

**HUBUNGAN ANTARA HOMOSISTEIN PLASMA
DENGAN PERUBAHAN SKOR FUNGSI KOGNITIF
PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK**

**CORRELATION BETWEEN PLASMA HOMOCYSTEINE
AND COGNITIVE FUNCTION SCORE CHANGE
IN POST ISCHEMIC STROKE PATIENTS**



Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf

Agus Yudawijaya

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2010**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN
PERUBAHAN SKOR FUNGSI KOGNITIF
PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK**

disusun oleh

**Agus Yudawijaya
G4A005043**telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 29 Nopember 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterimaMenyetujui,
Komisi Pembimbing**Pembimbing Utama****dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi, Med**
NIP. 195409041984102001**Pembimbing Kedua****dr. Tjokorda GDP, Sp.PD-KEMD**
NIP. 195811191989031002

Mengetahui,

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP**
**Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM**
NIP. 194906171978021001**Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran UNDIP****dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S**
NIP. 196407081991021001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Nopember 2010

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : Agus Yudawijaya
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A005043
Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta / 26 Agustus 1978
Agama : Hindu
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Jl.Eretan II Rt001/01 No.100 Jakarta 13530

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Santo Markus Jakarta : Lulus tahun 1991
2. SMP Santo Markus Jakarta : Lulus tahun 1994
3. SMA Negeri 14 Jakarta : Lulus tahun 1997
4. Dokter FK Universitas Kristen Indonesia
Jakarta : Lulus tahun 2004
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas
Diponegoro : Juli 2006 – sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter Jaga RS UKI di Jakarta tahun 2004 - 2006

D. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Isteri : Ns.Ni Luh Putu Seriwidhayanti, S.Kep
2. Nama Orang Tua
 - a. Nama Ayah : I Made Partajaya
 - b. Nama Ibu : Ida Ayu Werdi

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan berkah dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“ Hubungan Antara Homosistein Plasma Dengan Perubahan Skor Fungsi Kognitif Pada Pasien Paska Stroke Iskemik “**, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2003-2006) beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

2. dr. Soejoto, PAK, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Dr. Kabulahman, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. H.M. Naharuddin Jenie,

Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang periode tahun 2006-2008 yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.

6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
8. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med sebagai Pembimbing Utama penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp.PD-KEMD sebagai Pembimbing Kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya

atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

10. Dr.Niken Puruhita,MMed.Sc,Sp.GK(K) dan Bapak Adriyan Pramono, S.Gz, M.Si yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam hal metodologi penelitian dan analisis data hingga karya akhir ini selesai.
11. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S-KIC, dr. Hexanto Muhartomo, MKes, Sp.S, dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, MSi.Med selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.
12. Tim Penguji Tesis yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
13. Seluruh sahabat dan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi.

14. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi.
15. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
16. Khususnya untuk Isteriku, Ayahanda, Ibunda, dan Adikku tercinta penulis ucapkan terima kasih yang tidak terhingga atas dorongan, pengertian, curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati.

Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Nopember 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	1
HALAMAN PENGESAHAN	2
PERNYATAAN	3
RIWAYAT HIDUP	4
KATA PENGANTAR	6
DAFTAR ISI	11
DAFTAR GAMBAR	15
DAFTAR TABEL	16
DAFTAR LAMPIRAN	17
ABSTRACT	18
ABSTRAK	19
BAB 1 PENDAHULUAN	20
1.1 LATAR BELAKANG MASALAH	20
1.2 RUMUSAN MASALAH	23
1.3 TUJUAN PENELITIAN	23
1.3.1 Tujuan Umum	23
1.3.2 Tujuan Khusus	23
1.4 MANFAAT PENELITIAN	24
1.5 ORIGINALITAS PENELITIAN	24
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	26
2.1 TINJAUAN UMUM TENTANG STROKE	26

2.1.1	Pendahuluan.....	26
2.1.2	Definisi.....	26
2.1.3	Klasifikasi.....	27
2.1.4	Faktor Resiko Stroke.....	28
2.1.5	Metabolisme Otak.....	29
2.1.6	Patofisiologi Stroke Iskemik.....	30
	2.1.6.1 Aterosklerosis.....	31
2.2	FUNGSI KOGNITIF.....	33
2.2.1	Anatomi	33
2.2.2	Fisiologi.....	34
2.2.3	Manifestasi Gangguan.....	35
2.2.4	Mini Mental State Examination (MMSE)	37
2.2.5	Clock Drawing Test (CDT).....	39
2.2.6	Faktor-faktor Yang Menimbulkan Gangguan Fungsi Kognitif.....	39
2.2.7	Hubungan Antara Stroke dan Gangguan Fungsi Kognitif.....	40
2.3	HOMOSISTEIN.....	43
2.3.1	Definisi.....	43
2.3.2	Metabolisme Homosistein.....	44
2.3.3	Penyebab Hiperhomosisteinemia.....	45
2.3.4	Interpretasi Kadar Homosistein.....	48
2.3.5	Patogenesis.....	49

2.3.6	Terapi Hiperhomosisteinemia.....	56
2.3.7	Homosistein Pada Penyakit Stroke Iskemik dengan Kemunduran Kognitif.....	57
2.4	KERANGKA TEORI.....	60
2.5	KERANGKA KONSEP.....	61
2.6	HIPOTESIS.....	61
	BAB 3 METODE PENELITIAN.....	62
3.1	JENIS PENELITIAN.....	62
3.2	RUANG LINGKUP, BESAR SAMPEL DAN POPULASI.....	63
3.2.1	Ruang Lingkup.....	63
3.2.2	Besar Sampel.....	64
3.2.3	Populasi.....	64
3.3	CARA PENELITIAN.....	64
3.4	VARIABEL PENELITIAN.....	65
3.5	BATASAN OPERASIONAL.....	66
3.6	ALUR PENELITIAN.....	68
3.7	ANALISIS DATA.....	68
3.8	ETIKA PENELITIAN.....	69
	BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	70
4.1	KARAKTERISTIK RESPONDEN PENELITIAN.....	70
4.2	HUBUNGAN ANTARA HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN PERUBAHAN SKOR FUNGSI KOGNITIF..	75
	BAB 5 PEMBAHASAN.....	78

BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN.....	83
DAFTAR PUSTAKA.....	84
LAMPIRAN.....	90

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Patofisiologi stroke iskemik.....	31
2. Faktor Risiko Aterosklerosis.....	32
3. Hiperhomosistein merupakan Faktor Risiko Stroke.....	33
4. Metabolisme homosistein.....	46
5. Mekanisme disfungsi endotel.....	51
6. Metabolisme homosistein dan proses aterotrombosis.....	51
7. Teori efek vaskuler homosistein.....	53
8. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor MMSE..	75
9. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor CDT.....	76
10. Hubungan homosistein plasma dengan fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE.....	76
11. Hubungan homosistein plasma dengan fungsi kognitif berdasarkan skor CDT.....	77

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Matriks penelitian terdahulu.....	24
2. Faktor risiko stroke yang tidak dapat dan dapat diubah...	28
3. Faktor risiko stroke dalam taraf penyelidikan epidemiologik.	28
4. Berbagai penyebab hiperhomosisteinemia	47
5. Batasan operasional.....	66
6. Karakteristik umum responden penelitian.....	71
7. Hasil pemeriksaan tanda vital dan laboratorium responden penelitian.....	72
8. Distribusi frekuensi status hipertensi, dislipidemia, dan gizi responden penelitian.....	72
9. Hasil pemeriksaan MMSE dan CDT pada responden penelitian.....	73
10. Distribusi frekuensi kadar GDS, kadar profil lipid, dan homosistein	73
11. Perbedaan Usia, GDS, Hipertensi, Dislipidemia, Merokok menurut Homosistein.....	74
12. Perbedaan skor MMSE dan CDT pada awal masuk dan 12 minggu sesudahnya.....	75

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Lembar monitoring.....	90
2.	Ethical clearance.....	91
3.	Informed consent.....	92
4.	Kuesioner.....	94
5.	Hasil analisis data.....	105

ABSTRACT

Background : Increase of total homocysteine level is a strong risk factor of cerebrovascular disorder and is correlated with decrease of performance in sort of cognitive tests, including Mini Mental State Examination (MMSE) and Clock Drawing Test (CDT). The aim of this study is to prove the correlation between plasma homocysteine level and change in cognitive function score in post-ischemic stroke patients.

Methods : The design was cross-sectional. The subjects were post-ischemic stroke patients, treated at B1-ward dr. Kariadi Hospital Semarang from January-June 2010. Plasma homocysteine levels were measured on the first week pasca onset of ischemic stroke using venous blood at GAKI laboratory dr. Kariadi Hospital and cognitive function score was examined using MMSE and CDT on the first and twelfth week pasca onset. Datas were statistically analyzed using descriptive analysis and Spearman's rho correlation test.

Results : Of thirty patients, there were 13 patients with homocysteinemia (43.3%), 17 with hyperhomocysteinemia (56.7%). There was significant difference of MMSE and CDT score decrease in the first and twelfth pasca onset, with $p=0.000$ and $p=0.001$ respectively. Spearman's rho showed correlation between plasma homocysteine level and cognitive function score based on MMSE with $r=-0.837$; $p=0.000$, and based on CDT with $r=-0.655$; $p=0.000$.

Conclusions : There was strong negative correlation between plasma homocysteine level and change in cognitive function score on the the first week post onset of ischemic stroke

Keywords : homocysteine level, cognitive function score, post-ischemic stroke

ABSTRAK

Latar Belakang Penelitian : Peningkatan kadar homosistein plasma merupakan faktor risiko kuat terjadinya penyakit serebrovaskuler dan dihubungkan dengan penurunan performa sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE (Mini Mental State Examination) dilengkapi oleh CDT (Clock Drawing Test). Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien paska stroke iskemik.

Metode : Desain penelitian adalah cross sectional, pasien paska stroke iskemik dirawat di bangsal B1 saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai Januari 2010 sampai Juni 2010. Pemeriksaan homosistein plasma dilakukan pada I minggu paska onset stroke iskemik menggunakan darah vena di Laboratorium GAKI RSUP Dr.Kariadi dan pemeriksaan skor fungsi kognitif dengan tes MMSE dan CDT dilakukan pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik. Data di analisis dengan statistik deskriptif dan uji korelasi Spearman's rho.

Hasil : Dari 30 orang pasien didapatkan dengan homosisteinemia 13 orang (43,3%), hiperhomosisteinemia 17 orang (56,7%). Terdapat perbedaan bermakna penurunan skor MMSE dan CDT pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik dengan nilai $p=0,000$ dan $p=0,001$. Uji korelasi Spearman's rho, menunjukkan koefisien korelasi homosistein plasma dengan skor fungsi kognitif berdasarkan MMSE adalah $r = -0,837; p=0,000$, sedangkan berdasarkan skor CDT adalah $r = -0,655; p=0,000$.

Simpulan : Didapatkan adanya hubungan kuat dan negatif antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada I minggu paska onset stroke iskemik.

Kata kunci : Homosistein, skor fungsi kognitif, paska stroke iskemik

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Stroke menurut World Health Organization (WHO) 1995 adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.^{1,2,3}

Stroke merupakan masalah utama kesehatan di negara maju, penyebab utama kecacatan pada orang dewasa dan penyebab kedua terjadinya demensia.⁴ Di seluruh dunia prevelensi stroke ada 7,1 juta pada tahun 2000 dan akan terus meningkat.⁵ Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk (survey di Bogor oleh Misbach, 2001). Menurut data Riskesdas Depkes RI, 2007 dalam laporan nasionalnya mendapatkan bahwa penyebab kematian utama untuk semua umur adalah stroke (15,4%), TB (7,5%), hipertensi (6,8%). Bila dibandingkan dengan hasil SKRT 1995 dan 2001, menurut 4 kelompok penyebab kematian, tampak bahwa selama 12 tahun (1995-2007) telah terjadi transisi epidemiologi yang diikuti transisi demografi, dan akan berjalan terus. Stroke juga selalu menduduki urutan pertama dari seluruh jumlah pasien yang dirawat di bangsal saraf Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr.Kariadi Semarang.

Stroke merupakan salah satu penyakit yang dapat mengakibatkan kecacatan, baik fisik maupun disfungsi psikososial, diantaranya gangguan fungsi

kognitif. Hal ini sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita paska stroke.⁶ Gangguan fungsi kognitif untuk jangka panjang bila tidak dilakukan penanganan yang optimal akan meningkatkan insiden demensia.⁷ Penelitian Kase et al didapatkan adanya penurunan kognitif pada pasien paska stroke dibandingkan sebelumnya yaitu 31,1%, sedang kontrol 1,4%.⁸ Sedang Pohjasvaara et al dalam penelitiannya mendapatkan penurunan kognitif 3 bulan paska stroke adalah 61,7% untuk paling sedikit 1 kategori fungsi kognitif, 34,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26, 8% dan frekuensi penurunan kognitif ini meningkat dengan meningkatnya umur penderita.⁹ Karyoleksono dkk mendeteksi gangguan kognitif paska stroke dan mendapatkan 53,33% mengalami gangguan kognitif.¹⁰

Beberapa faktor diduga berpengaruh pada gangguan fungsi kognitif paska stroke.¹¹ Pohjasvaara mengatakan banyak faktor berperan pada risiko demensia paska stroke, seperti gambaran stroke, tingkat pendidikan pasien, dan penyakit kardiovaskuler sebelumnya.⁹ Lindsay menyebutkan bahwa faktor-faktor risiko untuk demensia vaskuler antara lain riwayat penyakit jantung dan tingkat pendidikan pasien.¹³

Homosistein merupakan faktor risiko independent, akan tetapi bila berinteraksi dengan faktor risiko penyakit kardio atau serebrovaskuler lainnya akan menyebabkan efek homosistein sebagai faktor risiko menjadi lebih tinggi. Peningkatan kadar homosistein total merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit kardio atau serebrovaskuler. Prevalensi timbulnya stroke akibat hiperhomosisteinemia sekitar 19%. Kejadian stroke pada pasien dengan

hiperhomosisteinemia diikuti dengan tingginya angka mikroangiopati serebral dan multiple infarction dibandingkan dengan pasien stroke tanpa hiperhomosisteinemia. Kadar homosistein total $> 15 \mu\text{mol/l}$ berkaitan secara signifikan dengan peningkatan risiko dibandingkan dengan kadar homosistein total yang rendah.¹⁴

Kadar homosistein yang lebih tinggi dihubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE (Mini Mental State Examination). MMSE adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognisi yang telah digunakan secara luas oleh para klinis untuk praktek klinik maupun penelitian. MMSE dilengkapi oleh CDT (Clock Drawing Test) sebagai tes skrining cepat untuk disfungsi kognitif sekunder untuk demensia, delirium, atau kisaran penyakit neurologis dan psikiatris.

Studi epidemiologi lainnya dari peneliti di Universitas Boston mengatakan bahwa orang-orang yang mengalami peningkatan kadar homosistein akan mengalami peningkatan angka kejadian Alzheimer.¹⁴ Peningkatan kadar homosistein ($> 14 \mu\text{mol/l}$) mengakibatkan dua kali angka kejadian penyakit Alzheimer, setiap kenaikan $5 \mu\text{mol/l}$ akan meningkatkan angka kejadian penyakit Alzheimer atau demensia sebesar 40%.¹⁵

1.2. Rumusan masalah

Apakah ada hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien paska stroke iskemik

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien paska stroke iskemik

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan bermakna skor MMSE dan CDT pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik.
- b. Menganalisis hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik.
- c. Membuktikan kekuatan hubungan homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter dan pasien pentingnya pemeriksaan homosistein terkait dengan perubahan skor fungsi kognitif, sehingga pemeriksaan kadar homosistein plasma yang lebih dini dapat dilakukan pada pasien-pasien stroke iskemik akut guna menghindari gangguan fungsi kognitif lebih berat.

1.5. Originalitas Penelitian

Tabel 1. Matriks Penelitian Terdahulu

No.	PENELITI	METODE	HASIL
1.	Kase et al. The Framingham Study. Stroke.1998 ⁸	Kohort: Menganalisa 1847 pasien (1153 wanita,729 pria) dengan umur rerata 64 ± 7 tahun. Selama penelitian didapatkan insiden strok 165 penderita	Homosistein adalah faktor risiko independen stroke pada usia lanjut
2.	Pohjasvaara et al.Stroke.1997 ⁹	Kohort: Menganalisa 486 pasien stroke iskemik usia 55-85 tahun	Mendapatkan penurunan kognitif 3 bulan paska stroke adalah 61,7% dan frekuensi penurunan kognitif ini meningkat dengan meningkatnya umur penderita
3.	Ivan J Perry. Kluwer Academic Publishers,2000 ¹⁶	Kasus-kontrol: Menganalisa 141 kasus stroke. Homosistein serum diukur pada 107 kasus dan 118 kontrol	Kadar homosistein secara bermakna lebih tinggi pada kasus dibanding kontrol dan terdapat peningkatan bertahap dalam risiko relatif
4.	Alan L.Miller ND. Review:Volume 8, Number 1,2003 ¹⁷	Kasus-kontrol: Menganalisa 25 pasien hiperhomosis teinemia, 98 kontrol	Peningkatan tekanan darah dan mikroangiopati dan penurunan proses kognitif

Orisinalitas penelitian ini terletak pada subyek penelitian yang lebih bervariasi dari segi usia, perubahan fungsi kognitif pada pasien tersebut dievaluasi 3 bulan kemudian berdasarkan skor MMSE dan CDT dan tujuannya untuk mengetahui hubungan homosistein plasma dengan perubahan fungsi kognitif pada pasien tersebut di atas berdasarkan skor MMSE dan CDT.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.STROKE

2.1.1.Pendahuluan

Stroke menurut WHO didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh karena gangguan pembuluh darah otak. Termasuk di sini adalah perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral dan infark serebral, tidak termasuk disini adalah gangguan peredaran otak sepiintas, tumor otak atau stroke sekunder oleh karena trauma.³

2.1.2.Definisi

Terdapat beberapa definisi yang berubah menjelaskan mengenai pengertian stroke. Menurut Chandra B, stroke adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan perdarahan darah otak, dimana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu.^{1,2,3,18}

WHO mendefinisikan stroke sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang

berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.^{1,2,3,18}

Beberapa definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke adalah :

1. Timbulnya kelainan saraf yang sifatnya mendadak
2. Kelainan saraf yang ada harus sesuai dengan daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu

Hal ini berarti manifestasi klinis dari stroke tidak harus dan tidak hanya berupa hemiparesis maupun hemiplegi saja, melainkan dapat timbul dalam bentuk lain seperti kebutaan pada salah satu mata, afasia atau kelumpuhan dari keempat anggota badan. Semuanya ini bergantung kepada daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu.

2.1.3. Klasifikasi

Stroke dibagi dalam dua kelompok utama yaitu stroke iskemik dengan persentase kurang lebih 87% dan sisanya 13% adalah stroke hemoragik. Sedangkan subtype dari stroke iskemik yang paling penting adalah stroke trombotik yang disebabkan oleh agregasi dari faktor-faktor darah pada tempat dimana pembuluh darah menyempit. Jenis lainnya adalah stroke embolik, yang disebabkan tertutupnya secara mendadak arteri di otak akibat jendalan darah benda asing yang terbawa aliran darah. Subtype stroke hemoragik adalah perdarahan intraserebral yang disebabkan oleh banyak faktor dan perdarahan subaraknoid yang umumnya karena pecahnya kantong aneurisma intrakranial atau pecahannya AVM (Arteriovenous malformation).

