

**PENGARUH KADAR GULA DARAH SAAT MASUK RUMAH SAKIT
TERHADAP KEJADIAN MORTALITAS PADA PASIEN
STROKE PERDARAHAN INTRASEREBRAL NON DIABETIK
DI RSUD DR. SOEDARSO PONTIANAK**

Nada Yuliandha¹; Dyan Roshinta Laksmi Dewi²; Syarifah Nurul Yanti R.S.A³

ABSTRAK

Latar Belakang. Stroke perdarahan intraserebral (PIS) memiliki tingkat mortalitas yang tinggi jika dibandingkan dengan jenis stroke lainnya, sehingga faktor-faktor yang dapat memperburuk perjalanan penyakit ini mulai banyak diteliti. Kadar gula darah saat masuk disebutkan sebagai salah satu prediktor keluaran yang buruk pada stroke PIS non diabetik pada banyak penelitian. Namun, hubungannya dengan kejadian mortalitas pasien stroke PIS masih belum jelas, terutama di Indonesia. **Tujuan.** Penelitian dilakukan untuk melihat pengaruh kadar gula darah saat masuk rumah sakit terhadap kejadian mortalitas pada pasien stroke PIS non diabetik. **Metodologi.** Desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif. Jumlah sampel didapatkan sebanyak 98 pasien dengan diagnosa stroke PIS yang memenuhi kriteria inklusi di RSUD dr. Soedarso Pontianak, yang kemudian dibagi menjadi 2 kategori yaitu pasien dengan gula darah saat masuk rumah sakit ≥ 150 mg/dL dan < 150 mg/dL. Data diperoleh dari penelusuran rekam medis. **Hasil dan Kesimpulan.** Ditemukan bahwa kadar gula darah saat masuk rumah sakit ≥ 150 mg/dL ($p < 0,001$) memiliki pengaruh yang bermakna dengan kejadian mortalitas stroke PIS non diabetik, dan pasien yang datang dengan keadaan ini, memiliki probabilitas 90% untuk mengalami mortalitas. Keadaan hiperglikemia reaktif segera setelah kejadian stroke PIS merupakan bentuk respon stres oleh tubuh yang dapat menyebabkan serangkaian kerusakan sekunder sel-sel saraf di otak melalui mekanisme disregulasi metabolik, edema perihematoma, dan pembentukan mediator inflamasi.

Kata kunci: kadar gula darah saat masuk rumah sakit, hiperglikemi admisi, stroke perdarahan intraserebral, non diabetik

Keterangan

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.
Email : yuliandha.nada@gmail.com
- 2) Bagian Saraf RSUD Dokter Soedarso, Pontianak, Kalimantan Barat.
- 3) Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.

**THE INFLUENCE OF HOSPITAL ADMISSION BLOOD GLUCOSE
LEVEL ON MORTALITY INCIDENT IN PATIENT WITH
NON DIABETIC INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE
AT RSUD DR SOEDARSO PONTIANAK**

Nada Yuliandha¹; Dyan Roshinta Laksmi Dewi²; Syarifah Nurul Yanti R.S.A³

ABSTRACT

Background. Intracerebral haemorrhage (ICH) stroke had higher mortality rates than any other type of strokes, which made its prognosis factors become a real concern nowadays. The hospital admission blood glucose level is associated with a poor outcome after non diabetic ICH as investigated in international studies. But its impact on mortality incident remains unclear, especially in Indonesia. **Objectives.** The aim of this study was to investigate the influence of hospital admission blood glucose level on mortality incident in patient with non diabetic intracerebral haemorrhage. **Methods.** This was a retrospective cohort study. A Total of 98 patients who had first-case ICH and fulfilled inclusion criteria at RSUD dr. Soedarso Pontianak were divided into 2 categories of admission blood glucose level (≥ 150 mg/dL and < 150 mg/dL). The data were collected using patient's medical records. **Result and Conclusion.** This study found that patients with admission blood glucose level ≥ 150 mg/dL ($p < 0,001$) are associated with mortality incident after non diabetic ICH, and along with it, those who came in such condition had 90% probability to suffer death. Hyperglycemia after ICH stroke happened through an indirect neuroendocrine stress-mediated mechanism. Excessive systemic and local glucose levels exacerbate secondary cerebral injuries through metabolic dysregulation, perihematom edema, and inflammation mediators.

