

## PERBANDINGAN ANTARA DIABETES MELITUS TERKONTROL DAN DIABETES MELITUS TIDAK TERKONTROL TERHADAP OUTCOME PASIEN STROKE ISKEMIK

Studi terhadap Kadar HbA1C dengan Penilaian Skala Stroke mRS di RSUD Ulin Banjarmasin

Pradana Ady Saputra<sup>1</sup>, Fakhrurrazy<sup>2</sup>, Azma Rosida<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat.

<sup>2</sup>Departemen/KSM Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin.

<sup>3</sup>Departemen/KSM Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin.

Email korespondensi: [as\\_pradana@yahoo.co.id](mailto:as_pradana@yahoo.co.id)

**Abstract:** *Diabetes Mellitus is one of major modifiable risk factor that can lead pathogenesis of ischemic stroke. The aim of this study was to determine the comparison between controlled diabetes mellitus and uncontrolled diabetes mellitus with outcome in ischemic stroke patients. This research method is an observational analytic study with cross-sectional method. In this study we found 30 ischemic stroke patients with inclusion criteria. DM were classified into two groups according to the level of HbA1c (controlled DM  $\leq 7.0\%$  or uncontrolled DM  $> 7.0\%$ ). Outcome status was measured by mRS stroke scale at 7<sup>th</sup> hospitalization (good outcome score  $< 3$  and poor outcome score  $\geq 3$ ). The data result is analyze using chi-square method. The result demonstrated there were controlled DM 11 people (36.7%), and 19 (63.3%) uncontrolled DM. 8 people (26.7%) with good outcome and 22 (73.3%) poor outcome. Analysis chi-square test  $p=0.104$ . Based on the result of the analyze, we can conclude that, there were no significant differences outcome in stroke ischemic patients with controlled DM and uncontrolled DM at RSUD Ulin Banjarmasin.*

**Keywords :** HbA1C, Ischemic Stroke, Diabetes Mellitus, outcome

**Abstrak:** Diabetes melitus (DM) adalah salah satu faktor risiko yang berpengaruh pada proses terjadinya stroke iskemik dan merupakan faktor risiko yang dapat dikontrol. Tujuan penelitian untuk mengetahui perbandingan antara DM terkontrol dan DM tidak terkontrol terhadap outcome pasien stroke iskemik. Metode yang digunakan yaitu observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Telah didapatkan 30 pasien stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi. DM diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan kadar HbA1C (DM terkontrol  $\leq 7\%$  dan DM tidak terkontrol  $> 7\%$ ). Penilaian *outcome* dilakukan setelah 7 hari perawatan di rumah sakit menggunakan skala stroke mRS (prognosis baik skor  $\leq 3$  dan prognosis buruk skor  $> 3$ ). Analisis data dengan uji *chi-square*. Hasil penelitian didapatkan pasien DM terkontrol sebanyak 11 orang (36,7%) dan DM tidak terkontrol sebanyak 19 orang (63,3%), pasien dengan prognosis baik sebanyak 8 orang (26,7%) dan prognosis buruk 22 orang (73,3%). Analisis uji *chi-square*  $p=0,104$ . Didapat kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna dari perbandingan DM terkontrol dan DM tidak terkontrol terhadap *outcome* pasien stroke iskemik di RSUD Ulin Banjarmasin.

**Kata-kata kunci:** HbA1C, Stroke Iskemik, Diabetes Melitus, *outcome*

## PENDAHULUAN

Stroke adalah gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis fokal atau global yang berlangsung lebih dari 24 jam.<sup>1</sup> Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan terbanyak pertama sebagai penyebab kematian di rumah sakit di Indonesia.<sup>2</sup> Kejadian stroke di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2016 sebanyak 432 kasus baru dan di RSUD DR. H. M. Ansari Saleh Banjarmasin pada bulan Agustus-Desember 2016 sebanyak 205 kasus dengan rincian 162 kasus adalah stroke iskemik.<sup>3</sup>

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko yang sangat berpengaruh pada proses terjadinya stroke dan merupakan faktor risiko yang dapat dikontrol. Stroke iskemik lebih banyak terjadi daripada stroke perdarahan pada pasien yang memiliki riwayat DM. DM adalah sindroma gangguan metabolisme dengan hiperglikemia sebagai akibat defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektifitas biologis dari insulin atau keduanya dan merupakan penyakit degeneratif yang angka kejadiannya cukup tinggi. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan jumlah penderita DM mencapai lebih dari 180 juta jiwa di seluruh dunia. Kejadian ini diperkirakan akan meningkat dua kali lipat di tahun 2030 dan saat ini Indonesia menempati urutan ke-4 penderita DM terbanyak di dunia.<sup>4</sup>

