



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

HUBUNGAN POIMORFISME APOLIPOPROTEIN E ed DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PASCASTROKE ISKEMIK

TESIS



**NOVI ARIUS
06212043**

**PROGRAM PASCASARJANA BIOMEDIK
UNIVERSITAS ANDALAS
2014**

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
KATA PENGANTAR	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xv
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	xxiv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	5
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
2.1 Stroke	6
2.1.1. Faktor risiko yang tak dapat dimodifikasi	7
2.1.2. Faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi	7
2.2. Gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik	11
2.2.1 Gangguan fungsi kognitif pada stroke akut	11
2.2.2. Gangguan fungsi kognitif pada subakut	11

2.2.3. Gangguan fungsi kognitif pascastroke	12
2.2.4 Pemeriksaan fungsi kognitif	33
2.3. Hubungan ApoE dan Fungsi Kognitif Pascastroke Iskemik	35
2.3.1. Peran apoE pada kolesterol plasma dan aterosklerosis	36
2.3.2 ApoE pada susunan saraf pusat	38
BAB III KERANGKA KONSEP	
3.1. Kerangka konsep	57
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Waktu dan tempat penelitian	61
4.2 Jenis dan rancangan penelitian	61
4.3 Populasi, sampel, dan cara pemilihan subjek penelitian	61
4.3.1 Populasi target	61
4.3.2 Populasi terjangkau	61
4.3.3 Sampel penelitian	61
4.3.4 Kriteria inklusi	61
4.3.5 Kriteria eksklusi	62
4.3.6 Cara pemilihan subjek Penelitian	62
4.3.7 Besar sampel	63
4.4 Identifikasi Variabel Dan Definisi Operasional Variabel	64
4.4.1 Identifikasi variabel	64
4.4.1.1 Variabel bebas	64
4.4.1.2 Variabel lain	64
4.4.1.3 Variabel tergantung	65
4.4.2 Definisi Operasional Variabel	65
4.5 Bahan dan instrument penelitian	66

4.5.1 Bahan penelitian	66
4.5.2 Instrumen penelitian	67
4.6 Prosedur penelitian	67
4.6.1 Pengumpulan sampel darah pasien	67
4.6.2 Isolasi DNA genomik apoE	67
4.6.3 Amplifikasi gen apoE	69
4.6.4 Elektroforesis DNA hasil amplifikasi gen apoE	69
4.6.5 Analisis sekuensing fragment DNA gen apoE	70
4.7 Persyaratan etik penelitian	71
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Gambaran umum hasil penelitian	74
5.2 Riwayat penyakit dan faktor risiko gangguan kognitif pada penderit pascastroke iskemik	78
5.3 Analisis hasil pemeriksaan polimorfisme apolipoprotein E	81
5.4 Analisis multivariat yang mempengaruhi gangguan kognitif pada pascastroke iskemik	89
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik umum subyek penelitian	90
6.2 Karakteristik faktor risiko gangguan kognitif pada penderit pascastroke iskemik	92
6.3 Karakteristik polimorfisme apoE	93
6.4. Keterbatasan penelitian	94

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	96
7.2 Saran	96

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kehadirat Allah Subhanahuwataala, yang karena nikmat dan karunia Nya telah memberi kesehatan dan kekuatan kepada kita semua untuk dapat melaksanakan tugas sehari-hari. Salawat dan salam marilah kita persembahkan kepada Junjungan kita nabi besar Muhammad SAW.

Rahmat dan nikmat yang saya dapatkan telah mengantarkan saya kepada penyelesaian tugas akhir tesis ini, sebagai salah satu syarat dalam mengikuti pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf Rumah Sakit Dr. M. Djamil dan Program pascasarjana Biomedik Universitas Andalas.

Penulisan tesis yang berjudul “ Hubungan Polimorfisme Apolipoprotein E $\epsilon 4$ dengan Gangguan Kognitif Pascastroke Iskemik” adalah merupakan topik yang banyak dibicarakan saat ini, karena fungsi kognitif ataupun stroke adalah dua variabel yang saling berhubungan dan prevalensinya cenderung meningkat dari tahun ke tahun.

Dalam bidang penyakit saraf, gangguan fungsi kognitif merupakan salah satu keluhan yang menyebabkan seseorang mengunjungi dokter terlebih lagi bila keluhan itu disertai dengan gangguan tingkah laku.

Hubungan antara gangguan fungsi kognitif pascastroke iskemik dengan apolipoprotein E $\epsilon 4$ belum banyak diteliti, sementara prevalensi gangguan kognitif pascastroke di Indonesia semakin meningkat termasuk di Sumatera Barat.

Atas dasar itu maka saya tertarik untuk mendalami dengan mengambil topik gangguan fungsi kognitif dan apolipoprotein E $\epsilon 4$ sebagai karya akhir

pendidikan saya. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan khasanah ilmu pengetahuan dan ilmu kedokteran, khususnya Ilmu Penyakit Saraf.

