

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

Penelitian ini melibatkan 31 subyek penderita pasca stroke iskemik yang kontrol di poliklinik saraf RSUP Dr. Kariadi dan memenuhi kriteria penelitian. Gambaran kognitif pasca stroke iskemik beserta berbagai faktor yang mempengaruhinya telah diteliti, meliputi faktor demografis, faktor risiko aterosklerosis, karakteristik infark, dan genotip APOE yang merupakan variabel utama penelitian.

#### **5.1 Karakteristik Umum Subyek Penelitian**

Faktor demografis yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, dan lama pendidikan. Usia responden pada penelitian ini dibatasi sampai 70 tahun, untuk mengendalikan pengaruh usia terhadap gangguan kognitif secara umum<sup>43</sup> sehingga rerata usia subyek yang mengalami gangguan kognitif pada penelitian ini lebih muda daripada penelitian-penelitian sebelumnya.<sup>10,79,80</sup> Demikian pula rerata usia subyek dengan genotip APOE  $\epsilon 4$  yang mengalami gangguan kognitif juga lebih muda. Penelitian sebelumnya pada populasi bukan stroke menunjukkan bahwa subyek dengan genotip APOE  $\epsilon 4$  heterozigot mengalami gangguan kognitif pada usia lebih dari 60 tahun.<sup>74</sup> Terdapatnya stroke iskemik mungkin menyebabkan kejadian gangguan kognitif lebih dini.

Subyek laki-laki lebih banyak yang mendapat gangguan kognitif, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana pada usia pertengahan laki-laki

lebih berisiko mendapat gangguan kognitif, sedangkan pada usia sangat tua perempuan lebih berisiko.<sup>43</sup>

Gangguan kognitif lebih banyak didapatkan pada subyek dengan lama pendidikan kurang atau sama dengan 12 tahun (setingkat SLTA). Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya.<sup>10,23,81</sup> Penelitian kohort oleh Tham dkk (2002) menemukan bahwa subyek dengan rerata lama pendidikan yang lebih singkat lebih banyak yang mengalami penurunan kognitif pada satu tahun pasca stroke.<sup>82</sup>

Data pada penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat faktor risiko vaskuler maupun parameter-parameter fisik dan laboratorium faktor risiko vaskuler tidak berbeda bermakna antara subyek dengan kognitif terganggu maupun tidak. Mungkin hal ini disebabkan desain penelitian belah lintang dimana pengukuran hanya diambil satu kali saat subyek kontrol ke poliklinik. Kemungkinan lain adalah karena subyek masih mendapat pengobatan untuk pengendalian faktor risiko, sehingga memodifikasi proses aterosklerosis menjadi gangguan kognitif. Sebagian besar subyek penelitian mempunyai status faktor risiko yang terkendali, terbukti dari tabel 4.1.2.2 yang menunjukkan sebagian besar rerata parameter fisik dan laboratorium mempunyai nilai dalam batas normal. Penelitian *Systolic Hypertension in Europe Study* (SYST-EUR) menemukan bahwa pemberian obat antihipertensi jangka lama menurunkan kejadian demensia sebanyak 55%, yaitu dari 7.4 menjadi 3.3 kasus per 1000 pasien-tahun.<sup>83</sup> Penelitian Yaffe dkk juga menemukan bahwa HbA1c lebih atau sama dengan 7% meningkatkan risiko

demensia atau MCI 3 kali lipat.<sup>84</sup> Rerata HbA1c pada penelitian ini di bawah 7% sehingga risiko mendapatkan gangguan kognitif lebih rendah.

