

## HUBUNGAN HIPOGLIKEMIA DAN ANEMIA DENGAN KEJADIAN STROKE ISKEMIK The Relationship of Hypoglycemia and Anemia with Ischemic Stroke

Nastiti Farasvita Putri<sup>1</sup>, Dwi Kusumaningsih<sup>2</sup>, Sulistyani Sulistyani<sup>2</sup>, Safari Wahyu Jatmiko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Kosampelsi: Nastiti Farasvita Putri. Alamat email: [j500200161@student.ums.ac.id](mailto:j500200161@student.ums.ac.id)

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Stroke iskemik adalah jenis stroke yang disebabkan oleh tersumbatnya arteri serebral, arteri vertebral, atau vena serebral sehingga terjadi kematian jaringan otak. Stroke masih menjadi salah satu penyebab kematian dan disabilitas utama di banyak negara dengan lebih dari 7,6 juta kasus baru tiap tahunnya. Patologi utama stroke iskemik adalah adanya aterosklerosis pembuluh darah besar yang dapat menyebabkan infark. Plak aterosklerotik dapat menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah, iskemi jaringan, dan perubahan metabolik pada jaringan yang divaskularisasi. Kejadian stroke dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, diantaranya faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Kadar gula darah dan hemoglobin termasuk ke dalam faktor yang dapat dimodifikasi. Pencegahan stroke dapat dilakukan dengan mengendalikan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Penelitian pra-klinis menunjukkan adanya hubungan potensial antara risiko kejadian penyakit kardio/serebrovaskular pada pasien hipoglikemia melalui peningkatan katekolamin. Namun, premis ini belum didukung dengan studi klinis yang baik sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa anemia termasuk salah satu faktor risiko terjadinya stroke iskemik. Anemia menyebabkan hiperdinamik sirkulasi darah sehingga terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi pada endotel vaskuler. Beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang kurang konsisten. **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan hipoglikemia dan anemia dengan kejadian stroke iskemik. **Metode :** Penelitian dilakukan dengan metode cross sectional. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan consecutive sampling. Data yang telah didapatkan dianalisis dengan analisis univariat dan bivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan uji chi-square dan uji Fisher. **Hasil :** Analisis bivariat menunjukkan nilai p value hubungan hipoglikemia dengan stroke iskemik adalah 1,0, sedangkan nilai p value hubungan hipoglikemia dengan stroke iskemik adalah 0,57. **Kesimpulan :** Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara hipoglikemia dan anemia dengan kejadian stroke iskemik.

**Kata Kunci:** hipoglikemia, anemia, stroke iskemik

### ABSTRACT

**Background :** Ischemic stroke is a type of stroke caused by blockage of the cerebral arteries, vertebral arteries or cerebral veins, resulting in the death of brain tissue. Stroke is still one of the main causes of death and disability in many countries with more than 7.6 million new cases each year. The main pathology of ischemic stroke is atherosclerosis of large blood vessels which can cause infarction. Atherosclerotic plaque can cause narrowing of the lumen of blood vessels, tissue ischemia, and metabolic changes in vascularized tissue. The incidence of stroke is influenced by various risk factors, including modifiable and non-modifiable factors. Blood sugar and hemoglobin levels are factors that can be modified. Stroke prevention can be done by controlling modifiable risk factors. Pre-clinical research suggests a potential relationship between the risk of cardio/cerebrovascular events in hypoglycemia patients through increased catecholamines. However, this premise has not been supported by good clinical studies so further research is needed. Other research also shows that anemia is a risk factor for ischemic stroke. Anemia causes hyperdynamic blood circulation resulting in increased expression of adhesion molecules on the vascular endothelium. Several studies still show inconsistent results. **Objective :** This study aims to analyze the relationship between hypoglycemia and anemia and the incidence of ischemic stroke. **Method :** The research was conducted using a cross sectional method. The sampling technique was carried out using consecutive sampling. The data obtained were analyzed using univariate and bivariate analysis. Bivariate analysis was performed using the chi-square test and Fisher's exact test. **Results :** Bivariate analysis showed that the p value of the relationship between hypoglycemia and ischemic stroke was 1.0, while the p value of the relationship between hypoglycemia and ischemic stroke was 0.57. **Conclusion :** The results of the study show that there is no relationship between hypoglycemia and anemia and the incidence of ischemic stroke. **Keywords:** hypoglycemia, anemia, ischemic stroke