Penulis,

UCAPAN TERIMA TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir, sebuah tesis yang berjudul **“Hubungan Polimorfisme Apolipoprotein E ϵ 4 dengan Gangguan Kognitif Pasca Stroke”** guna memenuhi salah satu syarat dalam mengikuti pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf RS Dr. M. Djamil dan Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Universitas Andalas.

Tersusunnya tesis ini tidak lepas dari bantuan dan dorongan berbagai pihak. Maka dari itu pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada:

Prof. Dr. dr. Darwin Amir, Sp.S (K), Guru Besar Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang yang telah bersedia menjadi pembimbing utama yang dengan ikhlas dan penuh kesabaran membimbing, membantu, memotivasi, memperluas wawasan dan keilmuan, serta memberikan saran dan dukungan moril secara terus menerus, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Prof. Dr. Sc. Agr.Ir. Jamsari MP, Guru Besar Fakultas Pertanian Universitas Andalas Padang sebagai pembimbing kedua yang telah memperluas wawasan dan keilmuan penulis, serta memberikan banyak bimbingan dan masukan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Rektor Universitas Andalas: Prof. Dr. Ir. Musliar Kasim, MS Rektor Universitas Andalas (tahun 2006-2009 dan 2009-2011) dan Dr. Werry Darta Taifur, SE, MA selaku Rektor Universitas Andalas tahun 2011 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk mengikuti pendidikan Program Pasca Sarjana di Universitas Andalas.

Pimpinan Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang: dr. Suchyar Iskandar, MARS (Direktur Utama tahun 2006-2009), dr. Yanuar Hamid, Sp.PD, MARS (Direktur Utama tahun 2009-2010) dan (dr. Aumas Pabutti, Sp.A, MARS selaku Direktur Utama tahun 2010 -2013) dan (dr. Irayanti Rafki, Sp.M, M.Kes selaku Direktur Utama tahun 2013 sampai sekarang serta jajarannya, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk dapat belajar di rumah sakit pendidikan ini.

Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Andalas baik Prof. Drs. H. Hazli Nurdin, PhD, selaku Direktur Program Pascasarjana yang lama, maupun Prof. DR. Ir. Novirman Jamarun, MS, selaku Direktur Program Pascasarjana yang baru, saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga karena telah bersedia menerima saya sebagai peserta didik pada program pendidikan pascasarjana S2 Biomedik.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas: Prof. dr. Fadil Oenzil, Ph.D, Sp.GK (Dekan Fakultas Kedokteran tahun 2004-2008) dan Dr. dr. Masrul, M.Sc, Sp.GK selaku Dekan Fakultas Kedokteran tahun 2008 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti pendidikan Program Pasca Sarjana di Universitas Andalas.

Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas: dr. Darwin Amir, Sp.S(K) (Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf tahun 2004-2007 dan 2007-2011) dan dr. Syarif Indra, Sp.S selaku Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf tahun 2011 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan bagi penulis mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf: dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S (Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf tahun 2005-2008) dan dr. Meiti Frida, Sp.S (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf tahun 2008 sampai sekarang, yang telah memberikan perhatian, nasehat dan dukungan dalam membantu memperlancar proses akademik selama mengikuti pendidikan Program Dokter Spesialis di bagian Ilmu Penyakit Saraf

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas: dr. Nur Indrawaty Lipoeto, MSc, PhD, Sp.GK (Ketua Program Studi Ilmu Biomedik tahun 2007-2008), Dr.dr. Adnil Edwin Nurdin, Sp.KJ (Ketua Program Studi Ilmu Biomedik tahun 2008-2009) dan Prof. dr. Fadil Oenzil, Ph.D, Sp.GK (Ketua Program Studi Ilmu Biomedik tahun 2009-2013) dan Prof.Dr.dr.Delmi Sulastri, MS, SpGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik tahun 2013 sampai sekarang, yang telah memberi kesempatan kepada penulis bisa mengikuti pendidikan program Pascasarjana di Universitas Andalas.

Staf pengajar di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang: Prof. dr. Basjiruddin A, Sp.S(K), Prof. Dr. dr. Darwin Amir, Sp.S(K), dr. Julius Djamil, Sp.S (almarhum), dr. Meiti Frida, Sp.S(K), dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S(K) dan dr. Syarif Indra, Sp.S yang telah

memberikan banyak ilmu, bimbingan, perhatian, motivasi dan dukungan selama penulis mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Saraf dan program Pasca Sarjana dan sekaligus telah memberi banyak masukan sehingga tesis ini bisa penulis selesaikan.

Tim penguji proposal dan sekaligus sebagai tim penguji tesis penulis yang terdiri dari, Prof. dr. Fadil Oenzil, Ph.D, Sp.GK, Dr. dr. Netti Suharti M.kes, dan dr. Yuliarni Syafrita, Sp.S(K), yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan untuk penyempurnaan tesis ini.

Staf pengajar di Program Pascasarjana Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Andalas yang telah membimbing dan memberikan pengetahuan kepada penulis.

Kepala Instalasi Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang beserta staf yang telah membantu dan mengizinkan penulis untuk memakai fasilitas dalam melakukan penelitian.

