

Scoping Review: Angka Kejadian Stroke Infark pada Pasien dengan DM Tipe 2: Kajian Pustaka

M. Maulvi Rizqi A*, Dicky Santosa, Nuri Amalia

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*kikiarrazy16@gmail.com, drdickysantosamm@gmail.com, nuribdg@gmail.com

Abstract. Stroke is the second most common cause of death in the world and the third most common cause of disability in the world. Stroke is a disease that rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of brain function, with symptoms lasting 24 hours or more or leading to death, with no apparent cause other than cerebral vascular origin. There are various factors that can cause stroke, one of which is type 2 diabetes mellitus (DM). As time goes on, the incidence of diabetes mellitus is increasing. Type 2 diabetes mellitus is metabolic disorders in the presence of hyperglycemia as a result of insufficient insulin secretion or decreased effectiveness of insulin (or both). There are 2 main types of diabetes mellitus, namely type 1 and type 2. Patients with DM usually have three classic symptoms, namely polyuria, polyphagia, polydipsia. And to diagnose DM, people can use plasma glucose test in 3 different times, when fasting, when 2-hours after eating, and when at random times. The incidence of a disease is defined as the number of new cases of a disease that occur over a certain period of time in a population at risk for the disease

Keywords: *Incidence, Type 2 DM, Stroke Infarct*

Abstrak. Stroke merupakan penyebab kematian kedua terbanyak di dunia dan penyebab kecacatan ketiga terbanyak di dunia. Stroke adalah penyakit yang berkembang pesat dengan tanda-tanda klinis gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala yang berlangsung 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain asal vaskular serebral. Ada berbagai faktor yang dapat menyebabkan stroke, salah satunya adalah diabetes melitus (DM) tipe 2. Seiring berjalannya waktu, angka kejadian diabetes melitus semakin meningkat. Diabetes mellitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme dengan adanya hiperglikemia sebagai akibat dari sekresi insulin yang tidak mencukupi atau penurunan efektivitas insulin (atau keduanya). Ada 2 tipe utama diabetes mellitus, yaitu tipe 1 dan tipe 2. Penderita DM biasanya memiliki tiga gejala klasik yaitu poliuria, polifagia, polidipsia. Dan untuk mendiagnosis DM, orang bisa menggunakan tes glukosa plasma dalam 3 waktu yang berbeda, saat puasa, saat 2 jam setelah makan, dan saat satu waktu. Angka kejadian suatu penyakit didefinisikan sebagai jumlah kasus baru suatu penyakit yang terjadi selama periode waktu tertentu dalam suatu populasi yang berisiko terkena penyakit tersebut

Kata Kunci: *Angka kejadian (insidensi), DM Tipe 2, Stroke infark.*

A. Pendahuluan

Diabetes (DM) adalah kondisi serius yang menjadi lebih umum setiap tahun. Pada 2012, penyakit ini membunuh 1,5 juta orang di seluruh dunia. Prevalensi global telah meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% sejak tahun 1998, dan dihitung menjadi 422 juta orang dewasa dengan DM pada tahun 2014. DM lebih banyak terjadi di negara berkembang daripada di negara maju. Diperkirakan kejadiannya akan terus meningkat menjadi 522 juta orang hingga tahun 2030.¹ Menurut data World Stroke Organization (WSO), stroke memiliki insiden dan prevalensi yang cukup tinggi untuk semua umur dan semua jenis kelamin, dengan nilai prevalensi stroke pada dunia mencapai 80 juta orang yang pernah mengalami stroke sebelumnya, dan untuk kejadiannya, hampir 13,7 juta orang pernah mengalami stroke setiap tahunnya.²

Menurut World Journal of Diabetes, penderita diabetes memiliki risiko empat kali lebih tinggi terkena stroke. Obesitas, hipertensi, dan dislipidemia sering terjadi bersamaan pada pasien DM dan merupakan salah satu dari banyak faktor risiko stroke. Stroke infark merupakan salah satu penyakit stroke yang sering terjadi pada pasien DM. Angka kejadian infark stroke akan meningkat pada pasien DM, jika tidak segera dicegah atau diobati. Pasien DM sendiri memiliki kemungkinan 60% terkena stroke infark pada tahun 1994, sedangkan pada tahun 2013 kemungkinan terkena stroke sendiri meningkat menjadi 82%. Dan penyebab paling umum adalah DM Tipe 2, meskipun DM Tipe 1 dapat menyebabkan stroke, tetapi pada tingkat yang lebih rendah.³