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan manifestasi klinis yang bersifat akut, muncul sebagai hasil dari disfungsi neurologis akibat disfungsi bagian otak, medulla spinalis, dan retina, yang dapat melibatkan sebagian atau keseluruhan area tersebut dan bertahan selama lebih dari 24 jam, atau dapat berujung pada kematian akibat gangguan pada pembuluh darah. Klasifikasi stroke berdasarkan penyebabnya membedakannya menjadi dua tipe utama, yakni stroke iskemik dan stroke hemoragik (Kemenkes RI, 2019). Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan oleh tersumbatnya arteri serebral, arteri vertebral, atau vena serebral sehingga terjadi kematian jaringan otak (Mutiarasari, 2019). Gejala stroke bervariasi mulai dari nyeri kepala, gangguan visual, afasia, kejang, hingga penurunan kesadaran (Mutiarasari, 2019; Kemenkes RI, 2019). Stroke masih menjadi salah satu penyebab kematian dan disabilitas utama di banyak negara (Venketasubramanian, dkk., 2017). *World Stroke Organization* (WSO) menyatakan bahwa kematian akibat stroke

mencapai 6,5 juta per tahun. Secara umum, lebih dari 62% insiden stroke adalah stroke iskemik dengan lebih dari 7,6 juta kasus baru tiap tahunnya (WSO, 2022). Kejadian stroke dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, dan obesitas (Mutiarasari, 2019).

Berdasarkan penyebabnya, *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) mengklasifikasikan stroke iskemik menjadi stroke karena aterosklerosis pembuluh darah besar, stroke kardioembolik, stroke lakunar, stroke karena penyebab lain, dan stroke yang tidak diketahui penyebabnya. Patologi utama stroke iskemik meliputi aterosklerosis pembuluh darah besar dan stroke lakunar (Mutiarasari, 2019).

Aterosklerosis dimulai dengan terjadinya disfungsi endotel lokal. Endotel merespons stres mekanis dengan mengaktivasi dan merekrut sel imun dari sirkulasi darah. Monosit menempel pada area cedera, menembus ke dalamnya, dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag

berperan mengambil lemak dengan proses fagositosis dan memicu produksi mediator inflamasi lokal. Hal ini menyebabkan terbentuknya sel busa pada lapisan intima pembuluh darah. Pada perkembangannya, permukaan plak dapat tertutup oleh suatu serat yang stabil. Plak aterosklerotik dapat menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah, iskemi jaringan, dan perubahan metabolik pada jaringan yang divaskularisasi (Poznyak, dkk., 2020).

Salah satu cara mencegah terjadinya stroke iskemik adalah mengendalikan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti diabetes melitus (Kemenkes RI, 2019). Kadar glukosa darah dapat diketahui dengan beberapa metode pemeriksaan, yaitu kadar glukosa darah sewaktu, kadar glukosa darah puasa, dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (Fahmi, dkk., 2020). Menurut *American Diabetes Association* (2023), kadar normal pemeriksaan glukosa darah sewaktu adalah <200 mg/dL, sedangkan kadar normal glukosa darah puasa adalah <100 mg/dL.

Puasa pada pemeriksaan ini adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), kadar glukosa darah normal adalah <140 mg/dL dengan beban 75 gram (ADA, 2023).

Hipoglikemia adalah seluruh episode konsentrasi glukosa plasma yang tidak normal yang dapat menyebabkan seseorang terpapar potensi bahaya. Kadar glukosa darah  $\leq 70$  mg/dL termasuk ke dalam kategori hipoglikemia (Smith, 2018).

Penelitian menunjukkan kondisi hipoglikemia berperan dalam terjadinya stroke dengan cara menginduksi sistem saraf otonom untuk meningkatkan pelepasan katekolamin. Peningkatan katekolamin juga meningkatkan agregasi platelet yang dapat berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis. Penelitian pra-klinis menunjukkan adanya hubungan potensial antara risiko kejadian penyakit kardio/serebrovaskular pada pasien hipoglikemia. Namun, premis ini belum didukung dengan studi klinis yang baik

sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut (Smith, 2018).

Penelitian lain menunjukkan anemia sebagai salah satu faktor risiko terjadinya stroke iskemik (Li, dkk., 2016). Anemia adalah kondisi kadar hemoglobin darah kurang dari normal. Diagnosis anemia ditegakkan dengan pemeriksaan kadar hemoglobin dengan metode *Cyanmethemoglobin*. Kadar hemoglobin normal pada laki-laki  $\geq 15$  tahun adalah 13-18 g/dL, sedangkan pada wanita  $\geq 15$  tahun yang tidak hamil adalah 12-16 g/dL (Arnanda, dkk., 2019). Kadar hemoglobin dipertahankan agar jaringan tubuh mendapat oksigen sebagai sumber energi untuk menjalankan fungsinya (Kemenkes RI, 2018).