Keywords: admission blood glucose level, admission hyperglycemia, intracerebral haemorrhage, non diabetic.

Notes

- 1) Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo.
Email : yuliandha.nada@gmail.com
- 2) Department of Neurology, Dokter Soedarso General Hospital, Pontianak, West Borneo.
- 3) Departement of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo.

PENDAHULUAN

Stroke adalah gangguan fungsional otak yang terjadi mendadak dengan gejala klinik fokal maupun global, dan disebabkan oleh keadaan iskemik atau perdarahan. Keadaan perdarahan merupakan peristiwa merembesnya darah ke dalam bagian otak atau ruang ekstrasvaskular kepala.¹

Stroke merupakan penyebab mortalitas tertinggi keempat di dunia setelah penyakit jantung, kanker, dan CLRD (*Chronic Lower Respiratory Disease*).² Di Indonesia, tingkat mortalitas pada penyakit tidak menular sampai tahun 2007, meningkat hingga 59,5%, dengan stroke sebagai penyebab kematian tertinggi (15,4%).³ Data RSUD dr. Soedarso Pontianak tahun 2009-2011 menunjukkan peningkatan kasus stroke dari 498 orang menjadi 560 orang.⁴

Ditinjau dari tingkat mortalitas, stroke perdarahan memiliki angka yang tinggi, dimana kematian pada pemantauan 30 hari pertama pasca stroke, didapatkan sebesar 52.3% terjadi pada pasien perdarahan.⁵

Gula darah saat masuknya pasien stroke perdarahan ke unit stroke merupakan nilai sederhana yang dapat diketahui dengan mudah dan cepat. Sebuah penelitian prediksi mortalitas pada pasien stroke PIS menyatakan, 109 pasien meninggal dunia dengan rerata kadar gula darah saat masuk 163.8 mg/dL. Dipaparkan bahwa kadar gula darah saat masuk merupakan prediktor independen terkait mortalitas pada stroke tanpa riwayat diabetes, karena pada keadaan kadar gula darah yang sama pasca stroke akut, angka mortalitas pasien non diabetik lebih tinggi dibandingkan dengan pasien diabetik^{6,7}

Keadaan hiperglikemia yang terjadi pasca stroke perdarahan intraserebral diduga merupakan mekanisme tidak langsung neuroendokrin. Tingginya kadar gula darah kemudian dapat memperburuk kerusakan otak melalui disregulasi metabolik, keracunan sel, dan kematian saraf. Semakin tinggi kadar gula darah saat masuk merupakan tanda adanya kerusakan luas yang dapat memicu efek massa.⁸

Penelitian mengenai kadar gula darah saat masuk dengan keluaran yang buruk belum banyak diteliti di Indonesia, sedangkan banyak data internasional yang mendukung adanya keterkaitan antara keduanya. Namun, data tentang hubungan gula darah saat masuk rumah sakit dengan kejadian mortalitas pada kasus stroke perdarahan intraserebral masih terbatas.

SAMPEL DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke perdarahan intraserebral di RSUD dr. Soedarso Pontianak yang memenuhi kriteria penelitian. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, dimana didapatkan pasien dengan faktor risiko positif dan negatif minimal masing-masing berjumlah 49 orang. Data penelitian diambil menggunakan rekam medis. Data kemudian di analisis dengan menggunakan aplikasi SPSS 20,0. Dilakukan analisis univariat untuk melihat karakteristik sampel dan uji hipotesis *Chi Square* untuk analisis bivariat.

HASIL

Hasil pada penelitian ini diperoleh 98 sampel yang memenuhi kriteria penelitian. Gambaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, dan status mortalitas dapat dilihat pada table 1. sebagai berikut.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (orang)	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	46	46,9%
Perempuan	52	53,1%
Umur (tahun)		
25-33	2	2,0%
34-42	11	11,2%
43-51	26	26,5%
52-60	23	23,5%
61-69	19	19,4%
70-78	12	12,2%
79-87	2	2,0%
88-96	3	3,1%
Status Mortalitas		
Meninggal	44	44,9%
Hidup	54	53,1%
Jumlah	98	100%

Karakteristik sampel penelitian ini menggambarkan bahwa insiden lebih banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan, dan pada kelompok usia 43-51 tahun, serta didapatkan status mortalitas pada subjek penelitian sebesar 44,9%.

