

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. Stroke

###### a. Definisi stroke

Stroke merupakan gangguan sirkulasi serebral, yaitu suatu gangguan neurologik focal yang dapat timbul sekunder dari suatu proses patologi pada pembuluh darah serebral misalnya trombosis, embolus, ruptura dinding pembuluh atau penyakit vaskular dasar, misalnya aterosklerosis, arteritis, trauma, aneurisma, dan lain lain. Berdasarkan definisinya, stroke terjadi akibat gangguan murni vaskular yang mengakibatkan aliran darah ke otak terganggu baik pada stroke infark maupun stroke perdarahan (Price. S A., dan Wilson. L M., 2005).

Definisi stroke menurut WHO *Monica Project* adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik focal maupun menyeluruh (global) yang berlangsung dengan cepat, berlangsung lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain dari pada gangguan vaskular (Lamsudin, 1998).

**b. Tipe stroke**

Berdasarkan lesi fokal otak yang mendasarinya diklasifikasikan menjadi dua, yaitu stroke infark/iskemik dan stroke intrakranial hemoragik.

Berdasarkan asal dan lokasi pembuluh darah yang mengalami perdarahan, stroke hemoragik menjadi dua sub tipe, yakni :

- 1) Stroke hemoragik subaraknoid, yaitu perdarahan yang berasal dari ruang subaraknoid yang mengelilingi otak
- 2) Stroke hemoragik intraserebral, jika perdarahan yang terjadi masuk ke dalam substansi dan parenkim otak. (Sacco,2001)

**c. Diagnosis Stroke**

Beberapa cara untuk mendiagnosa stroke yaitu :

- 1) USG - gambaran yang mengindikasikan adanya penyempitan atau pembekuan dalam otak
- 2) Arteriografi - kateter dimasukkan ke dalam arteri untuk menyuntikkan kontras sehingga pembuluh darah yang rusak terlihat menggunakan sinar-X
- 3) *Computerized tomography* (CT) scan - alat scan yang menggambarkan gambar 3-D yang dapat menunjukkan aneurisma, perdarahan, atau pembuluh abnormal dalam otak
- 4) *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) - medan magnet menghasilkan tampilan 3-D dari otak untuk melihat jaringan yang rusak akibat stroke

- 5) CT dan MRI dengan angiografi - scan yang dibantu oleh kontras yang disuntikkan ke dalam pembuluh darah untuk memberikan gambar yang lebih jelas dan lebih rinci
- 6) Echocardiography - USG untuk memeriksa embolus (*Stroke Center, 2005*)

**d. Tanda dan gejala stroke**

Gejala stroke dapat disingkat menjadi FAST :

*Face* (wajah) - kelemahan mendadak atau droopiness wajah, atau masalah dengan penglihatan

*Arm* (lengan) - kelemahan mendadak atau mati rasa dari salah satu atau kedua lengan

*Speech* (pidato) - Kesulitan berbicara, bicara cadel, atau ucapan kacau

*Time* (waktu) - Waktu sangat penting dalam pengobatan stroke. Semakin cepat pengobatan dimulai, semakin baik pemulihan yang terjadi.

**e. Faktor resiko stroke**

Faktor risiko stroke terdiri dari faktor yang tidak dapat diubah dan yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah adalah usia, jenis kelamin, keturunan, ras/etnik, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah antara lain hipertensi, penyakit jantung, diabetes melitus, hiperkolesterolemia, merokok, dan alkohol. Ada pula yang mengelompokkan faktor risiko stroke menjadi dua yaitu faktor risiko mayor seperti hipertensi, diabetes melitus, kelainan jantung dan faktor

risiko minor yaitu hiperlipidemia, merokok, kegemukan, hiperkoagulasi, usia lanjut, riwayat *transient ischemic attacks* (TIA), hiperurikemia, kontrasepsi oral, kelainan pembuluh darah, dan riwayat stroke dalam keluarga.

#### **f. Patofisiologi stroke**

##### **Stroke hemoragik**

Stroke hemoragik dikarenakan oleh pecahnya pembuluh darah sehingga aliran darah yang normal terhambat dan darah merembes ke dalam suatu daerah di otak dan merusaknya. Pendarahan dapat terjadi di seluruh bagian otak seperti caudate putamen, talamus, hipokampus, frontal, parietal, dan occipital cortex, hipotalamus, area suprakiasmatik, cerebellum, pons, dan midbrain (Lapchak, 2010).

