

4 . Konsentrasi Tinggi <i>Low Density Lipoprotein-Cholesterol</i> (LDL-C) Sebagai Faktor Risiko Demensia Vaskuler. Sunaryo, PPDS Ilmu Penyakit Saraf UGM, Jogjakarta, 2007. ²²	Studi kasus kontrol yang dipadankan (<i>matched case-control study</i>), kasus diambil dari semua pasien stroke dengan demensia, kontrol dari pasien stroke yang tidak demensia, menggunakan skrining MMSE.	Konsentrasi tinggi LDL-C merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian demensia vaskuler dengan OR 4,03.	Tidak diperhatikan faktor pengganggu. Tak membedakan stroke hemoragik atau stroke iskemik.
--	---	---	--

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK

2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Terdapat beberapa definisi yang berubah menjelaskan mengenai pengertian stroke. Menurut Chandra B (1986), stroke adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran darah otak, dimana terjadi secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu. WHO (1995) 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.^{23,24}

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 gerak. Semuanya ini bergantung kepada daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu.

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.²⁵

2.1.2. Faktor Risiko Stroke Iskemik

Yang dimaksud faktor risiko disini adalah faktor-faktor atau keadaan-keadaan yang memungkinkan untuk terjadinya stroke. Faktor risiko ini dikelompokkan menjadi^{26,27,28}:

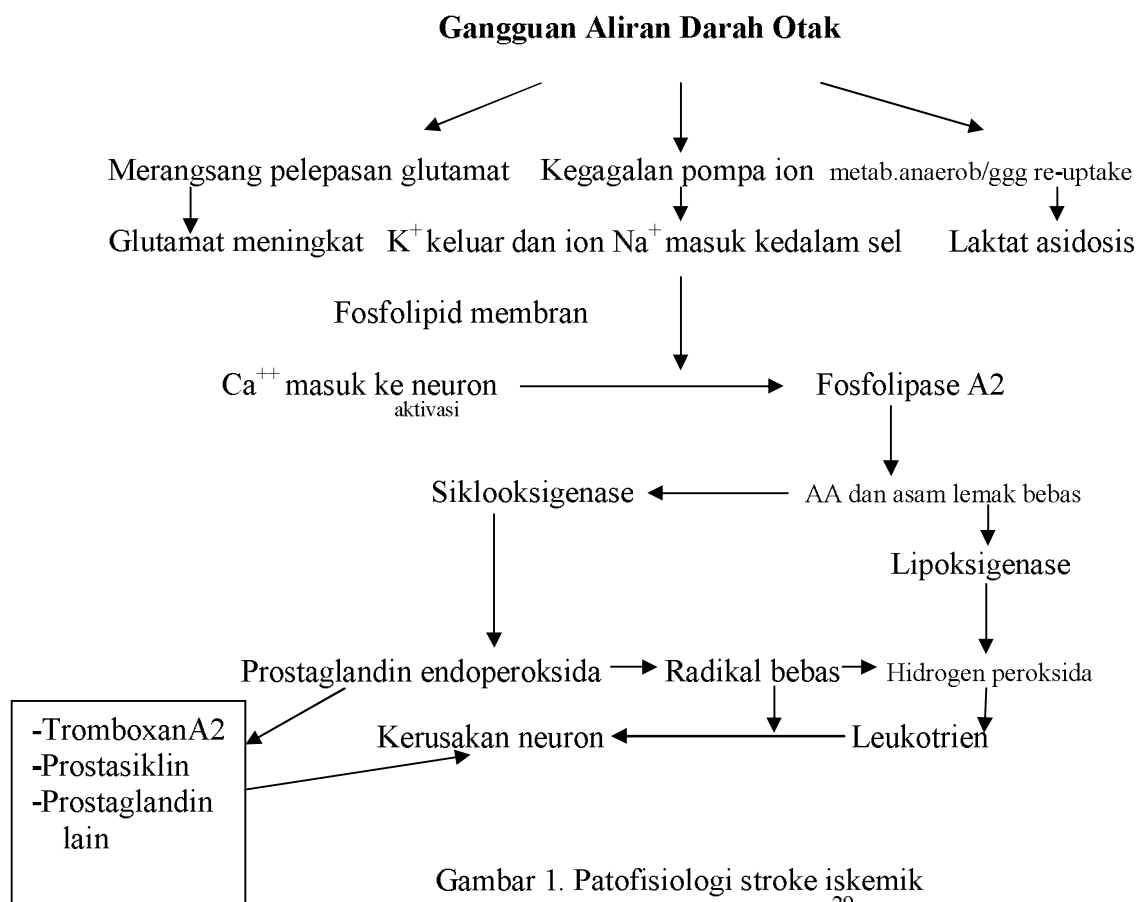
- a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi :
 - Usia
 - Jenis kelamin.
 - Faktor genetik atau keturunan
 - Ras atau etnik.
- b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi.
 - Hipertensi
 - Diabetes melitus
 - Dislipidemia
 - Alkohol

- Kelainan anatomis
- Penyakit jantung
- *Transient ischemic attack* (TIA)
- Merokok
- Kurangnya aktivitas fisik
- Pola diet
- Kontrasepsi oral
- Obesitas
- Stress fisik dan mental
- Fibrinogen
- c. Beberapa faktor risiko tambahan.
- Lipoprotein (a) / Lp (a)
- LDL yang teroksidasi
- Inflamasi dan infeksi.
- Hiperhomosisteinemi.

2.1.3 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. Patofisiologi stroke iskemik
Dikutip dari: Misbach J.²⁹

2.2 ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis merupakan penyakit sistemik, bersifat fokal di daerah yang disebut Lesion Pron Area (LPA). Struktur dan fungsi jaringannya berbeda dengan

daerah non LPA. Sifat daerah LPA, endotelnya lebih permeabel 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 akut sindrom koroner.^{30,31}

Salah satu biomarker yang telah dikenal lama dipakai untuk risiko timbulnya penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler (stroke iskemik) adalah penanda lemak (LDL- kolesterol). Seperti diketahui stroke merupakan manifestasi lanjut dari proses aterosklerosis pembuluh darah otak. Stroke juga mempunyai faktor risiko, karena itu perlu memahami, mengetahui faktor risiko stroke dengan baik, dan patofisiologinya serta perlunya evaluasi pembuluh darah otak melalui TCD.^{30,31,32,33,34}

Aterosklerosis dapat menyebabkan stroke iskemik dengan cara trombosis yang menyebabkan tersumbatnya arteri-arteri besar terutama a.karotis interna, a. serebri media atau a. basilaris, dapat juga mengenai arteri kecil yang mengakibatkan terjadinya infark lakuner.²⁹ Sumbatan juga dapat terjadi pada vena-vena atau sinus venosa intra kranial. Dapat juga terjadi emboli, dimana stroke terjadi mendadak karena arteri serebri tersumbat oleh trombus dari jantung, arkus aorta atau arteri besar lainnya.