Analisis untuk melihat pengaruh kadar gula darah saat masuk rumah sakit terhadap mortalitas pasien stroke perdarahan intraserebral non diabetik menggunakan uji *Chi Square*.

Tabel 2. Analisis Bivariat Kadar Gula Darah Saat Masuk Rumah Sakit Terhadap Mortalitas Pasien Stroke PIS Non Diabetik.

		Status Mortalitas				Nilai p	RR (IK 95%)
		Meninggal		Hidup			
		n	%	n	%		
Kadar Gula Darah	≥150 mg/dL	40	81,6	9	18,4	<0,001	10,00 (3,87 – 25,81)
	<150 mg/dL	4	8,2	45	91,8		
	Jumlah	44	44,9	54	55,1		

Nilai signifikansi yang didapatkan adalah $<0,001$ ($p<0,05$), hal ini berarti kadar gula darah saat masuk rumah sakit berpengaruh terhadap kejadian mortalitas pada pasien stroke perdarahan intraserebral non diabetik.

Pada penelitian ini didapatkan nilai RR (risiko relatif) sebesar 10,00 dengan interval kepercayaan 95% berkisar antara 3,87 dan 25,81. Nilai RR sebesar 10,00 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas pasien dengan kadar gula darah saat masuk rumah sakit ≥ 150 mg/dL untuk mengalami mortalitas adalah sebesar 90,0%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini memiliki jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 98 orang dan didapatkan jumlah insiden lebih banyak pada pasien berjenis kelamin perempuan. Pada penelitian Bejot *et al* (2011) persentasi insiden pada perempuan sebesar 52,5%.⁹ Sedangkan pada penelitian Lee *et al* (2010) didapatkan persentase laki-laki sebanyak 54,3%.¹⁰ Disimpulkan pada kedua penelitian tersebut bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kedua jenis kelamin untuk mengalami stroke perdarahan intraserebral. Hal ini kurang sejalan dengan penelitian Hu *et al* (2013) bahwa perbandingan insiden stroke perdarahan intraserebral laki-laki dan perempuan adalah sebesar 2:1, dikarenakan laki-laki cenderung memiliki aktivitas fisik yang lebih berat serta gaya hidup tidak sehat seperti minum-minuman beralkohol dan merokok.¹¹ Variasi ini dikarenakan penelitian ini bukan merupakan penelitian epidemiologi, sehingga terdapat kriteria yang harus dipertimbangkan dalam pengambilan sampel, diantaranya adalah kasus stroke bukan rekuren dan ada tidaknya riwayat diabetes mellitus. Pada penelitian ini juga tidak diapaparkan data jumlah laki-laki dan perempuan di setiap kelompok usia, padahal sesuai dengan data epidemiologi stroke dari AHA 2014 bahwa insiden stroke didominasi oleh laki-laki hingga usia 45 tahun, namun akan bergeser menjadi dominasi perempuan di usia pasca

menopause karena efek neuroprotektif dari hormone seks perempuan sudah memudar fungsinya.²

Di Indonesia, prevalensi penyakit hipertensi yang merupakan penyebab tersering stroke tipe ini, lebih tinggi pada perempuan sehingga stroke perdarahan intraserebral dapat lebih banyak diderita oleh perempuan.³

Berdasarkan kelompok usia, ditemukan frekuensi terbanyak pada usia 43-51 tahun. Rerata usia adalah 56,70 tahun, dimana hal ini tidak jauh berbeda dengan banyak penelitian sebelumnya maupun kepustakaan, yang melaporkan bahwa rerata usia insiden stroke perdarahan intraserebral adalah 58,8 tahun (Chen *et al* 2014), 57,9 tahun (Hu *et al* 2013), dan 55,4 tahun (Indiyarti 2009).^{11,12,13} Smith dalam penelitiannya memaparkan kecenderungan peningkatan insiden pada usia di atas 55 tahun didapatkan sebanyak 71,4% disebabkan oleh faktor hemodinamik seperti tekanan darah sistemik arteri yang tinggi, dimana pembuluh darah otak sudah berkurang elastisitasnya dan tidak dapat menahan tekanan darah yang meningkat.⁵ Selain itu, faktor yang terkait dengan jenis kelamin dimana berkurangnya efek neuroprotektif oleh hormon seks perempuan pada usia di atas 55 tahun.²

