digunakan sebagai petanda untuk mengevaluasi regresi dan progresi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular.(Murtala B; Muis M, 2011; Widjayaputra, 2001)





I. KERANGKA TEORI



J. KERANGKA KONSEP



KETERANGAN :

-  Variabel bebas
-  Variabel tergantung
-  Variabel antara
-  Variabel random

K. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

1. Strok iskemik adalah strok yang terjadi akibat penyumbatan/penyempitan pembuluh darah, yang pada pemeriksaan CT scan kepala menunjukkan daerah dengan gambaran hipodens atau isodens pada jaringan otak.
2. Diabetes melitus adalah apabila pada pemeriksaan didapatkan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, dan HbA1c $> 6,5\%$, dengan atau tanpa riwayat diabetes melitus, dibedakan menjadi :
 - Ada Diabetes Melitus
 - Tidak ada Diabetes Melitus
3. Dislipidemia adalah apabila pada pemeriksaan didapatkan, kolesterol LDL > 160 mg/dl, kadar HDL < 60 mg/dl, kadar trigliserida > 200 mg/dl, dengan atau tanpa riwayat dislipidemia, dibedakan menjadi :
 - Ada dislipidemia
 - Tidak ada dislipidemia
4. *Carotid Intima Medial thickness* (CIMT) sisi lesi adalah prediksi pengukuran ketebalan dinding arteri sisi dengan lokasi infark, sebagai risiko strok, dengan menggunakan *Carotid Doppler*, dibedakan :
 - Tidak normal, bila nilai > 1 mm
 - Normal, bila nilai ≤ 1 mm

5. Umur adalah berdasarkan umur kronologis, dinyatakan dalam tahun.
6. Jenis kelamin adalah laki-laki dan perempuan
7. Hipertensi adalah apabila pada pemeriksaan didapatkan riwayat hipertensi tekanan diastolik 140 mmHg dan sistolik 90mmHg, terdiri dari :
 - 160, ringan
 - > 160 berat
8. Merokok adalah aktivitas subjek penelitian yang berhubungan dengan menghisap tembakau, terdiri dari :
 - Merokok
 - Tidak merokok

L. HIPOTESIS PENELITIAN

- Nilai CIMT sisi lesi penderita DM yang disertai dislipidemia lebih tinggi dibandingkan DM tanpa dislipidemia,
- Nilai CIMT sisi lesi penderita non DM yang disertai dislipidemia lebih tinggi dibandingkan non DM tanpa dislipidemia,
- Nilai CIMT sisi lesi penderita pada DM lebih tinggi dibandingkan non DM dengan atau tanpa dislipidemia