2.3. GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PASCA STROKE ISKEMIK

2.3.1. Definisi dan Klasifikasi

Fungsi kognitif mempunyai empat item utama yang dapat dianalogikan dengan kerja dari komputer, yaitu³⁵ :

1. Fungsi reseptif
2. Fungsi memori dan belajar
3. Fungsi berpikir adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi.
4. Fungsi ekspresif

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.³⁶

- **Gangguan bahasa** : Menurut *Critchley* (1959) yang dikutip dari *Sidarta* (1989) 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 daya abstraksinya mulai menurun.³⁶

- **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*, yaitu³⁶ :

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.

- **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. Efek langsung yang paling umum dari adanya lesi

- 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.^{35,36}

- **Gangguan visuospasial** : Gangguan ini 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.³⁶

- **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.³⁶

Untuk memeriksa gangguan fungsi kognisi salah satunya adalah dengan menggunakan *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* yang dibuat pada tahun 1996 di Montreal, Canada. Tes ini digunakan untuk mengetahui adanya *mild cognitive impairment*. MoCA terdiri dari 30 poin yang dapat dikerjakan kurang lebih selama 10 menit dan menilai beberapa domain kognitif, yaitu :^{17,37,38}

1. Memori jangka pendek: menyebutkan 5 kata benda (5 poin) dan menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin).
2. Visuospasial : dinilai dengan *clock drawing task* (3 poin) dan menggambar kubus tiga dimensi (1 poin).
3. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail-making B* (1 poin), *phonemic fluency task* (1 poin), dan *two item verbal abstraction* (2 poin).
4. Atensi : penilaian kewaspadaan (1 poin), pengurangan berurutan (3 poin), *digits forward and backward* (1 poin masing-masing).
5. Bahasa : menyebut 3 nama binatang (singa, unta, badak; 3 poin), mengulang dua kalimat (2 poin) dan kelancaran berbahasa (1 poin).

Penelitian Nasreddine dkk (2005) yang melakukan studi validasi untuk mendeteksi penderita *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan *Early Alzheimer's disease* dengan menggunakan tes MoCA dan *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Dari penelitian tersebut dengan menggunakan nilai *cutt of point* 26 didapatkan hasil untuk mendeteksi MCI dengan MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% dengan subyek 94 orang, sedangkan MMSE mempunyai sensitivitas 18% dan spesifisitas 100%. Untuk mendeteksi Early AD dari 93 subyek, sensitivitas dan spesifisitas MoCA adalah 100% dan 87%, sedangkan dengan MMSE mempunyai sensitivitas dan spesifisitas 18% dan 100%. Jadi untuk MoCA jika subyek mendapat nilai ≥ 26 maka dianggap normal.⁴⁷ Husein N, dkk, menghasilkan instrument MoCA dalam versi bahasa Indonesia (MoCA-Ina) yang sudah valid menurut kaidah validasi *transcultural* dan *reliable*, dengan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (*inter rater*) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah: visuospasial/eksekutif 0,817; penamaan (*naming*) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi 1,00. Sehingga dapat digunakan dalam skrining penilaian fungsi kognitif bagi pasien-pasien di Indonesia.¹⁷

Tahapan penurunan fungsi kognitif pada usia lanjut, mulai dari yang masih dianggap normal sampai patologik dan pola ini berujud sebagai spektrum mulai dari yang sangat ringan sampai berat (demensia), yaitu : (1) mudah lupa (*forgetfulness*), (2) *Mild Cognitive Impairment* (MCI), (3) Demensia.

Mild Cognitive Impairment merupakan gejala perantara antara gangguan memori atau kognitif terkait usia (*Age Associated Memori Impairment/ AAMI*) dan

demensia. MCI sering terjadi pasca stroke, dan sebagian besar tidak terdeteksi, dimana sebagian besar pasien dengan MCI menyadari akan adanya defisit memori yang ringan. Keluhan pada umumnya berupa frustrasi, lambat dalam menemukan benda atau mengingat nama orang, atau kurang mampu melaksanakan aktivitas sehari-hari yang kompleks, sehingga mempengaruhi kualitas hidupnya. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari separuh (50-80%) orang yang mengalami MCI akan menderita demensia dalam waktu 5-7 tahun mendatang. Itulah sebabnya diperlukan penanganan dini untuk mencegah menurunnya fungsi kognitif.^{39,40}

Prevalensi MCI pasca stroke di berbagai negara berkisar antara 6,5 – 30% pada golongan usia di atas 60 tahun. Kriteria diagnostik MCI adalah adanya gangguan daya ingat (memori) yang tidak sesuai dengan usianya namun belum demensia. Fungsi kognitif secara umum relatif normal, demikian juga aktivitas hidup sehari-hari. Bila dibandingkan dengan orang-orang yang usianya sebaya serta orang-orang dengan pendidikan yang setara, maka terdapat gangguan yang jelas pada proses belajar (*learning*) dan *delayed recall*. Bila diukur dengan *Clinical Dementia Rating* (CDR), diperoleh hasil 0,5.^{37,41} Bilamana dalam praktek ditemukan seorang pasien yang mengalami gangguan memori berupa gangguan memori tunda (*delayed recall*) atau mengalami kesulitan mengingat kembali sebuah informasi walaupun telah diberikan bantuan isyarat (*cue*) padahal fungsi kognitif secara umum masih normal, maka perlu dipikirkan diagnosis MCI. Pada umumnya pasien MCI mengalami kemunduran dalam memori baru. Namun diagnosis MCI tidak boleh diterapkan pada

individu-individu yang mempunyai gangguan psikiatrik, kesadaran yang berkabut atau minum obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat.³⁹

2.3.2. Faktor-faktor yang menimbulkan gangguan fungsi kognitif

Beberapa penyakit atau kelainan pada otak dapat mengakibatkan kelainan atau gangguan fungsi kognitif, antara lain^{8,43} :

- Cedera kepala
- Obat-obat Toksik
- Infeksi Susunan Saraf Pusat
- Epilepsi
- Penyakit Serebrovaskuler
- Tumor otak
- Degenerasi

2.3.3. 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.³⁷ Sehingga kerusakan pada sel otak yang diakibatkan oleh suatu keadaan atau penyakit dapat mengakibatkan gangguan pada proses mental tersebut.