Seluruh sahabat dan rekan sejawat peserta program Pendidikan Dokter Spesialis Saraf yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasamanya, saling membantu dan saling memotivasi.

Paramedis Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf yang telah membantu pengambilan darah sampel penelitian dan memberikan kerjasama yang baik selama ini.

Pasien-pasien dan/atau keluarga pasien yang menjadi sampel penelitian, yang telah memberikan kesediaan, ketulusan dan kerjasama selama pelaksanaan penelitian ini.

Ayahanda dan Ibunda tercinta dr.H. Arius Jacob MS.c dan Hj. Sumiarty yang dengan penuh rasa tanggung jawab, cinta dan kasih sayang telah membesarkan dan mendidik penulis serta senantiasa memberikan doa dan dorongan untuk terus maju

Suamiku tercinta Harmen ST yang senantiasa mendampingi selama pendidikan, terima kasih atas segala dukungan, kesabaran, kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dan pendidikan ini

Kepada semua pihak dan para sejawat yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan dorongan selama penulis menempuh pendidikan.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan, karena saran dan kritik untuk kesempurnaan karya tulis ini sangat diharapkan. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi pengembangan pendidikan khususnya di bidang kedokteran. Semoga Allah Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih Penyayang selalu memberkati dan melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Padang, Januari, 2014

Penulis

HUBUNGAN POLIMORFISME APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PASCASTROKE ISKEMIK

Novi Arius

RINGKASAN

Frekuensi gangguan kognitif pascastroke iskemik berkisar antara 20-30% dan makin meningkat risikonya, bahkan sampai 2 tahun pascastroke. Gangguan kognitif pascastroke 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.

Gangguan kognitif pascastroke merupakan interaksi dari berbagai faktor, yaitu faktor demografis, faktor risiko vaskuler, faktor-faktor yang berkaitan dengan lesi stroke dan faktor genetik. Faktor genetik yang berpotensi mempengaruhi fungsi kognitif pascastroke adalah gen apolipoprotein E (apoE). 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 2/2, ϵ 3/3, ϵ 4/4, ϵ 4/3, ϵ 4/2, ϵ 3/2. Gen apoE berperan penting dalam metabolisme kolesterol baik di otak maupun di sirkulasi

Penelitian akhir-akhir ini juga membuktikan adanya hubungan antara suatu faktor genetik apoE alel ϵ 4 dengan kerusakan vaskuler dan juga penyakit serebrovaskuler. Gen apoE alel ϵ 4 awalnya lebih banyak dihubungkan dengan penyakit alzheimer sporadik, namun dari penelitian selanjutnya diketahui bahwa

gen apoE alel $\epsilon 4$ berhubungan dengan kadar kolesterol LDL yang tinggi dan aterosklerosis. ApoE $\epsilon 4$ akan membantu hemostasis dari kolesterol, dan ini merupakan komponen dari kilomikron, VLDL dan produk degradasi mereka. Beberapa reseptor di hati mengenali apo E, termasuk reseptor LDL, reseptor LDL yang terikat protein, dan reseptor VLDL.

Aterosklerosis diketahui meningkatkan progresifitas penyakit alzheimer dan aterosklerosis juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif vaskuler, sehingga diperkirakan gen apoE juga berhubungan dengan gangguan kognitif vaskuler. Selain melalui mekanisme aterosklerosis, isoform apoE juga mempunyai efek spesifik terhadap metabolisme kolesterol intraserebral yang diperlukan untuk perbaikan neuron, glia dan sinaptogenesis. Dari penelitian hewan apoE $\epsilon 4$ diketahui paling tidak efisien dalam metabolisme kolesterol dibanding isoform lainnya. ApoE $\epsilon 4$ juga kurang efektif dalam bersihan beta amiloid, bersihan produk degenerasi, inflamasi, peroksidasi lipid, memicu hiperfosforilasi protein tau, dan berperan dalam neurotransmitter kolinergik. Semua mekanisme tersebut berperan dalam gangguan fungsi kognitif pascastroke iskemik. Sampai saat ini belum diketahui apakah alel apoE $\epsilon 4$ juga dapat meningkatkan risiko gangguan kognitif pascastroke iskemik pada populasi Indonesia. Karena itu pada penelitian ini akan dilihat polimorfisme gen apoE $\epsilon 4$ pada penderita gangguan kognitif pasca stroke iskemik dibandingkan dengan apoE kontrol normal untuk melihat kemungkinan resiko genetik alel ini pada onset awal timbulnya gangguan kognitif.

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan di poliklinik Neurologi RSUP Dr.M.Djamil dengan jumlah subjek 29 orang

penderita pascastroke yang terganggu fungsi kognitifnya sebagai kasus dan 29 subjek pascastroke yang tidak terganggu fungsi kognitifnya sebagai kontrol. Penelitian ini dimulai sejak bulan November 2012 sampai jumlah sampel terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan setelah subjek penelitian menandatangani '*informed consent*' dan sebelumnya protokol penelitian telah melewati lolos kaji etik.

Dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif dengan MoCA-Ina, pemeriksaan faktor risiko (usia, status pendidikan, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia dan atrial fibrilasi), pemeriksaan laboratorium darah serta pemeriksaan polimorfisme apoE ϵ 4 dengan metode PCR-*Sequencing*.

Dari 58 sampel yang diperiksa terdiri dari 29 kasus dan 29 kontrol didapatkan alel apoE ϵ 3 adalah alel yang terbanyak ditemukan dengan frekuensi 100% pada kontrol dan 51,7% pada kasus. Alel ϵ 4 ditemukan 27,6% pada kasus, sementara alel ϵ 2 ditemukan 20,7%. Berdasarkan statistik dengan uji *chi square* didapatkan hasil yang bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kontrol dengan nilai $p=0,004$ (alel ϵ 4) dan $p=0,023$ (alel ϵ 2), $p=0,017$ (LDL), $p=0,035$ (kolesterol total), $p=0,018$ (pendidikan) dan dengan analisis regresi logistik multivariat yang paling berpengaruh terhadap gangguan kognitif pascastroke adalah LDL dan Pendidikan.

Sebagai kesimpulan, terdapat hubungan antara polimorfisme apoE alel ϵ 4 dengan gangguan kognitif pascastroke dan terdapat hubungan antara gangguan kognitif pascastroke dengan faktor risiko LDL, total kolesterol dan pendidikan.

THE CORRELATION OF APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 POLYMORPHISM WITH COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER ISCHEMIC STROKE

SUMMARY

Novi Arius

The range of cognitive impairment frequency after ischemic stroke is between 20-30 % and the risk could be increase, even until 2 years after stroke. The cognitive impairment after stroke include a cognitive impairment which called Vascular Cognitive Impairment (VCI) including: mild cognitive impairment and does not interfere with daily activities (Vascular Cognitive Impairment No Dementia = VCIND) until the most severe form of vascular dementia. Cognitive impairment can affect one or more cognitive domains such as attention, language, memory, visuospatial, and executive functions.

Cognitive impairment after ischemic stroke are the interaction of various factors, there are demographic factors, vascular risk factors, factors that are associated with stroke lesions and genetic factors. Genetic factors that potentially affect cognitive function after stroke is the apolipoprotein E gene (apoE). ApoE gene is located in chromosome 19q13.2, polymorphic, with the most common allele are ϵ (epsilon) 2, ϵ 3, and ϵ 4 that formed 6 genotype, those are ϵ 2/2, ϵ 3/3, ϵ 4/4, ϵ 4/3, ϵ 4/2, ϵ 3/2. ApoE gene plays an important role in cholesterol metabolism in the brain and in both circulation.

Recent research also proves the existence of a relationship between apoE genetic factors allele ϵ 4 with vascular damage and cerebrovascular disease. Allele ϵ 4 of apoE gene was originally more associated with sporadic alzheimer's disease, but further research found that the

allele $\epsilon 4$ of apoE gene is associated with high LDL cholesterol levels and atherosclerosis. ApoE $\epsilon 4$ will enhance hemostasis of cholesterol and it is a component of chylomicrons, VLDL, and their degradation products. Some receptors in the liver recognize apoE, including the LDL receptor, the LDL receptor-bound protein, and VLDL receptor.

Atherosclerosis is known to increase the progression of alzheimer's disease and atherosclerosis is also risk factors for vascular cognitive impairment, so it was estimated that the apoE gene is also associated with vascular cognitive impairment. In addition, through the mechanism of atherosclerosis, apoE isoform also have specific effects in intracerebral cholesterol metabolism that is required for neurons repairment, glia and sinaptogenesis. From animal studies, apoE $\epsilon 4$ is known most efficient in cholesterol metabolism than other isoforms. ApoE $\epsilon 4$ was also less effective in the clearance of amyloid beta, clearance of degeneration products, inflammation, lipid peroxydation, trigger the hiperfosforilation of tau protein, and play a role in cholinergic neurotransmitters. All of these mechanisms have a role in cognitive function impairment after ischemic stroke. Until now, we still don't know whether apoE $\epsilon 4$ allele may also increase the risk of cognitive impairment after ischemic stroke in Indonesia population. Therefore, this study will be examine polymorphisms of apoE $\epsilon 4$ gene in patients with cognitive impairment after ischemic stroke compared with normal apoE for controls to see the possibility of alleles genetic risk in the early onset of cognitive impairment.

This study was a cross sectional study conducted in the department of Neurology Dr.M. Djamil with total 29 subjects with cognitive function impairment after ischemic stroke as cases and 29 subjects without cognitive function impairment after ischemic stroke as controls. This study began in November 2012 until the sample size is met. Sampling was done after the

subjects signed an 'informed consent' and the study protocol had been passed the review of ethical clearance.

The examinations are examination of cognitive function with MoCA- Ina, examination of risk factors (age, education status, gender, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and atrial fibrillation), blood laboratory tests and examinations apoE ϵ 4 polymorphisms by PCR-Sequencing.