Salah satu mekanisme DM menyebabkan terjadinya stroke iskemik adalah melalui proses aterosklerosis. Sekitar 30% pasien dengan aterosklerosis otak adalah penderita DM. Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah besar maupun pembuluh darah perifer, meningkatkan agregasi platelet, dan meningkatkan viskositas darah yang akan menyebabkan naiknya tekanan darah atau hipertensi dan mengakibatkan terjadinya stroke iskemik.<sup>5,6</sup>

Proses patogenesis stroke pada pasien dengan DM, hipoglikemia dan hiperglikemia akan berpengaruh pada *outcome* yang lebih buruk. Hipoglikemia berkepanjangan menyebabkan tambahan lesi di beberapa bagian otak yang dapat memperparah gangguan neurologis fokal, sedangkan hiperglikemia dapat menjadi petanda dari stroke yang lebih berat melalui berbagai mekanisme. *Outcome* yang buruk diantara pasien-pasien dengan hipoglikemia dan hiperglikemia sebagai gambaran dari kerusakan serius yang terjadi pada pembuluh darah. *Outcome* atau prognosis pasien stroke iskemik dapat diukur dengan menggunakan skala stroke. Skala stroke yang dapat digunakan untuk mengukur *outcome* pasien stroke ada berbagai macam, diantaranya adalah *modified Rankin Scale* (mRS) yang sering digunakan karena telah tervalidasi dan mudah untuk diaplikasikan.<sup>7</sup>

Adanya hubungan yang erat antara stroke dan DM menimbulkan gagasan perlunya pengontrolan DM. Menurut *American Diabetes Association*, prediktor pengontrolan DM dapat dilakukan dengan pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1C).<sup>8</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Variabel independen dalam penelitian ini adalah kadar HbA1C pasien stroke iskemik yang dikategorikan menjadi DM terkontrol (HbA1C  $\leq 7$ ) dan DM tidak terkontrol (HbA1C  $> 7$ ). Variabel dependen dalam penelitian ini adalah *outcome* pasien stroke iskemik berdasarkan skala stroke modified Rankin Scale (mRS) yang dikategorikan menjadi *outcome* baik (mRS  $\leq 3$ ) dan *outcome* buruk (mRS  $> 3$ ).

Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien penderita stroke iskemik di RSUD Ulin Banjarmasin. Sampel penelitian ditentukan dengan metode *purposive sampling*. Pengambilan sampel sebanyak 30 orang sesuai pendapat Gay

dan Diehl mengenai jumlah minimal sampel 30. Analisis data penelitian ini dilakukan dengan uji statistik *fisher's exact test* sebagai alternatif dari uji *chi-square* yang tidak memenuhi syarat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan usia, kejadian stroke iskemik lebih banyak terjadi pada pasien usia  $\geq 50$  tahun (80%) dibandingkan pada

pasien usia  $< 50$  tahun (20%). Usia mempengaruhi perubahan mikrovaskular pada otak dan organ lain, perubahan yang terjadi disebabkan oleh adanya kerusakan endotel, penurunan elastisitas pembuluh darah dan fluktuasi tekanan darah.<sup>9</sup>

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian Perbandingan antara Diabetes Melitus Terkontrol dan Diabetes Melitus Tidak Terkontrol terhadap *Outcome* Pasien Stroke Iskemik

No.	Karakteristik subjek penelitian	Jumlah (%) (n=30)
1.	Usia	
	- $< 50$ tahun	6 (20%)
	- $\geq 50$ tahun	24 (80%)
2.	Jenis Kelamin	
	- Laki-Laki	15 (50%)
	- Perempuan	15 (50%)

Tabel 2 Distribusi frekuensi faktor risiko tekanan darah, riwayat penyakit jantung, dan pengontrolan DM pada pasien stroke iskemik di RSUD Ulin Banjarmasin