Pada 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.³⁷

Fungsi kognitif yang terganggu akibat penyakit vaskuler disebut 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.⁴⁴ Demensia vaskuler termasuk demensia yang dapat dicegah, sehingga sangat penting mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.²³

Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai gangguan kognitif dan demensia pasca stroke. *Leys dkk* (2005) dan *Saxena SK* (2006) 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.^{44,45}

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's. Pada akhirnya lesi vaskuler pada otak termasuk perubahan pada substansi alba, lesi

degenerasi Alzheimer's dan usia sendiri berpengaruh pada perkembangan dari demensia.

Kuller dkk (1998) mengatakan bahwa hubungan antara penyakit vaskuler dan demensia telah berkembang dengan peningkatan penggunaan MRI dan *CT-Scan*, yang menunjukkan bahwa patologi vaskuler subklinik di otak seperti infark silent dan perubahan substansi alba adalah kemungkinan penyebab vaskuler yang dihubungkan dengan penurunan kognitif dan demensia.⁴⁶

Pohjasvaara dkk (1998) mengatakan bahwa faktor risiko demensia yang dihubungkan dengan stroke belum diketahui secara lengkap, berbagai faktor gambaran stroke (dysphasia, sindrom stroke dominan), karakteristik penderita (tingkat pendidikan) dan penyakit kardiovaskular yang mendahului berperan terhadap risiko tersebut. *Pohjasvaara dkk* (1997) dalam penelitian lainnya mengatakan bahwa penurunan kognitif dan demensia sering terjadi pada pasien stroke iskemik, dan frekuensinya meningkat dengan meningkatnya umur. Hasil penelitian *Pohjasvaara* didapatkan penurunan fungsi kognitif yang terjadi 3 bulan pasca 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%.⁴⁷

Gangguan kognitif vaskuler dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pencegahan. Dari penelitian *Desmond dkk* (1993) dikatakan bahwa faktor risiko spesifik penyakit serebrovaskuler berhubungan dengan disfungsi kognitif. Dari analisa regresi logistik didapatkan antara lain bahwa

diabetes visuospatial, sedangkan hiperkolesterolemi berhubungan kuat dengan disfungsi memori.⁵

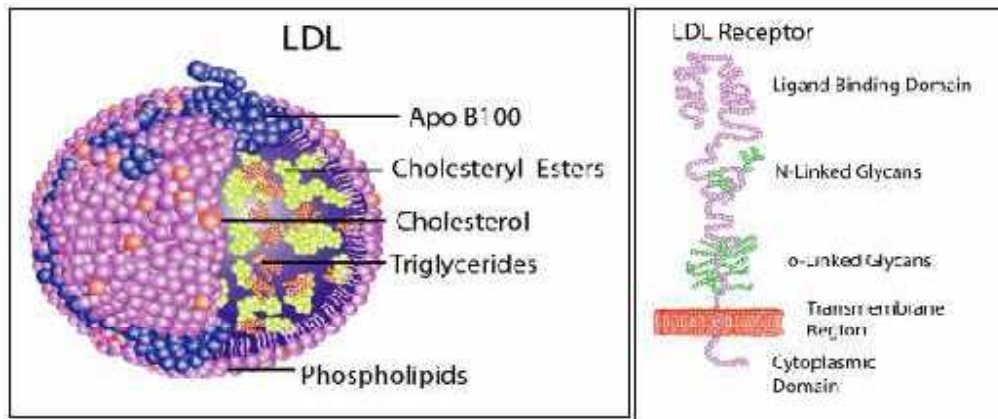
Dari beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke menimbulkan gangguan fungsi kognitif dari yang sangat ringan sampai dengan yang berat, atau sampai keadaan demensia. Untuk melihat adanya gangguan fungsi kognitif dapat diperiksa dengan Tes Mini Mental (TMM) atau MMSE (Mini-Mental State Examination), di mana dapat ditemukan skor yang menurun pada satu domain atau lebih. Sedang untuk keadaan demensia, harus ditegakkan dengan kriteria demensia dari DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*) dari *American Psychiatric Association* tahun 1994.⁴³

2.4. LDL-CHOLESTEROL

2.4.1. Definisi

LDL adalah suatu lipoprotein pengangkut lipid, dengan apolipoprotein B di bagian luarnya. Bagian dalam fase lipid dari LDL mengandung ± 1.600 molekul ester-kolesterol dan 170 molekul trigliserida. Inti lipid ini dikelilingi oleh kulit lapisan tunggal yang terdiri dari ± 700 molekul fosfolipid dan 600 molekul kolesterol bebas. Jumlah asam lemak yang terikat pada berbagai macam lipid pada LDL ini adalah ± 2.600 molekul, dimana separuhnya adalah asam lemak tak jenuh ganda (PUFA: *Poly Unsaturated Fatty Acid*) seperti asam linoleat ($\pm 86\%$), arakhidonat (12%) dan asam dokosaheksanat ($\pm 12\%$). PUFA ini sangat rentan

terhadap oksidasi karena ikatan rangkapnya, dan dilindungi dari oksidasi oleh antioksidan lipofilik yang terdapat di bagian kulit luar dan bagian dalam dari LDL.⁴⁸



Gambar.2. *Low Density Lipoprotein* (LDL)
Dikutip dari: Davis PG.⁴⁸

Antioksidan terbanyak dalam LDL adalah α -tokoferol, dengan jumlah ± 7 molekul per partikel LDL. Antioksidan potensial yang terdapat dalam LDL adalah γ -tokoferol, α dan β -karoten, maupun ubiquinol-10 dalam jumlah yang lebih kecil. Rasio molar PUFA terhadap antioksidan dalam LDL adalah rata-rata 150 : 1. Kandungan ubiquinol-10 yang hanya $0,1 \pm 0,1$ per partikel LDL menunjukkan bahwa ubiquinol 10 akan melindungi LDL terhadap oksidasi lebih efisien dibandingkan dengan α -tokoferol. LDL kecil-padat lebih rentan terhadap oksidasi disebabkan karena kandungan α -tokoferol dan ubiquinol-10 berbeda dengan LDL biasa.⁴⁸