There are 58 samples examined and consisted of 29 cases and 29 controls, researcher obtained that allele of the apoE ϵ 3 is the most allele that was found with frequency of 100% in controls and 51,7% in cases . E4 allele was found in 27,6% of cases , while the ϵ 2 allele was found 20.7 . Based on the statistical chi square test showed significant result between cases and controls with $p=0.004$ (ϵ 4 allele) and $p=0.023$ (ϵ 2 allele), $p=0.017$ (LDL), $p=0.035$ (total cholesterol), $p=0.018$ (education) and the multivariate logistic regression analysis showed the most influence factor for post-stroke cognitive impairment is LDL and education.

In conclusion, there is a relationship between polymorphism of ϵ 4 allele of apoE with cognitive impairment after stroke and there is relationship between cognitive impairment after stroke with risk factors of LDL, total cholesterol and education.

HUBUNGAN POLIMORFISME APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PASCASTROKE ISKEMIK

ABSTRAK

Gen apolipoprotein E (apoE) berpengaruh terhadap fungsi kognitif pascastroke iskemik melalui peran fenotip protein apoE dalam perbaikan neuron dan glia. Alel genotip apoE ϵ 4 berefek kurang menguntungkan dibandingkan genotip lainnya. Hubungan antara genotip apoE dan fungsi kognitif pascastroke belum konsisten. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme apoE ϵ 4 dengan fungsi kognitif pada pasien pascastroke iskemik.

Penelitian ini dilakukan di poliklinik Neurologi RSUP Dr.M. Djamil menggunakan *design* potong lintang. Dengan total subjek 58 orang yang terdiri dari 29 orang penderita pascastroke yang terganggu fungsi kognitifnya sebagai kasus dan 29 subjek pascastroke yang tidak terganggu fungsi kognitifnya sebagai kontrol. Penelitian ini dimulai antara bulan November 2012 sampai bulan Juni 2013. Pengambilan sampel dilakukan setelah subjek penelitian menanda tangani '*informed consent*' dan sebelumnya protokol penelitian telah melewati lolos kaji etik.

Alat yang digunakan untuk pemeriksaan fungsi kognitif adalah MoCA-Ina, dan pemeriksaan faktor- faktor risiko seperti usia, status pendidikan, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia dan atrial fibrilasi, pemeriksaan laboratorium darah serta pemeriksaan polimorfisme apoE ϵ 4 dengan metode PCR-*Sequencing*.

Dari 58 sampel yang diperiksa, didapatkan alel apoE ϵ 3 adalah alel yang terbanyak ditemukan dengan frekuensi 100% pada kontrol dan 51,7% pada kasus. Alel ϵ 4 ditemukan 27,6% pada kasus, sementara alel ϵ 2 ditemukan 20,7%. Berdasarkan statistik dengan uji chi square didapatkan hubungan yang bermakna antara alel apoE ϵ 4 dengan gangguan kognitif pascastroke dengan nilai $p = 0,004$.

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu adanya hubungan yang bermakna antara polimorfisme apolipoprotein E ϵ 4 dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik

Kata kunci : Polimorfisme apoE ϵ 4, gangguan kognitif, pascastroke iskemik

THE CORRELATION OF APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 POLYMORPHISM WITH COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

The apolipoprotein E (apoE) gene affects cognitive function after ischemic stroke through the role of its phenotype (apoE protein) in repairing neurons and glia. ApoE ϵ 4 allele genotype effects is less profitable than other genotypes. The relationship between apoE genotype and cognitive function after stroke has not been consistent. This study was aimed to identify the association between apoE ϵ 4 with dysfunction cognitive function in post ischemic stroke patients.

This study was conducted in neurological outpatient care of Dr. M. Djamil Hospital using a cross-sectional design. A total 58 subjects consisted of 29 stroke patients with cognitive dysfunction and 29 subjects of stroke patients without cognitive dysfunction were as controls enrolled in this study. This study began between November 2012 until Juni 2013. Sampling was done after subjects signed an "informed concent" and passed through the review of ethics committee. The tool used for cognitive examination was MoCA-Ina, and risk factors examined were age, educational status, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and atrial fibrillation. Blood were drawn for laboratory examinations, and apoE ϵ 4 polymorphism were assessed by PCR -*Sequencing*.

Of the 58 samples examined, we found apoE ϵ 3 was the most frequent genotype, with a frequency of 100% in controls and 51,7% in cases. We found ϵ 4 allele in 27,6% cases, ϵ 2 allele in 20,7%. A *chi square* test showed significant correlation between apoE ϵ 4 allele with post stroke cognitive dysfunction with $p= 0,004$.

The conclusion of this research was a significant correlation between apoE ϵ 4 polymorphism with cognitive dysfunction after ischemic stroke.