Stroke hemoragik terbagi menjadi subtipe intraserebral hemoragik (ICH), subaraknoid hemoragik (SAH), (E E. Smith, 2009). Intra serebral hemoragik (ICH) merupakan 10-15% kasus, perdarahan terjadi langsung ke parenkim otak. Perdarahan intraserebral memiliki kecenderungan terjadi pada tempat tertentu di otak seperti, talamus, putamen, serebelum, dan batang otak. Selain area otak yang terluka oleh pendarahan, otak sekitarnya dapat rusak oleh karena tekanan yang dihasilkan oleh efek massa hematoma yang dapat menekan parenkim otak sehingga meningkatkan tekanan intrakranial (David S Liebeskind & Chief Editor: Rick Kulkarni, 2013).

Stroke hemoragik subaraknoid merupakan jenis lain dari stroke hemoragik yang ditandai dengan perembesan darah pada ruang subarknoid. Perdarahan subaraknoid dibagi menjadi dua yaitu :

- a. Perdarahan Primer / *non traumatic*
- b. Perdarahan sekunder / *traumatic* (berasal dari pembuluh darah diluar subaraknoid, seperti intraserebral hemoragik, atau tumor otak).

Perdarahan subaraknoid mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial sehingga mengganggu autoregulasi otak. Efek ini dapat terjadi dalam kombinasi dengan vasokonstriksi akut, agregasi platelet mikrovaskuler, dan hilangnya perfusi mikrovaskular, mengakibatkan berkurangnya aliran darah dan iskemia otak (David S Liebeskind & Chief Editor: Rick Kulkarni, 2013).

Peningkatan tekanan intrakranial yang mendadak mengakibatkan rusaknya sel-sel otak disekitarnya. Tekanan intrakranial normal pada saat istirahat kira-kira 10 mmHg (136 mm H<sub>2</sub>O), tekanan yang lebih tinggi dari -20 mmHg dianggap tidak normal dan lebih dari 40 mmHg termasuk dalam kenaikan tekanan intrakranial berat. Semakin tinggi tekanan intrakranial pasca perdarahan, semakin buruk prognosisnya.

### **Stroke iskemik**

Stroke iskemik disebabkan oleh terhambatnya aliran darah karena adanya oklusi dapat berupa emboli ataupun thrombosis. Stroke iskemik

lebih banyak dijumpai daripada stroke hemoragik (Shiber JR, 2010). Stroke iskemik terjadi bila pembuluh darah yang mengalirkan darah ke otak tersumbat oleh gumpalan darah. Hal ini dapat terjadi dalam dua cara, yaitu: a) stroke trombolitik yaitu terbentuknya sebuah bekuan di arteri yang sudah sangat sempit, dan b) emboli serebral atau stroke emboli yaitu sebuah bekuan bisa pecah dari tempat lain di pembuluh darah otak, atau dari bagian lain dari tubuh, dan perjalanannya sampai ke otak. Stroke iskemik juga dapat disebabkan oleh penyumbatan arteri. Zat-zat yang dapat menyumbat pada dinding arteri adalah lemak, kolesterol, dan zat lainnya, zat-zat tersebut disebut juga plak.

## **2. Gangguan Kognitif**

### **a. Definisi gangguan kognitif**

Merupakan gangguan yang sering terjadi pada lansia. Gangguan kognitif disebabkan oleh penurunan gangguan kognisi secara klinis, seperti daya ingat, bahasa, atau perhatian. Gangguan kognitif diklasifikasikan menjadi tiga kelompok menurut DSM-IV, yaitu delirium, demensia, dan gangguan amnestik (Kaplan, et al., 2010)

### **b. Klasifikasi gangguan kognitif**

#### **1) Demensia**

Demensia merupakan gangguan mental pada lansia yang berlangsung secara progresif, lambat, dan serius yang disebabkan oleh kerusakan organik jaringan otak (Maryam, et al., 2008). Demensia merupakan sindrom dapaatan yang dapat menyebabkan menurunnya fungsi sosial dan pekerjaan.