2.4.2. Metabolisme Lipid

Lipid plasma utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan *free fatty acid*. Namun karena lipid ini bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik) maka

agar dapat larut dalam plasma perlu membentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri, berdasarkan densitasnya, terdiri atas: kilomikron, *VLDL*, *LDL* dan *HDL*.⁴⁸

Metabolisme lipid pada dasarnya terbagi atas:

1. Sistem transpor eksogen.

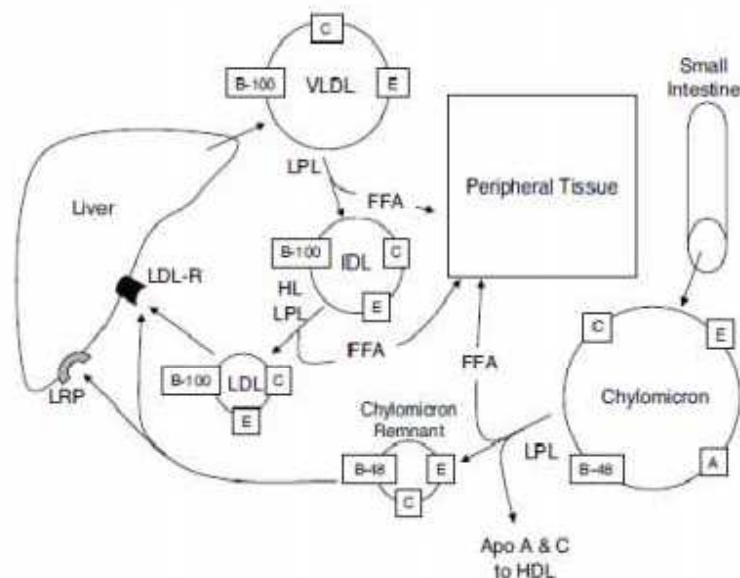
Kolesterol dan *free fatty acid* yang masuk kedalam tubuh lewat asupan akan diserap di intestinal mikrovili dimana mereka akan dirubah menjadi kolesterol ester dan trigliserida. Kedua zat ini kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron (mempunyai apo B 48) dan disekresi ke dalam sistem limfatik, selanjutnya memasuki sirkulasi sistemik. Meskipun mereka memainkan peran yang lebih kecil dalam struktur dan metabolisme kilomikron, apo A-I dan A-II juga termasuk dalam lipoprotein yang dilepaskan dari usus, sementara apo C-I, C-II, C-III, dan E yang tergabung dalam lipoprotein dalam peredaran darah sebagai hasil transfer dari HDL. Penggabungan apo C-II dalam partikel kilomikron sangat penting bagi katabolisme trigliserida, apolipoprotein ini berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim lipoprotein lipase (LPL). LPL, yang melekat pada permukaan lumen sel endotel kapiler melalui *heparin sulfat-proteoglikan*, menghidrolisis asam lemak trigliserida. Sebagian besar apo A dan apo C dipindahkan ke HDL dan sisanya untuk katabolisme oleh hati. Hal ini dapat terjadi melalui reseptor LDL atau melalui *LDL receptor related protein* (LRP). Apo E berfungsi sebagai ligan untuk reseptor kedua. Tiga alel utama untuk apo E selalu ada, dengan $\epsilon 3$ yang paling banyak. Protein yang diekspresikan oleh alel $\epsilon 2$ tidak mengikat reseptor LDL dan hasilnya terjadi peningkatan konsentrasi

kolesterol VLDL. Sebaliknya, $\epsilon 4$ menghasilkan protein yang mengikat reseptor LDL dengan tidak normal. Pengikatan berkepanjangan menghambat apo E lainnya, sehingga meningkatkan konsentrasi LDL- kolesterol. Selain itu, apo CI menghambat penyerapan apo E baik oleh reseptor LDL maupun LRP. Apo B-48 tidak dikenali oleh reseptor hati. Namun, reseptor spesifik apo B-48 telah ditemukan diekspresikan oleh makrofag, menunjukkan mekanisme yang memungkinkan hiperapolipoprotein B menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Hampir semua kilomikron tidak ditemukan di peredaran darah dalam waktu 12 jam setelah makan lemak.⁴⁸

2. Sistem transpor endogen.

Transportasi kolesterol dan trigliserida yang disintesis oleh hati (jalur endogen) terjadi melalui pelepasan VLDL, yang mengandung apo B-100 dan apo C-I, C-II, C-III, dan E. Apo C-II berfungsi sebagai kofaktor untuk LPL, yang menghidrolisis banyak trigliserida dalam VLDL. Hasil hidrolisis ini adalah partikel IDL. Selanjutnya hidrolisis oleh LPL dan lipase hati (HL) mengakibatkan hilangnya sebagian besar trigliserida, serta sebagian apo E, meninggalkan partikel LDL, yang berisi ester kolesterol yang merupakan komponen utama lipid dan apo B-100 sebagai apolipoprotein utama. Apo B-100 dikenali oleh reseptor LDL pada hati dan jaringan lainnya, yang terdapat dalam lipoprotein, membuat kolesterol tersedia untuk struktur membran sel dan sintesis hormon steroid. Mengenai metabolisme kilomikron dan VLDL, hanya apo C-II sebagai kofaktor untuk LPL, sedang apo C-III menghambat LPL dan aktivitas HL. Oleh karena itu, rasio apo C-II dan apo C-III adalah penting dalam mengatur konsentrasi plasma trigliserida, serta VLDL dan LDL.⁴⁸

Ketika reseptor LDL yang disintesis jumlahnya terbatas atau reseptor tidak memiliki afinitas yang tepat untuk apo B (misalnya pada kelainan genetik pada keluarga hiperkolesterolemia), atau ketika asupan makanan lemak tinggi (yang menyebabkan menurunnya regulasi dari sintesis reseptor LDL), akan meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma yang tidak normal. Akibat kelebihan kolesterol yang mengandung apo B, terutama LDL, dapat masuk dalam makrofag dan sel busa dalam tunika intima pembuluh darah melalui reseptor *scavenger* (CD36, SR-A), yang tidak memerlukan ligan apolipoprotein yang spesifik. Reseptor *scavenger* ini memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk LDL dalam bentuk teroksidasi. LDL teroksidasi juga berkontribusi pada peradangan pembuluh darah dan menghambat *nitric oxide* (NO), sebuah vasodilator yang potensial.⁴⁸



Gambar 3. Transpor Lipid.