Apabila kadar hemoglobin rendah, pengantaran oksigen dapat terganggu yang menyebabkan jaringan tubuh kekurangan sumber energi (Kemenkes RI, 2018). Anemia juga menyebabkan hiperdinamik sirkulasi darah sehingga terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi pada endotel vaskuler.

Respons peradangan dapat memicu terbentuknya trombus, serupa dengan proses terbentuknya plak aterosklerosis. Pada anemia defisiensi besi, sekresi eritropoietin yang meningkat juga merangsang pembentukan trombosit dan menginduksi trombositosis untuk membentuk trombus (Heo, dkk., 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan hipoglikemia dan anemia dengan kejadian stroke iskemik. Penulis berharap hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar upaya preventif terjadinya stroke iskemik di masyarakat.

## **METODE**

Penelitian dilakukan dengan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Data yang digunakan berupa data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien rawat inap pada bulan Maret – Agustus 2023. Sampel ditentukan dengan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria

restriksi yang telah ditetapkan penulis. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan diagnosis penyakit neurologi oleh dokter di RSUD Mulia Hati Wonogiri, pasien berusia  $\geq 45$  tahun dan data pasien tercatat lengkap dalam rekam medis RSUD Mulia Hati Wonogiri. Kriteria eksklusi ditetapkan untuk menghindari bias penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan riwayat kelainan pembekuan darah dan diabetes melitus, pasien dengan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL, pasien dengan kadar hemoglobin  $> 16$  g/dL untuk perempuan dan  $> 18$  g/dL untuk laki-laki, dan pasien yang sedang hamil. Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel, didapatkan sampel minimal penelitian ini sebanyak 84 sampel.

Data yang telah didapatkan penulis akan dianalisis dengan analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui deskripsi data. Analisis bivariat digunakan untuk menyatakan analisis terhadap 2 variabel, yaitu 1 variabel bebas dan 1 variabel terikat.

Pada penelitian ini, analisis bivariat dilakukan dengan uji *chi-square* dan uji Fisher. Analisis multivariat dilakukan dengan uji regresi logistik. Ketiga analisis ini dilakukan dengan software pengolah data. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan nomor kelaikan etik 1.986/XI/HREC/2023.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pengambilan data dilakukan setelah pengajuan proposal dan surat ijin penelitian disetujui oleh pihak rumah sakit. Data penelitian yang diambil meliputi nomor RM, usia, jenis kelamin, pekerjaan, diagnosis penyerta, diagnosis penyakit saraf, dan data hasil pemeriksaan laboratorium. Didapatkan 120 sampel yang memenuhi kriteria restriksi yang telah ditetapkan penulis.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
Pra-lanjut usia	48	40%
Lanjut usia	72	60%
Jenis kelamin		
Laki-laki	58	48,3%
Perempuan	62	51,7%

Diagnosis Stroke Iskemik	57	47,5%
Bukan Stroke Iskemik	63	52,5%
Komorbid Hipertensi	11	9,2%
Atrial fibrilasi	3	2,5%
Penyakit jantung	2	1,7%

Sumber : Data Primer

Analisis univariat ditampilkan dalam tabel karakteristik sampel. Sampel dikelompokkan menjadi dua kelompok usia, yaitu pra-lanjut usia (45-59 tahun) dan lanjut usia ( $\geq 60$  tahun). Persentase sampel lanjut usia mencapai 60% (72 sampel), sedangkan sampel pra lanjut usia sebanyak 40% (48 sampel). Berdasarkan jenis kelamin, sampel terbanyak dalam penelitian ini berjenis kelamin perempuan sejumlah 62 sampel (51,7%). Lebih dari separuh jumlah kasus pasien (52,5%) didiagnosis sebagai bukan stroke iskemik. Pada kelompok ini, diagnosis terbanyak adalah vertigo perifer yang lain, vertigo sentral, dan skiatika. Sebanyak 57 kasus (47,5%) didiagnosis sebagai stroke iskemik. Beberapa pasien memiliki penyakit

komorbid yang menjadi faktor risiko stroke, diantaranya hipertensi (9,2%), atrial fibrilasi (2,5%), dan penyakit jantung (1,7%).

Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat Hubungan Hipoglikemia dengan Kejadian Stroke

Hipoglikemia	Kejadian Stroke Iskemik		<i>p value</i>
	Iskemik		
	Tidak	Ya	
Tidak	61	56	1,000
Ya	2	1	

Sumber : Data Primer

Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat hubungan antara hipoglikemia dengan kejadian stroke iskemik dengan nilai *p value* 1,0 menggunakan uji Fisher. Berdasarkan hasil analisis, ditemukan 1 (1,8%) kasus hipoglikemia dengan kejadian stroke iskemik dari 120 sampel. Sebanyak 56 (98,2%) pasien stroke iskemik memiliki hasil pemeriksaan gula darah sewaktu yang normal, yaitu  $<200$  mg/dL.

Kasus hipoglikemia dalam penelitian ini termasuk ke dalam kategori hipoglikemia ringan dengan hasil pemeriksaan 65 mg/dL. Penelitian lain menunjukkan tidak terdapat hubungan antara hipoglikemia dengan stroke iskemik. Hipoglikemia berat terbukti

berhubungan dengan penyakit jantung koroner, tetapi tidak berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler lain, seperti stroke, gagal jantung, dan fibrilasi atrial (Lee, dkk., 2018). Penelitian Nunes dkk., (2017) menunjukkan hipoglikemia serius memiliki hubungan yang paling kuat dengan kejadian stroke. Dalam penelitian ini, hipoglikemia serius didefinisikan sebagai kejadian hipoglikemia yang terbukti dari intervensi medis atau secara eksplisit sebagai hipoglikemia berat. Hipoglikemia berat adalah suatu kondisi kadar glukosa darah <54 mg/dL dengan perubahan status fisik dan/atau mental yang memerlukan bantuan untuk mengatasinya. Hal ini disebabkan pada hipoglikemia berat terjadi peningkatan risiko perubahan mikrovaskuler dan makrovaskuler (Nunes, dkk., 2017).

Secara umum, peningkatan frekuensi hipoglikemia dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke (Nunes, dkk., 2017). Penelitian oleh Nunes, dkk. (2017) menunjukkan risiko stroke terbesar terjadi pada pasien dengan

frekuensi paparan hipoglikemia sebanyak lebih dari tiga kali. Studi pra-klinis menunjukkan bukti kuat bahwa hipoglikemia dapat memicu terjadinya mekanisme prokoagulan. Penelitian terbaru yang mengevaluasi hubungan antara hipoglikemia dengan penyakit kardiovaskuler pada pasien DM tipe 2 dengan pengobatan sulfonilurea menunjukkan peningkatan frekuensi paparan hipoglikemia berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian stroke (Smith, dkk., 2018).

Namun, penelitian penulis tidak mengidentifikasi data frekuensi paparan hipoglikemia yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Oleh karena itu, penelitian mengenai hubungan hipoglikemia dengan risiko stroke masih perlu dilakukan karena belum didukung dengan penelitian klinis yang baik (Smith, dkk., 2018).

Tabel 3. Hasil Analisis Bivariat Hubungan Anemia dengan Kejadian Stroke Iskemik

Anemia	Kejadian Stroke Iskemik		<i>p value</i>
	Tidak	Ya	
	N	N	
Tidak	47	45	<u>0,574</u>



Ya 16 12

Sumber : Data Primer

Analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat hubungan antara anemia dengan kejadian stroke iskemik dengan nilai *p value* 0,574. Sebanyak 12 dari 57 sampel (21,1%) terdiagnosis stroke iskemik memiliki kadar Hb kurang dari normal, sedangkan 45 sampel (78,9%) lainnya menunjukkan kadar Hb normal.

Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan antara anemia dengan stroke iskemik. Penelitian lain menunjukkan hubungan anemia dengan stroke iskemik memiliki nilai *p value* 0,604. Pada penelitian penulis, didapatkan 8 sampel anemia ringan, 3 sampel anemia sedang, dan 1 sampel anemia berat. Tingkat keparahan anemia berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian stroke iskemik. Pasien dengan anemia sedang memiliki peningkatan signifikan risiko kejadian stroke dibandingkan dengan pasien tanpa anemia (Chen, dkk., 2023).

Sebuah penelitian menunjukkan

bahwa pasien dengan anemia memiliki risiko 1,6 kali lebih besar mengalami stroke dalam satu tahun. Risiko kejadian stroke iskemik meningkat dalam satu tahun setelah diagnosis anemia ditegakkan. Pasien dengan anemia juga mengalami peningkatan kejadian penyakit komorbid yang meningkatkan risiko kejadian stroke iskemik. Analisis terkait jenis kelamin menunjukkan anemia tetap berhubungan dengan kejadian stroke iskemik pada perempuan, namun tidak signifikan secara statistik pada laki-laki (Heo, dkk., 2021).