## 2) Delirium

Delirium merupakan gangguan mental yang berlangsung singkat yang biasanya menunjukkan keadaan toksik, yang ditandai oleh halusinasi, ilusi, delusia, kegirangan, kurang istirahat, dan inkoheren (Dorlan, 2002).

## 3) Gangguan Amnestik

Penurunan utama pada gangguan amnestik adalah penurunan memori yang bermanifestasi sebagai ketidakmampuan untuk menerima informasi baru atau untuk mengingat informasi sebelumnya. Penyebab dari gangguan amnestik adalah kerusakan diencephalik dan struktur lobus medial temporal. Kerusakan itu dapat disebabkan oleh trauma kepala, hipoksia, infark arteri serebral posterior, dan herpes simpleks cephalitis. Namun penyebab utama yang sering ditemukan adalah konsumsi alkohol yang berlebihan (Raskind, Bonner, dan Peskind, 2004)

### c. Diagnosis gangguan kognitif

Ada beberapa macam instrumen pemeriksaan antara lain (1) *Dementia Rating Scale*, (2) *The Short Portable Mental Status Questioner*, (3) *Mini Mental State Examination*, dan (4) *The Blessed Dementia Scale*. Pemeriksaan yang lebih sering digunakan adalah *Mini Mental State Examination* dengan alasan penggunaan relatif mudah, waktu yang singkat, dan telah digunakan secara luas serta mempunyai nilai kesepakatan yang tinggi (Setyopranoto, 1999)

#### c.1 . *Mini Mental State Examination*

*Mini Mental State Examination* (MMSE) merupakan uji penapis yang dapat digunakan selama pemeriksaan klinis pasien. MMSE telah banyak dipakai di dunia, di Indonesia juga telah direkomendasikan oleh kelompok studi fungsi luhur PERDOSSI. Uji yang dirancang oleh M.F. Goldstein, S.Folstein, dan P.R. McHugh ini terdiri dari lima kategori : 1) orientasi, 2) registrasi, 3) mengingat, 4) bahasa, 5) konstruksi. Poin diberikan untuk tiap jawaban benar dengan skor maksimum 30 yang menandakan tidak adanya hendaya. Tes ini mudah dikerjakan dan hanya memerlukan waktu yang singkat. (Saddock. BJ., dan Virginia A.S 2010)

Tes-tes pada MMSE antara lain tes orientasi; untuk menilai kesadaran juga daya ingat. Tes registrasi; untuk menilai memori kerja. Tes *recall*; untuk menilai memori mengenal kembali. Penurunan konsentrasi dapat terjadi apabila ada gangguan pada tes atensi dan kalkulasi.

Nilai MMSE dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor sosiodemografik, termasuk di dalamnya adalah umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status perkawinan. Faktor yang kedua adalah faktor lingkungan dan *behavior*, yang termasuk pada faktor ini yaitu beban kehidupan secara umum, stress fisik, kontak sosial, aktifitas fisik, merokok, dan minum alcohol (Setyopranoto, Lamsudin, 1999).

Pemeriksaan MMSE mudah dilakukan yaitu dengan memberi nilai untuk beberapa fungsi kognitif. Tes ini menilai orientasi waktu, tempat, ingatan hal segera, memori jangka pendek, dan kemampuan pengurangan serial atau membaca terbalik, selain itu juga mengukur kemampuan konstruksional dan pemakaian bahasa. Tes ini dapat dilakukan oleh dokter, perawat, atau orang awam dengan sedikit pelatihan dan hanya membutuhkan waktu sekitar 10 menit (Setyopranoto, Lamsudin, 1999).

### **3. Diabetes Melitus**

#### **a. Definisi diabetes melitus**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Perkeni, 2011). Tingginya kadar glukosa darah dalam tubuh (hiperglikemia) diakibatkan oleh tingginya

asupan makanan disertai gangguan penyerapan glukosa sel (Syamsurijal, 2007).

Diabetes melitus adalah suatu gangguan dimana konsentrasi glukosa darah meningkat secara persisten di atas kadar normal akibat definisi (relatif atau absolut) insulin atau adanya faktor yang menentang aksi insulin (Aswin, 2004).