Sumber : Davis PG, Wagganer JD.⁴⁸

Peningkatan kadar LDL-kolesterol diyakini sebagai faktor risiko mayor yang dapat dimodifikasi untuk perkembangan dan perubahan secara progresif atas terjadinya aterosklerosis.⁶⁰ Pemberian terapi dengan preparat statin dapat menurunkan rata-rata kadar LDL-kolesterol sebesar 32%, pasien yang mendapatkan pengobatan dengan statin terhindar dari kejadian penyakit serebrovaskuler sebesar 24% dibandingkan dengan kelompok placebo.⁶¹ Selain itu juga studi yang dilakukan para ahli menyebutkan bahwa asam lemak omega-3 dapat menurunkan LDL-kolesterol, mengurangi kadar trigliserid dan meningkatkan HDL-kolesterol.⁶² Beberapa vitamin diduga mempunyai efek protektif terhadap aterosklerosis, salah satunya adalah vitamin C dan E sebagai anti oksidan guna mencegah oksidasi lipid pada plak.⁶³

Faktor penyebab meningkatnya kolesterol di dalam darah, yaitu :

1. Faktor genetik

Tubuh terlalu banyak memproduksi kolesterol. Seperti kita ketahui 80 % dari kolesterol di dalam darah diproduksi oleh tubuh sendiri. Ada sebagian orang yang memproduksi kolesterol lebih banyak dibandingkan yang lain. Ini disebabkan karena faktor keturunan. Pada orang ini meskipun hanya sedikit saja mengonsumsi makanan yang mengandung kolesterol atau lemak jenuh, tetapi tubuh tetap saja memproduksi kolesterol lebih banyak.

2. Faktor makanan

Dari beberapa faktor makanan, asupan lemak merupakan hal yang sangat penting untuk diperhatikan. Lemak merupakan bahan makanan yang sangat penting,

bila kita tidak makan lemak yang cukup maka tenaga kita akan berkurang, tetapi bila kita makan lemak yang berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan pembuluh darah. Seperti diketahui lemak dalam makanan dapat berasal dari daging-dagingan, tetapi di Indonesia sumber asupan jenis lemak dapat dibedakan menjadi 2 yaitu :

- Lemak jenuh berasal dari daging, minyak kelapa.
- Lemak tidak jenuh terdiri dari : asam lemak omega 3, asam lemak omega 6 dan asam lemak omega 9.⁶⁴

2.4.3 Transpor kolesterol dalam otak

Metabolisme kolesterol di otak dan jaringan ekstra hepatic lain berbeda. Di luar otak, kebutuhan kolesterol sel dipenuhi oleh sintesis de novo dan oleh uptake seluler kolesterol lipoprotein dari sirkulasi. Di dalam otak sintesis de novo bertanggung jawab terhadap keberadaan semua kolesterol. Kolesterol otak terdapat pada mielin dan membran plasma astrosit dan neuron. Di dalam susunan saraf pusat (SSP), hampir semua (>95%) kolesterol tidak teresterifikasi, dan mayoritas kolesterol yang terdapat di dalam SSP dipercaya terbagi ke dalam 2 kelompok berbeda, yang satu diwakili oleh selubung mielin (misalnya oligodendroglia) dan yang lain oleh membran plasma dari astrosit dan neuron. Karakteristik yang perlu dicatat dari mielin adalah bahwa kandungannya 70% lipid dan 30% protein. Walaupun tidak ada lipid penanda yang spesifik terhadap mielin, mielin tanpa terkecuali mengandung kolesterol, fosfolipid, dan glikosfingolipid (sebagian galaktoserebrosid) dengan rasio perbandingan 4:4:2. Telah diestimasi bahwa hingga 70% kolesterol otak berhubungan dengan mielin. Karena hingga hampir separuh

substansi alba otak terdiri dari mielin, tidaklah mengejutkan bahwa otak adalah organ yang mengandung kolesterol paling kaya dalam tubuh. Konsentrasi kolesterol di dalam otak, dan sebagian dalam mielin, konsisten dengan fungsi penting yang berkaitan dengan sifat membrannya.^{49,51,52}

Sintesis kolesterol pada SSP yang sedang berkembang relatif tinggi, namun hal itu menurun sampai ke level yang sangat rendah pada saat dewasa. Hal ini dapat dijelaskan dengan daur ulang yang efisien dari kolesterol otak. Sebagai konsekuensi, kolesterol otak memiliki waktu paruh yang sangat panjang, pada otak orang dewasa, waktu paruh sebagian besar dari kolesterol diperkirakan setidaknya 5 tahun. Telah dinyatakan akhir-akhir ini bahwa masa paruh yang panjang dari kolesterol di dalam otak adalah luar biasa dengan mengingat tingginya kecepatan metabolisme organ ini. Pada manusia, kecepatan metabolisme spesifik otak adalah 9 kali lipat lebih besar daripada kecepatan metabolisme individual rata-rata.^{51,52}

Meskipun terdapat efisiensi penggunaan kembali kolesterol, sehingga diperlukan pengeluaran dari otak untuk mempertahankan keadaan stabil. Konversi enzimatis dari kolesterol menjadi metabolit 24S-hidroksikolesterol, yang dapat menembus sawar darah-otak, akhir-akhir ini telah menjadi mekanisme pengeluaran yang paling penting. Keberadaan oksisterol spesifik otak di dalam sirkulasi telah membuka kemungkinan-kemungkinan baru dalam kondisi fisiologi, farmakologi, dan patologi yang berbeda.^{51,52}

