

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan utama di dunia karena menjadi penyebab kematian ketiga di dunia dan menjadi penyebab pertama kecacatan.¹⁻³ Kemajuan teknologi kedokteran telah berhasil menurunkan angka kematian akibat stroke, namun angka kecacatan akibat stroke tetap bahkan cenderung meningkat. Kecacatan pasca stroke dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, maupun kognitif. Gangguan kognitif pasca stroke seringkali kurang diperhatikan pasien, keluarga, maupun tenaga kesehatan yang merawat, karena tidak menonjol atau kurang bisa dikenali dibandingkan dengan defisit neurologis lainnya, namun demikian gangguan kognitif secara signifikan menurunkan kualitas hidup penderita stroke.⁴ Gangguan kognitif juga menyebabkan program rehabilitasi medis tidak berjalan dengan baik dengan keluaran indeks aktivitas sehari-hari lebih buruk.⁵

Frekuensi gangguan kognitif pasca stroke iskemik berkisar antara 20-30%,^{6,7} dan makin meningkat risikonya, bahkan sampai 2 tahun pasca stroke.⁸ Gangguan kognitif pasca stroke termasuk dalam suatu kelompok gangguan kognitif yang disebut dengan *vascular cognitive impairment* (VCI) yang meliputi gangguan kognitif ringan dan tidak mengganggu aktivitas sehari-hari (*vascular cognitive impairment no dementia* = VCIND) sampai yang paling berat berupa

demensia vaskuler. Gangguan kognitif dapat mengenai satu atau lebih domain kognitif seperti atensi, bahasa, memori, visuospasial dan fungsi eksekutif.⁹

Gangguan fungsi kognitif pasca stroke merupakan interaksi dari berbagai faktor, yaitu faktor demografis,¹⁰ faktor risiko vaskuler,¹¹ faktor-faktor yang berkaitan dengan lesi stroke, dan faktor genetik. Faktor genetik yang berpotensi mempengaruhi fungsi kognitif pasca stroke adalah gen apolipoprotein E (APOE).¹² Gen APOE terletak di kromosom 19q13.2, bersifat polimorfik, dengan alel tersering ϵ (epsilon)2, ϵ 3, dan ϵ 4 yang membentuk 6 genotipe, yaitu ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 4/ ϵ 4, ϵ 4/ ϵ 3, ϵ 4/ ϵ 2, ϵ 3/ ϵ 2. Gen APOE mengkode 3 isoform utama protein apoE, yaitu E2, E3, dan E4. ApoE berperan penting dalam metabolisme kolesterol baik di otak maupun di sirkulasi.¹³

Gen APOE alel ϵ 4 awalnya lebih banyak dihubungkan dengan penyakit Alzheimer sporadik,¹⁴ namun dari penelitian selanjutnya diketahui bahwa gen APOE alel ϵ 4 berhubungan dengan kadar kolesterol LDL yang tinggi dan aterosklerosis.^{15,16} Aterosklerosis diketahui meningkatkan progresifitas penyakit Alzheimer¹⁷ dan aterosklerosis juga merupakan faktor risiko VCI,¹¹ sehingga diperkirakan gen APOE juga berhubungan dengan VCI. Keseluruhan mekanisme patogenesis bagaimana genotip alel APOE mempengaruhi fungsi kognitif pasca stroke iskemik belum diketahui dengan jelas. Selain melalui mekanisme aterosklerosis, isoform apoE juga mempunyai efek spesifik terhadap metabolisme kolesterol intraserebral yang diperlukan untuk perbaikan neuron, glia, dan sinaptogenesis.¹⁸⁻²⁰ Dari penelitian hewan ApoE4 diketahui paling tidak efisien dalam metabolisme kolesterol dibanding isoform lainnya. ApoE4 juga kurang

efektif dalam bersihan beta amiloid, bersihan produk degenerasi, inflamasi, peroksidasi lipid, memicu hiperfosforilasi protein tau, dan berperan dalam neurotransmitter kolinergik.¹⁸⁻²⁰ Semua mekanisme tersebut berperan dalam gangguan fungsi kognitif pasca stroke iskemik.

Penelitian tentang hubungan gen APOE dan demensia vaskuler yang merupakan salah satu tipe VCI belum memberi hasil konsisten. Penelitian Kawamata di Jepang menemukan hubungan antara genotip APOE ϵ 4 dengan demensia vaskuler,²¹ sedangkan penelitian Gofir di Yogyakarta menemukan bahwa genotip APOE ϵ 4 tidak signifikan terhadap demensia vaskuler pada suku Jawa.²² Kedua penelitian tersebut tidak menganalisis hubungan genotip APOE dengan VCIND maupun masing-masing domain kognitif.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat asosiasi antara genotip APOE terhadap fungsi kognitif secara umum dan domain kognitif tertentu pada pasien pasca stroke iskemik?