2.1.4. Faktor Risiko Stroke

Tabel 2. Faktor risiko stroke yang tidak dapat diubah dan dapat diubah³

Faktor Risiko (tidak dapat diubah)	
<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Jenis Kelamin • Keturunan • Ras 	
Faktor Risiko (dapat diubah)	Modifikasi
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi • Penyakit Jantung Atrial fibrilasi • Diabetes melitus • Hiperkolesterolemia • Penyakit Karotis Asimtomatik • Merokok • Konsumsi alkohol • Transient ischemic attack 	Antihipertensi, diet Antiplatelet Antikoagulan, antiaritmia Kontrol kadar gula Obat penurun lipid, diet Antiplatelet, endarterectomy Mengurangi konsumsi Antiplatelets, endarterectomy Antikoagulan

Tabel 3. Faktor risiko stroke dalam taraf penyelidikan epidemiologik³

Faktor gaya hidup	Parameter Hematologik
Psikologis	Hematokrit
Obesitas	Antiphospholipid antibodies
Diet	Hiperhomosisteinemia
Stres	Faktor Lipoprotein
Faktor Sosial-ekonomi	Lipoprotein (a)
Penggunaan obat	Fibrinogen
Penyakit Jantung	Penyakit Subklinis
Spontaneous echo contrast	Ateroma Aorta
Patent foremen ovale	Menebalnya Tunika Intima
Atrial septal aneurysm	Infract – like lesions on MRI
Valve strands	Ankle brachial BP ratio

2.1.5. Metabolisme Otak

Meskipun otak manusia hanya sekitar 2% dari berat badan total manusia, namun dalam keadaan istirahat otak memerlukan 19-25% oksigen dan 64% glukosa dari total oksigen dan glukosa tubuh. Respirasi pada otak berlangsung lebih insentif dibandingkan dengan organ tubuh lain. Intensitas konsumsi oksigen oleh jaringan otak kortikal lebih banyak dibandingkan jaringan lain (5,43 mmol O₂/per jam dibandingkan 3,06 dan 4,02 mmol O₂/gr per jam untuk jangkang jantung dalam keadaan istirahat dan bekerja, 2,4 mmol O₂/gr per jam untuk ginjal serta 1,8 mmol O₂/ per jam untuk hepar).²⁰

Kecepatan rata-rata otak pada individu yang sehat untuk memetabolisir oksigen adalah 165 μmol/100gr/menit atau 3,5 ml/100gr/menit dan kecepatan otak untuk memetabolisir glukosa adalah 41 μmol/100gr/menit atau 5 mg/100gr/menit. Untuk dapat berfungsi dengan baik jaringan otak memerlukan suplai bahan makanan yang terus menerus oksigen dan glukosa yang akan digunakan untuk menghasilkan energi yang diperlukan guna memelihara bermilyar sel otak dengan baik.²²

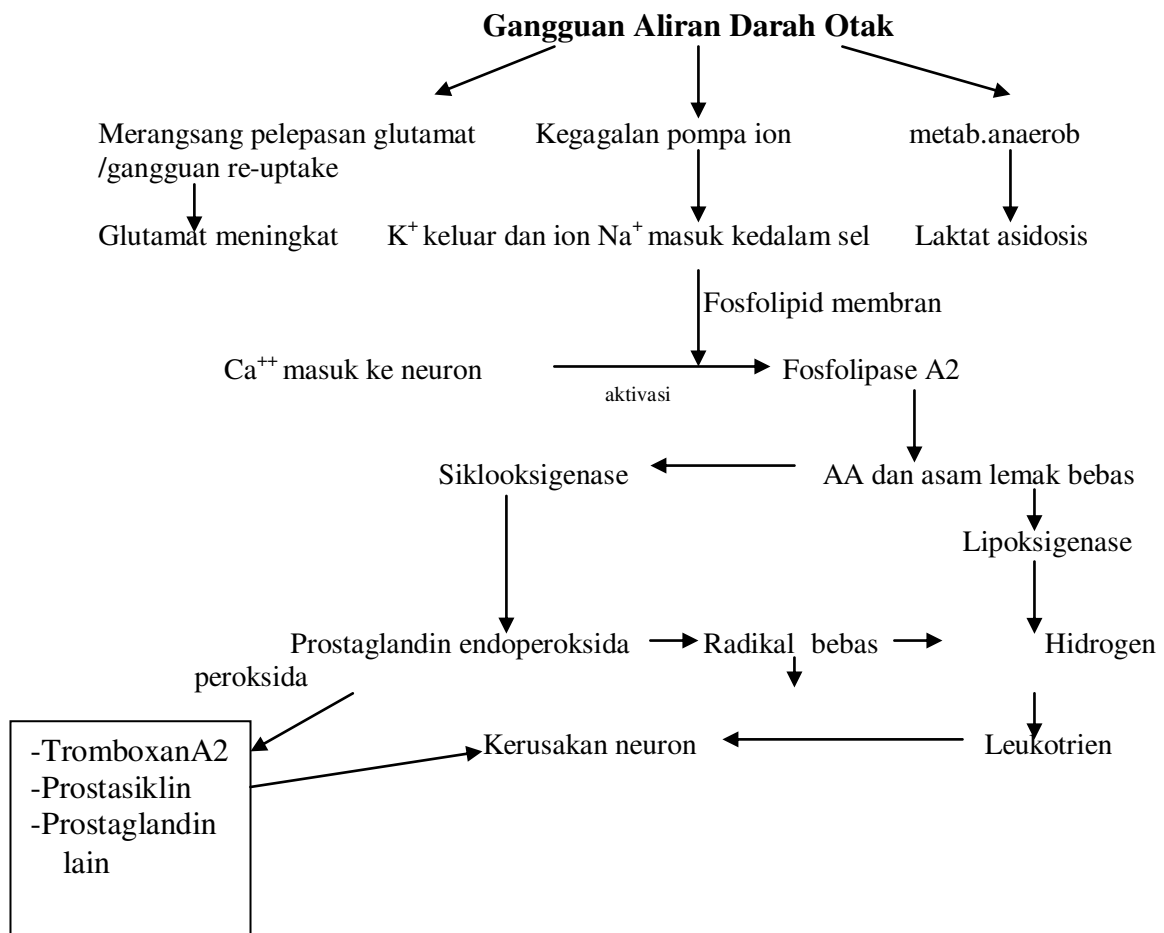
Glukosa merupakan sumber energi utama dari jaringan otak. Bila dioksidasi maka glukosa akan dipecah menjadi CO₂ dan H₂O. Secara fisiologi 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus kreb) adalah 35 mol ATP per mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa.

Neuron otak memerlukan suplai ATP secara konstan untuk mempertahankan integritasnya. Untuk mempertahankan ion K^+ intrasel dan ion Na^+ dan Ca^{++} ekstra sel diperlukan energi yang berasal dari ATP pada proses oksidasi glukosa serta oksigen yang cukup secara terus menerus.¹⁹ ATP dipakai oleh sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi, seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler dan juga menjalankan fungsi motorik, kognitif dan memori.^{23,24}

2.1.6. Patofisiologi Stroke Iskemik

Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik, salah satunya adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri besar dan arteri kecil, dan juga melalui mekanisme emboli.

Penelitian tentang patofisiologi stroke dimulai dengan meneliti perubahan aliran darah otak di tingkat makrosirkulasi otak dan melakukan penelitian mendalam mengenai aspek perubahan seluler maupun subseluler akibat iskemi otak (Gambar 1).



Gambar 1. Patofisiologi Stroke Iskemik²⁴

2.1.6.1. Aterosklerosis

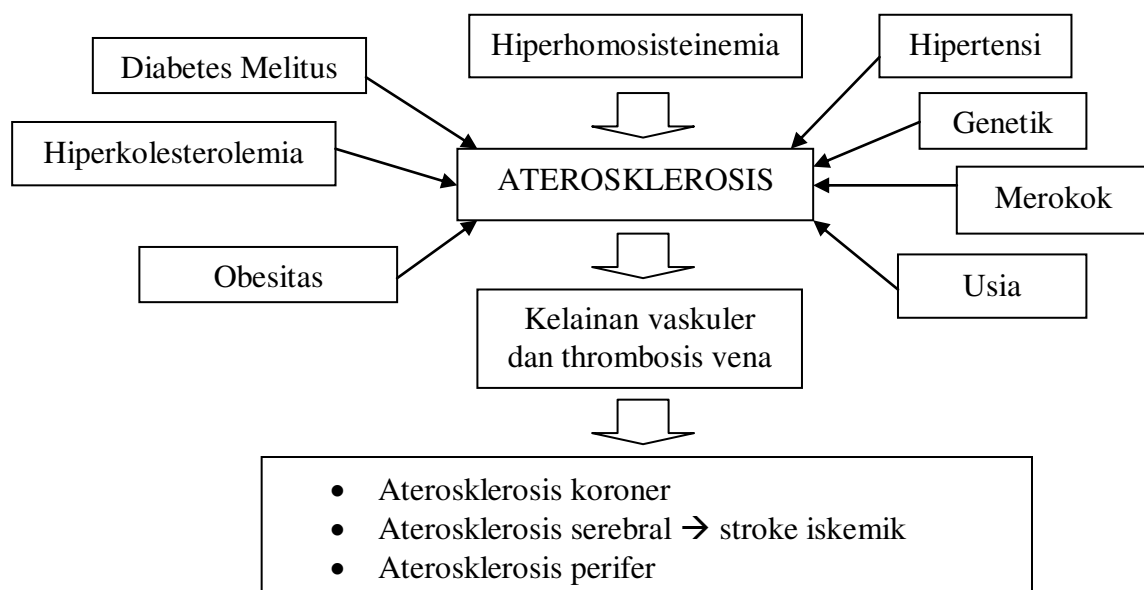
Aterosklerosis merupakan penyakit sistemik, tetapi pada binatang maupun manusia terjadi di daerah yang agak khusus, bersifat fokal di daerah yang disebut Lesion Pron Area (LPA). Struktur dan fungsi jaringannya berbeda dengan daerah non LPA. Sifat daerah LPA, endotelnya lebih permeable terhadap protein plasma, tutup glicocalyxnya tipis, monosit secara spontan banyak, faktor hemodinamik khas (Shear Stress tinggi).

Secara histologis aterosklerosis dibagi menjadi:

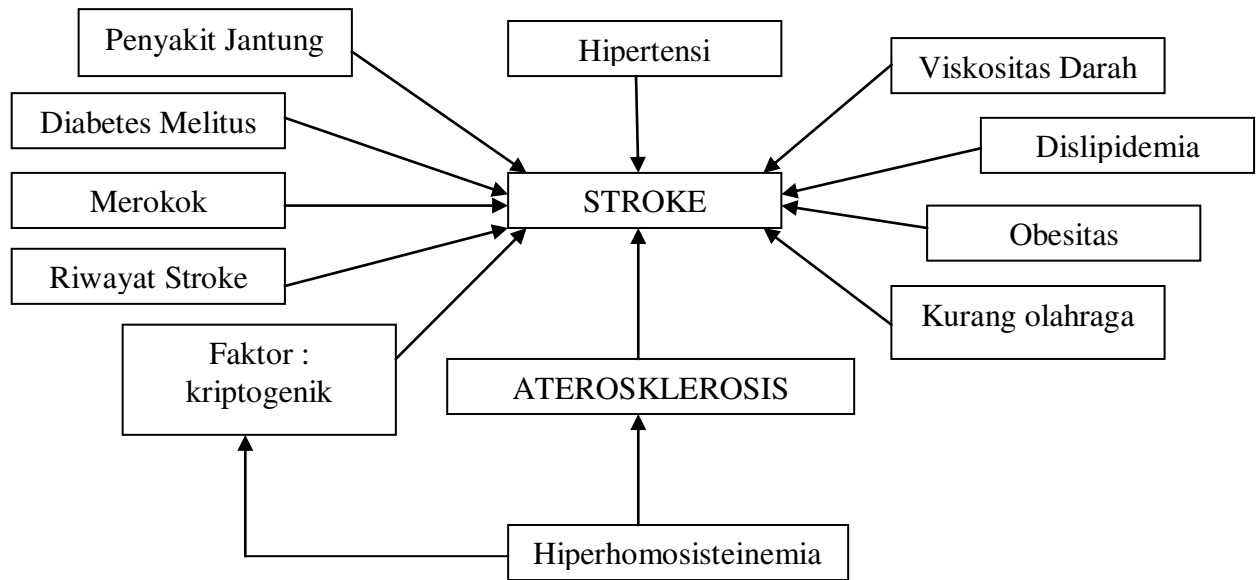
1. Lesi awal (fatty streak dengan mikrotrombin)
2. Lesi lanjut (fibrosis, plaque ateroma-aterosklerotik)
3. Lesi komplikata (ulserasi, kalsifikasi, perdarahan) yang menyebabkan stroke, gangguan aneurisma, infark acute coronary syndrome.²⁹

Faktor penyebab aterosklerosis salah satunya hiperhomosisteinemia yang juga merupakan salah satu penyebab terjadinya stroke iskemik.

Seperti diketahui stroke merupakan manifestasi lanjut dari proses aterosklerosis pembuluh darah otak. Kemunduran sistem pembuluh darah meningkat seiring dengan bertambahnya usia sehingga makin bertambah usia makin tinggi kemungkinan mendapat stroke. Dalam statistik bertambah setelah usia 50 tahun.^{25,26,27,28}



Gambar 2. Faktor Risiko Aterosklerosis²⁴



Gambar 3. Hiperhomosisteinemia merupakan Faktor Risiko Stroke²⁴

2.2.FUNGSI KOGNITIF

2.2.1.Anatomi

Perbedaan manusia dengan makhluk lain adalah fungsi luhur. Otak manusia jauh berbeda dengan otak binatang, karena adanya konteks asosiasi yang menduduki daerah antar berbagai korteks perseptif primer.¹¹

Pemahaman perubahan behavior yang terjadi pasien dengan penyakit, sangat penting mengetahui anatomi dan fisiologi dari bagian-bagian otak yang menghasilkan dan memelihara behavior yang normal. Terdapat empat tingkatan behavior, yaitu¹² :

1. Pertama adalah kesadaran atau basic arousal.
2. Kedua adalah kebutuhan dasar (basic drivers) dan insting hidup (survival instinct), yang terdiri antara lain makan, tidur, mempertahankan diri, dan prokreasi.

3. Ketiga adalah intelektual, yaitu suatu kompleks dari kualitas manusia tingkat tinggi yang terdiri dari proses tingkat tinggi dari kalkulasi, berpikir abstrak, membangun bahasa dan persepsi.
4. Keempat adalah perilaku sosial dan personality, suatu kompleks behavior yang merupakan interaksi dari semua tingkatan behavior dan integrasi dari semua sistem di otak.

Untuk membahas anatomi fungsi kortikal luhur, terdapat 3 sistem yang penting yaitu sistem kesadaran, sistem limbik, dan kortek.^{12,30,31}

2.2.2.Fisiologi

Fungsi kognitif mempunyai empat item utama yang dapat dianalogikan dengan kerja dari komputer, yaitu³² :

1. Fungsi reseptif
2. Fungsi memori dan belajar
3. Fungsi berpikir
4. Fungsi ekspresif

Organisasi otak didasarkan pada prinsip-prinsip fungsional yang berperan :

1. Organisasi longitudinal
2. Organisasi lateral
3. Plastisitas sel-sel otak

2.2.3. Manifestasi Gangguan

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi. ¹¹

1. **Gangguan bahasa** : Menurut Critchley yang dikutip dari Sidarta gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebutkan nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (confrontation naming), tetapi lebih sulit lagi menyebutkan nama benda dalam satu kategori (category naming), misalnya disuruh menyebutkan nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini. Misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena adanya abstraksinya mulai menurun.¹¹
2. **Gangguan memori** : Gangguan mengingat sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Pada tahap awal yang terganggu adalah memori barunya, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Dalam klinik neurologi fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan recall, yaitu ¹¹ :
 1. Memori segera (immediate memory), rentang waktu antara stimulus dan recall hanya beberapa detik. Di sini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (attention).

2. Memori baru (recent memory), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
3. Memori lama (remote memory), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup.
3. **Gangguan emosi** : Gangguan ini sering timbul pada penderita stroke. Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan kontrol terhadap ekspresi dari emosi. Tanda lain adalah menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa.³⁴
Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak pada personality adalah emosi yang tumpul, disinhibition, kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif.³²
4. **Gangguan visuospasial** : Gangguan juga sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Secara obyektif gangguan visuospasial ini dapat ditentukan dengan meminta pasien mengkopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu.¹¹
5. **Gangguan kognisi (cognition)** : Fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama daya abstraksinya. Ia selalu berpikir konkret, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (similarities) mengalami penurunan.¹¹

2.2.4. Mini Mental State Examination (MMSE)

Mini Mental State Examination (MMSE) adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang telah digunakan secara luas oleh para klinis untuk praktek klinik maupun penelitian.^{35,36,37} Selain untuk mendeteksi gangguan, juga untuk follow up perjalanan penyakit dan memonitor respon pengobatan.^{35,37} Tes ini mudah dilakukan dan membutuhkan waktu yang sangat singkat, kira-kira 10 menit.³⁷ MMSE ini pertama dikembangkan oleh Folstein et al sebagai tes pendamping yang dapat digunakan untuk mendeteksi gangguan kognitif.³⁸

MMSE telah digunakan dalam berbagai kultur dan etnik dan telah diterjemahkan dalam berbagai bahasa.^{35,37} Versi modifikasi juga telah digunakan untuk orang dengan gangguan pendengaran. Dengan batas 22, sensitivitas dan spesifisitas MMSE telah dilaporkan, yakni 87% dan 76%.³⁷

Beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa MMSE menunjukkan level sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima. Fehrer et al melaporkan bahwa 4 dari 5 item bahasa dari MMSE sensitivitasnya rendah tapi disimpulkan bahwa subtest memori, atensi dan konsentrasi dan konstruksi adalah valid.³⁶

Tes ini meliputi pemeriksaan orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengenal kembali (recall) dan bahasa.^{35,37} Penilaian tes ini dimulai dari 0 – 5, apabila pada tes ini didapatkan nilai 23 atau kurang diduga terdapat gangguan kognitif. Tes ini cukup untuk skrining adanya gangguan fungsi kognitif dan demensia.

Dowell M et al, menyatakan bahwa MMSE⁴¹ :

1. Mudah dilakukan dan menunjukkan reliabilitas yang bagus. Validitas sebagai tes skrining secara umum dapat diterima
2. Meskipun batas yang tetap sudah ditentukan, validitasnya lemah untuk pasien dengan gangguan psikiatrik
3. Tidak dapat digunakan untuk mendeteksi disfungsi otak fokal
4. Tidak dapat digunakan untuk mendeteksi demensia ringan.

Beberapa penulis melaporkan bahwa nilai MMSE dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor sosiodemografik, termasuk di dalamnya adalah umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan status perkawinan, yang kedua adalah faktor lingkungan dan faktor kebiasaan, yang termasuk pada faktor ini adalah beban kehidupan secara umum, stress fisik, kontak sosial, aktifitas fisik, merokok dan minum alkohol. Penelitian lain melaporkan bahwa umur dan pendidikan akan mempengaruhi nilai MMSE. Sedangkan peneliti lain melaporkan bahwa yang mempengaruhi nilai MMSE hanya tingkat pendidikan saja. Beberapa modifikasi dari MMSE telah dilakukan supaya dapat digunakan pada negara tertentu. Terdapat beberapa perbedaan di antara para ahli dalam menentukan klasifikasi penilaian MMSE.⁴¹

Terdapat beberapa perbedaan di antara para ahli dalam menentukan klasifikasi penilaian MMSE. Grut et al dan Folstein et al mendapatkan nilai normal MMSE adalah lebih besar atau sama dengan 27, sedangkan Wind mendapatkan nilai MMSE normal (27 – 30) curiga gangguan fungsi kognitif

(22 – 26), pasti gangguan fungsi kognitif (< 21). Sedangkan Kukull et al menyatakan bahwa nilai MMSE normal adalah lebih besar atau sama dengan 27.⁴²

2.2.5. Clock Drawing Test (CDT)

CDT (Clock Drawing Test) telah diusulkan sebagai tes skrining cepat untuk disfungsi kognitif sekunder untuk demensia, delirium, atau kisanan penyakit neurologis dan psikiatris. Menurut Sulaiman, CDT melengkapi tes skrining cepat termasuk MMSE dan merupakan komponen "7 Menit Neurokognitif Pemutaran Baterai".

Kekuatan dan kelemahan dari tes menggambar jam terletak pada jumlah kognitif, motor dan fungsi persepsi yang diperlukan untuk keberhasilan penyelesaian secara bersamaan. orientasi, konseptualisasi waktu, organisasi spasial visual, memori dan fungsi eksekutif, pemahaman pendengaran, memori visual, pemrograman motorik, pengetahuan numerik, instruksi semantik, penghambatan stimulus mengganggu, konsentrasi dan frustrasi toleransi. Fungsi eksekutif yang diperlukan untuk CDT melibatkan "fungsi kontrol yang kompleks panduan perilaku terarah tujuan dan tidak relevan atau ambigu isyarat lingkungan", dan bahwa tuntutan serupa juga dimiliki oleh keterampilan hidup mandiri.⁴²

2.2.6. Faktor-faktor yang menimbulkan gangguan fungsi kognitif

Beberapa penyakit atau kelainan pada otak dapat mengakibatkan kelainan atau gangguan fungsi kognitif, antara lain :

- a. Cedera kepala
- b. Obat-obat toksik
- c. Infeksi susunan saraf pusat
- d. Epilepsi
- e. Penyakit serebrovaskuler (termasuk di dalamnya faktor-faktor risiko stroke yang saling mempengaruhi, salah satunya adalah hiperhomosisteinemia)
- f. Tumor otak
- g. Degenerasi

2.2.7. Hubungan Antara Stroke dan Gangguan Fungsi Kognitif

Otak bekerja secara keseluruhannya dengan menggunakan fungsi dari seluruh bagian. Proses mental manusia merupakan sistem fungsional kompleks dan tidak dapat dialokasikan secara sempit menurut bagian otak terbatas, tetapi berlangsung melalui partisipasi semua struktur otak.³⁴ Kerusakan pada sel otak yang diakibatkan oleh suatu keadaan atau penyakit dapat mengakibatkan gangguan pada proses mental tersebut.

Stroke baik iskemik maupun perdarahan dapat mengakibatkan kerusakan bahkan sampai kematian sel otak. Akibat dari keadaan tersebut dapat timbul suatu kelainan klinis sebagai akibat dari kerusakan sel otak pada bagian tertentu tetapi juga dapat berakibat terganggunya proses aktivitas mental atau fungsi kortikal luhur termasuk fungsi kognitif.³³

Fungsi kognitif yang terganggu akibat penyakit vaskuler disebut Rockwood sebagai gangguan kognitif vaskuler yang dipengaruhi oleh faktor

risiko vaskuler. Dari penelitian Desmond et al dikatakan bahwa faktor risiko spesifik penyakit serebrovaskuler berhubungan dengan disfungsi kognitif. Gangguan kognitif ini dapat menjadi awal dari terjadinya demensia vaskuler, sehingga dapat dicegah dari kemunduran lebih lanjut.⁴¹ Demensia vaskuler termasuk demensia yang dapat dicegah, sehingga sangat penting mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.¹³ Gangguan kognitif vaskuler dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pencegahan. Dari analisa regresi logistik didapatkan antara lain bahwa diabetes, sedangkan hiperkolesterolemia berhubungan kuat dengan disfungsi memori.

Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai gangguan kognitif dan demensia paska stroke. Zhu et al dalam penelitiannya mengatakan bahwa stroke selain berhubungan dengan disability (ketidakmampuan) juga berhubungan dengan perkembangan demensia. Tipe stroke silent merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya gangguan kognitif. Dari hasil penelitiannya dikatakan bahwa stroke juga berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif tanpa adanya demensia.⁴¹

Pasien stroke iskemik yang dirawat mempunyai risiko paling sedikit lima kali untuk terjadinya demensia. Mekanisme yang mendasari hubungan tersebut ada beberapa. Pertama stroke secara langsung atau sebagian penyebab utama demensia, yang secara umum diklasifikasikan sebagai demensia multi infark atau demensia vaskuler. Kedua adanya stroke memacu onset terjadinya demensia Alzheimer. Pada akhirnya lesi vaskuler pada otak termasuk perubahan pada

substansi alba, lesi degenerasi Alzheimer dan usia sendiri berpengaruh pada perkembangan dari demensia.⁴¹

Kuller et al mengatakan bahwa hubungan antara penyakit vaskuler dan demensia telah berkembang dengan peningkatan penggunaan MRI (Magnetic Resonance Imaging) dan CT Scan(Computed Scan), yang menunjukkan bahwa patologi vaskuler subklinik di otak seperti silent infarct dan perubahan substansi alba adalah kemungkinan penyebab vaskuler yang dihubungkan dengan penurunan kognitif dan demensia.⁴³

Pohjasvaara et al mengatakan bahwa faktor risiko demensia yang dihubungkan dengan stroke belum diketahui secara lengkap, berbagai faktor gambaran stroke (disfasia, sindrom stroke dominan), karakteristik penderita (tingkat pendidikan) dan penyakit kardiovaskuler yang mendahului berperan terhadap risiko tersebut.⁴⁴ Tingkat pendidikan yang rendah akan memperburuk gangguan fungsi kognitif, demikian pula sebaliknya. Pohjasvaara et al dalam penelitian lainnya mengatakan bahwa penurunan kognitif dan demensia sering terjadi pada pasien stroke iskemik, dan frekuensinya meningkat dengan meningkatnya umur.⁴² Hasil penelitian Pohjasvaara didapatkan penurunan fungsi kognitif yang terjadi 3 bulan paska stroke adalah 56,7% untuk paling sedikit 1 kategori, 31,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26,8%.⁴²

Beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke menimbulkan gangguan fungsi kognitif dari yang sangat ringan sampai dengan yang berat, atau sampai keadaan demensia. Untuk melihat adanya gangguan

fungsi kognitif dapat diperiksa dengan Tes Mini Mental (TMM) atau MMSE (Mini-Mental State Examination), di mana dapat ditemukan skor yang menurun pada satu dominan atau lebih.