B. Metodologi Penelitian

Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme dengan adanya hiperglikemia sebagai akibat dari kurangnya sekresi insulin atau penurunan efektivitas dari insulin (atau keduanya). Penyakit DM ini akan menetap seumur hidup, menangani penyakit ini diperlukan peran dari berbagai ahli, seperti dokter-dokter, perawat, ahli gizi, maupun tenaga kesehatan lain.¹

Klasifikasi Diabetes Mellitus

Jenis DM dapat dilihat pada tabel dibawah ini.²

Tabel 1. Jenis DM berdasarkan penyebabnya (etiologi)

Tipe 1	Hancurnya sel β, yang nantinya memiliki bentukan kekurangan (defisiensi) insulin secara mutlak berupa
	<ul style="list-style-type: none"> a. Autoimun b. Idiopatik
Tipe 2	Bermacam-macam, mulai dari bersifat resistensi insulin dengan dengan adanya kekurangan (defisiensi) insulin sampai dominan berupa tanda defek pada sekresi insulin yang disertai dengan resistensi insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> a. Defek pada gen fungsi sel β b. Defek pada gen insulin c. Penyakit eksokrin pancreas d. Endokrinopati e. Obat atau zat kimia f. Infeksi g. Immunologis h. Sindrom genetik yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	

Faktor Risiko Diabetes Mellitus

Faktor Risiko untuk DM dapat dilihat pada tabel dibawah ini.³Patogenesis

Tabel 2.

- Riwayat keluarga dengan penyakit DM
- Overweight atau Obese dengan BMI ≥ 25 kg/m²
- Aktivitas fisik yang rendah
- Ras/etnik (cth. Orang dengan ras afrika-amerika, <i>Latin</i>, <i>Native America</i>, Asia-Amerika, dan orang-orang di pulau pasifik)
- Ketidakseimbangan glukosa saat puasa (fasting), Ketidakseimbangan toleransi glukosa atau kadar HbA1c 5,7-6,4 %
- Keadaan diabetes saat kehamilan
- Hipertensi atau tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg
- Kadar <i>HDL</i> kolesterol level <35 mg/dL (0.90 mmol/L) dan/atau <i>triglyceride</i> level >250 mg/dL (2.82 mmol/L)
- Riwayat penyakit jantung

Tipe Diabetes Mellitus

1. DM Tipe 1

DM Tipe 1 merupakan penyakit autoimun dengan karakteristik adanya kehancuran sel β dan keadaan absolut kekurangan insulin. Terjadinya kehancuran sel β pada pasien dengan DM Tipe 1 adalah diakibatkan oleh kegagalan dalam self-tolerance pada sel limfosit T terhadap antigen dari sel β . Kegagalan toleransi ini disebabkan oleh banyak hal diantaranya bisa disebabkan karena gabungan dari penghapusan klonal sel T yang memiliki reaksi terhadap diri sendiri ketika berada di timus, dan gangguan fungsi di sel T pengatur atau resistensi pada sel T efektor dalam efek supresi oleh sel regulator. Akibat dari kegagalan hal tersebut adalah terciptanya autoantibodies yang bersifat berlawanan dengan varietas dari antigen sel β dan nantinya akan menyerang sel β .⁴

2. DM Tipe 2.

DM Tipe 2 adalah penyakit kompleks, memiliki sifat heterogen dan multifaktorial meliputi dari genetik, faktor risiko dari lingkungan, dan inflamasi. Beda halnya dengan diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 ini tidak memiliki bukti gangguan autoimun. Ada dua defek khas pada DM Tipe 2, yaitu: (1). Penurunan kemampuan dari jaringan perifer untuk merespon insulin (insulin resisten), (2). Gangguan fungsi sel beta yang memiliki manifestasi berupa tidak adekuatnya sekresi insulin dengan adanya insulin resisten dan hiperglikemia.⁵

Menurut Perkeni, ada 8 organ yang berperan yang dapat menyebabkan terjadinya DM Tipe 2:²

1. Disfungsi sel β milik pankreas.
Saat mendiagnosis DM tipe 2, fungsi dari sel β sangat terganggu. Hal ini menyebabkan penurunan produksi insulin.
2. Hati
Pada pasien dengan DM Tipe 2, akibat adanya resistensi insulin parah, menginduksi terjadinya glukoneogenesis dan menyebabkan kadar glukosa meningkat dan nantinya akan menyebabkan hiperglikemi.
3. Otot
Pada pasien DM Tipe 2, terjadinya gangguan kerja insulin yang berlipat di sel-sel otot, mengakibatkan adanya gangguan fosforilasi oleh tirosin, mengakibatkan terganggunya perpindahan glukosa di sel otot, dan penurunan hasil sintesis glikogen serta penurunan oksidasi glukosa.