No.	Distribusi frekuensi faktor risiko	Jumlah (%) (n=30)
1.	Tekanan Darah saat Masuk RS	
	- Hipertensi	21 (70%)
	- Tidak Hipertensi	9 (30%)
2.	Riwayat Penyakit Jantung	
	- Ya	15 (50%)
	- Tidak	15 (50%)
3.	Pengontrolan DM	
	- DM Terkontrol (HbA1C $\leq 7$ )	11 (36,7%)
	- DM tidak Terkontrol (HbA1C $> 7$ )	22 (63,3%)

Tabel 3 Hasil Analisis Hubungan Pengontrolan DM Berdasarkan Kadar HbA1C dengan *Outcome* Pasien Stroke Iskemik

Kategori	<i>Outcome</i> Stroke				Jumlah		<i>p</i>
	Buruk (mRS $> 3$ )		Baik (mRS $\leq 3$ )		N	%	
	N	%	N	%			
DM Tidak Terkontrol	16	53,33	3	10	19	63,33	0,104
DM Terkontrol	6	20	5	16,67	11	36,67	

Berdasarkan jenis kelamin didapatkan pasien stroke iskemik laki-laki sebanyak 15 orang (50%) dan pasien perempuan 15 orang (50%). Tidak terlihat adanya hubungan jenis kelamin dengan kejadian stroke iskemik, dapat disebabkan karena kejadian stroke dipengaruhi oleh multifaktorial.<sup>10</sup>

Selain berdasarkan karakteristik usia dan jenis kelamin, pada penelitian ini juga

memiliki data beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik, seperti tekanan darah saat masuk rumah sakit, riwayat penyakit jantung, dan pengontrolan DM berdasarkan kadar HbA1C. Data faktor risiko terhadap pasien stroke iskemik tersebut dapat dilihat pada table 2.

Hasil penelitian pasien stroke iskemik berdasarkan tekanan darah saat masuk rumah sakit didapatkan pasien dengan hipertensi 21 orang (70%) dan pasien yang tidak hipertensi 9 orang (30%). Hipertensi pada saat serangan akut stroke dapat terjadi karena beberapa mekanisme, terutama berkaitan dengan mekanisme kompensasi tubuh. Hipertensi sebelum stroke yang telah lama juga berpengaruh terhadap kejadian stroke. Tekanan darah tinggi dapat mempercepat pengerasan dinding pembuluh darah arteri dan mengakibatkan penghancuran lemak pada sel otot polos sehingga dapat mempercepat proses.<sup>11</sup>

Hasil penelitian pasien stroke iskemik dengan riwayat penyakit jantung sebanyak 15 orang (50%) dan pasien tanpa riwayat penyakit jantung sebanyak 15 orang (50%). Risiko stroke 2 sampai 3 kali lebih tinggi terjadi pada 3 tahun pertama setelah serangan penyakit jantung. Penyakit jantung terutama infark miokard menyebabkan terjadinya kerusakan permukaan endokardium jantung maupun keadaan stasis setempat akibat disfungsi otot jantung yang mengakibatkan terbentuknya trombus pada jantung dan jika emboli itu tersangkut pada arteri serebri maka akan terjadi sumbatan yang menyebabkan berkurangnya suplai oksigen sehingga terjadi hipoksia neuron atau iskemik. Penurunan aliran darah ini jika tidak ada perdarahan kolateral akan menyebabkan jaringan otak mati atau disebut infark cerebral.<sup>12</sup>

Berdasarkan pengontrolan DM dari pengukuran kadar HbA1C, 22 pasien stroke iskemik dengan riwayat DM tidak terkontrol ( $HbA1C \geq 7$ ), dan 11 pasien dengan DM terkontrol ( $HbA1C < 7$ ). HbA1C yang tinggi menandakan buruknya pengontrolan glukosa pada penderita DM sehingga peningkatan HbA1C diindikasikan meningkatkan risiko terjadinya stroke. Hiperglikemia pada penderita DM menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah besar maupun pembuluh darah perifer dan akan meningkatkan

agregasi platelet yang dapat menyebabkan aterosklerosis. Hiperglikemia dapat meningkatkan viskositas darah yang akan menyebabkan naiknya tekanan darah atau hipertensi dan menyebabkan terjadinya stroke iskemik.<sup>13</sup>

Hasil penelitian dan hasil uji data mengenai perbandingan antara DM terkontrol dan DM tidak terkontrol terhadap *outcome* pasien stroke iskemik dapat dilihat pada tabel 3. Uji yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *fisher exact test*.