2.3.HOMOSISTEIN

Homosistein adalah hasil metabolisme asam amino sulfur, melalui jalur transulfurasi dan premetilisasi. Hiperhomosisteinemia dihubungkan dengan adanya aterosklerosis dan trombosis vaskuler dilaporkan pertama kali oleh Mc.Cully tahun 1963.⁴⁵ Penelitian-penelitian telah membuktikan bahwa adanya kenaikan homosistein pada penyakit vaskuler termasuk penyakit jantung koroner, serebrovaskuler dan pembuluh darah perifer.⁴⁵ Hiperhomosisteinemia suatu kelainan metabolik yang dapat dideteksi hingga hampir 4 % pada pasien-pasien dengan penyakit arteri koroner, 42 % pada pasien-pasien dengan penyakit serebrovaskuler dan 5% pada orang normal.⁴⁶

2.3.1.Definisi

Homosistein adalah suatu asam amino yang mengandung sulfur, yang merupakan suatu bentuk intermediet dalam metabolisme protein pada konversi asam amino metionin ke sistein atau pada remetilasi ke bentuk metionin.⁴⁷

2.3.2. Metabolisme Homosistein

Homosistein mengalami metabolisme melalui dua jalur, yaitu : jalur remetilasi dan transsulfurasi. Melalui jalur transsulfurasi, homosistein akan diproses menjadi sistationin dan akan mengalami degradasi sehingga konsentrasinya dalam intraseluler akan tetap rendah, sedangkan melalui jalur remetilasi akan diproses menjadi metionin.⁴⁸

Jalur Remetilasi

Remetilasi dari homosistein dikatalisis oleh metionin sintase, dan bergantung pada folat sebagai metilhidrofolat (MTHF) dan vitamin B₁₂ (metilkobalamin) yang merupakan kofaktor enzim 5 - metilen tetrahidrofolat reduktase (5-MTHFR) yang berperan dalam produksi 5 - tetrahidrofolat (5-THF).

Jalur Transsulfurasi

Transsulfurasi homosistein akan menghasilkan sistationin yang dikatalisa oleh enzim sistationin β sintase. Sistationin akan dirubah menjadi sistein dan alfa ketobutirat yang dikatalise oleh sistionase, dan tergantung pada keberadaan vitamin B₆ (pyridoxal-5 phosphate).⁴⁸ Alfa ketobutirat diproses menjadi propionil Co A yang secara enzimatik diubah menjadi metil malonil Co A. Vitamin B₁₂ diperlukan untuk konversi enzimatik metil malonil Co A menjadi suksinil Co A.⁴⁸ S - adenosil metionin (SAM) merupakan regulator utama metabolisme, antara jalur transsulfurasi dan jalur remetilasi.⁴⁸

Homosistein yang merupakan suatu asam amino esensial adalah turunan dari protein yang terdapat dalam makanan. Dalam siklus remetilasi, homosistein terbentuk dengan mendapatkan suatu gugus metil pada reaksi yang dikatalisa oleh

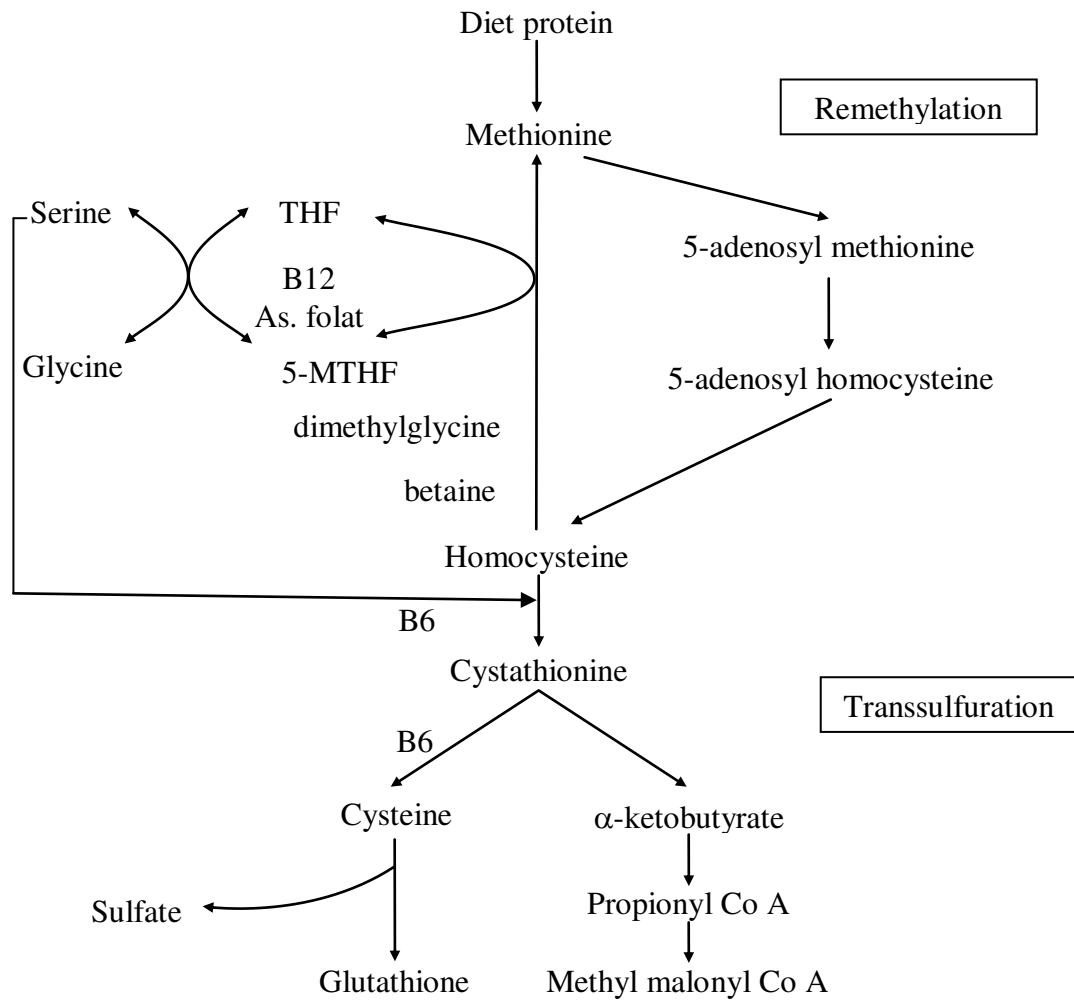
metionin sintase. Vitamin B12 merupakan kofaktor penting untuk metionin sintase. N5-methyl-tetrahidrofolat adalah donor metil dalam reaksi ini, dan N5,N10- methylen-tetrahidrofolat reduktase berfungsi sebagai katalisator dalam proses remetilasi.⁴⁹

Metionin dapat pula menghasilkan sintesa sistein dimana homosistein masuk dalam jalur transsulfurasi. Dalam jalur transsulfurasi homosistein bergabung dengan serin membentuk sistationin pada suatu reaksi yang dikatalisa oleh vitamin B6, yang bergantung pula pada keberadaan dari enzim sistationin β sintase. Sistationin ini akhirnya mengalami hidrolisa membentuk sistein, yang dapat pula diubah menjadi glutation atau di metabolisme lebih lanjut sehingga menghasilkan sulfat dan diekskresi ke dalam urin.

2.3.3.Penyebab Hiperhomosisteinemia

Berkurangnya aktivitas dari metionin sintase atau 5-metil tetrahidrofolat reduktase yang disebabkan oleh karena kelainan genetik, defisiensi vitamin, atau pemakaian obat-obatan dapat menyebabkan hiperhomosisteinemia.⁵⁰

Sesungguhnya sebagian besar bentuk kelainan genetik hiperhomosisteinemia menghasilkan produk turunan termolabil dari 5-metil tetrahidrofolat reduktase, di mana terjadi penurunan aktivitasnya. Homozigot dari mutan enzim ini sebanyak 9% sampai 17%, sedangkan yang heterozigot sekitar 4% sampai 41% pada populasi umum.^{49,50}



Gambar 4. Metabolisme Homosistein⁴⁹

Hiperhomosisteinemia dapat diakibatkan oleh kelainan-kelainan dari fungsi beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme homosistein atau akibat dari defisiensi kofaktor atau kosubstrat seperti ; folat, vitamin B6, vitamin B 12.⁵⁰

Tabel.4. Berbagai Penyebab Hiperhomosisteinemia⁵⁰

Defisiensi Enzim
Sistationin β sintase
Metionin sintase
5-metiltetrahidrofolat reduktase
Defisiensi Vitamin
Folat
Vitamin B6
Vitamin B 12
Demografi
Peningkatan usia
Pria
Perokok
Penerima transplantasi organ
Penyakit Kronik
Disfungsi ginjal
Systemic lupus erythematosus
Tumor ganas
Psoriasis
Respon fase akut penyakit sistemik
Pemakaian obat-obatan
Metotreksat
Nitrat oksida
Antikejang (fenitoin, karbamazepin)
Asam nikotinic
Kolestipol
Diuretik tiazide

Merokok dapat meningkatkan kadar homosistein. Reaksi metilasi secara langsung dapat dipengaruhi oleh nikotin. Mekanisme lainnya dengan menginduksi enzim di hati oleh polycyclic aromatic hydrocarbon dan meningkatkan katabolisme asam folat.⁵⁰

Konsumsi alkohol yang tinggi berkaitan dengan gangguan gastrointestinal yang akan menyebabkan penurunan absorpsi vitamin dan hal ini akan menyebabkan peningkatan kadar homosistein.⁵⁰

Penelitian Hordaland terdapat korelasi yang positif antara konsumsi kopi dengan kadar homosistein. Pria dengan usia 40-42 tahun yang mengkonsumsi lebih dari 9 cangkir kopi per hari, kadar rata-rata homosisteinnya lebih besar 19% dibandingkan dengan pria yang tidak mengkonsumsi kopi.⁵⁰

Fungsi vitamin (folat, vitamin B6, vitamin B12) sebagai kofaktor atau kosubstrat pada reaksi enzimatik yang terlibat dalam metabolisme homosistein, beberapa hiperhomosisteinemia mungkin ditemukan pada penderita dengan konsentrasi yang rendah dari folat atau vitamin B12, bahkan dapat pula ditemukan pada konsentrasi normal rendah.^{49,50}

Hubungan antara defisiensi vitamin B6 dan hiperhomosisteinemia masih belum jelas dimengerti, namun demikian vitamin B6 dan konsentrasi homosistein tampak adanya hubungan terbalik.⁵⁰

Setelah kejadian infark miokard atau suatu gangguan serebrovaskuler, konsentrasi homosistein plasma total (tHcy) terpengaruh pada respon fase akut, dimana secara karakteristik terjadi penurunan pada awalnya kira-kira 25%, kemudian diikuti peningkatan sekitar 19% sampai 21%.⁵⁰

2.3.4. Interpretasi Kadar Homosistein

Homosistein plasma total (tHcy) adalah jumlah dari asam amino yang mengandung thiol-homosistein, disulfid homosistein, dan sistein-homosistein, apakah yang bebas atau yang terikat dengan protein.⁵⁰

Nilai normal kadar homosistein plasma total berkisar 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Hiperhomosisteinemia konsentrasinya di atas normal.

Kadar homosistein total $> 15 \mu\text{mol/l}$ pada pasien stroke berkaitan secara signifikan dengan peningkatan risiko dibandingkan dengan kadar homosistein total yang rendah.¹⁴

Sedangkan pada pasien dengan gangguan fungsi kognitif seperti demensia atau Alzheimer peningkatan kadar homosistein ($> 14 \mu\text{mol/l}$) mengakibatkan dua kali angka kejadian penyakit Alzheimer, setiap kenaikan $5 \mu\text{mol/l}$ akan meningkatkan angka kejadian penyakit Alzheimer atau demensia sebesar 40%.¹⁵

Aformasi intraseluler, metabolisme, dan pelepasan homosistein ke ekstraseluler menentukan konsentrasi dalam media ekstraseluler seperti plasma atau serum, yang mana perputaran ini merupakan dasar pengukuran homosistein plasma atau serum yaitu nilai kadar ekstraseluler homosistein pada suatu penyakit.⁵²

Pasien tertentu yang memiliki gangguan metabolisme homosistein, dapat menunjukkan kadar homosistein plasma puasa yang normal, untuk itu diperlukan test provokasi dengan pemberian metionin untuk menunjukkan kelainannya. Metionin diberikan per oral 100 mg/kgbb , lalu diukur kadar homosistein plasma total setelah 6 sampai 8 jam kemudian.^{50,51}

2.3.5.Patogenesis

Kelainan hematologi dan vaskuler pada hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan kelainan metabolik protrombin dan proatherogenik.

Kelainan-kelainan ini mencakup :⁵²

a.Kerusakan sel endotel

adalah tanda awal perkembangan aterosklerosis, dimanifestasikan sebagai melemahnya vasodilatasi endotel dan melemahnya aktivitas aktivator plasminogen jaringan endogen.

b.Meningkatnya agregasi trombosit

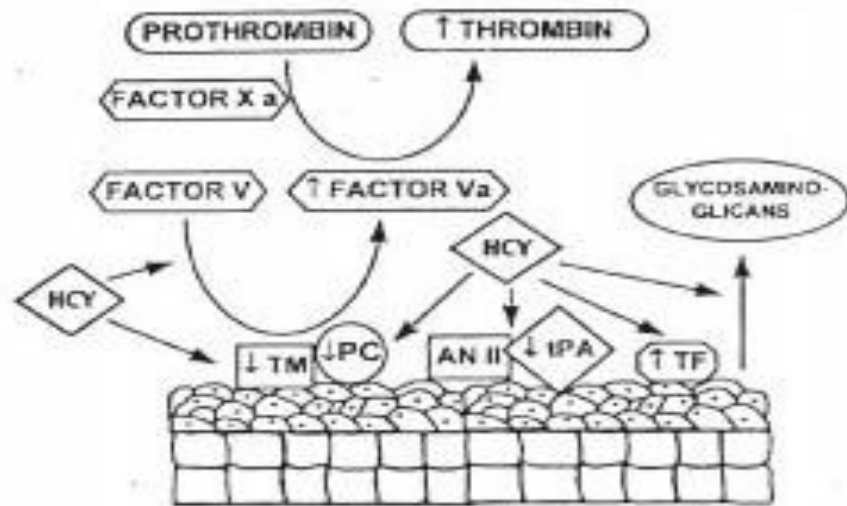
dihubungkan dengan meningkatnya sintesis tromboxane A₂ dan menurunnya sintesis prostasiklin.

c.Kelainan faktor pembekuan

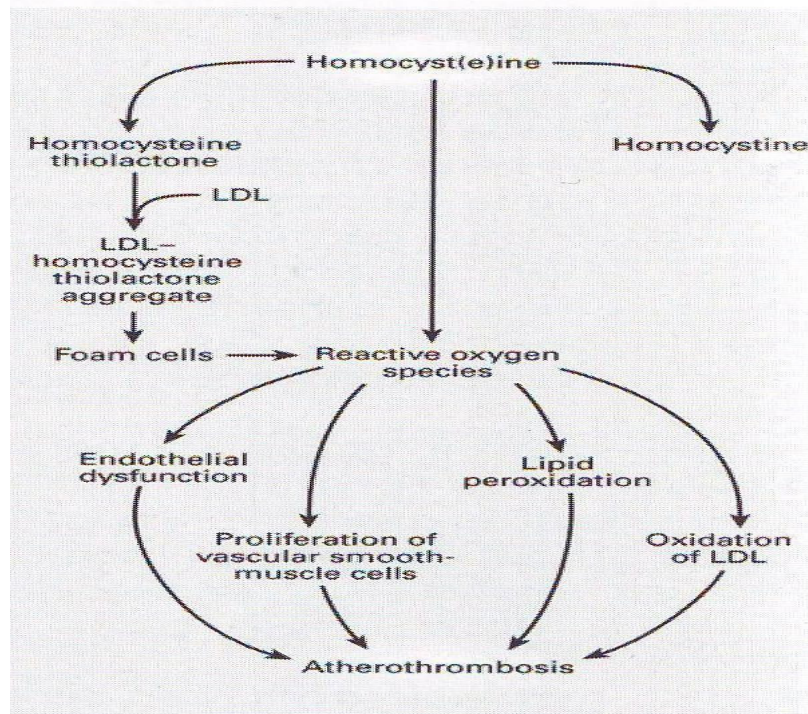
aktivasi faktor V, X, XII dan inhibisi antikoagulan alami seperti trombin III dan Protein C. Homosistein memperkuat ikatan lipoprotein(a) dengan fibrin dan pertumbuhan sel otot polos, dan sebagai faktor risiko independent vaskuler aterosklerotik.

Data percobaan menduga bahwa atherogenik cenderung disertai hiperhomosisteinemia sebagai hasil dari disfungsi dan kerusakan endotel oleh aktivasi trombosit dan pembentukan trombus. Penelitian pada manusia dan binatang menunjukkan bahwa aterosklerotik yang dirangsang homosistein dengan ciri khas adanya akumulasi trombosit dan formasi trombus yang kaya trombosit pada arteri endotel yang rusak. Kerusakan endotel dirangsang homosistein membuka matriks subendotel yang menyebabkan aktivasi trombosit.⁵²

Walaupun mekanisme pasti disfungsi endotel tidak diketahui, ada kemajuan bahwa homosistein memberikan pengaruh pada efek ini dengan kerusakan akibat oksidasi.



Gambar 5. Mekanisme Disfungsi Endotel¹⁴



Gambar 6. Metabolisme Homosistein dan Proses Aterotrombosis¹⁴

homosistein bergabung dengan disulfid dan homosistein thiolakton. Potensi reaksi oksigen, termasuk superoksida dan hidrogen peroksida diproduksi selama

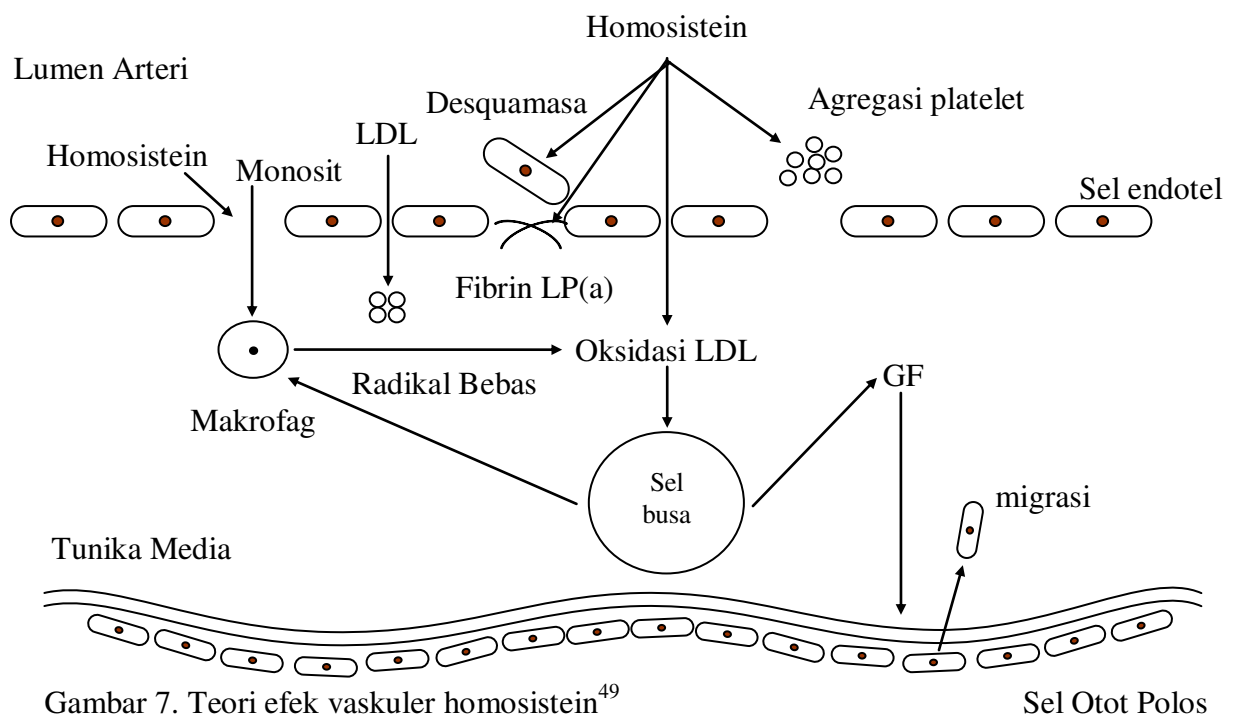
autooksidasi homosistein dan hidrogen peroksid (bersama dengan radikal hidroksil), memberikan dampak keracunan vaskuler oleh hiperhomosisteinemia. Ada tanda-tanda yang lebih jelas bahwa homosistein merangsang kerusakan endotel in vitro secara luas karena pembentukan hidrogen peroksid.

Bentuk superoksid dari hidroksil radikal telah menunjukkan permulaan peroksidasi lipid. Efek yang timbul pada batas membran plasma endotel dan sedikit partikel lipoprotein. Homosistein autooksidasi telah menunjukkan dukungan oksidasi Low Density Lipoprotein (LDL) melalui superoksid anion radikal.

Homosistein merubah fenotip antitrombotik normal endotel dengan perubahan aktivitas faktor XII atau faktor V dan menekan aktivitas protein C. Homosistein juga menghambat ekspresi trombomodulin yang merangsang ekspresi faktor jaringan dan menekan ekspresi heparan sulfat oleh endotel. Seluruh efek ini menyatakan fasilitasi pembentukan trombin dan menciptakan lingkungan protrombotik.⁵²

Produksi Nitric Oxide (NO) endotel juga dipengaruhi oleh homosistein. Telah ditunjukkan bahwa sel endotel normal melakukan detoksikasi homosistein oleh pelepasan NO, yang bersatu dengan homosistein pada permukaan oksigen untuk membentuk S-Nitroso-Homosistein. Nitrosasi oleh grup sulfhidril homosistein menghambat pembentukan sulfhidril oleh hidrogen peroksid. S-Nitroso-Homosistein juga potensial menghambat inhibitor trombosit dan vasodilator. Efek proteksi NO, berkurang pada keadaan hiperhomosisteinemia. Menurunnya produksi NO menyebabkan endotel mudah rusak sehingga tidak

dapat melawan kerusakan oksidasi oleh homosistein. Homosistein juga dapat menurunkan bioavailabilitas NO oleh karena menurunnya pembentukan NO. Homosistein mendukung peroksidasi lipid, yang dapat menurunkan pembentukan NO endotel.⁵²



Gambar 7. Teori efek vaskuler homosistein⁴⁹

Keterangan : LDL : Low Density Lipoprotein
 LP(a) : Lipoprotein (a)
 GF : Growth Factor

Baru-baru ini ditunjukkan bahwa homosistein meniadakan ekspresi seluler glutathion peroksidasi oleh sel endotel dan efek ini mendukung peroksidasi lipid oleh jenis oksigen reaktif, sebagai tambahan untuk mendukung aterosklerosis melalui kerusakan atau disfungsi endotel. Homosistein juga potensial mitogen untuk sel otot polos pembuluh darah. Homosistein juga merusak langsung matriks pembuluh darah melalui pengaruh fungsi biosintetik dan biokimia sel vaskuler.