1.3 Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan VCI (*vascular cognitive impairment*) pada pasien pasca stroke iskemik.

- 1.3.2.2 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan demensia vaskuler pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.3 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan VCIND (*vascular cognitive impairment no dementia*) pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.4 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif domain memori pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.5 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif domain atensi pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.6 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif domain bahasa pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.7 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif domain fungsi eksekutif pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.3.2.8 Analisis asosiasi antara genotip APOE dengan fungsi kognitif domain visuokonstruksi pada pasien pasca stroke iskemik.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1. Memperluas wawasan pengetahuan tentang asosiasi faktor genetik dengan fungsi kognitif secara umum maupun secara khusus pada domain kognitif tertentu pada pasien pasca stroke iskemik.
- 1.4.2. Sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.
- 1.4.3. Dapat dijadikan pertimbangan untuk pencegahan, intervensi, dan edukasi penderita gangguan fungsi kognitif pasca stroke.

1.5 Keaslian Penelitian

Berdasarkan kepustakaan yang didapatkan hingga saat ini, terdapat beberapa laporan penelitian mengenai hubungan gen ApoE dengan fungsi kognitif pasca stroke iskemik, demensia vaskuler di luar negeri, serta 1 penelitian hubungan gen APOE dengan demensia vaskuler di Indonesia. Belum ada penelitian mengenai hubungan genotip APOE terhadap masing-masing domain fungsi kognitif pada penderita pasca stroke iskemik suku Jawa.

Tabel 1. Matriks penelitian terdahulu

Peneliti dan Nama Jurnal	Judul Artikel	Populasi	Kesimpulan
Wagle, dkk (Dement Geriatr Cogn Disord, 2009)	Association between ApoE epsilon4 and cognitive impairment after stroke.	Pasien pasca stroke akut (\pm 1 bulan onset)	Terdapatnya satu atau sepasang alel ApoE epsilon4 mungkin merupakan faktor risiko independen untuk gangguan kognitif pada fase awal pasca stroke. ¹²
Ivan , dkk (Stroke, 2004)	Dementia After Stroke : The Framingham Study	Penderita stroke yang merupakan bagian dari populasi penelitian Framingham	Stroke meningkatkan risiko demensia. Risiko demensia di antara subyek yang mempunyai alel ϵ 4 tidak berbeda antara pasien stroke dan kontrol sehat. Subyek dengan sepasang alel ϵ 3 berisiko 4 kali lipat mengalami demensia. ²³
Knopman, dkk (Arch Neurol, 2009)	Association of Prior Stroke With Cognitive Function and Cognitive Impairment	Komunitas sehat di Minnesota	Riwayat stroke berhubungan dengan MCI tipe non amnestik dan gangguan non memori. Genotip APOE ϵ 4 berhubungan dengan gangguan memori dan MCI tipe amnestik. ²⁴
Kawamata, dkk (JNNP, 1994)	Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with	Pasien demensia Alzheimer onset awal & lanjut, demensia	ApoE ϵ 4 berhubungan dengan demensia Alzheimer onset lanjut, tidak berhubungan dengan demensia Alzheimer

Peneliti dan Nama Jurnal	Judul Artikel	Populasi	Kesimpulan
Gofir dkk (Proceeding World Congress of Neurology, 2009)	Alzheimer's disease or vascular dementia Apolipoprotein E polymorphism as a risk factor for Javanese with VaD in Yogyakarta	vaskuler Pasien demensia vaskuler, suku Jawa di Yogyakarta	onset awal dan demensia vaskuler. ²¹ Alel APOE ϵ 4 tidak signifikan sebagai faktor risiko demensia vaskuler pada suku Jawa. ²²
Kuller, dkk (Stroke, 2004)	Relationship Between ApoE, MRI Findings, and Cognitive Function in the Cardiovascular Health Study	Populasi yang termasuk bagian penelitian Cardiovascular Health Study di Amerika	Perubahan vaskuler, atrofi otak, ApoE-4, usia, pendidikan dan ras berhubungan dengan skor kognitif yang buruk. ²⁵
Dik, dkk (Stroke, 2000)	Stroke and Apolipoprotein E {epsilon}4 Are Independent Risk Factors for Cognitive Decline : A Population-Based Study	Populasi yg termasuk Longitudinal Aging Study Amsterdam	Stroke dan ApoE ϵ 4 mungkin mengganggu kognisi melalui mekanisme non singergis. Gangguan kecepatan pemrosesan lebih menonjol daripada gangguan memori pada karier ApoE ϵ 4. ²⁶
Andhitara Y. (Tesis, 2011)	Hubungan genotip alel gen APOE dengan aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik	Pasien pasca stroke iskemik di RSUP Dr.Kariadi Semarang	Terdapat asosiasi antara genotip gen APOE ϵ 2/ ϵ 3 dengan kadar kolesterol HDL yang tinggi dan IMT arteri karotis interna ²⁷