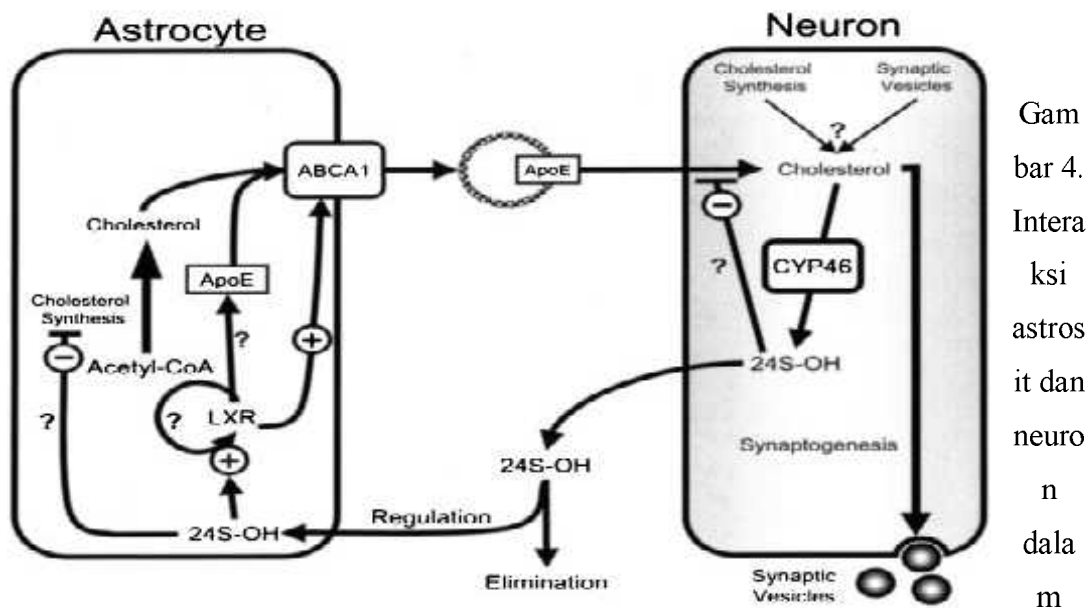
Apolipoprotein E (apoE) adalah satu dari mayor apolipoprotein dalam plasma. Di bawah kondisi normal, sebagai protein transpor yang paling penting

menurut banyaknya untuk kolesterol dalam otak. Di otak, apoE tampak dalam bentuk partikel bulat dan diskoid yang ukuran dari lipoprotein densitas tinggi. Sel astrosit dipercaya memiliki kapasitas tertinggi untuk memproduksi apoE, dalam kultur, sel-sel ini dapat mengsekresikan apoE bersamaan dengan kolesterol dalam media kultur. Karena apoE dan lipoprotein yang mengandung kolesterol dapat ditemukan dalam cairan otak (LCS). Terbukti bahwa ada beberapa sirkulasi dari lipoprotein dalam otak. Sesuai dengan ini, reseptor LDL mRNA terdapat dalam struktur otak yang berbeda, termasuk sel neuron. Sebuah alternatif untuk penyerapan oleh reseptor LDL, dapat juga oleh reseptor multi ligand LRP (protein yang berhubungan dengan reseptor LDL). Beberapa lipoprotein lainnya, termasuk Apolipoprotein A-I (apoA-I), Apolipoprotein D (apo D) dan Apolipoprotein J (apo J), dikenal disintesis dalam otak. Otak juga mengekspresikan reseptor lainnya, termasuk reseptor lipoprotein dengan densitas sangat rendah, reseptor apoE 2, dan megalin. Kepentingan relatif dari lipoprotein dan reseptor yang berbeda untuk transpor dan daur ulang kolesterol dalam SSP tidak diketahui sekarang ini, dan sepertinya ada cukup kelebihan dalam sistem ini. Meruntuhkan koding gen untuk reseptor LDL atau apoE tidak berhubungan dengan kelainan fungsional mayor dalam otak tikus. Dalam tikus yang sudah tua dengan apoE yang sudah rusak, ada sebuah deposisi lemak dalam sel astrosit pada area otak spesifik. Penghapusan dari koding gen untuk reseptor lipoprotein dengan densitas sangat rendah dan reseptor apoE-2 menghasilkan fenotip yang sangat signifikan, dengan sebuah defek pada

lapisan neuronal, sedangkan penghapusan dari salah satu dari dua gen sendiri memiliki efek yang jauh lebih sedikit.^{51,52}

Meskipun apoE tidak wajib untuk pemeliharaan homeostasis kolesterol dalam otak hewan percobaan, kapasitas dari fungsi transpor penting dalam hubungan dengan perkembangan gangguan neurodegenerasi atau pemulihan dari cedera otak. Satu dari 3 *isoform* manusia dari apoE, apoE4, merupakan faktor risiko yang terdokumentasi dengan baik untuk penyakit Alzheimer onset lambat. ApoE4 juga dihubungkan dengan pemulihan yang buruk setelah cedera kepala. Telah dilaporkan bahwa apoE3 lebih efektif daripada apoE4 dalam mengirimkan kolesterol ke sel neuron. Dalam kultur gabungan sel astrosit dan sel neuron, apoE3 yang mengandung lipoprotein ditemukan memiliki efek stimulasi yang lebih tinggi pada perkembangan neurit daripada apoE4.^{51,52}

Selain apoE, transporter *ATP-binding cassette* (ABCA) juga penting untuk pengangkut kolesterol dari sel glial ke sel neuron, khususnya sebagai transporter ABCA 1 diekspresikan dalam sel astrosit (Gambar 4.). Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa transporter ABCA2 sebagian besar diekspresikan dalam otak dan jaringan sel neuron. Bahkan, telah ditunjukkan bahwa ekspresi temporal dan spasial dari ABCA2 bertepatan dengan tingkat mielinisasi. Data yang ada menyarankan bahwa ABCA2 terlibat dalam redistribusi neural lipid, meskipun bukti langsung belum ditunjukkan. Dari sudut pandang regulasi, promotor daerah dari ABCA2 kekurangan elemen regulasi yang dilestarikan untuk reseptor inti LXR.⁵⁰



Gambar 4. Interaksi astrocyte dan neuron dalam

homeostasis kolesterol,

Dikutip dari: Björkhem.⁵¹

2.4.4. Hubungan antara kadar LDL-kolesterol dengan gangguan fungsi kognitif pasca stroke iskemik

Aterosklerosis dipercaya merupakan suatu kondisi inflamasi sebagai respon dari suatu cedera. (Elkind 2006). Aterosklerosis didefinisikan sebagai akumulasi utama LDL-kolesterol pada tunika intima arteri, membentuk lipid bersama dengan apolipoprotein B-100 (apo B100). LDL adalah pembawa utama kolesterol dalam sirkulasi dan dibentuk dari 1 apo B-100 bersama dengan fosfatidilkolin (PC), spingomyelin (SM) dan kolesterol non esterifikasi (500:200:400 molekul) menggantikan permukaan lapisan film yang mengelilingi inti dari ester kolesterol dan triacylglycerol.⁵¹