Pasien pada penelitian ini ditemukan meninggal saat dirawat di rumah sakit sebanyak 44 orang (44,9%) dan yang bertahan hidup 54 orang (53,1%). Hal ini sejalan dengan penelitian status mortalitas yang dilakukan Damian *et al* (2014) yang memaparkan angka kejadian mortalitas mencapai 44,0%.¹⁴ Hal ini dapat dikarenakan pengeluaran darah dari pembuluh darah otak yang pecah dapat dengan cepat mendesak jaringan parenkim otak dan memenuhi ruang otak sehingga akan diikuti dengan peningkatan tekanan intrakranial yang dapat berujung pada kematian.¹⁵

Berdasarkan analisis SPSS 20.0, Nilai signifikansi yang didapatkan adalah $<0,001$ ($p<0,05$), hal ini berarti hipotesis penelitian kadar gula

darah saat masuk rumah sakit berpengaruh terhadap kejadian mortalitas pada pasien stroke perdarahan intraserebral non diabetik diterima.

Pada penelitian ini didapatkan nilai RR sebesar 10,00 dengan interval kepercayaan 95% yang berarti bahwa pasien dengan kadar gula darah saat masuk rumah sakit ≥ 150 mg/dL mempunyai kemungkinan 10 kali untuk mengalami mortalitas dibandingkan dengan pasien yang kadar gula darah saat masuk rumah sakitnya < 150 mg/dL atau probabilitas pasien pada kelompok ini sebesar 90,0% untuk mengalami mortalitas.

Hasil yang telah dipaparkan pada penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Fogelholm *et al* (2005) memaparkan bahwa pengaruh kadar gula darah saat masuk rumah sakit terhadap kejadian mortalitas pasien stroke perdarahan intraserebral tanpa riwayat diabetes memiliki nilai $p = 0,004$ ($p < 0,05$) Disebutkan juga nilai rerata kadar gula darah saat masuk rumah sakit pasien yang mengalami mortalitas sebesar 163,8 mg/dL. Didukung juga oleh penelitian Appelboom *et al* (2011) dimana status mortalitas dan perdarahan intraventrikular (IVH) lebih banyak ditemukan pada pasien yang tiba dengan keadaan hiperglikemia di unit stroke.^{6,8}

Eksperimen terhadap hewan coba yang dilakukan Song *et al* (2003) menunjukkan keadaan hiperglikemia menyebabkan edema otak baik yang bersifat sitotoksik maupun vasogenik. Hal ini diakibatkan oleh adanya peningkatan mediator inflamasi dan bradikinin yang dipicu oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah sebagai respon tubuh terhadap pecahnya pembuluh darah otak.¹⁶

Disregulasi metabolik, edema perihematom, dan stress oksidatif merupakan rangkaian kejadian molekuler yang merusak jaringan parenkim otak atau sering disebut dengan bentuk kerusakan otak sekunder. Peningkatan kadar glukosa dalam darah memicu disregulasi dan sitotoksitas lewat peningkatan laktat serta glutamat yang kemudian menyebabkan asidosis intrasel dan hiperstimulasi pada neuron. Jika hal ini terus berlangsung, terjadilah edema sitotoksik pada sel saraf yang

dalam skala besar dapat meningkatkan tekanan intrakranial. Selain itu, keadaan hiperglikemia memicu peningkatan aktivasi mediator inflamasi yang dapat membuat sawar darah otak menjadi lebih mudah untuk ditembus, serta bradikinin, yang merupakan agen dilatasi poten dimana ia dapat meningkatkan aliran darah ke otak sehingga edema perihematom dapat meluas lebih cepat. Proses kerusakan lainnya juga diperankan oleh adanya peningkatan bahan radikal bebas (ROS) akibat penumpukan baik laktat maupun glutamat. ROS meningkatkan pembentukan faktor transkripsi NF- κ B yang merupakan koordinator dari keseluruhan produksi mediator inflamasi seperti ICAM-1, sitokin, TNF α , IL-1 β , dan COX-2. Proses inflamasi selanjutnya dapat memperburuk kerusakan sawar darah otak dan edema sitotoksik. Ketiga proses kerusakan sekunder tersebut dapat menimbulkan efek massa yang dalam skala besar akan meningkatkan pergeseran *midline shift*, tekanan intrakranial, hingga kompresi batang otak yang berujung kematian.^{8,14,17}