Risiko perkembangan stroke iskemik makin tinggi bila disertai penyakit seperti hipertensi, diabetes, dislipidemia, fibrilasi atrium, dan penyakit ginjal kronis. Untuk mengevaluasi pengaruh anemia terhadap perkembangan stroke iskemik, Heo dkk., (2021) mengkonfirmasi ada tidaknya penyakit penyerta pada data klaim sebelumnya sejak diagnosis anemia. Oleh karena itu, penelitian ini lebih akurat dalam menilai risiko kejadian stroke iskemik pada



pasien dengan anemia (Heo, dkk., 2021).

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data dan hasil analisis penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan antara hipoglikemia dan anemia dengan kejadian stroke iskemik. Namun, beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lain untuk mendalami faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke iskemik. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan mencantumkan data lama paparan dan tingkat keparahan variabel independen Hal ini dapat dilakukan untuk mengatasi beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, diantaranya tidak terdapat data lama paparan dan tingkat keparahan hipoglikemia dan anemia.

## DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association, 2023. Blood Glucose & A1C Diagnosis (29 Oktober 2023)  
Arnanda, Q. P., Fatimah, D. S., Lestari, S., Widiyastuti, S., Oktaviani, D. J., Ramadhan, A. A., Azura, A. R., Islami, M. S., Diargantara, K.,

Sinuraya, R. K., dkk., 2019. Hubungan Kadar Hemoglobin, Eritrosit, dan Siklus Menstruasi pada Mahasiswa Farmasi Universitas Padjadjaran Angkatan 2016. *Farmaka* 17(2):15-23  
Chang, Y. L., Hung, S. H., Ling, W., Lin H. C., Li, H. C., Chung, S. D., 2013. Association between Ischemic Stroke and Iron-Deficiency Anemia: A Population-Based Study. *PLOS ONE* 8(12):1-6  
Chen, H., Ho, T., Kuo, Y., Chien, J., 2023. Association between Anemia Severity and Ischemic Stroke Incidence: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 20(5): 3849  
Fahmi, N. F., Firdaus, N., Putri, N., 2020. Pengaruh Waktu Penundaan terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu dengan Metode POCT pada Mahasiswa. *Jurnal Nursing Update* 11(2):1-11  
Heo, J., Youk, T., Seo, K., 2021. Anemia Is a Risk Factor for the Development of Ischemic Stroke and Post-Stroke Mortality. *J. Clin. Med* 10(12):2556  
Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018. Pedoman Pencegahan dan Penanggulangan Anemia Pada Remaja Putri dan Wanita Usia Subur (WUS). Jakarta: Kemenkes RI pp. 13  
Lee A., K., Warren, B., Lee, C., J., McEvoy, J., W., Matsushita, K., Huang E., S., Sharrett, A., R., Coresh, J., Selvin, E., 2018. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 41(1):104-111  
Li, Z., Zhou, T., Li, Y., Chen, P., Chen, L., 2016. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports* 6:26636  
Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019. Pedoman Nasional Pelayanan

- Kedokteran Tata Laksana Stroke.  
Jakarta: Menteri Kesehatan RI pp. 5-24
- Musa, Hassan, Musa, Idriss, Misbah, Sarah, 2015. Risk Factors, Electrolyte Disturbances and Lipid Profiles in Sudanese Patients with Stroke. *Journal of Public Health and Epidemiology* 7(10): 324-330
- Mutiarasari, D, 2019. Ischemic Stroke: Symptoms, Risk factors, and Prevention. *Medika Tadulako, Jurnal Ilmiah Kedokteran* 6(1): 60-73
- Nunes, A. P., Iglay, K., Radican, L., Engel, S. S., Yang, J., Doherty, M. C., Dore, D. D, 2017. Hypoglycaemia Seriousness and Weight Gain as Determinants of Cardiovascular Disease Outcomes among Sulfonylurea Users. *Diabetes Obes Metab.* 19(10): 1425-1435
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., Orekhov, A. N., 2020. The Diabetes Melitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 7(6):67-76
- Smith, L., Chakraborty, D., Bhattacharya, P., Sarmah, D., Koch, S., Dave, K. R., 2018. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci* 1431(1):25-34
- Venketasubramanian, N, Yoon, B. W., Pandian, J., Navarro, J.C, 2017. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J Stroke.* 19(3):286-294
- World Stroke Organization, 2022. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 pp. 1-5