#### **b. Tipe diabetes melitus**

Menurut ADA tahun 2009, diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 tipe (Purnamasari, 2009) :

##### **1. Diabetes melitus Tipe 1**

DM tipe 1 disebut juga insulin dependen diabetes mellitus (IDDM), ini terjadi karena destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, bisa terjadi melalui proses imunologik dan idiopatik. Biasanya terjadi pada usia kurang dari 30 tahun.

##### **2. Diabetes melitus Tipe 2**

DM tipe 2 adalah penyakit hiperglikemia akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal, karena insulin masih tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka sering disebut sebagai non insulin dependen diabetes mellitus (NIDDM). Diabetes melitus tipe 2 sering timbul pada usia lebih dari 30 tahun.

##### **3. Diabetes melitus Tipe Lain**

Diabetes melitus terkait malnutrisi (DMTM) yaitu penyakit diabetes yang disebabkan karena adanya malnutrisi atau kekurangan gizi. Hal ini biasanya disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein.

#### 4. Diabetes Kehamilan atau Diabetes Melitus Gestasional

Merupakan penyakit diabetes yang timbul selama kehamilan, yang disebabkan karena adanya peningkatan kebutuhan energi, kadar estrogen dan hormon pertumbuhan yang terus menerus tinggi.

#### c. Patofisiologi diabetes melitus

Dikenal 2 jenis utama Diabetes Melitus yaitu Diabetes Melitus tipe 1 dan Diabetes Melitus tipe 2. Kedua jenis DM ini dibagi dengan melihat faktor etiologisnya (Greenstein, B dan Diana F.W, 2006).

##### 1) Diabetes Melitus tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 merupakan kondisi autoimun sel-sel beta pulau Langerhans sehingga timbul defisiensi insulin. Individu yang memiliki kecenderungan penyakit ini tampaknya menerima faktor pemicu dari lingkungan. Sebagai contoh faktor pencetus yang mungkin antara lain infeksi virus seperti gondongan (*mumps*), rubella, dan sitomegalovirus (CMV) kronis. Paparan terhadap obat atau toksin tertentu juga diduga dapat memicu serangan autoimun ini. Karena proses penyakit DM tipe 1 terjadi dalam beberapa tahun, sering kali tidak ada faktor pencetus yang pasti. Pada saat diagnosis DM tipe 1 ditegakkan, ditemukan antibodi

terhadap sel-sel pulau Langerhans pada sebagian besar pasien. Insidensi DM tipe 1 sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya (Corwin, E. J., 2007).

## 2) Diabetes Melitus tipe 2

DM tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 85% pasien DM. Insidensi DM tipe 2 sebesar 650.000 kasus baru setiap tahunnya. Keadaan ini ditandai dengan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. Individu yang mengidap DM tipe 2 tetap menghasilkan insulin. Akan tetapi sering terjadi keterlambatan awal dalam sekresi dan penurunan jumlah total insulin yang dilepaskan. Hal ini cenderung semakin parah seiring dengan pertambahan usia pasien pada pasien berusia di atas 40 tahun. Namun, dengan meningkatnya insidensi obesitas di negara barat dan onsetnya yang semakin dini, saat ini terjadi peningkatan frekuensi DM tipe 2 pada orang dewasa muda dan anak-anak (Greenstein, B dan Diana F.W, 2006).

DM tipe 2 adalah jenis yang paling banyak, disebabkan oleh resisten insulin pada jaringan perifer, dan paling sering dihubungkan dengan ketuaan, riwayat keluarga, kegemukan dan kurang aktifitas. Pada golongan ini terjadi hiperglikemia dan hiperinsulinemia (De la Monte & Wonds, 2005).

#### d. Diagnosis diabetes melitus

Untuk menentukan diagnosis klinis diabetes melitus umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan klasik berupa poliuria, polidipsi, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus. Hasil pemeriksaan glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL juga digunakan untuk patokan diagnosis. Untuk kelompok tanpa keluhan khas diabetes melitus, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis. Diperlukan kepastian lebih lanjut dengan mendapat sekali saja angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL, kadar glukosa darah sewaktu sewaktu  $\geq 200$  mg/dL pada hari yang lain, atau kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dL pada 2 jam pasca pembebanan glukosa 75 g pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) (Gustaviani, R., 2006).

**Table 1. Diagnosis Diabetes Melitus**

---

Gejala klasik DM + kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L)

Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memerhatikan waktu makan terakhir.