Mc.Cully telah menduga bahwa homosistein thiolactone ini memfasilitasi perubahan mitochondrial thioretinaco ozonide ke thiaco, berkurangnya phosphorilasi oksidatif dan mendukung proliferasi dan fibrosis sel otot polos. Jakobowski menunjukkan bahwa sel yang kekurangan cystathionine β -synthase memproduksi lebih homosistein thiolactone daripada sel normal dan thiolactone dilepaskan ke dalam sel dan disekresi protein melalui acylasi lisin oleh aktivasi Carboxyl group thiolactone. Ada beberapa keraguan bahwa thiolactone dapat membentuk konsentrasi cukup in vivo membangkitkan efek ini. Homosistein thiolactone, oleh hasil oksidasi homosistein, bergabung dengan Low Density Lipoprotein (LDL) terbentuk agregasi yang diambil dari intima makrofag dan dipusatkan masuk ke dalam foam cells di dalam plaque atheromatous. Homosistein ini merangsang gangguan pada metabolisme oksidasi juga menyebabkan produksi yang berlebihan radikal bebas yang merangsang kerusakan intima, elastisitas aktivasi dan peningkatan deposisi calcium. Homosistein juga dapat menyebabkan deposisi sulfat glikosaminoglikan pada matriks. Hal ini menunjukkan bahwa sulfur group homosistein thiolactone dipusatkan ke dalam phospadenosin phosposulfat, yang merubah ke bentuk sulfat glikosaminoglikan.

Baru-baru ini telah diteliti multiplikasi meningkatnya risiko penyakit vaskuler pada faktor risiko tradisional dan hiperhomosisteinemia dapat dihubungkan kepada efek homosistein pada peroksidasi lipid. Sitotoksik vaskuler pada oksidasi LDL telah menghubungkan kandungan produksi peroksidasi lipid. Homosistein meningkatkan pembentukan atherogenik oksikolesterol yang tinggi,

meningkatkan peroksidasi lipid dan meningkatkan LDL in vitro. Observasi ini menduga potensial untuk terapi antioksidasi, sebagai akibat kerusakan vaskuler oksidasi homosistein.^{53,54,55}

Penyelidikan secara eksperimental mendukung bahwa hiperhomosisteinemia dihubungkan dengan aterosclerosis disebabkan oleh disfungsi dan kerusakan endotel, perubahan ini diikuti oleh aktivasi platelet dan pembentukan trombus.⁵⁶

Beberapa mekanisme yang menunjukkan bahwa hiperhomosisteinemia memberikan kontribusi terjadi aterosclerosis oleh pengaruh toksik secara langsung.

Secara in vivo dan in vitro dihubungkan dengan:⁵⁶

1. Pembentukan oksigen reaktif
2. Mengganggu produksi EDRF (Endothelium-Derive Relaxing Factor/NO) dan disfungsi endotel yang mengganggu reaktivitas endotel
3. Menstimulasi proliferasi sel otot polos
4. Meningkatkan trigliserida dan memudahkan oksidasi LDL

Mekanisme lain dalam meningkatkan trombogenesis karena meningkatkan adhesi trombosit dan meningkatkan PDGF (Platelete Derive Growth Factor) sebagai akibat dari kerusakan endotel oleh pengaruh homosistein secara langsung. Keadaan ini akan berakibat:⁵⁶

- Aktivasi faktor V, X dan XII
- Inhibisi aktivitas Protein C dan ekspresi trombomodulin
- Menurunnya aktivitas TPA (Tissue Plasminogen Activator)

Hipotesis kerusakan vaskuler juga diakibatkan oleh oksigen radikal bebas yang berakibat.⁵⁶

- Kerusakan vaskuler oleh oksidan
- Proliferasi sel otot polos
- Perubahan fungsi dan struktur endotel
- Meningkatnya trombogenesis

Semuanya ini menghasilkan suatu aterotrombosis.

2.3.6. Terapi Hiperhomosisteinemia⁵⁶

Pilihan pertama :

Asam Folat 1-2 mg perhari (dosis 400 ug perhari dapat adekuat untuk beberapa pasien). Terapi asam folat dengan dosis dari 400 µg atau lebih sehari dapat 4% sampai 42% menurunkan kadar total homosistein.

Pilihan kedua :

Piridoksin (vitamin B6) 10-25 mg perhari (dosis lebih tinggi dapat diberikan pada pasien dengan heterozigot defisiensi cystathionine β-synthase). Vitamin B12 400 µg perhari pada pasien defisiensi. Suplemen sianokobalamin disertai dengan penurunan dramatik kadar total homosistein mendekati 15%, suplementasi piridoksin hidroklorid tidak menurunkan kadar total homosistein secara signifikan.

Pilihan ketiga :

Betain, Koline

Kombinasi dengan 3 vitamin tersebut, diberikan secara oral atau IM setiap bulannya dapat menurunkan 15%-66% kadar total homosistein plasma.

Asupan Gizi

Kurangnya konsumsi buah dan sayuran dapat menyebabkan terjadinya defisiensi folat. Hal ini akan mengakibatkan peningkatan kadar homosistein. Sebaliknya pada vegetarian terjadi defisiensi vitamin B12. Hal ini disebabkan karena vitamin tersebut hanya terdapat pada daging-dagingan. Penelitian lain menunjukkan bahwa orang sehat yang mengkonsumsi ikan lebih dari 3 kali seminggu memiliki kadar homosistein yang rendah dibandingkan dengan mereka yang mengkonsumsi ikan kurang dari 1 kali per bulan.

2.3.7.Homosistein Pada Penyakit Stroke Iskemik dengan Kemunduran

Kognitif ¹⁷

Kehilangan memori/ingatan adalah manifestasi umum pada populasi tua, dan secara luas dipercaya bahwa kehilangan memori berkaitan dengan proses penuaan, kehilangan memori dikarenakan usia adalah normal masih diperdebatkan. Penurunan kognitif yang ekstrim, termasuk demensia yang berhubungan dengan penyakit vaskuler (termasuk post-stroke) dan penyakit Alzheimer, tidak akan pernah disebut 'normal'.

Homosistein dapat memodifikasi fungsi sel vaskuler melalui pembentukan derivat protein disulfida (annexin II), menginduksi kondisi protrombotik, pembentukan radikal bebas, merusak nitric oxide (NO), dan meningkatkan ekspresi gen-gen yang memicu stres. Stres oksidatif dapat mengaktifkan faktor

transkripsi nuclear transcription faktor-kB (NF-kB), yang dapat menginduksi ekspresi TNF- α , RAGE/EN-RAGE, VCAM-1, tissue factor (TF), dan MMP-9.

Beberapa mekanisme di mana kondisi hiperhomosisteinemia meningkatkan risiko penyakit stroke dengan gangguan fungsi kognitif antara lain :¹⁷

1. menginduksi penurunan konsentrasi kolesterol HDL
2. meningkatkan risiko trombosis
3. dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif
4. mengakibatkan disfungsi endotel
5. memiliki efek proinflamasi yang berimplikasi pada aterogenesis

Hiperhomosisteinemia diasosiasikan/dihubungkan dengan pemanggilan kembali (recall) yang buruk pada subjek-subjek berusia tua yang dilibatkan pada The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Partisipan, semuanya berusia di atas 55 tahun, dengan kadar homosistein yang lebih tinggi memberikan skor yang lebih rendah pada tes pemanggilan kembali jangka pendek (short delayed recall tests). Kadar homosistein yang lebih tinggi dihubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk Mini Mental State Examination (MMSE), pada individu berusia 72 tahun yang telah diamati sejak 1969 ketika mereka masih berusia 11 tahun. Asosiasi/hubungan seperti ini tidak tampak pada studi kohort pada subjek yang berusia 15 tahun lebih muda pada penelitian yang sama.

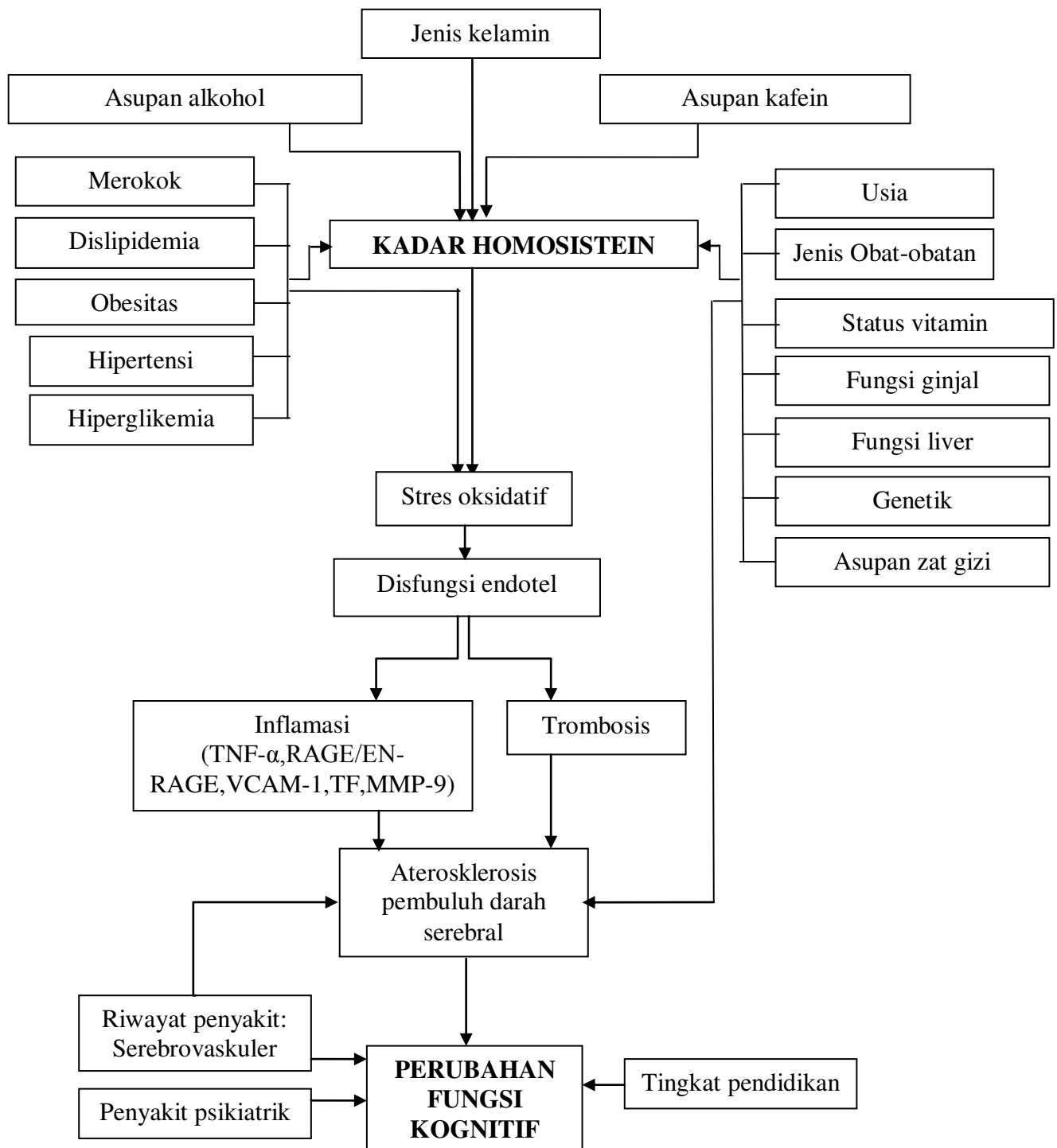
Sampel orang-orang yang berusia antara 50-69 tahun dan keturunan Afrika-Karibian, peningkatan konsentrasi homosistein berkorelasi secara signifikan dengan kelemahan kognitif, usia yang independent, pekerjaan

sebelumnya, dan merupakan faktor risiko dari penyakit vaskuler (diabetes, hipertensi, hiperlipidemi).¹⁷

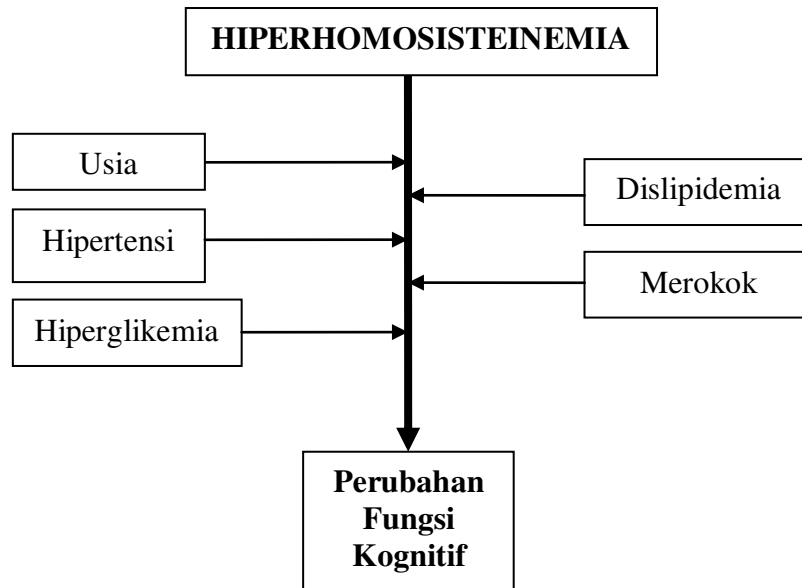
Awalnya peningkatan homosistein total dengan akurat diprediksi memburuk dengan skor MMSE dan skor ADAS-cog, menandakan kemunduran kognitif.

Demensia juga dihubungkan dengan hiperhomosisteinemia. Nilson et al menemukan peningkatan homosistein plasma total pada 45% penderita demensia.¹⁷

2.4.KERANGKA TEORI



2.5.KERANGKA KONSEP



2.6.HIPOTESIS

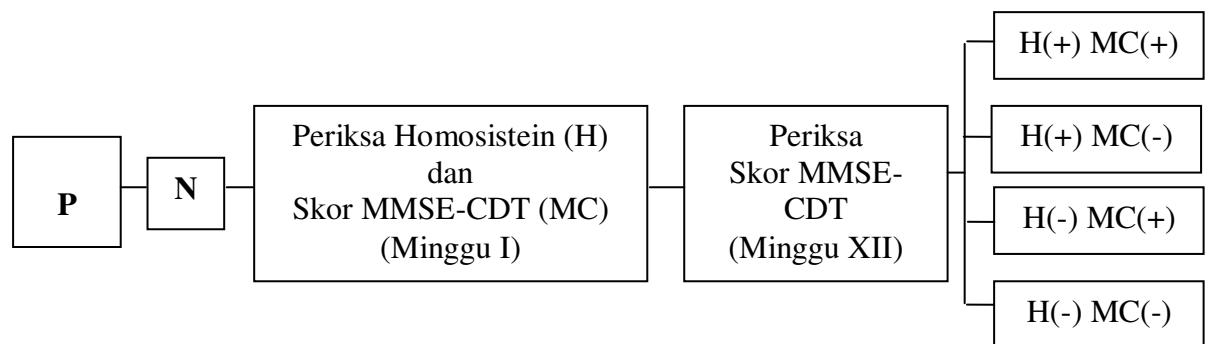
Terdapat hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien paska stroke iskemik.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. JENIS PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional (longitudinal observasional) dengan menganalisa kadar homosistein plasma dan dilakukan pemeriksaan fisik neurologi serta pemeriksaan fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE dan CDT.



Keterangan :

P : Populasi

N : Sampel

H(+) MC(+): Hiperhomosisteinemia dengan skor MMSE-CDT menurun

H(+) MC(-): Hiperhomosisteinemia dengan skor MMSE-CDT tidak menurun

H(-) MC(+): Homosisteinemia dengan skor MMSE-CDT menurun

H(-) MC(-) : Homosisteinemia dengan skor MMSE-CDT tidak menurun

3.2 RUANG LINGKUP, BESAR SAMPEL DAN POPULASI

3.2.1 Ruang Lingkup

Ruang lingkup penelitian adalah bidang Ilmu Penyakit Saraf, responden penelitian ini adalah penderita yang memenuhi kriteria diagnostik paska stroke iskemik, pasien stroke iskemik yang dirawat di instalasi rawat inap RSUP Dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi mulai bulan Januari 2010 sampai Juni 2010.

Adapun kriteria responden dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria.

Kriteria inklusi :

1. Pasien stroke iskemik serangan pertama kali yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr.Kariadi Semarang
2. Pasien / keluarga setuju sebagai peserta penelitian dengan menandatangani informed consent.

Kriteria eksklusi :

1. Stroke ulang
2. Pasien stroke campuran : infark dan hemoragik
3. Stroke dengan afasia
4. Pasien stroke iskemik dengan hemianopsia
5. Pasien gangguan psikiatrik dan atau cemas dan depresi

Kriteria drop out :

1. Pasien meninggal
2. Terdapat komplikasi yang akan menyulitkan jalannya penelitian
3. Mengalami stroke ulang

2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil datanya melalui anamnesis, dilakukan pemeriksaan fisik dan klinis neurologi, melihat hasil laboratorium dan melihat hasil CT-Scan kepala.
3. Pada onset akhir minggu I dilakukan pemeriksaan screening neuropsikologis, kemudian diambil darah vena di laboratorium GAKI (Genetika dan Imunologi) RSUP Dr. Kariadi untuk pemeriksaan kadar homosistein plasma, dilakukan pemeriksaan fisik dan klinis neurologi dan pemeriksaan fungsi kognitif dengan skor MMSE dan CDT.
4. Pada minggu XII dilakukan pemeriksaan ulang screening neuropsikologis, kemudian dilakukan pemeriksaan fisik dan klinis neurologi dan pemeriksaan fungsi kognitif dengan skor MMSE dan CDT.

3.4 VARIABEL PENELITIAN

- Variabel bebas : homosistein plasma
- Variabel tergantung : fungsi kognitif.
- Variabel pengganggu : usia, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia,
merokok

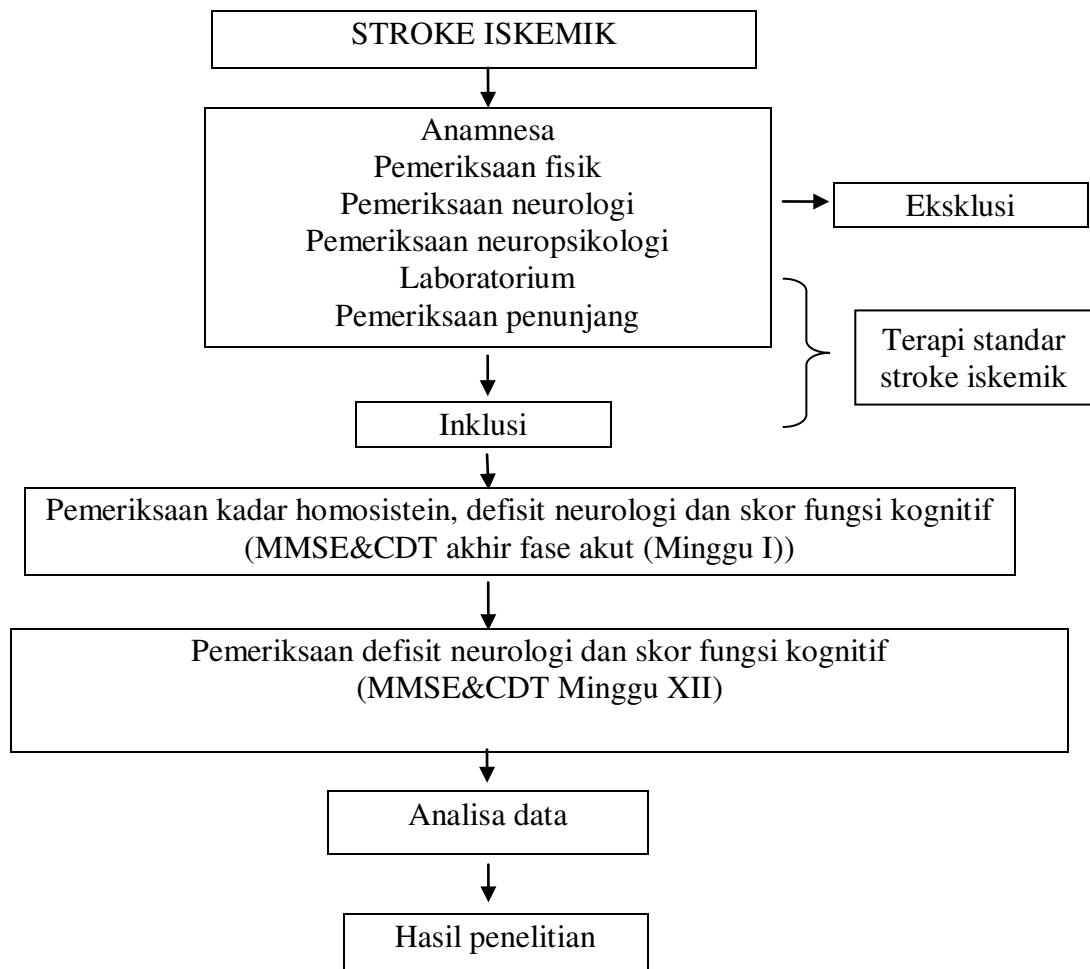
3.5.BATASAN OPERASIONAL

Tabel 5. Batasan operasional

No	VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	SKALA
1.	Stroke iskemik	1.Tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain selain vaskuler 2.Sudah dilakukan CT scan kepala dengan hasil terdapat area hipodens pada parenkim otak	CT Scan	Nominal
2.	Usia pasien	Usia pasien yang diperoleh dari anamnesis dengan pasien atau keluarganya dicocokkan dengan kartu tanda penduduk (KTP /identitas yang ada, dengan pembulatan kurang dari 6 bulan dibulatkan kebawah dan sama atau lebih dari 6 bulan dibulatkan keatas	KTP/Identitas resmi	Rasio
3.	Kadar homosistein plasma	Nilai homosistein di dalam plasma yang diukur dengan metode ELISA dalam satuan umol/L. Untuk analisis, dapat di ordinalkan menjadi Normo-Homosisteinemia: ≤ 15 umol/L,Hiperhomosisteinemia: >15 umol/L (indeks referensi)	Darah plasma	Ordinal
4.	Tingkat fungsi kognitif	Fungsi kognitif dinilai dengan pemeriksaan neuropsikologi Kognitif terganggu : MMSE < 27 , CDT < 4 Kognitif tidak terganggu : MMSE = 27-30, CDT = 4 (indeks referensi)	Form Mini Mental State Examination (MMSE) dan Clock Drawing Test (CDT)	Ordinal

5.	MMSE	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat gangguan fungsi kognitif. Kognitif tidak terganggu: MMSE = 27-30, Kognitif terganggu: MMSE < 27	Kuesioner	Ordinal
6.	CDT	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat gangguan fungsi kognitif. Kognitif tidak terganggu CDT = 4, Kognitif terganggu : CDT < 4	Kuesioner	Ordinal
7.	Perubahan skor fungsi kognitif	Perubahan performa pada sederet tes-tes fungsi kognitif, termasuk skor MMSE dan CDT dihitung dari selisih skor MMSE dan CDT minggu XII dengan skor MMSE dan CDT minggu I	Kuesioner	Ordinal
8.	Hiperglikemia	Suatu keadaan didasarkan kriteria: Kadar GDS: ≥ 200 mg/dL	Darah plasma	Ordinal
9.	Merokok	Berdasarkan anamnesis dengan Pasien atau keluarga lebih dari 10 batang perhari.	Kuesioner	Nominal
10.	Status gizi	Suatu keadaan keseimbangan masukan dan luaran gizi menurut usia didasarkan pada indikator Body Mass Index/BMI (kg/m^2): - Normal (18,5-23,0) - Obesitas ($\geq 23,01$)	Timbangan Pegas	Ordinal
11.	Hipertensi	Suatu keadaan didasarkan kriteria JNC VII: - Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg - Tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg	Sphigmomano meter air raksa	Nominal
12.	Dislipidemia	Kelainan metabolisme lipid yang ditandai peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma, bila: kolesterol total >200 mg/dL atau trigliserida >150 mg/dL atau HDL <40 mg/dL atau LDL >130 mg/dL	Darah plasma	Nominal

3.6. ALUR PENELITIAN



3.7. ANALISIS DATA

Data primer didapatkan dari semua pasien stroke iskemik dengan beberapa karakter (usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, dan pekerjaan), dengan menggunakan kuesioner yang ada dan dilakukan pemeriksaan kadar homosistein plasma dengan pengambilan sampel darah. Defisit neurologis diperiksa dengan pemeriksaan fisik. Fungsi kognitif diperiksa dengan tes MMSE (Mini Mental State Examination) dan CDT (Clock Drawing Test). Tes MMSE dan CDT dilakukan pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik.