Hingga saat ini kadar gula darah saat masuk berdasarkan hasil beragam penelitian, merupakan faktor risiko independen mortalitas jangka pendek pada pasien stroke perdarahan intraserebral tanpa riwayat DM (non diabetik), bersamaan dengan variabel lain seperti skor GCS dan volume perdarahan. Tim medis disarankan untuk selalu memeriksa kadar gula darah saat masuk unit stroke pada pasien, dan mempertahankannya dalam keadaan normoglikemi selama perawatan intensif di rumah sakit untuk mencegah perburukan yang dapat terjadi.^{2,6,7}

KESIMPULAN

Peningkatan gula darah saat masuk rumah sakit berpengaruh terhadap kejadian mortalitas pada pasien stroke perdarahan intraserebral non diabetik di RSUD dr. Soedarso Pontianak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Caplan, Louis R. *Caplan's stroke: a clinical approach*. Elsevier Health Sciences, 2009.

2. Go, Alan S., Dariush Mozaffarian, Veronique L. Roger, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry, Michael J. Blaha, Shifan Dai et al. "Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update A Report From the American Heart Association." *Circulation* 129, no. 3 (2014): e28-e292.
3. Riset Kesehatan Dasar. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan, Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
4. Darmanto, Agus. 2014. Hubungan Antara Hipertensi dengan Kejadian Strok Iskemik di Bangsal dan Poliklinik Saraf RSUD Dokter Soedarso Pontianak. UNTAN Pontianak (Skripsi)
5. Smith, Eric E., et al. "A Risk Score for In-Hospital Death in Patients Admitted With Ischemic or Hemorrhagic Stroke." *Journal of the American Heart Association* 2. 1 (2013): e005207.
6. Fogelholm, Rainer, et al. "Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral hemorrhage: a population based study." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76.3 (2005): 349-353.
7. Chuang, Ya-Ching, et al. "Risk stratification for predicting 30-day mortality of intracerebral hemorrhage." *International Journal for Quality in Health Care* 21.6 (2009): 441-447.
8. Appelboom, Geoffrey, et al. "Severity of intraventricular extension correlates with level of admission glucose after intracerebral hemorrhage." *Stroke* 42.7 (2011).
9. Bejot, Yannick, et al. "The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage." *Stroke* 43.1 (2012): 243-245.
10. Lee, S-H., et al. "Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study." *Diabetologia* 53.3 (2010): 429-434.
11. Hu, Yun-zhen, Jian-wen Wang, and Ben-yan Luo. "Epidemiological and clinical characteristics of 266 cases of intracerebral hemorrhage in

- Hangzhou, China. *Journal of Zhejiang University Science B* 14.6 (2013): 496-504.
12. Chen, Hua-Fen, et al. "Improving the One-Year Mortality of Stroke Patients: An 18-Year Observation in a Teaching Hospital." *Tohoku J. Exp. Med* 232.1 (2014): 47-54.
 13. Indiyarti R. "Perbandingan kadar gula darah sewaktu pada kedua jenis stroke." *Jurnal Kedokteran Trisakti*; 23.4 (2002): 1-7.
 14. Broderick, J. P., Edward C. Jauch, and Colin P. D. "American Stroke Association Stroke Council Update." *Stroke* 45.1 (2014): e5-e7.
 15. Damian, Max S., et al. "ICNARC Study of Mortality In Neurological Patients On ICU." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 85. 10 (2014): e4-e4.
 16. Song, Eun-Chol, et al. "Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage." *Stroke* 34.9 (2003).
 17. Aronowski, Jaroslaw, and Xiurong Zhao. "Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage secondary brain injury." *Stroke* 42.6 (2011).