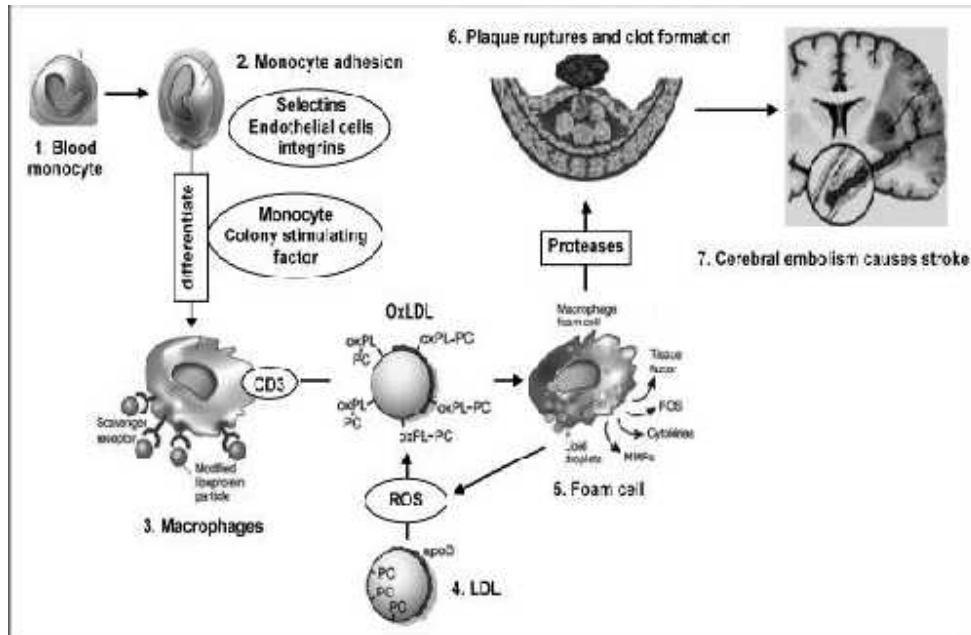
Pandangan tradisional tentang aterosklerosis telah menyederhanakan deposisi dan akumulasi dari kolesterol, lipid lain, dan debris sel didalam dinding arteri sedang sampai besar, menghasilkan terjadinya pembentukan plak dan gangguan pada aliran darah (Gambar 4). Peran kolesterol dalam proses aterosklerosis telah diketahui secara baik dan telah dievaluasi secara baik pula (Maxfield dan Tabas, 2005). Saat ini diyakini bahwa cedera endotel dan disfungsi yang diinduksi oleh berbagai macam faktor seperti homosistein, toksin (merokok), energi mekanik (*shear stress*), agen infeksi (*Chlamydia pneumonia*) dan LDL teroksidasi hasil respon inflamasi sebagai bahan dalam pembentukan dan ruptur dari plak, salah satu dari faktor resiko terbesar terjadinya stroke iskemik.^{50,51}

Dua peristiwa penting dalam aterogenesis melibatkan proses akumulasi dan oksidasi LDL pada tunika intima arteri dan rekrutmen dari monosit pada lesi yang sedang berkembang. Setelah terjadi difusi melalui sambungan sel endotel ke dalam tunika intima arteri, LDL dapat dipertahankan melalui interaksi dari apo B 100 dan matrik proteoglikan. LDL berakumulasi pada tunika intima arteri ketika jumlah LDL yang masuk melebihi jumlah yang keluar. Ketika mekanisme yang jelas mengarahkan akumulasi LDL menjadi lebih jelas (Nicolo dkk 2007), bukti bukti menunjukkan bahwa *uptake* LDL dan retensinya meningkat di tempat terjadinya plak, dimana mungkin melibatkan proses degradasi atau pengikatan ke dalam sel dan komponen matriks. Begitu LDL berada di tunika intima arteri, maka LDL dapat dioksidasi menjadi OxLDL melalui proses oksidasi dari *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dari lipid LDL, terutama PC dari LDL menjadi bentuk OxPC.^{50,51}

Peristiwa kedua yang penting pada proses aterosklerosis adalah respon inflamasi yang mencetuskan ekspresi dari perlekatan molekul (seleksi dan integrasi) pada endotel arteri, merangsang melekatnya monosit ke dalam endotelium. Monosit berpenetrasi ke dalam tunika intima arteri, berdiferensiasi menjadi makrofag dan kadang kadang menjadi *foam cell* melalui *binding* dan endositosis OxLDL melalui reseptor CD36 (Gambar 5). Studi menunjukkan bahwa fosfolipid teroksidasi membawa PC utama sebagai ligan pada *uptake*, yang dimediasi Ox LDL oleh reseptor makrofag seperti CD36 ((Boullier, et al., 2005). *Foam cell* makrofag membangkitkan ROS, menghasilkan *tumor necrosis factor - α* (TNF α) dan *interleukin 1* (IL-1), dan matrik metalloproteinase 9 (MMP-9) yang memicu terjadinya aterosklerosis, hancurnya kapsula fibrosa, dan kadang kadang terjadi ruptur plak.⁵¹

Meningkatnya kadar TNF- α dan IL-1 meningkat pula regulasi ekspresi dari adhesi molekul dan mempromosikan rekrutmen monosit selanjutnya menjadi lesi aterosklerotik yang berkembang. Makrofag MMP-9 menghancurkan komponen matrik ekstraselular termasuk kapsula fibrosa dari plak aterom. Ruptur dari kapsula fibrosa mengekspose darah ke komponen yang lebih dalam dari plak, terutama faktor jaringan yang dilepas oleh makrofag apoptotik. Faktor jaringan terikat pada faktor koagulasi VII yang teraktifasi dan mencetuskan kaskade koagulasi, menghasilkan pembentukan bekuan darah.⁵³

Destabilisasi dari bekuan ini mengakibatkan lepasnya suatu embolus ke dalam aliran darah, dimana embolus ini dapat dibawa sampai ke otak, dimana dapat menyumbat arteri serebral dan menginduksi terjadinya stroke iskemik