Sebelum dilakukan analisis, data terlebih dahulu diperiksa kelengkapan datanya, diberi kode (coding), ditabulasi dan dimasukkan ke dalam komputer.

Data dengan skala kategorial seperti jenis kelamin, karakteristik subyek penelitian, riwayat penyakit, skor MMSE, CDT dan sebagainya dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase (n dan %). Variabel yang berskala kontinu seperti umur, hasil pemeriksaan laboratorium dan sebagainya dinyatakan dalam bentuk rerata dan simpang. Normalitas distribusi data yang berskala kontinu dianalisis dengan uji normalitas. Apabila nilai kemaknaan Saphiro-Wilk $>0,05$ maka data dinyatakan distribusinya normal dan sebaliknya.

Perbedaan umur dan kadar GDS diuji dengan uji beda rerata. Perbedaan karakteristik status hipertensi, dislipidemia, dan status gizi dianalisis dengan uji Fisher-exact, kemudian dilakukan uji beda terhadap skor MMSE dan CDT pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik. Hubungan antara homosistein plasma dan perubahan fungsi kognitif dianalisis dengan uji rank spearman.

3.8.ETIKA PENELITIAN

Sebelum penelitian dilakukan telah dimintakan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP / RSDK. Seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian akan ditanggung oleh peneliti. Persetujuan keluarga dimintakan dalam bentuk informed consent tertulis. Pasien atau keluarga berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian tanpa ada konsekuensi apapun. Identitas Pasien akan dirahasiakan.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 KARAKTERISTIK RESPONDEN PENELITIAN

Penelitian telah dilaksanakan di bangsal B1 Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang selama 6 bulan, yaitu mulai bulan Januari 2010 sampai dengan Juni 2010. Selama 6 bulan pengambilan data didapatkan 30 pasien dengan paska stroke iskemik yang memenuhi kriteria penelitian.

Tabel 6 menunjukkan karakteristik responden yang meliputi rerata usia responden, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, riwayat penyakit diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung, dan merokok.

Rerata usia pada penelitian ini adalah (rerata \pm SD) 52,97 (SD 10,2) tahun. Sebanyak 76,7% responden berusia kurang dari 60 tahun dan sebanyak 36,7% berusia \leq 50 tahun.

Data riwayat penyakit dahulu responden penelitian didapatkan riwayat diabetes melitus (DM) sebanyak 8 orang (26,7%), mempunyai riwayat hipertensi sebanyak 26 orang (86,7%) dan mempunyai riwayat sakit jantung 2 orang (6,7%).

Tabel 6. Karakteristik umum responden penelitian

No	Variabel	Rerata\pmSD	n (%)
1	Usia (tahun)	52,97 (SD10,2)	
	- Minimal (tahun)	26	
	- Maksimal (tahun)	70	
2	Jenis Kelamin		
	- Laki – laki		13 (43,3%)
	- Perempuan		17 (56,7%)
3	Pendidikan		
	- SD		17 (56,7%)
	- SMP		7 (23,3%)
	- SMA		4 (13,3%)
	- D3		2 (6,7%)
4	Pekerjaan		
	- Tidak bekerja		4 (13,3%)
	- Ibu Rumah Tangga		14 (46,7%)
	- Buruh Tani		5 (16,7%)
	- Wiraswasta		2 (6,7%)
	- Karyawan swasta		2 (6,7%)
	- Pedagang		3 (10%)
5	Riwayat diabetes mellitus		
	- Ya		8 (26,7%)
	- Tidak		22 (73,3%)
6	Riwayat hipertensi		
	- Ya		26 (86,7%)
	- Tidak		4 (13,3%)
7	Riwayat penyakit Jantung		
	- Ya		2 (6,7%)
	- Tidak		28 (93,3%)
8	Riwayat merokok		
	- Ya		3 (10%)
	- Tidak		27 (90%)
9	Riwayat dislipidemia		
	- Ya		1 (3,3%)
	- Tidak		29 (96,7%)

Pemeriksaan tanda vital responden penelitian dapat dilihat di Tabel 7.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan tanda vital dan laboratorium responden penelitian

No	Variabel	Rerata + SD	Minimum	Maksimum
1	Sistolik (mmHg)	149,3 (SD 28,1)	100	210
2	Diastolik (mmHg)	91,3 (SD 14,6)	60	120
3	GDS (mg/dL)	168,8 (SD 97,8)	77	517
4	Kolesterol total (mg/dL)	190,1 (SD 34,3)	121	248
5	Kolesterol LDL (mg/dL)	108,3 (SD 28,6)	65	166
6	Kolesterol HDL (mg/dL)	41,9 (SD 5,3)	24	50
7	Trigliserida (mg/dL)	136,4 (SD 79,5)	34	420
8	Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	15,9 (SD 5,2)	7,2	28,9

Berdasarkan nilai tekanan darah sistole dan diastole pada tabel 7, dapat dikelompokkan responden ke dalam kategori hipertensi dan non hipertensi (Tabel 8). Didapatkan responden menderita hipertensi sebanyak 22 orang (73,3%).

Tabel 8 juga didapatkan status gizi responden penelitian dengan overweight sebanyak 14 orang (46,6%) dan normoweight sebanyak 16 orang (53,3%). Responden penelitian dengan dislipidemia sebanyak 7 orang (23,3%).

Tabel 8. Distribusi frekuensi status hipertensi, dislipidemia dan gizi responden penelitian

No	Variabel	n(%)	
		Ya	Tidak
1	Status Hipertensi	22 (73,3%)	8 (26,7%)
2	Status Gizi Overweight (kg/m^2)	14 (46,6%)	16 (53,3%)
3	Status Dislipidemia	7 (23,3%)	23 (76,7%)

Responden didapatkan rerata skor MMSE dan CDT pada minggu I dan minggu XII dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil pemeriksaan MMSE dan CDT pada responden penelitian

No	Variabel	Rerata \pm SD	Minimum	Maksimum
1	Skor MMSE minggu I	27,10 (SD2,97)	17	30
2	Skor MMSE minggu XII	25,07 (SD 3,28)	16	30
3	Skor CDT minggu I	3,30 (SD 0,98)	1	4
4	Skor CDT minggu XII	2,87 (SD 0,86)	1	4

Variabel kadar glukosa darah puasa, kolesterol total, koleterol LDL, koleterol HDL, trigliserida, dan homosistein setelah diintervalkan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Distribusi frekuensi kadar GDS, kadar profil lipid,dan homosistein

No	Nama Variabel	n (%)
1	Kadar GDS	
	< 200 mg/dL	21 (70,0%)
	\geq 200 mg/dL	9 (30,0%)
2	Kadar Kolesterol Total	
	< 200 mg/dL	14 (46,7%)
	\geq 200 mg	16 (53,3%)
3	Kadar LDL	
	< 130 mg/dL	22 (73,3%)
	\geq 130 mg/dL	8 (26,7%)
4	Kadar HDL	
	Perempuan < 50 mg/dL	16 (53,3%)
	\geq 50 mg/dL	1 (3,3%)
	Laki-laki < 40 mg/dL	9 (30,0%)
	\geq 40 mg/dL	4 (13,3%)
5	Kadar Trigliserida	
	< 150 mg/dL	23 (76,7%)
	\geq 150 mg/dL	7 (23,3%)
6	Kadar Homosistein	
	\leq 15 umol/L	13 (43,3%)
	> 15 umol/L	17 (56,7%)

Tabel 11 menunjukkan perbedaan karakteristik responden meliputi usia, GDS, hipertensi, dislipidemia, dan merokok.

Tabel 11. Perbedaan Usia, GDS, Hipertensi, Dislipidemia, Merokok menurut homosistein

No	Variabel	Homosistein		p*
		$\leq 15 \mu\text{mol/l}$ (n=13)	$> 15 \mu\text{mol/l}$ (n=17)	
1	Usia (tahun)			0,056*
	<50 tahun	7(23,3%)	3(10%)	
	≥ 50 tahun	6(20%)	14(46,7%)	
2	Status Hipertensi (mmHg)			0,049*
	Hipertensi	7(23,3%)	15(50%)	
	Non Hipertensi	6(20%)	2(6,67%)	
3	Dislipidemia (mg/dL)			0,427*
	Dislipidemia	2(6,67%)	5(16,7%)	
	Non Dislipidemia	11(36,7%)	12(40%)	
4	Merokok			1,00*
	Ya	1(3,33%)	2(6,67%)	
	Tidak	12(40%)	15(50%)	
5	GDS (Rerata \pm SD) (mg/dL))	177,8 (SD 118,7)	161,9 (SD 81,6)	0,666**

*Uji Chi Square

**Uji Beda Rerata

Ada beda status hipertensi pada homosistein $\leq 15 \mu\text{mol/l}$ dan $> 15 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,049$). Tetapi tidak ada beda usia, GDS, dislipidemia dan merokok pada homosistein $\leq 15 \mu\text{mol/l}$ dan $> 15 \mu\text{mol/l}$ ($p>0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa karakteristik pasien berkaitan dengan usia, GDS, dislipidemia, dan merokok adalah sama, sehingga ketiga variabel di atas tidak lagi sebagai variabel perancu.

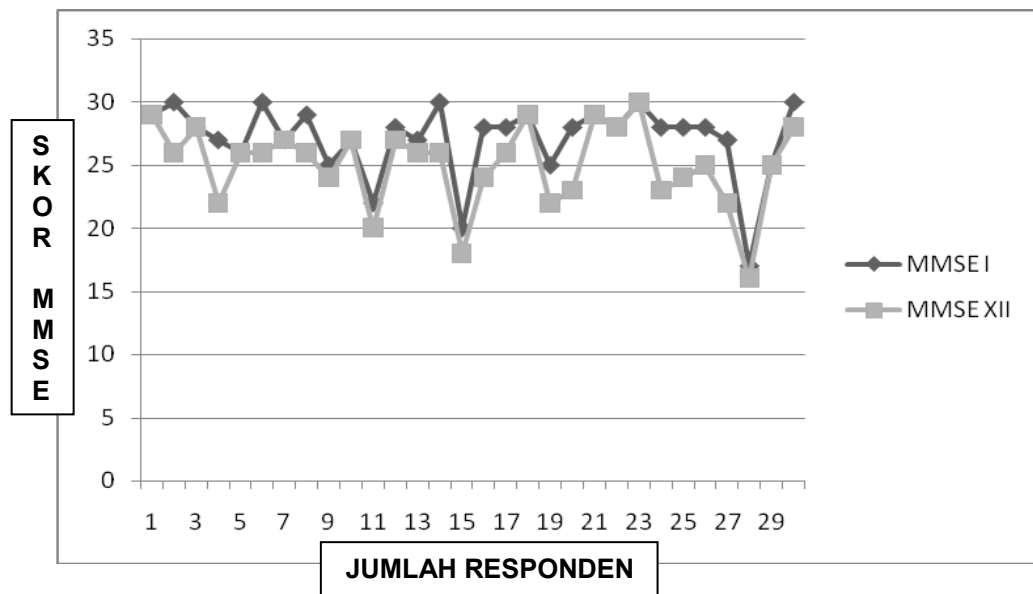
Penelitian ini didapatkan ada perbedaan antara skor MMSE dan CDT saat pertama kali pasien diperiksa dengan pemeriksaan skor MMSE dan CDT 12 minggu setelahnya (Tabel 12).

Tabel 12. Perbedaan skor MMSE dan CDT pada awal masuk dan 12 minggu sesudahnya

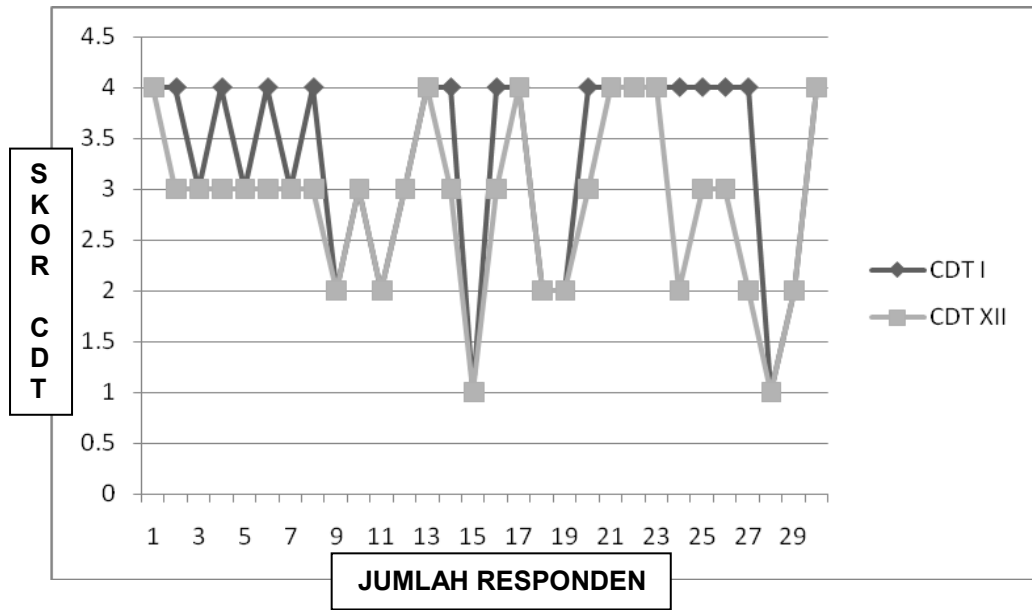
Variabel	Waktu Pengambilan Data								p*
	Saat Masuk				12 Minggu Setelahnya				
	Rerata	SD	Min	Mak	Rerata	SD	Min	Mak	
Skor MMSE	27,10	2,97	17	30	25,07	3,28	16	30	0,000
Skor CDT	3,30	0,98	1	4	2,87	0,86	1	4	0,001

*uji paired t test

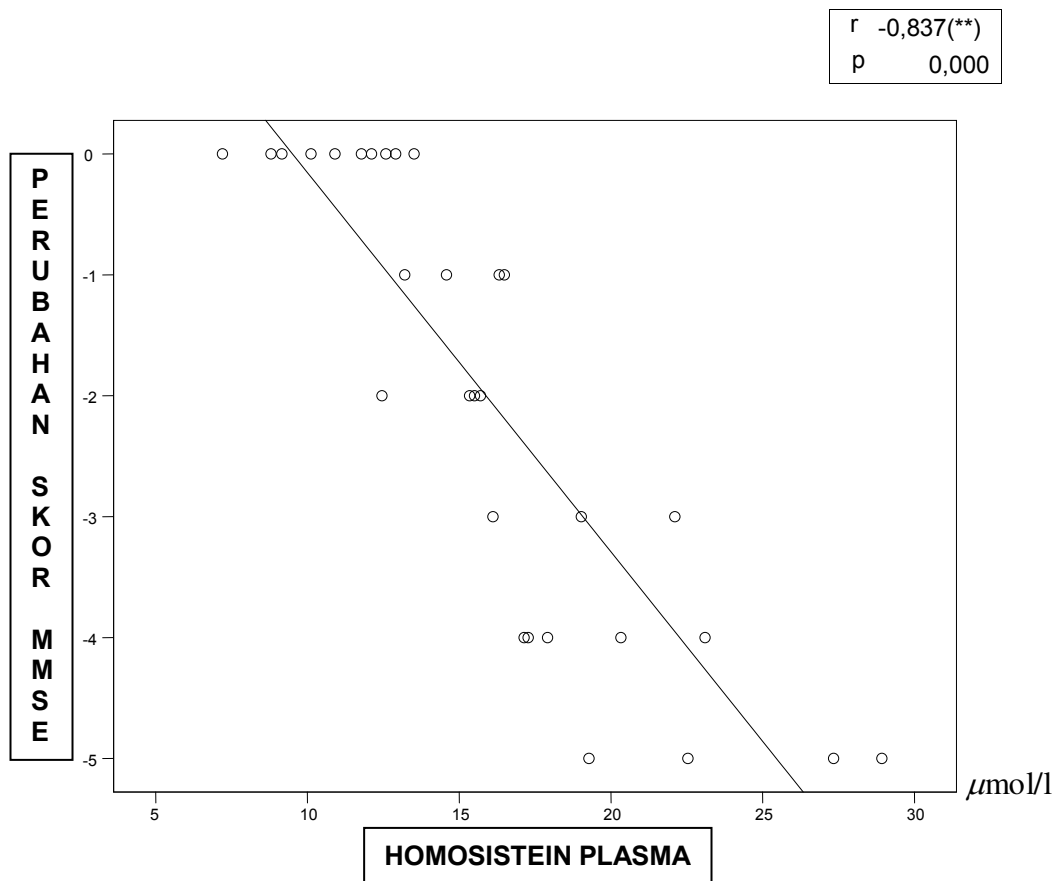
4.2. HUBUNGAN ANTARA HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN PERUBAHAN SKOR FUNGSI KOGNITIF (skor MMSE dan CDT minggu I dan XII)



Gambar 8. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor MMSE

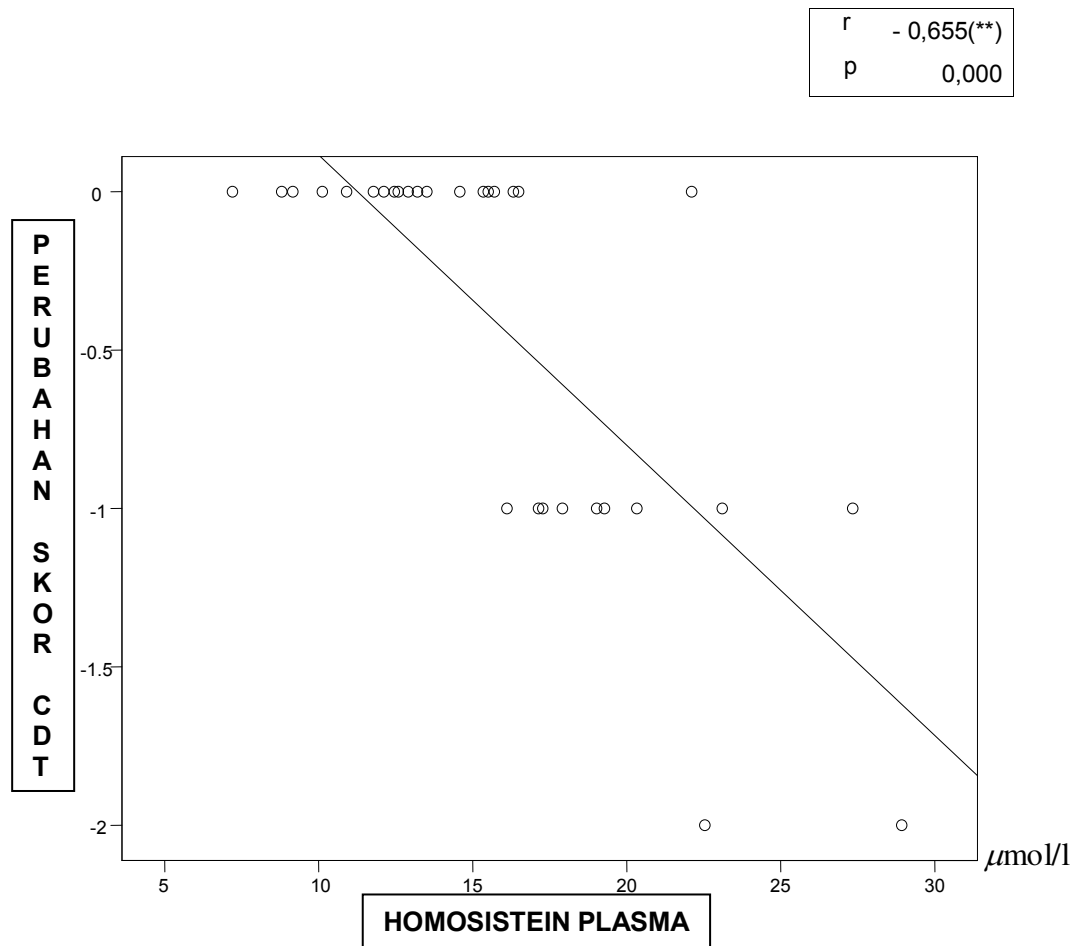


Gambar 9. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor CDT



Gambar 10. Hubungan homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE

Gambar 10 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara homosistein dengan perubahan skor MMSE ($r=-0,837$, $p=0,000$). Hubungan yang sangat kuat dan negatif menggambarkan bahwa pada responden yang hiperhomosisteinemia ($>15\mu\text{mol/l}$) akan mengalami penurunan skor fungsi kognitif (skor MMSE).