Namun demikian data pada tabel 4.1.2.1 menunjukkan bahwa pada subyek dengan gangguan kognitif (demensia vaskuler maupun VCIND) mempunyai frekuensi beberapa riwayat faktor risiko vaskuler yang lebih tinggi. Subyek dengan hipertensi dijumpai lebih banyak gangguan kognitif berupa demensia vaskuler daripada VCIND (*cognitive impairment, no dementia*), dan diketahui bahwa seluruh subyek dengan demensia vaskuler mempunyai riwayat hipertensi, menunjukkan bahwa subyek dengan riwayat hipertensi mengalami derajat gangguan kognitif yang lebih berat. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan riwayat hipertensi pada 71,1% subyek dengan MCI (*mild cognitive impairment*)<sup>85</sup> dan 58,8 % pada demensia pasca stroke.<sup>86</sup>

Riwayat diabetes melitus (DM) tidak berbeda bermakna pada subyek dengan gangguan kognitif maupun tidak. Beberapa penelitian sebelumnya tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Penelitian pada pasien pasca stroke menemukan tidak ada perbedaan riwayat DM yang bermakna antara subyek demensia dengan non demensia,<sup>23,80,81,86</sup> sedangkan penelitian *Canadian Study of Health and Aging* yang berbasis komunitas menemukan bahwa DM berhubungan bermakna dengan VCI dan subtipenya, yaitu demensia vaskuler, dan VCIND, namun DM tidak berhubungan dengan demensia tipe campuran vaskuler-Alzheimer, demensia Alzheimer, dan demensia secara keseluruhan.<sup>87</sup> Berdasarkan penelitian tersebut, masih terdapat kemungkinan bahwa demensia pada penelitian ini merupakan tipe demensia campuran vaskuler dan Alzheimer.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Khedr dkk yang menemukan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara profil lipid dan status merokok dengan gangguan kognitif.<sup>86</sup> Pemberian statin pada subyek penelitian diperkirakan mempengaruhi proses patologi pada penderita dislipidemia sehingga tidak berkembang menjadi gangguan fungsi kognitif, seperti hasil penelitian Solomon dkk yang menemukan bahwa kadar kolesterol total yang tinggi pada usia pertengahan berhubungan dengan kognisi yang lebih buruk pada lanjut usia, namun tidak terjadi pada subyek yang mendapatkan statin.<sup>88</sup> Rerata kolesterol total pada penelitian ini di bawah 200 mg/dl, demikian juga rerata kadar LDL, HDL dan trigliserida masih dalam batas normal. Usia subyek juga masih di bawah 70 tahun, sehingga gangguan kognitif karena pengaruh peningkatan kolesterol belum terlihat.

Tidak didapatkan perbedaan rerata kolesterol total dan LDL plasma pada masing-masing kelompok genotip APOE. Hal ini disebabkan sebagian besar subyek mempunyai kadar kolesterol dan LDL dalam batas normal, sehingga variabilitas antar kelompok tidak berbeda bermakna.

Jumlah infark pada subyek kebanyakan multipel walaupun secara klinis merupakan episode stroke pertama, hal ini kemungkinan terjadi akibat adanya *silent brain infarction*. Faktor risiko vaskuler yang kurang terkontrol berakibat perubahan patologis jaringan otak berupa infark lakuner. Kemungkinan lain pasien tidak menyadari defisit neurologis minimal atau gejala yang hanya berupa penurunan fungsi kognitif. Lokasi infark terbanyak pada campuran daerah kortikal dan subkortikal, sesuai dengan jumlah infark yang multipel. Frekuensi gangguan

kognitif pada infark dengan lokasi campuran lebih banyak daripada di lokasi subkortikal saja. Hal ini sesuai dengan penelitian Saczynski dkk yang menemukan bahwa gangguan kognitif berhubungan dengan jumlah dan lokasi infark.<sup>35</sup>

## 5.2 Karakteristik Genotip APOE

Karakteristik genotip APOE pada penelitian ini sama dengan populasi Asia pada umumnya, alel terbanyak adalah  $\epsilon 3/3$  yang dianggap sebagai alel normal atau *wild type*, sedangkan polimorfisme terbanyak pada penelitian ini adalah  $\epsilon 4/3$ , disusul  $\epsilon 2/3$ ,  $\epsilon 2/2$ , dan  $\epsilon 4/2$ . Tidak didapatkan subyek dengan alel APOE  $\epsilon 4/4$ . Penelitian Gofir dkk pada suku Jawa menemukan hasil yang sama, APOE  $\epsilon 3$  paling banyak ditemukan (80.39%), sedangkan karier  $\epsilon 4$  didapatkan pada 21,6% subyek, dan tidak ada subyek dengan alel  $\epsilon 4/4$ .<sup>22</sup> Penelitian pada suku China yang tinggal di Singapura menemukan alel APOE  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , dan  $\epsilon 4$  masing masing sebanyak 9,7%, 82,9%, dan 7,4%.<sup>89</sup>