Keywords : ApoE ϵ 4 polymorphism, cognitive dysfunction, post ischemic stroke

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sindroma Stroke	10
Tabel 2.2	Kunci-Kunci Penting Dalam Diagnosis Subtipe VCI	14
Tabel 2.3	Faktor Risiko yang sama pada Penyakit Alzheimer dan VCI	24
Tabel 2.4	Perbedaan Efek ApoE3 dan ApoE4 pada Sususnan Saraf Pusat	39
Tabel 2.5	Perbedaan Sifat ApoE4 yang Diproduksi oleh Astrosit dan Neuron	44
Tabel 5.1	Karakteristik Dasar Subyek Penelitian	74
Tabel 5.2	Karakteristik Pemeriksaan Fisik dan Hasil Laboratorium	77
Tabel 5.3	Analisis Hubungan Variabel Bebas dan Perancu	79
Tabel 5.4	Distribusi Hasil Sekuensing	85
Tabel 5.5	Frekuensi Hasil Pemeriksaan Polimorfisme apoE	86
Tabel 5.6	Analisis Regresi Logistik Multivariat	89

DAFTAR SINGKATAN

Apo	: Apolipoprotein
A β	: Amiloid β
CAA	: Cerebral Amyloidopathy Amyloid
CARASIL	: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy With subcortical infacts and Leucoencephalopathy
CIND	: Cognitive Impairment No Dementia
DA	: Demensia Alzheimer
DVa	: Demensia Vascular
GD	: Gula Darah
HDL	: High Density Lipoprotein
HERNS	: Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nefropaty and Stroke
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
LACS	: Lacunar Circulation Syndromes
LCAT	: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
LDL	: Low Density Lipoprotein
MMSE	: Mini Mental State Examination
MoCa-Ina	: Montreal Canada -Indonesia
NINDS – AIREN	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association
PACS	: Partial Anterior Circulation Syndromes
POCS	: Posterior Circulation Syndromes
RH	: Ratio Hazard
TACS	: Total Anterior Circulation Syndromes
VCIND	: Vascular Cognitive Impairment No Dementia
VCI	: Vascular Cognitive Impairment

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Surat keterangan lolos kaji etik
- Lampiran 2 : Pemeriksaan MoCA - INA
- Lampiran 3 : Pemeriksaan Skala Depresi
- Lampiran 4 : Penjelasan sebelum persetujuan
- Lampiran 5 : Persetujuan ikut penelitian / tindakan medis (informed consent)
- Lampiran 6 : Protokol penelitian
- Lampiran 7 : Struktur organisasi penelitian
- Lampiran 8 : Curriculum Vitae
- Lampiran 9 : Pernyataan penelitian
- Lampiran 10 : Data dasar subjek penelitian
- Lampiran 11 : Hasil sekuensing
- Lampiran 12 : Surat keterangan bebas labor
- Lampiran 13 : Hasil pengolahan data

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul :
‘HUBUNGAN POLIMORFISME APOLIPOPROTEIN E ε4 DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PASCASTROKE ISKEMIK’ adalah hasil kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil /karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika di kemudian hari pernyataan ini ternyata tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, 27 Januari 2013

Novi Arius
BP 05229003

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Prevalensi gangguan kognitif cenderung meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup dan luasnya cakupan pelayanan kesehatan pada usia lanjut. Hasil penelitian Canadian Health Study and Aging menunjukkan bahwa prevalensi demensia sekitar 8% pada usia > 65 tahun, sedangkan insidensinya 2% pertahun. Cognitive Impairment Not Dementia prevalensinya sekitar dua kali lipat pasien demensia dan akan berkembang menjadi demensia sekitar 47% (Sukiandra, 2008).

Gangguan vaskuler merupakan penyebab kedua demensia, setelah penyakit alzheimer. Gangguan vaskuler dapat dicegah dan ditangani, dengan peningkatan kewaspadaan dan pengendalian faktor-faktor risiko vaskuler, sehingga insidensi demensia dapat diturunkan. Baru sedikit diketahui tentang penyebab yang mendasari penyakit vaskuler ini (Geldmacher, 1996).

Gangguan kognitif juga sangat erat berhubungan dengan berbagai mekanisme vaskuler dan perubahan-perubahan dalam otak, berbagai faktor pada individu dan manifestasi klinis (Erkinjuntti T, 2002). Gangguan kognitif dapat disebabkan karena kejadian hipertensi, lalu mengalami stroke atau *silent stroke* atau atrofi yang kemudian berlanjut mengarah ke demensia, sebanyak 26-31% pasien akan mengalami demensia 3 bulan setelah serangan stroke (Haris, 2009).

Frekuensi gangguan kognitif pasca stroke iskemik berkisar antara 20-30% (Del Ser, 2005) dan makin meningkat risikonya, bahkan sampai 2 tahun pasca stroke (Serrano, 2007). 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 (Zhao, 2010).

Gangguan kognitif pasca stroke merupakan interaksi dari berbagai faktor, yaitu faktor demografis, faktor risiko vaskuler, faktor-faktor yang berkaitan dengan lesi stroke dan faktor genetik. Faktor genetik yang berpotensi mempengaruhi fungsi kognitif pasca stroke adalah gen apolipoprotein E (apoE). 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 2/2, ϵ 3/3, ϵ 4/4, ϵ 4/3, ϵ 4/2, ϵ 3/2. Gen apoE berperan penting dalam metabolisme kolesterol baik di otak maupun di sirkulasi (Wagle, 2009).