Gambar 11. Hubungan homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif berdasarkan skor CDT

Gambar 11 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara homosistein dengan perubahan skor CDT ($r=-0,655$, $p=0,000$). Hubungan yang sangat kuat dan negatif menggambarkan bahwa pada responden yang hiperhomosisteinemia ($>15\mu\text{mol/l}$) akan mengalami penurunan skor fungsi kognitif (skor CDT).

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 30 pasien paska stroke iskemik yang menjalani rawat inap di bangsal B1 Saraf RSUP Dr.Kariadi Semarang selama periode bulan Januari 2010 sampai Juni 2010 dengan menggunakan consecutive sampling. Penelitian terdiri atas laki-laki sebanyak 13 orang (43,3%) dan perempuan sebanyak 17 orang (56,7%). Rerata usia pasien paska stroke adalah (Rerata \pm SD) 52,97 (SD 10,2) tahun, usia termuda adalah 26 tahun dan tertua adalah 70 tahun, dan sebagian besar responden adalah wanita (56,7%) (lihat Tabel 6). Penelitian yang dilaporkan sebelumnya bahwa risiko stroke bertambah sesuai dengan bertambahnya usia dengan variasi terbanyak antara usia 50-60an tahun.^{59,60} Penelitian di Spanyol melaporkan perempuan lebih banyak mengalami stroke dan merupakan suatu faktor independen dengan jenis strokenya adalah kardioemboli tetapi untuk kasus aterotrombosis lebih banyak ditemukan pada penderita dengan jenis kelamin laki-laki.⁶¹ Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian sebelumnya dalam hal usia dan jenis kelamin. Pada penelitian ini didapatkan pendidikan pasien terdiri dari pendidikan SD sebesar 56,7%, SMP sebesar 23,3%, SMA sebesar 13,3%, dan D3 sebesar 6,7% (lihat Tabel 6). Lindsay menyebutkan bahwa faktor-faktor risiko untuk demensia vaskuler antara lain riwayat penyakit jantung dan tingkat pendidikan pasien.¹³

Penelitian ini didapatkan riwayat hipertensi 26 orang (86,7%), riwayat DM didapatkan pada 8 orang (26,7%). Hipertensi merupakan kasus terbanyak yang

ditemukan pada penelitian ini diikuti adanya diabetes mellitus (lihat Tabel 6). Rerata sistole 149,3 (SD 28,1) dan diastole 91,3 (SD 14,6) (lihat Tabel 7) termasuk dalam kategori hipertensi sesuai kriteria JNC VII dan pada responden penelitian ini didapatkan sebanyak 22 orang (73,3%) menderita hipertensi (lihat Table 8). Penelitian sebelumnya juga didapatkan hasil bahwa hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak, sedangkan diabetes melitus merupakan faktor risiko terbanyak kedua untuk kejadian stroke iskemik.⁵⁹ Penelitian lain mendapatkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko yang kuat untuk proses terjadinya stroke iskemik.⁵⁷ Penelitian ini mendapatkan hasil yang sama dengan penelitian terdahulu.

Penelitian ini didapatkan hasil pemeriksaan rerata skor MMSE minggu I 27,10 (SD2,97) dan minggu II 25,07 (SD 3,28) dengan nilai minimum 17 dan maksimum 30, rerata skor CDT minggu I 3,30 (SD 0,98) dan minggu XII 2,87 (SD 0,86) dengan nilai minimum 1 dan maksimum 4 (lihat Tabel 9). Berdasarkan rerata skor MMSE dan CDT tersebut diketahui terjadi penurunan bermakna fungsi kognitif dengan nilai $p= 0,000$ dan $p= 0,001$ pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik (lihat Tabel 12). Pohjasvaara et al dalam penelitiannya mengatakan bahwa penurunan kognitif dan demensia sering terjadi pada pasien stroke iskemik, dan frekuensinya meningkat dengan meningkatnya umur.⁴¹ Hasil penelitian Pohjasvaara lainnya didapatkan penurunan fungsi kognitif yang terjadi 3 bulan paska stroke adalah 56,7% untuk paling sedikit 1 kategori, 31,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26,8%.⁹ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa

terjadi penurunan fungsi kognitif 3 bulan paska stroke iskemik, namun penelitian kami tidak mengelompokkan kelainan fungsi kognitif tersebut dalam kelompok kategori.

Penelitian ini didapatkan responden dengan homosisteinemia sebanyak 13 orang (43,3%) dan hiperhomosisteinemia sebanyak 17 orang (56,7%) (lihat Tabel 10). Hiperhomosisteinemia dengan usia 50 tahun atau lebih sebanyak 14(46,7%) dan hipertensi 15(50%), ada beda status hipertensi pada homosistein $\leq 15\mu\text{mol/l}$ dan $>15\mu\text{mol/l}$ ($p=0,049$). Tetapi tidak ada beda usia, GDS, dislipidemia dan merokok pada homosistein $\leq 15\mu\text{mol/l}$ dan $>15\mu\text{mol/l}$ ($p>0,05$) (lihat Tabel 11). Hasil tersebut menunjukkan bahwa usia, GDS, dislipidemia, dan merokok bukanlah sebagai faktor perancu fungsi kognitif, tetapi status hipertensi disebutkan sebagai faktor perancu fungsi kognitif pada penelitian ini. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa usia dan status hipertensi merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya stroke dan dapat mengakibatkan proses gangguan fungsi kognitif. Peningkatan usia akan mempengaruhi fungsi kognitif sesuai rangkuman berbagai hasil penelitian di berbagai negara prevalensi MCI berkisar antara 6,5 – 30% pada golongan usia di atas 60 tahun.⁶⁰ Penelitian ini menyebutkan hanya status hipertensi yang dianggap sebagai faktor perancu, sedangkan usia tidak dianggap sebagai faktor perancu karena didapatkan simpangan baku yang cukup besar dan lebih banyak responden penelitian dengan usia < 60 tahun. Sedangkan peningkatan kadar homosistein total merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit serebrovaskuler. Prevalensi timbulnya stroke akibat hiperhomosisteinemia sekitar 19%. Fungsi kognitif yang

terganggu akibat penyakit vaskuler disebut Rockwood sebagai gangguan kognitif vaskuler yang dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler. Gangguan kognitif ini dapat menjadi awal dari terjadinya demensia vaskuler, sehingga dapat dicegah dari kemunduran lebih lanjut dan sangat penting untuk mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.⁴⁰ Peningkatan konsentrasi homosistein berkorelasi secara signifikan dengan kelemahan kognitif, usia yang independen, dan merupakan faktor risiko dari penyakit vaskuler (diabetes, hipertensi, hiperlipidemi). Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa status hipertensi sebagai faktor risiko stroke iskemik secara signifikan berpengaruh terhadap kadar homosistein plasma yang tinggi dan dianggap sebagai faktor perancu.

Penelitian ini didapatkan hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif berdasar skor MMSE ($r=-0,837$, $p=0,000$) dan skor CDT ($r=-0,655$, $p=0,000$). Hubungan yang kuat dan negatif menggambarkan bahwa pada responden dengan hiperhomosisteinemia ($>15\mu\text{mol/l}$) akan mengalami penurunan fungsi kognitif. Kejadian stroke pada pasien dengan hiperhomosisteinemia diikuti dengan tingginya angka mikroangiopati serebral dan multiple infarction dibandingkan dengan pasien stroke tanpa hiperhomosisteinemia. Kadar homosistein total $> 15 \mu\text{mol/l}$ berkaitan secara signifikan dengan peningkatan risiko dibandingkan dengan kadar homosistein total yang rendah. Kadar homosistein yang lebih tinggi dihubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE.¹⁴ Dikatakan bahwa peningkatan homosistein total dengan akurat diprediksi memburuk dengan skor MMSE menandakan kemunduran kognitif.¹⁷ Hal ini sesuai dengan hasil

penelitian ini bahwa kadar homosistein total $> 15 \mu\text{mol/l}$ berhubungan kuat dan negatif dengan penurunan fungsi kognitif. Peningkatan kadar homosistein plasma, diikuti oleh penurunan skor MMSE dan CDT sebagai gambaran adanya penurunan fungsi kognitif.

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan, yaitu desain penelitian cross sectional, kemungkinan bias dari kuesioner yang menanyakan riwayat penyakit dahulu, perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak sama, tidak dilakukannya pemeriksaan genetika dan status vitamin, serta tidak dilakukan analisis untuk memprediksi hubungan homosistein plasma dan berbagai prediktor dengan perubahan fungsi kognitif pada pasien paska stoke iskemik.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Ada perbedaan bermakna skor MMSE dan CDT minggu I dan minggu XII yang menandakan adanya perubahan fungsi kognitif pada pasien paska stroke iskemik.
2. Ada hubungan bermakna yang kuat dan negatif antara homosistein plasma $> 15 \mu\text{mol/l}$ dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien paska stroke pada I minggu paska onset stroke iskemik.

6.2. Saran

Perlu penelitian lanjutan dengan desain penelitian case control atau cohort, perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan yang sama, pemeriksaan genetika dan status vitamin, dan diperlukan penelitian lanjutan berbagai prediktor adanya gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan stroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. In Joseph A, Martin J. Basic Neurology. 3rd ed. New York: the McGraw Hill Companies Inc. 2002;225-77.
2. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular Disease. In Martin J. Principles of Neurology. 7th ed. New York. The McGraw Hill Companies Inc. 2001:821-924.
3. Kelompok studi serebrovaskuler dan neurogeriatri PERDOSSI. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Jakarta: PERDOSSI 1999;1-9.
4. Leys. Cerebrovascular disease. [cited 2006 Mar 24]. Available at : <http://www.nbmediastroke.htm>.
5. Guillot F, Moulard O. Ischemic Stroke. Stroke. 1998;98(1):1421-30.
6. De Haan RJ, Limburg, Van der Meulen, Jacobs HM, Aaronson NK. Quality of Live After Stroke: Impact of Stroke Type and Lesion Location. Stroke. 1995;26:402-8.
7. Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk Faktors for Cerebrovascular Disease as Correlates of Cognitive Function in a Stroke-Free Cohort. Arch Neurology.1993;50:162-6.
8. Kase CS, Wolf PA, Kelly Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agustino RB. Intellectual Decline After Stroke: The Framingham Study. Stroke.1998; 805-11.
9. Pohjasvaara T, Erkinjutti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. Stroke. 1997; 28; 785-91.
10. Karyoleksono S, Aliah A, Wuysang G. Deteksi Gangguan Kognitif Pada Penderita Stroke Akut Dengan Menggunakan Tes Mini Mental di Beberapa Rumah Sakit di Ujung Pandang. J Med Nus.1998;19(1);24-36.
11. Kusumoputro S. Gangguan Fungsi Luhur Pada Pasien Post Stroke. Malam Klinik Ikatan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Jakarta, 13 Agustus 1989;1-10.

12. Strub RL, Black FW. Neurobehaviour Disorders: A Clinical Approach. Philadelphia: F A Davis Company.1981;10-41;311-446.
13. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging : Risk Faktors for VascularDementia. Stroke.1998; 28; 526-30.
14. Gouaille CB. Focus on Homocystein. Springer-Verlag Telos. Sweden, 1999;10.1-6.
15. National Institute on Aging. High Homocysteine Levels May Double Risk of Dementia, Alzheimer's Disease, New Report Suggest. [cited 2008 Jul 15]. Available at : <http://www.alzheimers.org>.
16. Ivan JP. Homocysteine and Vascular Disease : Homocysteine As A Risk Faktor For Cerebrovascular Disease And Stroke. K.Robinson (ed). Kluwer Academic Publishers,2000:151-72.
17. Alan L, Miller ND. Homocysteine and Cognitive : The Methionine-Homocysteine Cycle and Its Effects on Cognitive Disease. Review:Volume 8, Number 1,2003.
18. Noerjanto M. Management of Acute Stroke. Masalah-masalah dalam diagnosis stroke akut. Semarang. Badan penerbit Universitas Diponegoro, 2002; 1-2.
19. Perttu J. Lindsberg, Armin JG. Inflammation and infections as risk for ischemic stroke. [cited 2008 Jul 15]. Available at : <http://stroke.ahajournals.org.2003>
20. Gusev E. Skvortsova V. Brain Ischmia 1st 3ed. New York: Kluwer Academy. 2003;1-72.
21. Misbach J. Stroke, Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Balai Penerbit FKUI. Jakarta, 1999;45-46.
22. Husada J. Acute Ischemic Stroke. Role of Neuropeptides in Neuroprotection. Stroke in Depth "Now and the future. Surabaya.FK Airlangga,2004;1-35.
23. Fieschi C, Piero VD, Lensi GL, Pantano P. Pathophysiology of ischemic brain disease. Supplement IV Stroke, December 1990: IV 9-11.

24. Welch K, Barkley G. Biochemistry and pharmacology of cerebral ischemia. In: Barnett H, Stein B, Mohe J, Yatsu F (eds). Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management, America. Churchill Livingstone Inc. 1986; 75-90.
25. Suastika K, Santoso A, Wijaya A, Tjokroprawiro A. Homocysteine in type 2 Diabetes Mellitus. PIT Nasional Endokrin. Yogyakarta. Medika FK-UGM, 1999;395-403.
26. Ary M. Pemeriksaan aliran darah cerebrovaskuler dengan alat Doppler. Kongres Nasional PERDOSSI. 8-12 Desember, Palembang: FK-UNSRI, 1996;1-25.
27. Transkranial Doppler Tutorial Work Book. Nicolet Biomedical Inc. 4655 Verona Road Bldg 2 Madison WI. USA. 1996;537-495.
28. Wirawan R. Patofisiologi Stroke. Dalam Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. 9-10 Juli, Semarang. Balai Penerbit Universitas Diponegoro. 2000;27-31.
29. Djokomoeljanto R. Aterosklerosis Aspek Etiopatologik. Dalam Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. 9-10 Juli, Semarang. Balai Penerbit Universitas Diponegoro 2000;7-19.
30. Sidharta P, Dewanto. Anatomi Susunan Saraf Pusat Manusia. Jakarta: PT. Dian Rakyat. 1986;216-32,398-404.
31. Mardjono M, Sidharta P. Neurologi Klinis Dasar. Edisi VI. Jakarta: PT. Dian Rakyat. 1994;183-202.
32. Lezak MD. Neuropsychological Assesment. 3rd ed. New York : Oxford University Press. 1995;17-40.
33. Kusumoputro S. Gangguan Fungsi Luhur Pada Cedera Kranioserebral. Neurona, 1999;16;12-15.
34. Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. A Practical Guide to management. Blackwell Science. Stroke. 1996; 514-21.
35. Tedjasukmana R, Wendra A, Sutji H, Sidiarta K. The Mini Mental State Examination in Healthy Individuals In Jakarta A Preliminary Study. Neurona. 1998;15;4-8.

36. Tierney MC, Szalai JP, Snow G, Fisher RH, Dunn E. Domain Specificity of The Subtest of The Mini Mental State Examination. *Arch Neurology*.1997;54; 713-16.
37. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-Based Norms for The Mini Mental State Examination by Age and Education Level. *JAMA*. 1993;269;283-91.
38. Bleecker ML, Wilson KB, Kawas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini Mental State Exam. *Neurology*. 1988;38;1565-68.
39. McDowell, Kristjansson B, Hill B, Hebert R. Community Screening for Dementia: The Mini Mental State Examination (MMSE) and Modified Mini Mental State Exam (3MS) Compared. *J Clin Epidemiol*.1997;50(4);377-81.
40. Folstein MF, Rosa MC, James CA, Susan S. Population based norm for the mini mental state examination by age and educational level. 1993; 269.
41. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Tores HA, Winblad B, Viitanen M. Association of Stroke with Dementia, Cognitive Impairment, and Functional Disability in The Very Old: A Population Based Study. *Stroke*. 1998;27;2094-98.
42. Prencipe M, Ferreti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, Disability, and Dementia : Result of a population survey. *Stroke*. 1997; 28;531-36.
43. Kuller LH. Relationship between ApoE, MRI Findings, and Cognitive Function In The Cardiovascular Health Study. *Stroke*.1999;389-96.
44. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical Determinants of Poststroke Dementia. *Stroke*. 1998;29;75-81.
45. Kark JD, Selhub J, Adler B. Nonfasting Plasma Total Homocysteine level and mortality in middle – age and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Intern Med*. 1999;131;321-30
46. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors : left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med*. 1999;131;376-80.
47. Perna AF, Castaldo P, De Sarto NG, Galetti P, Ingrosso D. Homocysteine and chronic renal disease. *Miner Electrolyte Metabolism*.1999;25(4);279-85.

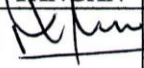




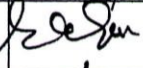
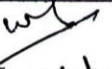


48. Barton DP, Rene MM. Homocysteine: An important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 1997;8;28-34.
49. George N.W, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;333(13);1042-50.
50. Stein JH, Patrick E, Malinow M. Hyperhomocysteinemia and arterial occlusive disease. *Clin Chem*. 1995;41(1);173-76.
51. Ueland PM, Refsum H, Sally PS, Malinow MR, Anderson A, Robert HA. Total homocysteine in plasma or serum : Methods and clinical applications. *Clin Chem*. 1993;39(9);1764-79.
52. Stein JH, Bride M, Patrick E. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease . *Arch Intern Med*. 1998;158;1301-6.
53. Welch GN, Localzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;1042-50.
54. Chambers JC, Andrew M. In Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. *Circulation*. 1999;99;1156-60.
55. Hofman MA, Kohl B. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21;841-8.
56. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J. Homocysteine and cardiovascular disease : A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999;131;163-75.
57. Kubo M, Hata J, doi Y, Tanizaki Y, Iida M, and Kiyohara Y. Secular trends in the incidence af and risk faktors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation*. 2008;118:2672-8.
58. Gofir A. *Manajemen Stroke*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press; 2009;107-24.
59. Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks : A population-based study. *Stroke*. 1999;30;2517-22.

60. Hartono B. Konsep dan pendekatan masalah kognitif pada usia lanjut :
Terfokus pada deteksi dini. Dalam : Cognitive problem in elderly. Temu
Regional Neurologi Jateng-DIY ke XIX,15-16 Juni.Semarang :Balai penerbit
Universitas Diponegoro; 2002 ; 1-6.
61. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first ever acute stroke.
Stroke. 2003;34:1581-85.

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS S2

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 29 Nopember 2010 atas :

Nama Mahasiswa : dr. Agus Yudawijaya
 Bagian : Ilmu Penyakit Saraf
 Judul : **Hubungan Antara Homosistein Plasma Dengan Perubahan Skor Fungsi Kognitif Pada Pasien Paska Stroke Iskemik**

No	NAMA	NARASUMBER	TANDA TANGAN	TANGGAL
1	dr. Endang Kustiowati, SpS(K), MSi.Med	Pembimbing I		8/12 2010
2	dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp.PD(K), KEMD	Pembimbing II		8/12 '10
3	dr. Pudjadi, SU	Penguji		6/12 - 10
4	dr. Hexanto Muhartomo, Sp.S, M.Kes	Penguji		8/12 - 10
5	dr. Niken Puruhita, MMed.Sc, Sp.GK(K)	Penguji		6/12 - 10
6	Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K), FIAC	Penguji		6/12 2010
7	Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM	Penguji		6/12 - 10
8	Dr. dr. Andrew Johan, M.Si	Penguji		6/12 - 2010
9	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Penguji		4/12 '10



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RS dr KARIADI SEMARANG
 Sekretariat : Kantor Dekanat Lt.3 FK Undip
 Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang
 Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
No.04 /EC/FK/RSDK/2010

Komis Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN FUNGSI KOGNITIF
 PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK**

Peneliti Utama : dr. Agus Yudawijaya
 Pembimbing : 1. dr. Endang Kustiawati, Sp.S(K), M.Si.Med
 2. dr. Tjokorda G.D.P., Sp.PD.KEMD
 Penelitian : Dilaksanakan di RSUP.Dr.Kariadi Semarang.

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Semarang, 28 Januari 2010


 Departemen Pendidikan dan Kebudayaan
 Universitas Diponegoro
 Fakultas Kedokteran Undip
 Dekan
Dr. Saejoto, PAK, Sp KK(K)
 NIP. 130 368 078


 Komisi Etik Penelitian Kesehatan
 Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
 Kepala

Prof. Dr.dr. Tjahjono, Sp PA(K),FIAC
 NIP. 130 368 076

JUDUL PENELITIAN :

**“HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN
FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK”**

INSTALASI PELAKSANA : RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

Persetujuan Setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden/keluarga responden penelitian :

(a.l. berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis : diwawancara, diambil darah, tes fungsi kognitif).

Bapak/Ibu/Sdr Yth.

Anda terpilih sebagai responden penelitian yang berhubungan dengan pemeriksaan darah sebagai faktor risiko pada penderita stroke yang anda/keluarga anda alami.

Tindakan yang akan Bapak/Ibu/Saudara alami :

- Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik neurologis, dengan wawancara dan menggunakan palu refleks serta senter
- Pemeriksaan laboratorium, pengambilan darah pada pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik
- Pemeriksaan tes fungsi kognitif

Terima kasih atas kerjasama Bapak/Ibu/Saudara.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan.


SETUJU / ~~TIDAK SETUJU~~ untuk ikut sebagai responden penelitian.

Semarang, 28/01/2010

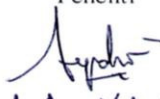
Peserta penelitian


(Sdr. Muljodarmo)

Saksi


(Ibu Prasetya)

Peneliti


(dr. Agus Yuda-W.)

JUDUL PENELITIAN :

**“HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN PLASMA DENGAN
FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN PASKA STROKE ISKEMIK”**

INSTALASI PELAKSANA : **RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

Persetujuan Setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada Responden/keluarga responden penelitian :
(a.l. berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis : diwawancara, diambil darah, tes fungsi kognitif).

Bapak/Ibu/Sdr Yth.