4. Sel Lemak

Sel-sel lemak yang memiliki sifat resisten pada antilipolisis oleh insulin, akan mengakibatkan meningkatnya lipolisis serta meningkatkan nilai Asam Lemak bebas atau Free Fatty Acid (FFA) didalam plasma. Peningkatan kadar FFA dapat menyebabkan peningkatan glukoneogenesis, yang mengakibatkan resistensi insulin di sel hati dan otot. FFA nantinya akan mengganggu proses sekresi insulin. Ini dikenal sebagai lipotoksitas.

5. Usus

Glukosa pada usus yang telah diabsorpsi nantinya akan memicu efek insulin yang lebih besar dibandingkan jika diberikan lewat intravena. Hal tersebut dikenal dengan efek incretin yang diperankan oleh 2 hormon, (1). GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1), (2). GIP (gastric inhibitory polypeptide). Defisiensi GLP1 dan resistensi terhadap GIP ditemukan pada pasien dengan diabetes tipe 2. Sistem pencernaan memiliki peran di penyerapan karbohidrat oleh enzim alfa-glukosidase. Ini memiliki efek memecah polisakarida dan membentuk monosakarida yang akan diserap di usus dan dapat menaikkan glukosa dalam darah setelah makan.

6. Sel- α Pankreas

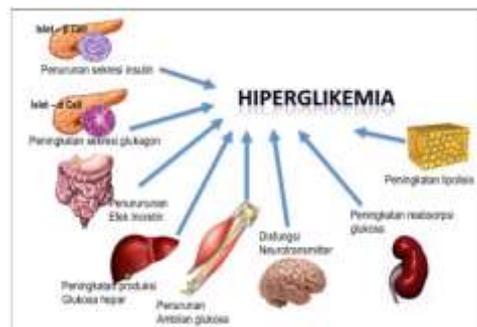
Sel- α berperan pada pembuatan glukagon dalam plasma yang meningkat saat puasa. Hal ini mengakibatkan produksi glukosa oleh hepar saat tidur meningkat dengan signifikan daripada orang yang normal.

7. Ginjal

Ginjal adalah organ yang memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit DM Tipe-2. Ginjal akan menyaring (filtrasi) kira-kira 163 gram glukosa dalam sehari. 90% dari glukosa nantinya yang disaring akan diserap oleh SGLT-2 (Sodium Glucose coTransporter) di convulated tubulus proksimal (PCT). Sedangkan sisanya yaitu 10% nantinya akan diserap oleh SGLT-1 pada loop of henle, yaitu tubulus descending dan ascending, yang pada akhirnya glukosa dalam urine tidak ada. Pada pasien DM ekspresi gen SGLT-2 meningkat.

8. Otak

Disini insulin berperan dalam menekan nafsu makan yang tinggi. Pada orang-orang dengan obesitas, baik dengan DM maupun yang tanpa DM, ditemukan keadaan kadar insulin yang tinggi. Ini merupakan tanda sebagai akibat dari kompensasi pada efek resistensi insulin.



Gambar 1. Delapan Organ yang memiliki peran dalam DM Tipe 2

Dikutip: Perkeni 2015 Hal 7

Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus

Pasien dengan DM biasanya memiliki gejala klasik, yaitu polyuria (banyak kencing), Polifagi (banyak makan), Polydipsia (banyak minum). Selain 3 gejala klasik tersebut, biasanya pasien juga bisa mengeluhkan adanya gejala seperti kelemahan, mual dan muntah, penurunan berat badan walaupun dengan nafsu makan yang normal, mudah lelah, nyeri yang tak kunjung sembuh pada daerah ekstremitas (kaki), penglihatan yang kabur, serta adanya gangguan fungsi pada bagian kelamin pria dan wanita

Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

Kriteria diagnosis untuk pasien dengan DM berdasarkan Perkeni (2015) adalah:

1. Pemeriksaan glukosa plasma saat puasa (fasting) ≥ 126 mg/dl. Puasa disini adalah saat tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dl dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma dalam satu waktu ≥ 200 mg/dl dengan adanya keluhan klasik berupa poliuria (banyak kencing), polydipsia (mudah haus), polifagia (mudah lapar), serta penurunan berat badan yang penyebabnya tidak diketahui, atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode yang telah terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP).²

Tabel 3. Kriteria Diagnosis DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP). (B)

Gambar 2. Kriteria Diagnosis DM

Dikutip: Perkeni 2015 hal 11

Definisi Stroke

Definisi dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang stroke adalah “tanda-tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fokal (atau global) pada fungsi otak, dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari vaskular otak.”⁶

Klasifikasi Stroke

Berdasarkan The Atlas of Heart Disease and Stroke, Stroke dibagi berdasarkan etiologinya:

1. Infark Stroke atau ischemic stroke yaitu stroke akibat dari adanya penyumbatan dari pembuluh darah pada otak. Bisa diakibatkan oleh adanya thrombus (gumpalan darah) atau emboli (pecahan dari gumpalan darah).
2. Hemorrhagic stroke, yaitu stroke akibat dari adanya pecahnya pembuluh darah pada otak.⁷

Faktor Risiko Stroke

Faktor risiko dari stroke dibagi menjadi 2, yaitu terdiri faktor risiko modifiable (dapat diubah) dan non-modifiable (tidak dapat diubah). Menurut WHO didalam bukunya The Atlas of Heart Disease and Stroke, Faktor risikonya adalah sebagai berikut.⁷

- a. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
 1. Tekanan darah tinggi
 2. Abnormal nilai lipid dalam darah
 3. Penggunaan tobacco (rokok)
 4. Rendahnya aktivitas fisik
 5. Obesitas
 6. DM
 7. Penggunaan alkohol

- b. Faktor risiko tidak dapat dimodifikasi
1. Umur yang semakin tua
 2. Hereditas atau riwayat keluarga
 3. Jenis kelamin
 4. Ras atau etnis

Patogenesis dari stroke

Patogenesis dari stroke infark pada dasarnya terdiri dari dua proses patofisiologis, yaitu:

1. Hilangnya suplai oksigen dan glukosa akibat adanya penyumbatan.
2. Adanya perubahan pada metabolisme seluler sebagai konsekuensi dari runtuhnya proses produksi energi

Patogenesis utama yang mendasari adalah aterosklerosis di dalam arteri besar yang memasok otak, penyakit jantung, hipertensi, dan adanya endothelial injury.⁸

1. Aterosklerosis menandakan adanya timbunan lemak pada lapisan intimal sistem karotis interna, terutama di cabang karotis interna atau salah satu arteri vertebralis. Endapan tersebut dapat menimbulkan dua ancaman: (1). Endapan akan tetap disana dan membesar yang akan menyebabkan oklusi progresif arteri utama; (2). Endapan tersebut akan memisahkan diri dan akan membentuk emboli (sumbatan) yang akan menghalangi cabang distal dalam bagian otak. Biasanya, hampir 75% stroke berasal dari sirkulasi anterior otak (internal carotid artery dan percabangannya).