## 5.3 Karakteristik Gangguan Kognitif Pasca Stroke Iskemik

Frekuensi gangguan kognitif pada penelitian ini sedikit lebih tinggi daripada penelitian Serano dkk, yang mendapatkan demensia pada 22,6% subyek 1 tahun pasca stroke dan 20,6% pada pasien 2 tahun pasca stroke, sedangkan frekuensi CIND setelah 1 tahun 26,8%, setelah 2 tahun 21%.<sup>8</sup> Hal ini kemungkinan akibat perbedaan kriteria diagnosis dimana Serano dkk menetapkan CIND jika pada pemeriksaan neuropsikologi terdapat abnormalitas pada salah satu domain kognitif dengan skor di bawah persentil 50%. Sedangkan penelitian ini

menetapkan kriteria lebih longgar dengan menggunakan nilai CDR 0,5 atau nilai CDR kurang atau sama dengan 0,5 namun terdapat abnormalitas pada salah satu domain kognitif.<sup>8</sup>

#### **5.4 Hubungan Genotip APOE dengan Fungsi Kognitif**

Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara genotip APOE dengan demensia vaskuler. Penelitian Gofir dkk pada populasi demensia vaskuler juga menyimpulkan bahwa alel genotip APOE  $\epsilon 4$  bukan merupakan faktor risiko demensia vaskuler pada suku Jawa.<sup>22</sup> Namun hasil berbeda didapat pada studi Framingham (penelitian berbasis komunitas dengan seleksi sampel dengan riwayat stroke) yang mendapatkan bahwa genotip APOE  $\epsilon 4$  merupakan faktor risiko demensia bersama dengan usia, jenis kelamin dan tingkat pendidikan.<sup>23</sup> Perbedaan temuan ini mungkin disebabkan metode penelitian yang berbeda, studi Framingham menggunakan pemeriksaan MMSE (*mini mental state examination*) yang hanya memeriksa fungsi kognitif secara umum, sedangkan penelitian ini menggunakan kriteria yang lebih banyak dalam menentukan diagnosis demensia vaskuler. Penelitian Wagle dkk juga menemukan bahwa genotip APOE  $\epsilon 4$  merupakan faktor risiko independen gangguan kognitif, namun penelitian ini dilakukan pada fase stroke subakut, dimana faktor perancu yang mungkin menyebabkan gangguan kognitif seperti demam, infeksi, hipertensi dan hiperglikemia reaktif tidak dikendalikan.<sup>90</sup> Penelitian Rotterdam yang berbasis populasi menemukan bahwa rerata onset demensia pada alel  $\epsilon 4/3$  80.9 tahun, dan  $\epsilon 4/2$  75.7 tahun. Penelitian ini tidak mengikutsertakan subyek di atas usia 70

tahun, hal ini mungkin menyebabkan genotip APOE secara statistik tidak berhubungan dengan demensia vaskuler.<sup>63</sup>

Penelitian ini juga tidak menemukan hubungan yang bermakna antara genotip APOE dengan VCIND. Sejauh yang penulis ketahui belum terdapat penelitian sebelumnya yang menganalisis hubungan antara genotip APOE dengan VCIND pasca stroke iskemik, namun terdapat beberapa penelitian yang menganalisis hubungan antara genotip APOE  $\epsilon$ 4 dengan gangguan kognitif pada penelitian komunitas. Penelitian Kuller dkk (*Cardiovascular Health Study*) menemukan genotip APOE  $\epsilon$ 4 sebagai faktor risiko penurunan fungsi kognitif 3-5 tahun kemudian bersama dengan usia, tingkat pendidikan rendah, riwayat stroke, dan kelainan MRI,<sup>25</sup> sedangkan penelitian Haan dkk menemukan bahwa APOE  $\epsilon$ 4 memodulasi efek faktor risiko lain seperti aterosklerosis, penyakit arteri perifer, atau DM pada penurunan fungsi kognitif pada populasi bukan stroke.<sup>60</sup> Penelitian Dik dkk (*longitudinal aging study Amsterdam*) menemukan bahwa stroke dan APOE  $\epsilon$ 4 merupakan faktor risiko independen penurunan kognitif yang diperiksa dengan MMSE, *auditory verbal learning test*, dan *coding task*.<sup>26</sup>