Atau

---

---

Gejala klasik DM + kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L)

Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam

Atau

---

Kadar glukosa darah 2 jam pada TTGO  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L)

TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara

---

Pemeriksaan HbA1c ( $>6.5\%$ )

---

Pemeriksaan HbA1c oleh ADA 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik (Perkeni, 2011).

**e. Tanda dan gejala diabetes melitus**

- 1) Gejala awal mungkin tidak lebih dari kelelahan kronis, kelemahan umum dan malaise (perasaan tidak enak)
- 2) Berlebihan produksi urin
- 3) Haus berlebihan dan meningkatkan pemasukan cairan
- 4) Penglihatan kabur (biasanya dari perubahan bentuk lensa, karena efek osmotik, misalnya, kadar glukosa darah tinggi)
- 5) *Unexplained* penurunan berat badan
- 6) Kelesuan
- 7) Gatal genitalia eksterna

## f. Komplikasi diabetes melitus

Komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi 2, yaitu :

### 1) Komplikasi metabolik akut

Komplikasi metabolik diabetes disebabkan oleh penurunan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi metabolik yang paling serius pada diabetes melitus tipe 2 adalah hiperglikemia, hiperosmolar, koma nonketotik. Hiperglikemia disebabkan karena defisiensi insulin relatif. Hiperglikemia muncul tanpa ketosis. Hiperglikemia berat dengan kadar glukosa serum lebih dari 600 mg/dl. Hiperglikemia menyebabkan hiperosmolalitas, diuresis osmotik, dan dehidrasi berat. Komplikasi metabolik lain yang sering terjadi pada diabetes adalah hipoglikemia terutama komplikasi terapi insulin (Schteingart, 2005).

### 2) Komplikasi kronik jangka panjang

#### a) Mikroangiopati/mikrovaskular

Mengenai pembuluh darah kecil, retinopati diabetes, nefropati diabetes, neuropati diabetes. Ada kaitan yang kuat antara hiperglikemia dengan insiden dan berkembangnya retinopati. Manifestasi dini retinopati berupa mikroaneurisma (pelebaran saluran yang kecil) dari arteriola retina. Akibatnya terjadi perdarahan, neovaskularisasi jaringan parut retina dapat mengakibatkan kebutaan. Manifestasi dini nefropati berupa

proteinuria dan hipertensi. Jika hilangnya fungsi nefron terus berlanjut, pasien akan menderita insufisiensi ginjal. Timbulnya neuropati diabetes tergantung lamanya menderita DM, kelainan ini dapat berjalan progresif dan irreversibel, bersifat difus terutama neuropati pada saraf sensorik (Scheingart, 2005).

b) Makroangiopati/makrovaskular

Mengenai pembuluh darah besar, pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, dan pembuluh darah otak. Makroangiopati diabetes mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis. Makroangiopati diabetes akan mengakibatkan penyumbatan vaskular. Jika mengenai arteri perifer, maka dapat mengakibatkan insufisiensi vaskular perifer yang disertai klaudikasio intermiten dan ganggren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika yang terkena adalah arteri koronaria dan aorta, maka dapat mengakibatkan angina dan infark miokard (Scheingart, 2005).

**Table 2. Komplikasi Diabetes**

Makroangiopati(Makrovaskuler)	Mikroangiopati (Mikrovaskuler)
Pembuluh darah otak → stroke	Pembuluh darah mata → kebutaan
Pembuluh darah jantung →	Pembuluh darah ginjal →

jantung koroner	penyakit ginjal kronik
Pembuluh darah kaki → luka	
sukar sembuh	

#### 4. Hubungan Diabetes Melitus dengan Gangguan Kognitif dan Stroke

Di antara semua faktor risiko, diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya stroke, meningkatkan 2-3 kali risiko stroke iskemik serta kecacatan dan mortalitas. Pada stroke akut, 13-36% diantaranya adalah penderita diabetes, 6-42% tidak mengetahui telah menderita diabetes melitus sebelum serangan (diabetes melitus laten). Woo *et al.* mendapatkan diabetes laten pada stroke sebesar 5,3% sedangkan Kiers *et al.* menemukan sebanyak 11,4%. Misbach melaporkan bahwa faktor risiko terjadinya stroke pada diabetes melitus adalah 17,3% (Warlow CP, *et al.*, 1996. Davis SM., 2000).