Anda terpilih sebagai responden penelitian yang berhubungan dengan pemeriksaan darah sebagai faktor risiko pada penderita stroke yang anda/keluarga anda alami.

Tindakan yang akan Bapak/Ibu/Saudara alami :

- Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik neurologis, dengan wawancara dan menggunakan palu refleks serta senter
- Pemeriksaan laboratorium, pengambilan darah pada pada I dan XII minggu paska onset stroke iskemik
- Pemeriksaan tes fungsi kognitif


Terima kasih atas kerjasama Bapak/Ibu/Saudara.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan.


SETUJU / ~~TIDAK SETUJU~~* untuk ikut sebagai responden penelitian.

Semarang, 01 / 02 / 2010


Peserta penelitian


(Djafar Ibrahim)

Saksi


(Indriyani)

Peneliti


(dr. Agus Yudo W.)

Lampiran
Tanggal pengisian :

DAFTAR PERTANYAAN DAN PEMERIKSAAN

No	PERTANYAAN	JAWABAN
IDENTITAS		
1.	No. Penelitian :	<input type="text"/>
2.	Nama :	Tidak dikode
3.	No. CM :	<input type="text"/>
4.	Tanggal Masuk RS :	
5.	Jam Masuk RS :	
6.	Jenis Kelamin : 1. Laki-laki 2. Wanita	<input type="checkbox"/>
7.	Umur (tahun) :	<input type="text"/>
8.	Status Perkawinan : 1. Kawin 2. Janda 3. Duda 4. Tidak kawin	<input type="checkbox"/>
9.	Pendidikan : 1. SD 2. SLTP 3. SLTA 4. Universitas 5. Tidak sekolah	<input type="checkbox"/>
10.	Pekerjaan : 1. Pegawai Negeri / TNI 2. Wiraswasta 3. Dagang 4. Buruh/tani 5. Lain-lain 6. Tidak bekerja	<input type="checkbox"/>
11.	Alamat :	Tidak dikode
ANAMNESIS		
12.	Keluhan Utama :	Tidak dikode

13.	Awitan :	<input type="checkbox"/>
14.	Tanggal Serangan :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
15.	Jam Serangan :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
16.	Waktu datang ke RS : 1. < 5 jam 2. > 5 jam, < 72 jam 3. > 72 jam	<input type="checkbox"/>
17.	Riw. Stroke sebelumnya : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
18.	Riwayat peny. Dahulu : 1. Hipertensi 2. DM 3. Jantung 4. Rokok 5. Lain-lain	<input type="checkbox"/>
19.	Riw. Alergi sebelumnya : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
20.	Riw. Obat yang diminum sebelumnya : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
21.	Kerja berlebihan : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
22.	Penyakit otot : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
23.	Sedang dalam pembiusan : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
24.	Riwayat kejang : 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>
PEMERIKSAAN		
25.	GCS : E M V	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
26.	Tekanan Darah : Sistolik Diastolik	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
27.	Nadi (x/mnt) :	<input type="text"/> <input type="text"/>

28.	Respirasi (x/mnt) :	<input type="text"/>
29.	Temperatur :	<input type="text"/>
30.	Jantung : 1. Normal 2. Tidak Normal (.....)	<input type="checkbox"/>
31.	Mata : 1. Retinopati DM 2. Retinopati Hipertensi 3. Papil edema 4. Hemianopsia 5. Lain-lain	<input type="checkbox"/>
32.	Paru : 1. Normal 2. Tidak normal (.....)	<input type="checkbox"/>
33.	Hepar : 1. Normal 2. Tidak normal (.....)	<input type="checkbox"/>
34.	Ginjal : 1. Normal 2. Tidak normal (.....)	<input type="checkbox"/>
STATUS NEUROLOGIS		
35.	Afasia : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
36.	Gangguan Nn. Cranialis : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
37.	Gangguan motorik : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
38.	Gangguan sensorik : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
39.	Gangguan vegetatif : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
40.	Gangguan ekstrapiramidal : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>

41.	Gangguan keseimbangan : 1. Ada () 2. Tidak ada	<input type="checkbox"/>
42.	Skor NIHSS :	<input type="text"/> <input type="text"/>
43.	Skor MMSE :	<input type="text"/> <input type="text"/>
44.	Skor CDT :	<input type="text"/> <input type="text"/>
PEMERIKSAAN CT SCAN KEPALA		
45.	Tanggal Pemeriksaan :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
46.	Waktu antara awitan – jam pemeriksaan (jam)	<input type="text"/> <input type="text"/>
47.	Lokasi kelainan :	<input type="checkbox"/>
48.	Ukuran lesi :	<input type="text"/> <input type="text"/>
49.	Efek massa	<input type="checkbox"/>
PEMERIKSAAN LABORATORIUM		
50.	Kadar Hb (gr%) :	
51.	Jumlah leukosit (/mm ³) :	
52.	Jumlah trombosit (/mm ³) :	
53.	Nilai hematokrit (gr%) :	
54.	Kadar homosistein :	<input type="text"/> <input type="text"/>
55.	Kadar gula darah sewaktu	
56.	Kadar kolesterol (total,HDL,LDL) :	
57.	Kadar trigliserida :	
58.	Kadar SGOT :	
59.	Kadar SGPT :	
60.	Kadar ureum/kreatinin :	
61.	Pemeriksaan EKG :	
62.	Terapi medikamentosa :	

Lampiran

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

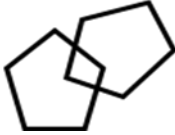
Nama :

No. Penelitian :

NIHSS		Time 1	Time 2
1a.	Derajat kesadaran 0 = sadar penuh 1 = somnolen 2 = stupor 3 = koma		
1b.	Menjawab pertanyaan 0 = Dapat menjawab dua pertanyaan dengan benar (mis. Bulan apa sekarang dan usia pasien) 1 = Hanya dapat menjawab satu pertanyaan dengan benar/tidak dapat berbicara karena terpasang pipa endotracheal atau disatria 2 = Tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar/afasia/stupor		
1c.	Mengikuti perintah 0 = dapat menjawab dua perintah dengan benar (misalnya buka dan tutup mata, kepal dan buka tangan pada sisi yang sehat) 1 = hanya dapat melakukan satu perintah dengan benar 2 = tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar		
2.	Gerakan mata konyugat horizontal 0 = Normal 1 = gerakan abnormal hanya pada satu mata 2 = deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata		
3.	Lapangan pandang pada tes konfrontasi 0 = tidak ada gangguan 1 = kuadrananopsia 2 = hemianopsia total 3 = hemianopsia bilateral buta kortikal		
4.	Paresis wajah 0 = Normal 1 = paresis ringan 2 = paresis parsial 3 = paresis total		
5.	Motorik lengan kanan 0 = tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua lengannya selama 10 detik 1 = lengan menyimpang ke bawah sebelum 10 detik 2 = lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh 4 = tidak dapat melawan gravitasi 5 = tidak ada gerakan 9 = tidak dapat diperiksa		

6.	Motorik lengan kiri (idem 5)		
7.	Motorik tungkai kanan (idem 5)		
8.	Motorik tungkai kiri (idem 5)		
9.	Ataksia anggota badan 0 = tidak ada 1 = pada satu ekstremitas	2 = pada dua atau lebih 9 = ekstremitas tidak dapat diperiksa	
10.	Sensorik 0 = Normal 1 = defisit parsial	2 = defisit berat	
11.	Bahasa terbaik 0 = tidak ada afasia 1 = afasia ringan – sedang 2 = afasia berat	3 = diam saja 9 = tidak dapat diperiksa	
12.	Disatria 0 = artikulasi ormal 1 = disaataria ringan – sedang	2 = disatria berat 9 = tidak dapat diperiksa	
13.	Neglect/tidak ada atensi 0 = tidak ada 1 = parsial	2 = Total	
Skor total NIHSS			

STATUS MINI MENTAL**Mini Mental State Examination (MMSE)**

No	Tes	Nilai maks	Nilai
	ORIENTASI		
1	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), hari apa?	5	
2	Kita berada dimana? (negara), (propinsi), (kota), (alamat klinik), (lantai/kamar)	5	
	REGISTRASI		
3	Sebutkan 3 buah nama benda (Apel, Meja, Koin)	3	
	ATENSI DAN KALKULASI		
4	Kurangi 100 dengan 7. Atau disuruh mengeja terbalik kata “WAHYU”	5	
	MENGINGAT KEMBALI (RECALL)		
5	Pasien disuruh menyebut kembali 3 nama benda di atas	3	
	BAHASA		
6	Pasien disuruh menyebutkan nama pensil, buku	2	
7	Pasien disuruh mengulang kata-kata:” namun”, “ tanpa”, “ bila”	1	
8	Pasien disuruh melakukan perintah: “ Ambil kertas ini dengan tangan anda, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai”.	3	
9	Pasien disuruh membaca dan melakukan perintah “Pejamkanlah mata anda”	1	
10	Pasien disuruh menulis dengan spontan	1	
11	Pasien disuruh menggambar bentuk di bawah ini 	1	
	Total	30	

Clock Drawing Test (CDT)

Instruksi

1. Letakkan 1 helai kertas HVS ukuran letter dan pensil (tanpa penghapus) di meja
2. Minta pasien membuat jam dinding bulat ukuran besar lengkap dengan angka-angkanya.
3. Bila instruksi no.2 telah selesai dikerjakan, mintalah pasien menggambarkan jarum jam yang menunjukkan waktu pukul “sebelas lewat sepuluh menit”

Interpretasi

Indikasi hemispasial neglect atau hemianopsi dipertimbangkan bila kedua jarum jam terletak di kedua belahan jam yang berbeda

Penilaian (sistem penilaian 4 angka)

Komponen yang dinilai	Nilai
Menggambar lingkaran tertutup	1
Meletakkan angka-angka dalam posisi yang benar	1
Ke-12 angka lengkap	1
Meletakkan jarum-jarum jam pada posisi yan tepat	1
Total Nilai	4

Keterangan :

1. Nilai Cut-off bersifat subjektif
2. Gambar dengan gangguan kontur yang hebat atau gambar yang tidak berhubungan sangat jarang dihasilkan oleh seseorang dengan kognisi yang utuh
3. Gambar yang sempurna sepertinya tidak dihasilkan oleh seseorang yang terganggu fungsi kognisinya.

Nilai yang rendah berarti perlu perlu evaluasi fungsi kognisi lebih lanjut.

PEMERIKSAAN NEUROPSIKOLOGI

Hanya tandai satu kotak pada tiap bagian

1. Saya merasa tegang atau tersakiti :

- 3 Hampir setiap saat
- 2 Sering sekali
- 1 Terkadang
- 0 Tidak sama sekali

2. Saya masih menyukai hal-hal yang dulu saya sukai :

- 0 Sama seperti sebelumnya
- 1 Tidak terlalu
- 2 Hanya sedikit
- 3 Tidak sama sekali

3. Saya merasa sedikit ketakutan seolah-olah hal yang buruk akan terjadi :

- 3 Benar sekali dan cukup parah
- 2 Ya tapi tidak terlalu parah
- 1 Sedikit, tapi tidak mengkhawatirkan
- 0 Tidak sama sekali

4. Saya dapat tertawa dan melihat kelucuan dari suatu hal :

- 0 Sesering yang saya bisa
- 1 Sekarang tidak terlalu sering
- 2 Jarang sekali
- 3 Tidak sama sekali

5. Saya merasa khawatir :

- 3 Hampir setiap saat
- 2 Sering sekali
- 1 Dari waktu ke waktu tapi tidak terlalu sering
- 0 Hanya kadang-kadang

6. Saya merasa gembira :

- 3 Tidak sama sekali
- 2 Jarang
- 1 Terkadang
- 0 Hampir setiap saat

7. Saya dapat duduk dengan tenang dan nyaman :

- 0 Benar sekali
- 1 Biasanya
- 2 Tidak sering
- 3 Tidak sama sekali

8. Saya merasa dihambat :

- 3 Hampir setiap saat
- 2 Sangat sering
- 1 Terkadang
- 0 Tidak sama sekali

9. Saya merasa ketakutan, rasanya seperti ada kupu-kupu dalam perut say

- 0 Tidak pernah sama sekali
- 1 Kadang-kadang
- 2 Cukup sering
- 3 Sangat sering

10. Saya tidak lagi memperhatikan penampilan saya :

- 3 Benar sekali
- 2 Saya tidak begitu memperdulikan seperti yang seharusnya
- 1 Saya mungkin tidak terlalu peduli
- 0 Saya sangat memperhatikan

11. Saya tidak bisa diam seakan-akan harus bergerak terus :

- 3 Sering sekali
- 2 Cukup sering
- 1 Jarang
- 0 Tidak sama sekali

12. Saya menantikan sesuatu dengan perasaan senang :

- 0 Sama seperti sebelumnya
- 1 Sedikit berkurang dibanding sebelumnya
- 2 Jelas lebih sedikit dibanding sebelumnya
- 3 Tidak sama sekali

13. Saya tiba-tiba merasa panik :

- 3 Sangat sering
- 2 Cukup sering
- 1 Tidak terlalu sering
- 0 Tidak sama sekali

14. Saya dapat menikmati buku atau siaran radio atau acara TV yang bagus

- 0 Sering
- 1 Kadang
- 2 Jarang
- 3 Sangat jarang

Total pertanyaan ganjilSkor cemas **Total pertanyaan genap**Skor depresi

Penilaian :

Pada kedua skala, skor 8 atau lebih adalah bermakna; skor 11 atau lebih adalah sangat bermakna.

No	Nares	Usia	Sex	pendidikan	pekerjaan	HT	DM	Jrg	Merokok	Dislipid	GDS	chol_tot	HDL	LDL	TG	hc
1	Srm	51	Wanita	SL.TP	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	93	203	49	131	81	12.91
2	Dja	62	Laki-laki	D3	Wiraswasta	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	127	225	39	134	273	17.14
3	Cha	41	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	105	248	49	157	111	10.91
4	Sta	54	Wanita	5 SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	216	216	40	122	255	27.34
5	Sul	51	Wanita	4 SD	Ibu Rumah tangga	(-)	(-)	(-)	tidak	(-)	92	213	40	125	162	12.58
6	Nga	54	Wanita	SL.TP	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	361	230	40	148	179	17.27
7	Soe	58	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	103	172	42	96	88	13.51
8	Sum	42	Laki-laki	SL.TP	Tidak bekerja	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	94	203	40	166	80	16.11
9	Mul	48	Laki-laki	4 SD	Buruh Tani	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	85	215	40	136	119	16.32
10	Suma	26	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(-)	(+)	(-)	tidak	(-)	129	124	40	81	144	7.202
11	Juw	64	Laki-laki	Tamat SD	Wiraswasta	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	239	155	40	81	88	15.35
12	Kas	50	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(-)	(-)	(-)	tidak	(-)	199	187	42	82	79	14.58
13	Suw	57	Laki-laki	Tamat SD	Buruh Tani	(+)	(-)	(-)	ya	(-)	186	238	38	130	151	13.21
14	Sis	48	Laki-laki	SL.TP	Tidak bekerja	(+)	(-)	(+)	ya	(-)	136	205	45	147	109	23.1
15	Kar	67	Wanita	5 SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	167	211	37	78	141	15.7
16	Dur	52	Wanita	SL.TA	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	137	153	35	87	149	17.91
17	Suw	70	Laki-laki	SL.TP	Tidak bekerja	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	111	171	40	96	118	15.5
18	The	68	Wanita	4 SD	Dagang	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	290	203	46	68	131	11.78
19	Sam	66	Laki-laki	5 SD	Tidak bekerja	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	95	164	45	71	280	22.11
20	Tuk	56	Laki-laki	SL.TP	Karyawan Swasta	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	77	179	24	121	124	19.28
21	Sia	45	Wanita	D3	Dagang	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	190	121	42	98	99	12.11
22	Um	37	Wanita	SL.TP	Ibu Rumah tangga	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	207	179	48	111	76	8.801
23	Srs	42	Wanita	SL.TA	Ibu Rumah tangga	(-)	(-)	(-)	tidak	(-)	93	139	50	105	54	9.159
24	Sah	56	Laki-laki	Tamat SD	Buruh Tani	(+)	(-)	(+)	ya	(-)	95	202	39	119	141	28.93
25	Sup	53	Laki-laki	SL.TA	Karyawan Swasta	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	204	201	50	123	77	20.33
26	Isn	58	Laki-laki	SL.TA	Buruh Tani	(+)	(+)	(-)	tidak	(+)	202	215	43	110	76	19.03
27	Suk	68	Laki-laki	Tamat SD	Buruh Tani	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	302	242	40	65	138	22.54
28	Saw	54	Wanita	Tamat SD	Dagang	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	104	180	45	75	420	16.49
29	Sem	46	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(+)	(-)	tidak	(-)	517	139	42	69	115	10.12
30	Kas	45	Wanita	Tamat SD	Ibu Rumah tangga	(+)	(-)	(-)	tidak	(-)	108	171	48	116	34	12.46

MMSE1	MMSE2	CDT1	CDT2	GDS_interval	chol_interval	LDL_interval	TG_interval	HDL_interval	BB	TB	Sistole	Diastole	IMT
29	29	4	4	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG < 150	HDL < 40	55	147	170	100	25.45
30	26	4	3	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG >= 150	HDL < 40	95	170	160	80	32.87
28	28	3	3	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG < 150	HDL < 40	68	155	110	80	28.3
27	22	4	3	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG >= 150	HDL < 40	50	156	150	90	20.55
26	26	3	3	GDS <200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG >= 150	HDL < 40	60	158	120	80	24.03
30	26	4	3	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG >= 150	HDL < 40	60	155	170	100	24.97
27	27	3	3	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	54	163	100	80	20.32
29	26	4	3	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG < 150	HDL >= 40	55	165	170	110	20.2
25	24	2	2	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG < 150	HDL >= 40	70	165	160	110	25.71
27	27	3	3	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	48	149	120	80	21.62
22	20	2	2	GDS >= 200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	58	164	180	110	21.56
28	27	3	3	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	60	158	100	60	24.03
27	26	4	4	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG >= 150	HDL < 40	60	168	140	80	21.26
30	26	4	3	GDS <200	chol tot >= 200	LDL >= 130	TG < 150	HDL >= 40	75	170	160	100	25.95
20	18	1	1	GDS <200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	55	150	170	90	24.44
28	24	4	3	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	54	153	180	100	23.07
28	26	4	4	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	60	170	140	80	20.76
29	29	2	2	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	60	157	160	90	24.34
25	22	2	2	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG >= 150	HDL >= 40	65	165	150	100	23.88
28	23	4	3	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	55	165	160	100	20.2
29	29	4	4	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	56	157	120	80	22.72
28	28	4	4	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	55	155	160	70	22.89
30	28	4	4	GDS >= 200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	55	158	120	80	22.72
28	30	4	4	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	50	158	120	90	20.03
28	23	4	2	GDS <200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	58	165	140	90	21.3
28	24	4	3	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	60	168	200	120	21.26
28	25	4	3	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	63	169	210	120	22.06
27	22	4	2	GDS >= 200	chol tot >= 200	LDL < 130	TG < 150	HDL >= 40	63	165	110	70	23.14
17	16	1	1	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG >= 150	HDL < 40	55	160	130	90	21.48
25	25	2	2	GDS >= 200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	58	163	170	100	21.83
30	28	4	4	GDS <200	chol tot < 200	LDL < 130	TG < 150	HDL < 40	60	158	150	90	24.03

stgz	GDS_ord	chol_ord	dislipidemi	HT1	MMSE1_interval	MMSE2_interval	delta_MMSE	kat_Hc	delta_CDT	kat_usia
overweight	51-100	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	>= 27	0	<=15	0	>= 50
overweight	101-150	201-250	dislipidemia	positif	>=27	< 27	-4	>15	-1	>= 50
overweight	101-150	201-250	dislipidemia	negatif	>=27	>= 27	0	<=15	0	< 50
normal	201-250	201-250	dislipidemia	positif	>=27	< 27	-5	>15	-1	>= 50
overweight	51-100	201-250	dislipidemia	negatif	< 27	< 27	0	<=15	0	>= 50
overweight	351-400	201-250	dislipidemia	positif	>=27	< 27	-4	>15	-1	>= 50
normal	101-150	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	>= 27	0	<=15	0	>= 50
normal	51-100	201-250	dislipidemia	positif	>=27	< 27	-3	>15	-1	< 50
overweight	51-100	201-250	non dislipidemia	positif	< 27	< 27	-1	>15	0	< 50
normal	101-150	101-150	non dislipidemia	negatif	>=27	>= 27	0	<=15	0	< 50
normal	201-250	151-200	non dislipidemia	positif	< 27	< 27	-2	>15	0	>= 50
overweight	151-200	151-200	non dislipidemia	negatif	>=27	>= 27	-1	<=15	0	>= 50
normal	151-200	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-1	<=15	0	>= 50
overweight	101-150	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-4	>15	-1	< 50
overweight	151-200	201-250	non dislipidemia	positif	< 27	< 27	-2	>15	0	>= 50
overweight	101-150	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-4	>15	-1	>= 50
normal	101-150	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-2	>15	0	>= 50
overweight	251-300	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	>= 27	0	<=15	0	>= 50
overweight	51-100	151-200	non dislipidemia	positif	< 27	< 27	-3	>15	0	>= 50
normal	51-100	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-5	>15	-1	>= 50
normal	151-200	101-150	non dislipidemia	negatif	>=27	>= 27	0	<=15	0	< 50
normal	201-250	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	>= 27	0	<=15	0	< 50
normal	51-100	101-150	non dislipidemia	negatif	>=27	>= 27	0	<=15	0	< 50
normal	51-100	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-5	>15	-2	>= 50
normal	201-250	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-4	>15	-1	>= 50
normal	201-250	201-250	non dislipidemia	positif	>=27	< 27	-3	>15	-1	>= 50
normal	301-350	201-250	non dislipidemia	negatif	>=27	< 27	-5	>15	-2	>= 50
normal	101-150	151-200	dislipidemia	negatif	< 27	< 27	-1	>15	0	>= 50
normal	501-550	101-150	non dislipidemia	positif	< 27	< 27	0	<=15	0	< 50
overweight	101-150	151-200	non dislipidemia	positif	>=27	>= 27	-2	<=15	0	< 50

Uji normalitas data usia, homosistein, delta MMSE dan delta CDT

		Statistic	Std. Error
Usia	Mean	52.97	1.860
	Std. Deviation	10.186	
	Skewness	-.367	.427
	Kurtosis	.336	.833
Hcy	Mean	15.99243	.953938
	Std. Deviation	5.224932	
	Skewness	.688	.427
	Kurtosis	.341	.833
delta_MMSE	Mean	-2.0333	.34402
	Std. Deviation	1.88430	
	Skewness	-.313	.427
	Kurtosis	-1.444	.833
delta_CDT	Mean	-.4333	.11430
	Std. Deviation	.62606	
	Skewness	-1.172	.427
	Kurtosis	.431	.833