Seperti yang telah diuraikan dalam tinjauan pustaka, genotip APOE mempengaruhi fungsi kognitif melalui kerja fenotip apolipoprotein E yang merupakan komponen utama lipoprotein yang berfungsi sebagai transpor kolesterol. Peran kolesterol sangat penting untuk mempertahankan membran sel otak serta menunjang kinerja neuron dan glia. Jenis apolipoprotein yang dihasilkan sesuai genotip APOE masing masing individu. Kinerja apoE4 kurang efektif dan efisien dibandingkan isoform apoE lainnya, sehingga perbaikan neuron

dan glia pasca stroke iskemik juga kurang berjalan dengan baik. Akhir-akhir ini telah dilakukan penelitian manfaat statin pasca jejas otak. Ulasan oleh Wang dkk mengemukakan bahwa statin mempunyai efek neuroprotektif pada penyakit neurodegenerasi melalui penurunan kadar kolesterol, spesies oksigen reaktif, menghambat produksi amiloid  $\beta$ , meningkatkan kadar apoE, sintase oksida nitrit endotel dan aliran darah serebral, serta memodulasi reseptor-reseptor yang berpengaruh terhadap kognitif serta matriks metaloproteinase.<sup>91</sup> Pemberian statin pada sebagian subyek penelitian ini mungkin memberi kontribusi positif terhadap fungsi kognitif, dan dapat memodifikasi pengaruh genotip APOE  $\epsilon$ 4. Penelitian Kivipelto dkk juga menyimpulkan bahwa terapi antihipertensi dan antikolesterol dapat memodifikasi efek alel APOE  $\epsilon$ 4 pada perkembangan penyakit Alzheimer.<sup>92</sup>

Tidak terdapatnya hubungan antara genotip APOE  $\epsilon$ 4 dengan gangguan kognitif pada penelitian ini kemungkinan disebabkan :

1. Faktor risiko vaskuler yang relatif terkendali dapat memodifikasi efek merugikan dari alel gen APOE  $\epsilon$ 4.
2. Pemberian obat antihipertensi dan statin secara langsung mungkin dapat mempengaruhi perkembangan gangguan kognitif pada subyek dengan genotip APOE  $\epsilon$ 4.
3. Jumlah subyek masing-masing genotip APOE tidak proporsional, dimana lebih banyak subyek dengan genotip APOE non  $\epsilon$ 4.
4. Tidak dijumpai subyek dengan alel genotip APOE  $\epsilon$ 4 homozigot.
5. Rerata usia responden  $57,52 \pm 4,73$  tahun, sehingga belum ditemukan gangguan kognitif secara umum. Subyek dengan genotip APOE  $\epsilon$ 4



heterozigot berisiko mendapat gangguan kognitif setelah usia 60 tahun, dan tampaknya dimulai pada suatu domain kognitif tertentu.

#### 6. Perbedaan metode penelitian yang dipakai.

Genotip APOE yang paling banyak pada penelitian ini adalah APOE  $\epsilon 3/3$ . Kurang lebih separuh subyek dengan genotip APOE  $\epsilon 3/3$  mengalami gangguan kognitif (VCI) walaupun tidak berbeda bermakna. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya, di mana genotip APOE  $\epsilon 3/3$  bukan merupakan faktor risiko gangguan kognitif. Terdapatnya gangguan kognitif pada genotip APOE  $\epsilon 3/3$  mungkin akibat stroke iskemik dan tidak ter kendalinya faktor risiko sebelum subyek mengalami stroke. Dengan demikian diperlukan edukasi pada subyek dengan genotip APOE  $\epsilon 3/3$  untuk tetap mengendalikan faktor-faktor risiko, karena tampaknya pengaruh genotip APOE dapat dimodifikasi oleh lingkungan.