Tabel 3 memperlihatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara DM terkontrol dan DM tidak terkontrol terhadap *outcome* pasien stroke iskemik. Tidak adanya hubungan yang bermakna antara HbA1C dengan *outcome* pasien stroke iskemik dapat disebabkan karena HbA1C yang diukur hanya mewakili 60-90 hari pengontrolan DM sebelum stroke, padahal perlu dilakukan pengukuran kadar HbA1C minimal dua hingga empat kali dalam setahun untuk dapat lebih mengetahui lama terjadinya DM dan tingkat pengontrolannya.<sup>14</sup> Semakin lama DM atau semakin lama pengontrolan DM yang tidak baik, akan menyebabkan *outcome* yang lebih buruk karena semakin banyak fungsi normal organ tubuh yang dirusak oleh kondisi hiperglikemia, seperti menyebabkan lesi pembuluh darah besar dan kecil, dan mengakibatkan penghambatan disosiasi oksigen sehingga berpengaruh pada sistem saraf pusat dan perifer.<sup>15</sup>

*Outcome* pasien stroke iskemik lebih memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar glukosa pasca serangan stroke, sedangkan HbA1C tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar glukosa pasca serangan stroke sehingga HbA1C tidak dapat mewakili kadar glukosa pasca serangan stroke atau sebaliknya. Hiperglikemia pasca serangan stroke dapat menghasilkan asidosis selular karena substrat glukosa yang berlebihan untuk glikolisis anaerob pada jaringan iskemik. Asidosis selular akan

menyebabkan disfungsi enzim, peningkatan produksi radikal bebas (lipid peroksidase) dan induksi endonuklease yang mengawali kematian sel dan edema selular. Hiperglikemi juga dapat menyebabkan hiperstimulasi pada neuron post sinaptik dan menyebabkan kematian neuron.<sup>16</sup>

Hasil yang berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Masahiro *et al.*, dengan jumlah sampel 3627 orang menunjukkan hubungan yang bermakna antara HbA1C dengan *outcome* pasien stroke iskemik. Penilaian hubungan HbA1C terhadap *outcome* pasien stroke iskemik pada penelitian ini hanya menggunakan dua kategori HbA1C menurut *American Diabetes Association*, sedangkan menurut penelitian yang dilakukan Masahiro *et al.*, menggunakan empat kategori berdasarkan *Japan Diabetes Society*.<sup>17</sup>

Meskipun secara analisis HbA1C dengan *outcome* tidak menunjukkan hubungan yang bermakna, namun terlihat pada tabel 5.3, pasien stroke dengan DM tidak terkontrol memiliki prognosis buruk yang paling besar, yaitu 16 orang (53,33%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Jing J *et al.*, yang menunjukkan bahwa DM pre stroke yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan yang lebih parah pada pembuluh darah yang akan mempengaruhi kerusakan sistem saraf pusat dan perifer sehingga berpengaruh terhadap proses penyembuhan dan *outcome*.<sup>18</sup>

Penelitian ini juga mendapatkan 6 orang dengan DM terkontrol yang memiliki *outcome* buruk. Setelah melihat data secara keseluruhan dari 6 pasien DM terkontrol dengan *outcome* buruk, didapatkan 4 dari 6 orang dengan jenis kelamin perempuan, dan 4 dari 6 orang dengan hipertensi saat masuk rumah sakit. Pasien dengan jenis kelamin perempuan dapat lebih banyak memiliki *outcome* yang buruk karena pada perempuan pasca menopause terjadi defisit hormon estrogen yang dapat menyebabkan terjadinya

stress oksidatif di berbagai jaringan tubuh sehingga memperburuk *outcome*.<sup>19,20</sup>

Mekanisme peningkatan tekanan darah pada fase akut stroke belum diketahui secara pasti. Hipertensi pada pasien stroke iskemik fase akut dapat disebabkan oleh riwayat hipertensi yang sudah ada sebelumnya, mekanisme *cushing reflex* pada keadaan peningkatan tekanan intrakranial, stress rumah sakit, dan aktivasi sistem neuroendokrin. Meskipun peningkatan tekanan darah pada awal kejadian stroke sebagai aktivasi simpatis sekunder pada otak dapat meningkatkan perfusi pada iskemik penumbra sehingga memberikan efek yang menguntungkan, namun jika hipertensi terus terjadi pasca serangan stroke, dapat mengganggu permeabilitas sawar darah otak yang memicu terjadinya edema otak sehingga memperburuk *outcome*.<sup>21,22</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya adalah kepatuhan minum obat pasien yang kemungkinan berbeda-beda dan asupan nutrisi yang tidak dapat dikontrol sepenuhnya. Pada penelitian ini juga tidak memiliki data tentang durasi DM yang telah diderita pasien, karena durasi DM menjadi salah satu faktor yang berperan penting dalam mempengaruhi tingkat keparahan stroke seseorang.

## PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin dengan 30 responden, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan *outcome* pasien stroke iskemik dengan DM terkontrol dan DM tidak terkontrol ( $p > 0,05$ ).

Bagi penelitian selanjutnya diharapkan untuk melakukan penelitian dengan rancangan penelitian *cohort study* dengan periode waktu lebih lama, untuk mengurangi keterbatasan penilaian hubungan antar variabel.

Bagi penelitian selanjutnya agar dapat menggunakan atau menambahkan kategori pengontrolan DM yang berbeda dan

dengan menambahkan indeks penilaian outcome lainnya yang meliputi perbaikan kognitif dan neurologis.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
2. American Heart Association. World stroke organization. 1st global conference on healthy lifestyles and noncommunicable diseases control: The International Agenda for Stroke; 2011.
3. Khairiah. Hubungan tekanan darah saat masuk rumah sakit dengan prognosis pasien stroke iskemik di Banjarmasin [karya tulis ilmiah]. Banjarmasin: Universitas Lambung Mangkurat; 2017.
4. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003; 34(9): 2208-2214.
5. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients. *Stroke*. 2007; 38: 1154-1160.
6. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 553-591.
7. Agrawal N, Jamshed N, Aggarwal P, Ekka M. Severe hypoglycemia masquerading as cerebellar stroke. *J Family Med Prim Care*. 2014; 3(4): 440-442.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(12): 3131-3133.
9. Sandoval JLR, Vargas SR, Chiquete E, Martinez JJP, Villarreal, et al. Hypertensive intracerebral haemorrhage in young people. *Stroke*. 2006; 37 :2946-2950.
10. Teguh, H. 2011. Hubungan kadar lipoprotein b dengan aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.
11. Junaidi I. Stroke Waspadai Ancamannya. Yogyakarta: Penerbit Andi; 2011.
12. Witt BJ, Karla VB, Robert DB, et al. The Incidence of Stroke After Myocardial Infarction: A Meta Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2006; 1: 354-359.
13. Nomani AZ, Nabi S, Ahmed S, et al. High HbA1c is associated with higher risk of ischaemic stroke in Pakistani population without diabetes. *Stroke Vascular Neurology*. 2016; 1(3): 133-139.
14. Yuan G, Lihong J, Hui W. Association between elevated hemoglobin a1c levels and the outcomes of patients with small-artery occlusion: a hospital-based study. *Plos One*. 2016; 11(8): 4-6.
15. Sung BS, Tae UK, Jung KH MD, Jung YK. The prediction of clinical outcome using HbA1C in acute ischemic stroke of the deep branch of middle cerebral artery. *Ann Rehabil Med*. 2015; 39(6): 1011-1017.
16. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke*. 1997; 28: 149-154.
17. Masahiro K, Takayuki M, Jun H, et al. Prestroke glycemetic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42: 2788-2794.
18. Jing J, Yuesong P, Xingquan Z, et al. Prognosis of ischemic stroke with newly diagnosed diabetes mellitus according to hemoglobin a1c criteria in chinese population. *AHA Journals*. 2016; 47: 2038-2044.

19. Gargano JW, Wechner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke*. 2008; 39: 24-29.
20. Amalia DP. Hubungan antara kadar hemoglobin dan jenis kelamin dengan mortalitas pada pasien stroke iskemik [skripsi]. Surakarta; Universitas Muhammadiyah Surakarta: 2018.
21. Brescacin L, Alonzo C, Zurru MC. Prognostic value of on-admission blood pressure in ischemic stroke. *Journal of Hypertension*. 2015; 33: 3-4.
22. Koji I, Masahiro K, Jun H. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes. *AHA Journal*. 2013; 63(1): 54-60