Penelitian akhir-akhir ini juga membuktikan adanya hubungan antara suatu faktor genetik apoE alel ϵ 4 dengan kerusakan vaskuler dan juga penyakit serebrovaskuler. Gen apoE alel ϵ 4 awalnya lebih banyak dihubungkan dengan penyakit alzheimer sporadik (Nelson, 2011), namun dari penelitian selanjutnya diketahui bahwa gen apoE alel ϵ 4 berhubungan dengan kadar kolesterol LDL yang tinggi dan aterosklerosis, sedangkan aterosklerosis diketahui meningkatkan progresifitas penyakit alzheimer dan merupakan faktor risiko gangguan kognitif vaskuler (Wagle, 2009) sehingga diperkirakan gen apoE juga berhubungan dengan gangguan kognitif vaskuler (Leduc, 2010).

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 (Leduc, 2010). Dari penelitian hewan apoE ϵ 4 diketahui paling tidak efisien dalam metabolisme kolesterol dibanding isoform lainnya. ApoE ϵ 4 juga kurang efektif dalam bersihan beta amiloid, bersihan produk degenerasi, inflamasi, peroksidasi lipid, memicu hiperfosforilasi protein tau, dan berperan dalam neurotransmitter kolinergik (Huang, 1995). Semua mekanisme tersebut berperan dalam gangguan fungsi kognitif pasca stroke iskemik.

Penelitian yang dilakukan oleh DeLeeuw et al menyimpulkan bahwa pasien dengan apoE ϵ 4 beresiko tinggi terhadap lesi di substansia alba apabila pasien juga menderita hipertensi (De Leeuw, 2000)

Polimorfisme apoE secara signifikan berhubungan dengan kerentanan terhadap gangguan kognitif vaskuler, setidaknya satu alel ϵ 4 atau genotipe E4/E4 memiliki risiko lebih tinggi menderita gangguan kognitif vaskuler pada populasi di Cina (Liu X, 2011).

Svobodova et al melaporkan frekuensi alel apoE ϵ 4 dari populasi Mongolia ditemukan yang tertinggi di antara populasi Asia lainnya. Sejak apoE ϵ 4 polimorfisme dikaitkan dengan peningkatan risiko aterosklerosis, temuannya menunjukkan adanya kecenderungan genetik dari penduduk Mongolia ke penyakit kardiovaskular (Svobodova, 2007).

Penelitian tentang hubungan gen apoE dengan demensia vaskuler yang merupakan salah satu tipe VCI belum memberi hasil konsisten. Kawamata di Jepang menemukan hubungan antara genotip apoE ϵ 4 dengan demensia vaskuler (Kawamata, 1994), begitu juga Wagle di Norwegia menemukan satu atau

sepasang alel apoE ϵ 4 mungkin merupakan faktor risiko independen untuk gangguan kognitif pada fase awal pasca stroke (Wagle, 2009) sedangkan penelitian Gofir di Yogyakarta menemukan bahwa genotip apoE tidak signifikan terhadap demensia vaskuler pada suku Jawa (Gofir, 2009).

Dari sudut pandang klinis, perbedaan frekuensi alel ϵ 4 penting untuk diketahui karena berhubungan dengan risiko kardiovaskular dan penyakit alzheimer. Terjadinya alel ApoE ϵ 4 dapat berkontribusi dengan variasi risiko penyakit ini di seluruh populasi. Sampai saat ini belum diketahui apakah alel apoE ϵ 4 juga dapat meningkatkan risiko gangguan kognitif pasca stroke iskemik pada populasi Indonesia. Karena itu pada penelitian ini akan dilihat polimorfisme gen apoE ϵ 4 pada penderita gangguan kognitif pasca stroke iskemik dibandingkan dengan dengan yang tidak terganggu kognitifnya untuk melihat kemungkinan resiko genetik alel ini pada onset awal timbulnya gangguan kognitif.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan hal tersebut di atas maka dirumuskan beberapa permasalahan yang akan dijawab dalam penelitian ini.

Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen apoE ϵ 4 pada penderita gangguan kognitif pasca stroke iskemik ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan polimorfisme gen apoE ϵ 4 dengan gangguan kognitif pada pasien pascastroke iskemik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen apoE dengan gangguan kognitif pada pasien pascastroke iskemik.
2. Mengetahui hubungan antara gangguan kognitif pascastroke iskemik dengan berbagai faktor risiko.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Bagi perkembangan ilmu pengetahuan

Menambah wawasan dan pemahaman tentang pentingnya aspek neurobiologi genetik pada penanganan gangguan kognitif pasca stroke iskemik.

1.4.2 Bagi kepentingan pelayanan kesehatan

1. Dapat dijadikan pedoman dalam rangka peningkatan mutu pelayanan medik.
2. Dapat dijadikan parameter bagi para klinisi dalam menegakkan diagnosis terhadap pasien-pasien gangguan kognitif pasca stroke iskemik sehingga manajemen akan lebih terarah dan terukur.
3. Menjadikan dasar penelitian selanjutnya dalam penanganan gangguan kognitif pasca stroke iskemik.