Pada penderita diabetes melitus terjadi perubahan fungsi sel endotel dan kegagalan relaksasi vaskular. Hiperglikemia mengaktifkan protein kinase C di endotel yang selanjutnya merangsang produksi prostaglandin vasokonstriktor dari endotel. Kadar endotelin (bersifat vasokonstriktor) dan *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang berperan dalam pembentukan angiotensin II (vasokonstriktor) juga meningkat. Pada diabetes melitus juga terjadi kegagalan peningkatan *cerebral blood flow* sebagai respons terhadap

rangsangan vasodilator, yang disebabkan neuropati otonom diabetik dan atau kelainan endotel yang mengakibatkan menurunnya faktor vasodilator endotelial seperti *nitric oxide* (Hsueh WA, Anderson PW, 1992).

Hiperglikemia mengubah produksi matriks sel endotel, dan menyebabkan penebalan membran basal. Kadar gula yang tinggi meningkatkan produksi kolagen IV endotel dan fibronektin serta meningkatkan aktivitas enzim yang terlibat dalam sintesis kolagen. Toksisitas glukosa juga memperlambat replikasi dan mempercepat kematian sel endotel. Kelainan metabolik lain yang dapat terjadi pada diabetes selain hiperglikemia adalah hipertrigliseridemia, peningkatan reaksi oksidasi dan glikosilasi, sehingga akan memperburuk kerusakan sel endotel.

Pada penderita diabetes melitus juga terjadi peningkatan viskositas darah, penurunan deformabilitas eritrosit, peningkatan adhesi eritrosit ke sel endotelial, peningkatan adhesi platelet, peningkatan faktor von Willebrand dan fibrinogen serta penurunan kadar plasminogen activator jaringan (Nadler JI, *et al.*, 2000). Diabetes melitus menyebabkan progresivitas stroke, meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Hal ini disebabkan perubahan post iskemik *cerebral blood flow* akibat kegagalan autoregulasi, efek hiperosmolar glukosa darah, dan interferensi dengan aliran darah kolateral pada daerah peri iskemik. (Widjaja D, 1999).

Diabetes melitus bisa menyebabkan komplikasi kronik melalui adanya perubahan pada sistem vaskular. Pada penderita diabetes melitus terjadi

berbagai macam perubahan biologis vaskular yang semakin meningkatkan komplikasi kronik pada diabetes. Adanya pertumbuhan sel dan kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Perubahan dasar terutama terjadi pada endotel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah (Darmono, 2002).