Gambar. 5 Aterosklerosis, faktor resiko utama bagi stroke iskemik,
Dikutip dari: Björkhem.⁵¹

Dalam kondisi inflamasi (ox LDL, homosistein, asap rokok, stress dan agen infeksi seperti Chlamydia pneumonia) sel endotel dari arteri menunjukkan adhesi molekul yang memungkinkan monosit (1.) melekat ke endotel (2.) kemoatraktan seperti protein-1 kemoatraktan monosit (MCP-1) menarik monosit ke dalam tunika intima arteri melalui endotel. Begitu menetap di tunika intima, monosit berdiferensiasi ke dalam makrofag (3.) sebagai agen yang diproduksi secara lokal seperti koloni *stimulating factor* monosit, LDL (4.) dalam kondisi stress oksidatif teroksidasi menjadi Ox LDL. Makrofag meningkatkan ekspresi reseptor seperti CD36, SR-A dan SR-B. Reseptor ini kemudian secara spesifik akan mengoksidasi partikel LDL (OxLDL, disebut OxPC) sehingga ester cholesteryl berakumulasi dalam droplet

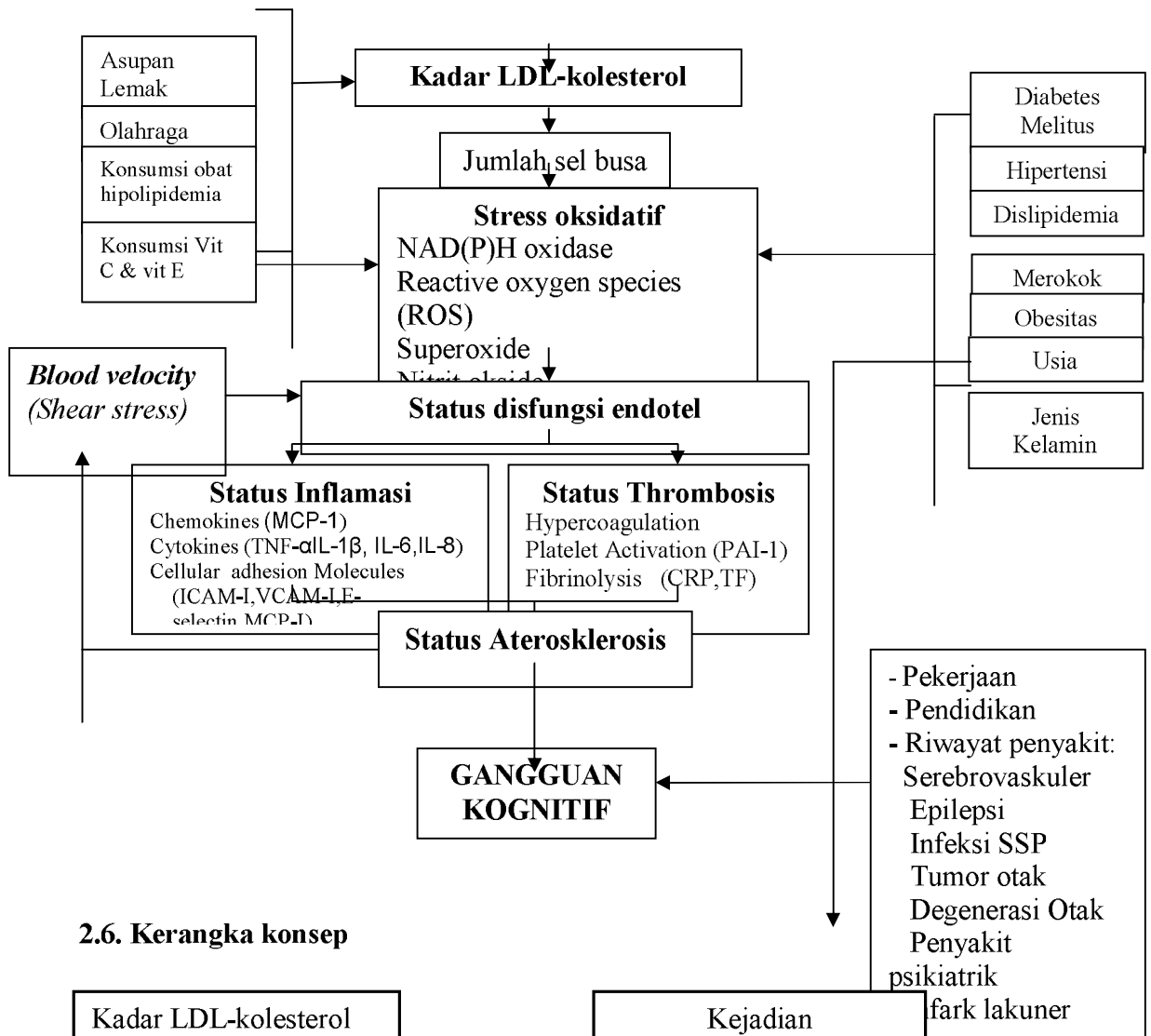
sitoplasma menghasilkan makrofag yang penuh lipid (sel foam) (5.) *foam cell* memproduksi ROS, dimana akan memecah LDL oksidasi dan mensekresi sitokin dan matrik metalloproteinase (MMPs). MMPs berperan dalam degradasi kapsula fibrosa yang mengelilingi plak, mengakibatkan rupturnya plak dan membentuk bekuan darah (6) bila bekuan darah terlepas dari plak, aliran darah arteri dapat membawanya ke otak, dimana menyumbat arteri serebral (embolisme) dan menyebabkan stroke iskemik (7).⁵¹

Kenaikan LDL-kolesterol telah terbukti merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya demensia dengan stroke. Akan tetapi, tidak ada hubungan antar kadar lemak dengan risiko *probable Alzheimer's disease*, dan ini yang menjelaskan bahwa dislipidemia relevan terhadap terjadinya demensia dengan komponen vaskular. Gangguan kognitif tidak merupakan akibat langsung kerusakan otak yang disebabkan karena stroke, ada proses tambahan yang ada hubungan dengan stroke dan perkembangan gangguan kognitif.²¹

2.5. Kerangka teori

Genetik

Pasca Stroke Iskemik



2.6. Kerangka konsep