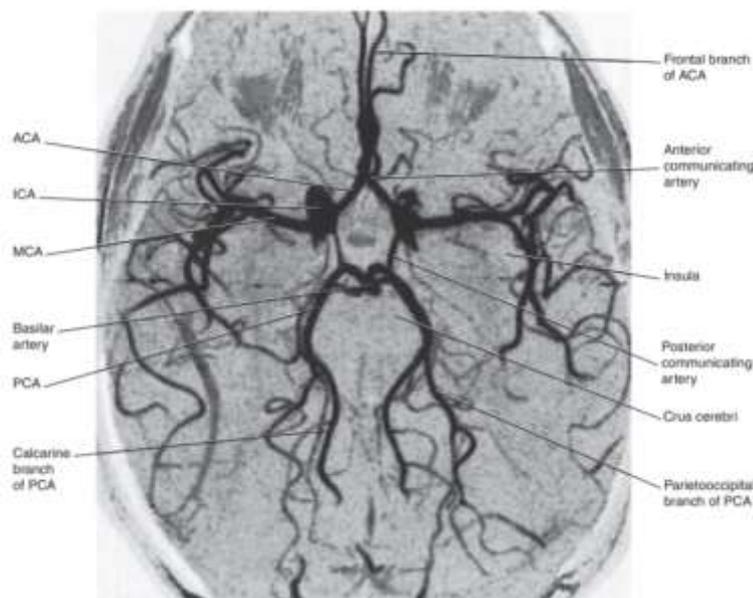


FIGURE 35.2 Circle of Willis and its branches. This is a magnetic resonance (MR) angiogram based on the principle that flowing blood generates a different signal to that of stationary tissue, without injection of a contrast agent. Conventional angiograms, for example those in [Chapter 5](#), require arterial perfusion with a contrast agent. The vessels shown here are contained within a single thick MR "slice". Some, for example the calcarine branch of the posterior cerebral artery, could be followed further in adjacent slices. ACA, anterior cerebral artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery. (From a series kindly provided by Professor J. Paul Finn, Director, Magnetic Resonance Research, Department of Radiology, David Geffen School of Medicine at UCLA, California, USA)

Gambar 3. Circle of Willis

Dikutip: Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience hal 345

2. Banyak emboli serebral yang berasal dari gumpalan darah di sisi kiri jantung, berhubungan dengan penyakit koroner atau katup.
3. Hipertensi terkait dengan perdarahan otak, yang sangat masif sehingga pecah ke dalam sistem ventrikel dan menyebabkan kematian dalam beberapa menit atau jam.

Manifestasi Klinis Stroke

Berikut merupakan manifestasi klinis stroke dari Pusat Data dan Informasi Kesehatan Kementerian RI.⁹



Gambar 2.4 Gejala dan Tanda-tanda stroke

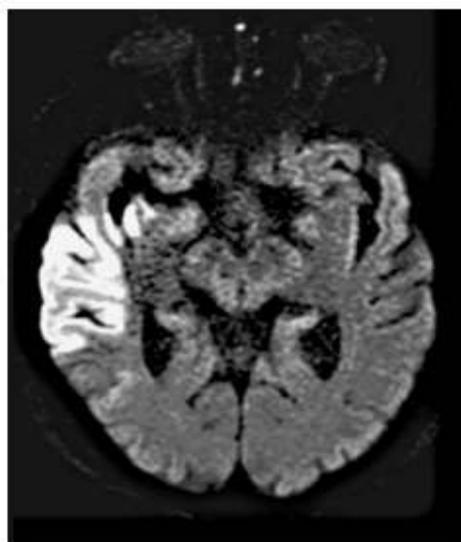
Dikutip: Infodatin Stroke Kemenkes RI 2019 hal 2

Kriteria Diagnosis Stroke

Analisis stroke melibatkan beberapa langkah. Pertama, klinisi harus menentukan apakah kejadian tersebut merupakan stroke daripada proses lain yang mungkin memiliki gejala yang serupa seperti migraine atau kejang. Kedua, jika dianggap benar stroke, pastikan dari penyebabnya (aterosklerosis atau emboli serebral dari jantung, oklusi aterotrombotik).⁶

Perubahan neurologis biasanya menjadi tanda terjadinya stroke infark dan seberapa besarnya. Hemiplegia (kehilangan kemampuan otot pada satu sisi tubuh) merupakan gejala umum stroke. Bila semakin besar, dapat timbul gejala kombinasi seperti paralisis, kesemutan, gangguan sensorik pada satu bagian tubuh, defek pada penglihatan, suka merasa pusing, sakit kepala dan muntah, dan sebagainya.⁶

CT menunjukkan dan secara akurat melokalisasi bahkan perdarahan kecil, infark hemoragik, darah subarachnoid, bekuan darah di dalam dan sekitar aneurisma, malformasi arteriovenosa, dan daerah infark yang mapan serta daerah jaringan iskemik yang berdekatan.⁶



Gambar 2.5 Contoh CT Scan pada stroke infark pada Middle Cerebral Artery (MCA)

Dikutip: Adams and Victor's principles of neurology

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hubungan antara Diabetes Mellitus dan Stroke

Menurut buku World Journal of Diabetes ada perbedaan yang jelas dalam pola stroke antara pasien diabetes dan mereka yang tidak menderita diabetes. Orang yang terkena diabetes memiliki proporsi stroke infark yang meningkat dibandingkan dengan stroke hemoragik. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh prevalensi penyakit mikrovaskuler yang lebih tinggi dan hipertensi yang terjadi bersamaan pada kelompok pasien ini. Penyebab hal ini dapat terjadi bisa dipertimbangkan dengan sebagai berikut.¹⁰

1. Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat meningkatkan produksi dari Reactive Oxygen Species (ROS) yang akan menghambat aksi dari 3-phosphate dehydrogenase (GADPH). Saat zat radikal bebas menyebabkan rusaknya untai DNA, ROS akan mengaktifkan enzim berupa DNA Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP). PARP nantinya memodifikasi GAPDH dan akan menghambat aktivitas glikolisis, dan menyebabkan glukosa tidak berubah menjadi energi dan menyebabkan disfungsi endotel. Vaskulopati yang dipicu oleh kerusakan endotel terkait hiperglikemia kronis menyebabkan akselerasi aterosklerosis yang melekat pada DM. Oleh karena itu, prevalensi dan kejadian penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi termasuk stroke sering terjadi pada populasi DM.

2. Metabolic Memory

Produksi ROS yang diinduksi hiperglikemia memicu perubahan epigenetik persisten pada faktor nuklir- κ B (NF- κ B) dalam sel endotel meskipun kembali ke keadaan euglikemik. NF- κ B memediasi ekspresi gen inflamasi. Perubahan epigenetik melibatkan remodeling kromatin dan perubahan tingkat ekspresi gen. Hal ini menunjukkan bahwa lonjakan hiperglikemik jangka pendek memiliki dampak substansial pada disfungsi endotel yang tidak bergantung pada kontrol glikemik jangka panjang. Mematikan efek memori metabolik dari ROS yang diinduksi hiperglikemia merupakan strategi penting dalam pencegahan komplikasi kardiovaskular terkait DM.

3. Insulin Resisten

Resistensi insulin memainkan peran utama dalam patologi penyakit kardiovaskular. Dalam konteks jaringan adiposa berlebih, insulin tidak mampu menekan aktivitas lipolisis, yang mengakibatkan mobilisasi asam lemak bebas (FFA). Masuknya FFA menghambat pengambilan glukosa perifer yang distimulasi insulin di hati, otot rangka, dan organ lainnya. Dalam sel endotel vaskular, masuknya FFA menyebabkan produksi ROS yang berlebihan di mitokondria, yang mengaktifkan proses patogenik yang sama seperti hiperglikemia. Peningkatan pelepasan FFA juga menghasilkan profil lipid yang merugikan yang ditandai dengan peningkatan trigliserida, penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi, dan peningkatan kadar partikel lipoprotein densitas rendah (LDL) padat kecil yang menumpuk di dinding arteri. Dalam konteks resistensi insulin, peningkatan FFA dan reseptor pensinyalan insulin yang rusak pada makrofag berkontribusi pada apoptosis makrofag dan pembersihan LDL yang buruk oleh fagositosis. Akibatnya, kerusakan nekrotik dari plak kaya lipid lanjut terjadi, yang mengarah pada perkembangan lesi aterosklerotik yang relevan secara klinis.¹⁰

D. Kesimpulan

Prevalensi didefinisikan sebagai jumlah orang yang terkena dampak yang ada dalam populasi pada waktu tertentu dibagi dengan jumlah orang dalam populasi pada waktu itu. Angka kejadian suatu penyakit didefinisikan sebagai jumlah kasus baru suatu penyakit yang terjadi selama periode waktu tertentu dalam suatu populasi yang berisiko terkena penyakit tersebut.¹¹

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. McGraw Hill; 2011:17;587-593
- [2] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB PERKENI;2015;6-12.
- [3] Fauci AS, Kasper DL, DLL et al. Harrison's: Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 20th edition, 2020:396;2853.
- [4] Vinay K; Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:20;774-776
- [5] Hussain A. Diabetes in Asia: Special challenges and solution. J Diabetol. 2018; 9: 69-72.
- [6] Ropper, AH., Samuels, MA, Klein, J., Prasad, S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 2019: 798-802
- [7] WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Types of Cardiovascular Disease. 2015; 1
- [8] Mtui E, Gruener G, Dockery P. Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. 2016;35:344-345
- [9] Kemenkes RI. Infodatin Stroke Kemenkes RI 2019. Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2019; 1-2
- [10] Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. World Journal of Diabetes. 2017
- [11] Gordis L. Epidemiology 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019: 44-51.
- [12] Saputri, Yuyun, Damayanti (2021). *Karakteristik Pasien dengan Nodul Tiroid di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung*. 1(2). 71-79.