### **5.5 Hubungan Genotip APOE dengan Domain Kognitif**

Karakteristik gangguan domain kognitif pada penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Domain kognitif yang paling banyak terganggu pasca stroke adalah visuokonstruksi,<sup>86</sup> dan atensi.<sup>80</sup> Penelitian lain oleh Sachdev dkk menemukan gangguan kognitif pasca stroke berturut-turut adalah fungsi eksekutif, kecepatan pemrosesan, memori visual, abstraksi, dan visuokonstruksi,<sup>93</sup> sedangkan penelitian Ballard dkk menemukan bahwa gangguan kognitif 15 bulan pasca stroke didapatkan paling banyak pada domain memori, disusul bahasa, fungsi eksekutif dan atensi. Kemampuan visuokonstruksi tidak diperiksa dalam

penelitian Ballard. Hasil yang tidak konsisten tersebut kemungkinan disebabkan metode pemeriksaan yang berbeda sensitifitas dan spesifisitasnya. Belum terdapat pemeriksaan neuropsikologi yang baku pada masing-masing domain kognitif.

Penelitian ini menemukan bahwa skor fungsi eksekutif berbeda bermakna antara subyek dengan genotip APOE  $\epsilon$ 4 dengan non  $\epsilon$ 4, dimana rerata skor pemeriksaan fungsi eksekutif lebih rendah pada karier genotip  $\epsilon$ 4. Penelitian sebelumnya pada karier alel APOE  $\epsilon$ 4 menemukan bahwa gangguan memori paling menonjol, namun penelitian ini dilakukan pada populasi demensia Alzheimer dan MCI yang dianggap bentuk awal dari demensia Alzheimer. Gangguan memori ini dihubungkan dengan atrofi hipokampus terutama area subikulum dan CA1.<sup>77</sup>

Fungsi eksekutif secara spesifik berkaitan dengan korteks prefrontal dan stuktur subkortikal yang berhubungan dan membentuk sirkuit kontrol "striatal-kortikal-frontal". Sirkuit ini berada sepanjang korteks dorsolateral, orbitofrontal, dan prefrontal mesial sampai ke striatum. Sirkuit ini kemudian membentuk jaras ke globus palidus dan talamus dan kembali lagi ke korteks prefrontal. Kerusakan substansia grisea dan atau substansia alba pada sirkuit ini berhubungan dengan defisit fungsi eksekutif. Stroke iskemik menyebabkan hipoksia dan menurunnya perfusi pada teritorial arteri yang terkena. Pada keadaan hipoksia reseptor glutamat NMDA menjadi lebih eksitabel dan dapat menuju kepada kematian sel akibat proses oksidatif yang dimediasi kalsium. Jika hipoksia pada sirkuit striatal-kortikal-frontal tidak segera diperbaiki, akan berakibat gangguan fungsi eksekutif pasca stroke. Stroke iskemik juga memacu pelepasan sitokin-sitokin pro inflamasi

yang dapat mengganggu neurotransmisi di struktur yang terlibat dalam sirkuit frontal.<sup>94</sup> Gangguan fungsi eksekutif lebih banyak dihubungkan dengan demensia vaskuler dan VCI,<sup>43</sup> namun penelitian pada pasien Alzheimer juga menemukan bahwa fungsi eksekutif terganggu pada penyakit Alzheimer stadium dini, dan gangguan ini berhubungan dengan gangguan memori episodik dan memori otobiografi.<sup>95</sup>

Fungsi eksekutif juga berhubungan dengan hiperintensitas substansia alba. Hiperintensitas substansia alba berhubungan dengan disfungsi kognitif dan peningkatan risiko penyakit Alzheimer maupun VCI.<sup>94</sup>

Faktor-faktor yang mungkin dapat menjelaskan genotip APOE  $\epsilon 4$  menyebabkan kinerja fungsi eksekutif yang lebih buruk pada penelitian ini adalah :

1. Substrat anatomis otak yang mengatur fungsi eksekutif merupakan daerah yang lebih rentan dan sulit mengkompensasi jejas iskemik, oksidatif, inflamasi. Kerentanan tersebut dipengaruhi oleh genotip APOE, dimana genotip APOE  $\epsilon 4$  mengalami pemulihan neuron, glia, sinaptogenesis yang lebih lambat karena apoE4 kurang efisien dalam transpor serta penggunaan kolesterol otak.
2. Terdapat deposit amiloid beta, fosforilasi protein tau pasca stroke iskemik yang lebih banyak di daerah otak yang mengatur fungsi eksekutif.
3. Subyek yang mengalami CIND pada penelitian ini mungkin merupakan penyakit Alzheimer stadium dini (MCI) selain VCIND, dan demensia yang didapatkan merupakan tipe campuran Alzheimer dan vaskuler.