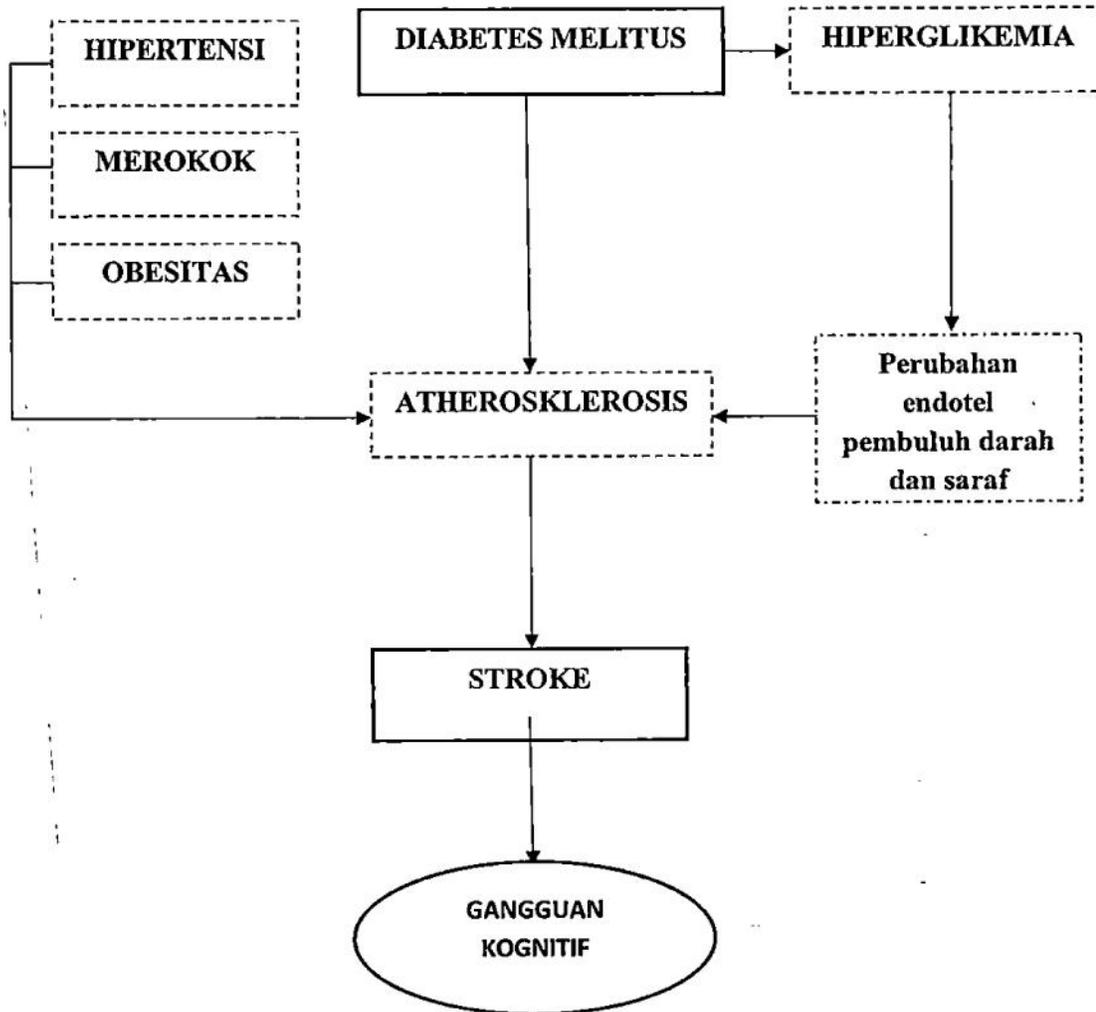
Beberapa jaringan yang rentan terhadap komplikasi kronik diabetes adalah jaringan saraf dan sel endotel pembuluh darah yang mempunyai kemampuan untuk memasukkan glukosa dari lingkungan sekitar ke dalam sel tanpa harus memerlukan insulin. Tetapi pada keadaan hiperglikemia kronik akan menyebabkan sel terbanjiri oleh glukosa, keadaan ini disebut hiperglisolia. Hiperglisolia kronik akan menyebabkan perubahan homeostasis biokimiawi sel yang berpotensi menyebabkan terjadinya komplikasi kronik diabetes (Darmono, 2002).

Terdapat korelasi antara lama hiperglikemia dengan progresifitas kelainan vaskuler. Hiperglikemi akan memacu glikolisis non-enzimatik yang terjadi pada berbagai jaringan tubuh. Pada keadaan normoglikemi, reduksi glukosa oleh enzim aldose reduktase akan menghasilkan sorbitol (*osmotic polyol*), reaksi berlanjut menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Sedangkan pada hiperglikemi, reaksi metabolisme untuk transformasi sorbitol menjadi fruktosa yang relatif lambat tidak mampu mengimbangi, sehingga sorbitol tertimbun di jaringan. Sorbitol dan fruktosa intraseluler tersebut memiliki potensi osmotik sehingga menarik banyak air, yang akan

menimbulkan edema pada sel Schwann dan rusaknya akson. Kerusakan ini terutama mengakibatkan gangguan penghantaran impuls saraf (Darmono, 2002).

Penurunan kadar mioinositol juga merupakan salah satu penyebab gangguan hantaran saraf motorik maupun sensorik. Mioinositol adalah suatu heksitol siklik yang merupakan komponen dari vitamin B. Mioinositol berperan dalam transmisi impuls, transport elektrolit dan sekresi peptide. Dalam keadaan normal kadar mioinositol dalam saraf kurang lebih 100 kali daripada kadarnya dalam plasma. Hiperglikemi diduga menurunkan kadar mioinositol sehingga menyebabkan gangguan pada transmisi impuls saraf (Darmono,2002).

## B. Kerangka Konsep



## C. Hipotesis

Diabetes melitus berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif pada pasien stroke.