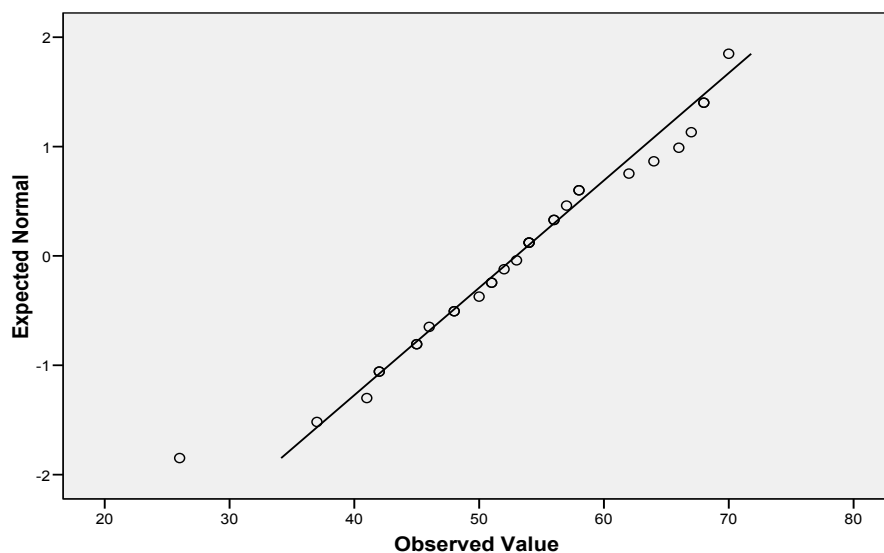
Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia	.077	30	.200(*)	.971	30	.578
hcy	.103	30	.200(*)	.963	30	.366
delta_MMSE	.193	30	.006	.855	30	.001
delta_CDT	.389	30	.000	.681	30	.000

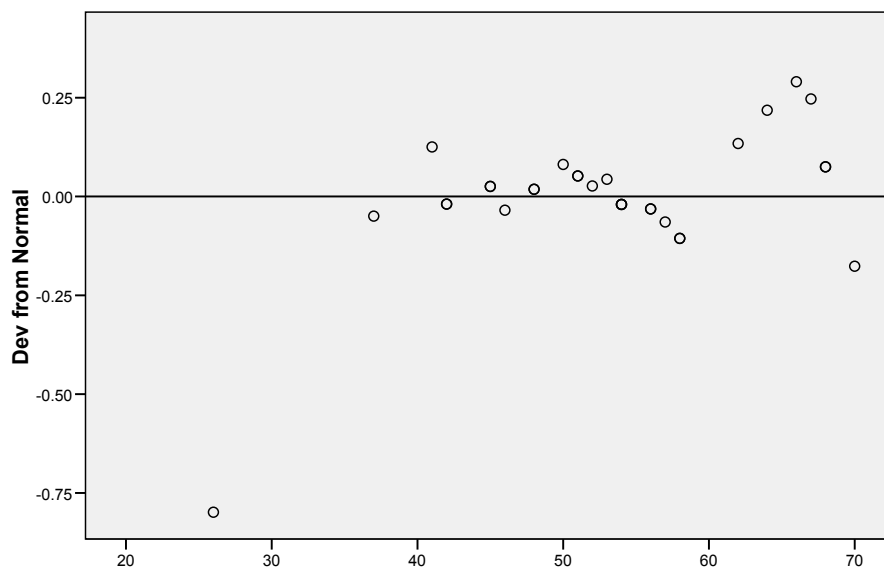
* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

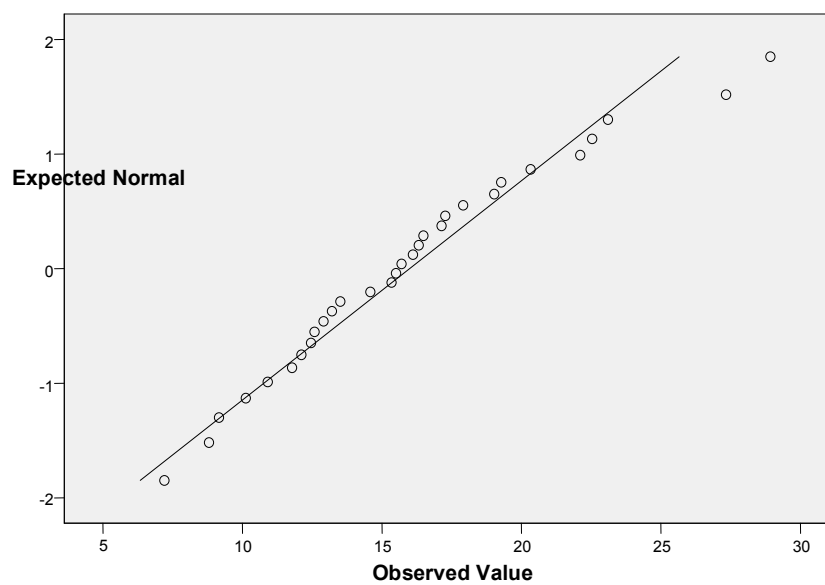
Normal Q-Q Plot of Usia



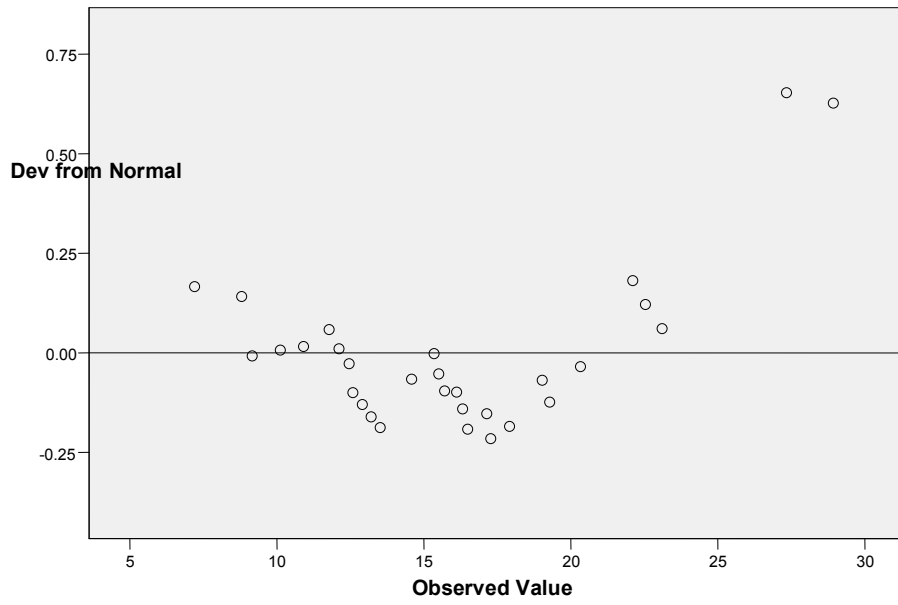
Detrended Normal Q-Q Plot of Usia



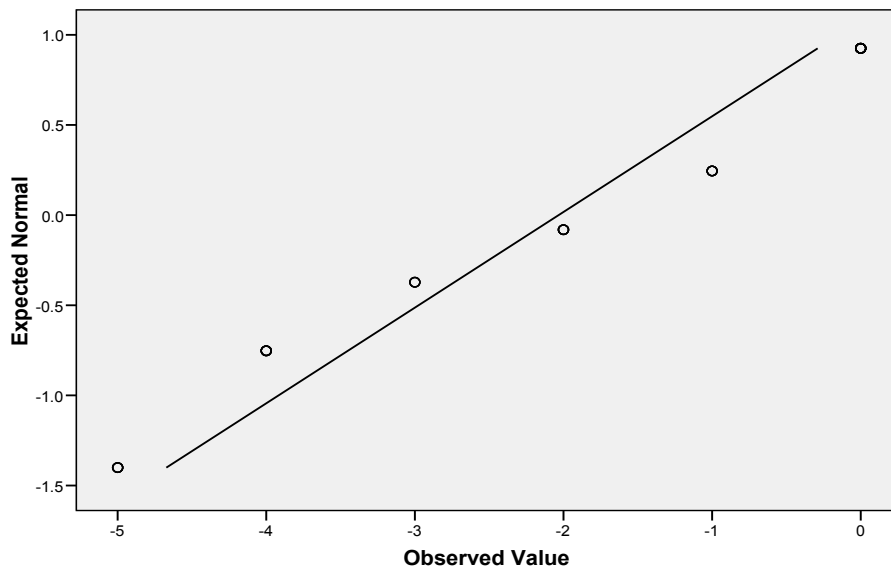
Normal Q-Q Plot of hcy

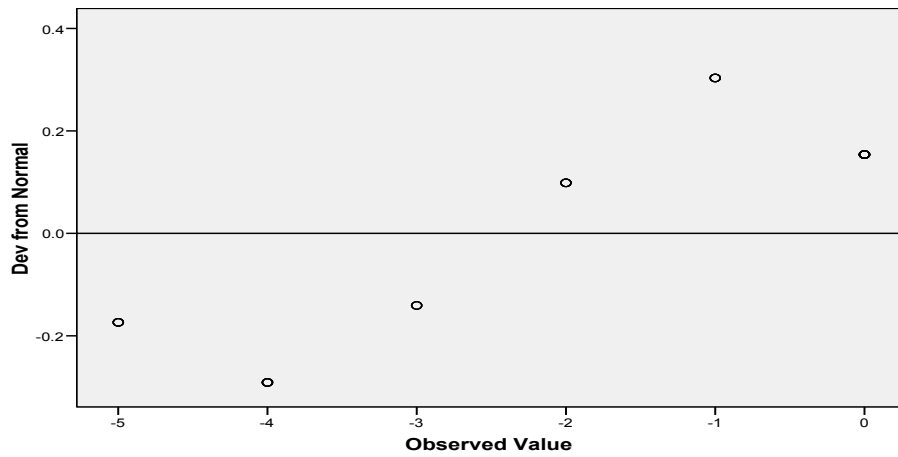
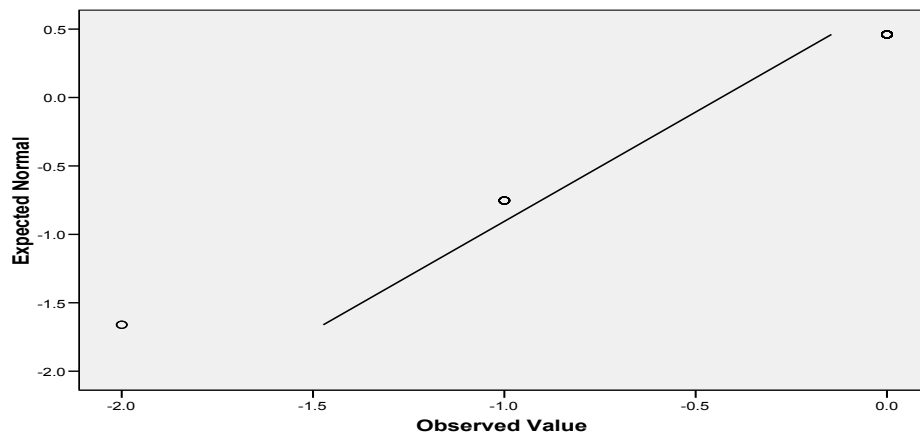
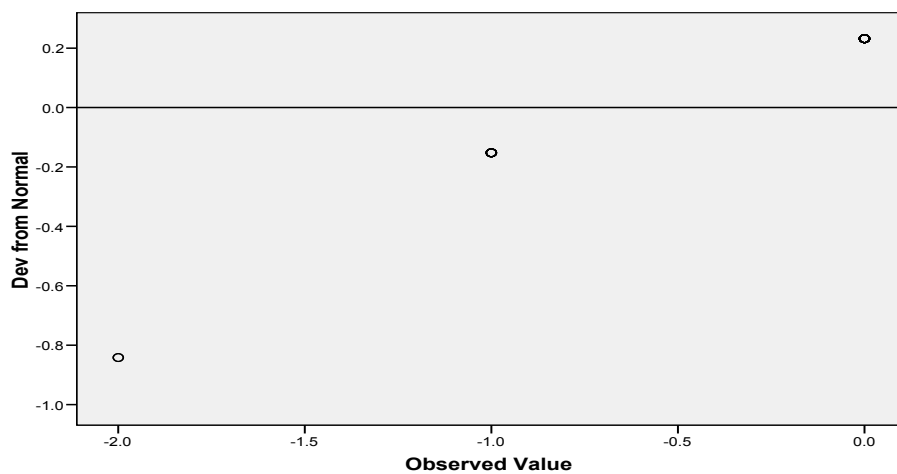


Detrended Normal Q-Q Plot of hcy



Normal Q-Q Plot of delta_MMSE



Detrended Normal Q-Q Plot of delta_MMSE**Normal Q-Q Plot of delta_CDT****Detrended Normal Q-Q Plot of delta_CDT**

Nilai Mean, Median, Simpang Baku, Minimum, Maksimum

		Statistic	Std. Error
Usia	Mean	52.97	1.860
	Median	53.50	
	Std. Deviation	10.186	
	Minimum	26	
	Maximum	70	
	Skewness	-.367	.427
	Kurtosis	.336	.833
	Hcy	Mean	15.99243
Median		15.60400	
Std. Deviation		5.224932	
Minimum		7.202	
Maximum		28.927	
Range		21.725	
Skewness		.688	.427
Kurtosis		.341	.833
delta_MMSE	Mean	-2.0333	.34402
	Median	-2.0000	
	Std. Deviation	1.88430	
	Minimum	-5.00	
	Maximum	.00	
	Range	5.00	
	Skewness	-.313	.427
	Kurtosis	-1.444	.833
delta_CDT	Mean	-.4333	.11430
	Median	.0000	
	Variance	.392	
	Std. Deviation	.62606	
	Minimum	-2.00	
	Maximum	.00	
	Range	2.00	
	Skewness	-1.172	.427
Kurtosis	.431	.833	

Uji Chi Square Kelompok Usia terhadap Homosistein
Kategori usia * cut off 15 Crosstabulation

			cut off 15		Total
			<=15	>15	<=15
ketagori usia	< 50	Count	7	3	10
		Expected	4.3	5.7	10.0
	>= 50	Count	6	14	20
		Expected	8.7	11.3	20.0
Total		Count	13	17	30
		Expected	13.0	17.0	30.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.344(b)	1	.037		
Continuity Correction(a)	2.868	1	.090		
Likelihood Ratio	4.402	1	.036		
Fisher's Exact Test				.056	.045
Linear-by-Linear Association	4.199	1	.040		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.33.

Uji Chi Square status Hipertensi terhadap Homosistein
Crosstab

			cut off 15		Total
			<=15	>15	<=15
Hipertensi Berdasar Tensi1	negatif	Count	6	2	8
		Expected	3.5	4.5	8.0
	positif	Count	7	15	22
		Expected	9.5	12.5	22.0
Total		Count	13	17	30
		Expected	13.0	17.0	30.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.455(b)	1	.035		
Continuity Correction(a)	2.870	1	.090		
Likelihood Ratio	4.535	1	.033		
Fisher's Exact Test				.049	.045
Linear-by-Linear Association	4.306	1	.038		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.47.

Uji Chi Square status dislipidemia terhadap Homosistein Crosstab

			cut off 15		Total
			<=15	>15	<=15
Kategori dislipidemia	non dislipidemia	Count	11	12	23
		Expected Count	10.0	13.0	23.0
	dislipidemia	Count	2	5	7
		Expected Count	3.0	4.0	7.0
Total		Count	13	17	30
		Expected Count	13.0	17.0	30.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.810(b)	1	.368		
Continuity Correction(a)	.216	1	.642		
Likelihood Ratio	.837	1	.360		
Fisher's Exact Test				.427	.326
Linear-by-Linear Association	.783	1	.376		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.03.

**Uji Chi Square status merokok terhadap Homosistein
Crosstab**

			cut off 15		Total
			<=15	>15	<=15
Merokok	tidak	Count	12	15	27
		Expected Count	11.7	15.3	27.0
	ya	Count	1	2	3
		Expected Count	1.3	1.7	3.0
Total		Count	13	17	30
		Expected Count	13.0	17.0	30.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.136(b)	1	.713		
Continuity Correction(a)	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.139	1	.709		
Fisher's Exact Test				1.000	.603
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.30.

Uji beda rerata usia menurut kadar homosistein

ANOVA Table(a,b)

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Usia * cut off 15	Between	(Combined)	695.265	1	695.265	8.414	.007
	Within	Groups	2313.701	28	82.632		
	Total		3008.967	29			
GDS* cut off 15	Between	(Combined)	1877.343	1	1877.343	.191	.666
	Within	Groups	275737.457	28	9847.766		
	Total		277614.800	29			

Uji paired t test CDT before and after

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CDT1	3.30	30	.988	.180
	CDT2	2.87	30	.860	.157

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	CDT1 - CDT2	.433	.626	.114	.200	.667	3.791	29	.001

Uji paired t test MMSE before after

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MMSE1	27.10	30	2.975	.543
	MMSE2	25.07	30	3.279	.599

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	MMSE1 - MMSE2	2.033	1.884	.344	1.330	2.737	5.910	29	.000

Chi Square Hcy dgn MMSE

cut off 15 * cut off 27 Crosstabulation

Count		cut off 27		Total
		>= 27	< 27	
cut off <=15		10	3	13
15 >15		0	17	17
Total		10	20	30

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	19.615(b)	1	.000		
Continuity Correction(a)	16.307	1	.000		
Likelihood Ratio	24.146	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	18.962	1	.000		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.33.

Chi Square Hcy dgn CDT

cut off 15 * CDT Crosstabulation

Count		CDT		Total
		normal	terganggu	
cut off <=15		6	7	13
15 >15		12	5	17
Total		18	12	30

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.833(b)	1	.176		
Continuity Correction(a)	.956	1	.328		
Likelihood Ratio	1.839	1	.175		
Fisher's Exact Test				.264	.164
Linear-by-Linear Association	1.771	1	.183		
N of Valid Cases	30				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.20.

Uji Korelasi Spearman's rho

Correlations

			Merokok	Hipertensi Berdasar Tensi1	Kategori dislipidemia	delta CDT	delta MMSE
Spearman's rho	Merokok	Correlation Coefficient	1.000	.201	-.184	-.257	-.243
		Sig. (2-tailed)	.	.287	.331	.170	.195
		N	30	30	30	30	30
	Hipertensi Berdasar Tensi1	Correlation Coefficient	.201	1.000	-.202	-.252	-.384*
		Sig. (2-tailed)	.287	.	.284	.180	.036
		N	30	30	30	30	30
	Kategori dislipidemia	Correlation Coefficient	-.184	-.202	1.000	-.188	-.107
		Sig. (2-tailed)	.331	.284	.	.320	.572
		N	30	30	30	30	30

Uji Korelasi Pearson GDS

Correlations

		delta_CDT	delta_MMSE	GDS
delta_CDT	Pearson Correlation	1	.864(**)	-.086
	Sig. (2-tailed)		.000	.650
	N	30	30	30
delta_MMSE	Pearson Correlation	.864(**)	1	-.002
	Sig. (2-tailed)	.000		.992
	N	30	30	30
GDS	Pearson Correlation	-.086	-.002	1
	Sig. (2-tailed)	.650	.992	
	N	30	30	30

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

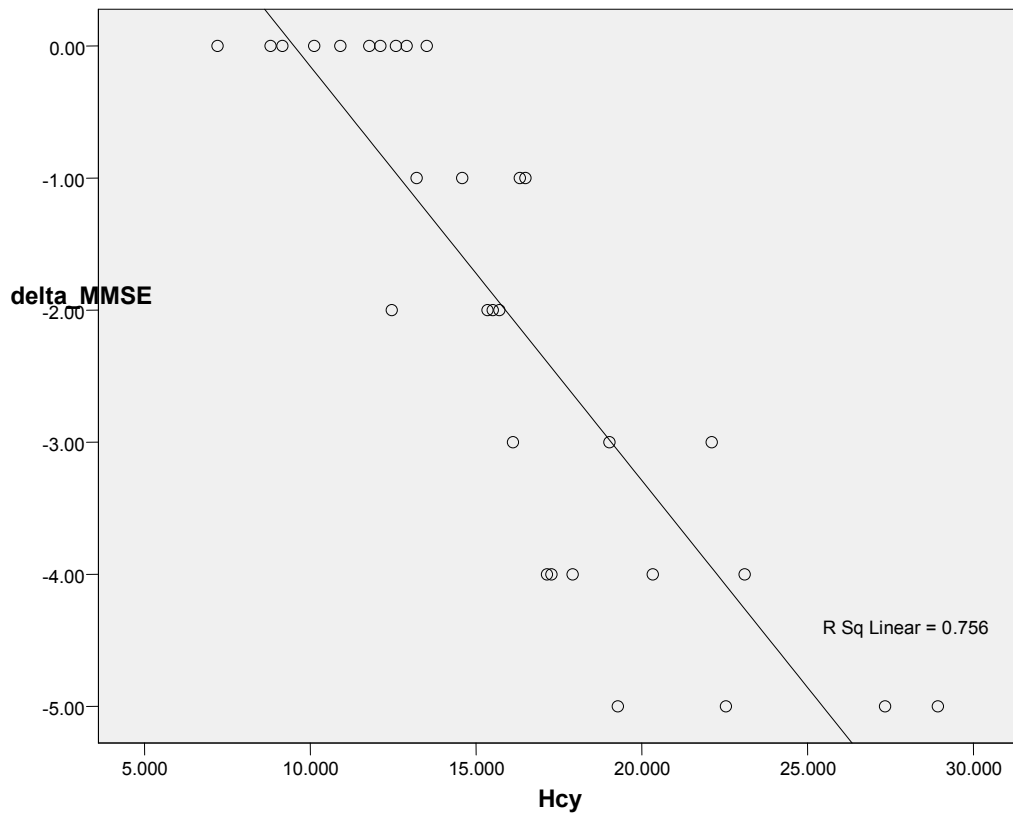
Uji Korelasi Rho Spearman Hcy

Correlations

			delta_CDT	delta_MMSE	cut off 15
Spearman's rho	delta_CDT	Correlation Coefficient	1.000	.856**	-.655**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000
		N	30	30	30
	delta_MMSE	Correlation Coefficient	.856**	1.000	-.837**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000
		N	30	30	30
	cut off 15	Correlation Coefficient	-.655**	-.837**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.
		N	30	30	30

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Grafik delta MMSE dgn Hcy



Grafik delta CDT dgn Hcy