4. Terdapat abnormalitas substansia alba (*white matter lesion*) di sirkuit striatal-kortikal-frontal yang belum dianalisis pada penelitian ini.

### 5.6 Keterbatasan penelitian

1. Sampel diambil di poliklinik saraf RSUP Dr. Kariadi dengan ukuran sampel yang relatif sedikit sehingga tidak didapatkan alel genotip APOE  $\epsilon 4$  homozigot.
2. Tidak menyertakan kelompok kontrol bukan penderita stroke iskemik, sehingga tidak dapat dilakukan analisis gangguan kognitif akibat pengaruh genotip APOE atau akibat stroke iskemik.
3. Tidak menganalisis variabel perancu seperti *white matter lesion* (leukoaraiosis), atrofi otak, infark lakuner, kadar neurotransmitter kolinergik, efek pengobatan hipertensi, diabetes mellitus dan statin.
4. Pemeriksaan gen APOE tidak dilanjutkan sampai *sequencing DNA*, sehingga tidak dapat diketahui kemungkinan terdapatnya polimorfisme nukleotida tunggal yang mungkin berperan terhadap terjadinya gangguan kognitif.

Berdasarkan beberapa keterbatasan tersebut, hasil penelitian ini belum dapat diterapkan secara umum di populasi dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan kegunaan klinis praktis. Namun demikian terdapat beberapa penelitian yang mungkin mendukung penggunaan hasil penelitian ini dalam klinis. Penelitian Sarkkinen dkk menemukan bahwa subyek dengan genotip APOE  $\epsilon 4$  berespon paling baik dengan pemberian modifikasi diet rendah kolesterol,

dibuktikan dengan penurunan kolesterol (-14,1%; (-19,8%-8,6%)) yang berbeda bermakna dibandingkan genotip APOE lainnya.<sup>96</sup> Kolesterol plasma yang terkendali diharapkan akan mengurangi kejadian dan progresivitas aterosklerosis yang merupakan faktor risiko untuk stroke iskemik dan gangguan kognitif khususnya gangguan pada domain fungsi eksekutif.

Seperti yang telah dikemukakan, statin berpotensi memodifikasi pengaruh alel genotip APOE  $\epsilon$ 4 terhadap fungsi kognitif, sehingga pada pasien pasca stroke iskemik alel genotip APOE  $\epsilon$ 4 yang mengalami gangguan fungsi kognitif dapat dipertimbangkan pemberian statin walaupun tidak mengalami hiperlipidemia, karena statin mempunyai efek langsung terhadap metabolisme kolesterol otak yang berbeda dari kolesterol plasma.<sup>91</sup>

Mahley dkk memberikan ulasan terhadap beberapa agen farmakologis yang dalam percobaan in vitro maupun in vivo dipakai untuk :<sup>97</sup>

1. Inhibisi ikatan apoE4 dengan amiloid beta.
2. Modifikasi interaksi domain dengan Thr-61, yang lebih lanjut akan mencegah kebocoran lisosom dan apoptosis yang diinduksi A $\beta$ .
3. Mengubah molekul apoE4 menjadi molekul yang mirip apoE3.
4. Menurunkan produksi A $\beta$  menjadi setaraf seperti yang diinduksi apoE3.
5. Modifikasi interaksi intramolekul dan konformasi bentuk apoE4.
6. Stabilisasi transtiretin homotetramer, sehingga menurunkan kecenderungan apoE4 menjadi “salah terlipat”.

Kebanyakan agen tersebut masih dalam taraf penelitian dan belum diujicobakan pada manusia.