1.4.3 Bagi pengambil kebijakan

Dapat mengambil kebijakan yang tepat dalam penanganan gangguan kognitif pasca stroke iskemik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke

Definisi stroke menurut WHO adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran 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 (Bogousslavsky, 2006). Stroke merupakan masalah kesehatan mayor di dunia, menjadi penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker, serta menjadi penyebab kecacatan utama (Smith, 2004). Belum ada data pasti stroke di Indonesia, namun Riset kesehatan dasar (Riskesdas) Departemen Kesehatan Indonesia tahun 2007 menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama di rumah-rumah sakit di Indonesia (Bustami, 2010).

Prevalensi stroke di India diperkirakan 203 pasien per 100.000 penduduk, sedangkan di China insidennya 219 per 100.000 penduduk. Kemajuan teknologi kedokteran berhasil menurunkan angka kematian akibat stroke, namun angka kecacatan akibat stroke cenderung tetap bahkan meningkat. Diperkirakan terdapat 2 juta penderita pascastroke di Amerika dengan biaya perawatan 65,5 miliar dolar pada tahun 2008 (Caplan, 2009). Menurut patofisiologinya, stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Kurang lebih 83% dari seluruh kejadian stroke berupa stroke iskemik, dan kurang lebih 51% stroke disebabkan oleh trombosis arteri, yaitu pembentukan bekuan darah dalam arteri serebral akibat proses aterosklerosis. Trombosis dibedakan menjadi dua subkategori, yaitu trombosis pada arteri besar

(meliputi arteri karotis, serebri media dan basilaris) dan trombosis pada arteri kecil. Tiga puluh persen stroke disebabkan trombosis arteri besar, sedangkan 20% stroke disebabkan trombosis cabang-cabang arteri kecil yang masuk ke dalam korteks serebri (misalnya arteri lentikulostriata, basilaris penetran, medularis) yang menyebabkan stroke trombosis tipe lakuner. Kurang lebih 32% stroke disebabkan oleh emboli, yaitu tertutupnya arteri oleh bekuan darah yang lepas dari tempat lain di sirkulasi. Stroke perdarahan frekuensinya sekitar 20% dari seluruh kejadian stroke (Stroke in perspective, 2011).

Berbagai penelitian menunjukkan terdapat beberapa faktor risiko yang membuat seorang individu menjadi lebih rentan mendapat stroke. Faktor risiko stroke dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tak dapat dimodifikasi (Caplan, 2009).

2.1.1 Faktor risiko stroke yang tak dapat dimodifikasi

1. Usia
2. Jenis kelamin
3. Ras atau etnis
4. Riwayat keluarga

2.1.2 Faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi

1. Faktor risiko yang sudah terbukti (intervensi bermanfaat)
 - a. Hipertensi
 - b. Fibrilasi atrium
 - c. Merokok

- d. Diabetes
 - e. Hiperlipidemia
 - f. Stenosis karotis
 - g. Riwayat serangan iskemik sepintas
 - h. Obesitas
 - i. Penyakit sel sabit
2. Faktor risiko yang belum terbukti (intervensi belum terbukti bermanfaat)
- a. Penyakit jantung
 - Infark myokard
 - Disfungsi ventrikel kiri
 - Penyakit katup jantung
 - Hipertrofi ventrikel kiri
 - Patensi foramen ovale
 - Aneurisma septum atrium
 - Kalsifikasi mitral anuler
 - b. Ruptur katup mitral
 - c. Ateroma arkus aorta
 - d. Inaktivitas fisik
 - e. Pola diet buruk
 - f. Lipoprotein (a)
 - g. Konsumsi alkohol berlebihan
 - h. Antibodi antifosfolipid
 - i. Hiperhomosisteinemia

- j. Kondisi hiperkoagulasi
 - k. Terapi sulih hormon
 - l. Kontrasepsi oral
 - m. Hiperfibrinogenemia
 - n. Penyalahgunaan narkoba
 - o. Migren
 - p. Displasia fibromuskuler
3. Infeksi / inflamasi kronis

Dalam tinjauan pustaka ini lebih lanjut hanya akan dibahas mengenai stroke iskemik. Gejala dan tanda stroke iskemik dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom dan kognitif sesuai daerah pendarahan arteri yang mengalami penyumbatan. Klasifikasi menurut *The Oxfordshire Community Stroke Classification* (atau klasifikasi Bamford) mengelompokkan stroke iskemik dalam 4 kategori. Dari kategori tersebut dapat diketahui volume infark (ukuran stroke), daerah teritorial vaskuler yang mungkin terlibat dan mekanisme yang mendasarinya, serta kemungkinan prognosis (Tabel 2.1) (Bamford, 1990).

Tabel 2.1 Sindroma Stroke (Bamford, 1990).

Sindroma	TACS 15%	PACS 35%	LACS 25%	POCS 25%
Gambaran Klinis	Defisit motorik/sensorik meliputi 2/3 wajah, ekstremitas atas dan bawah	2/3 gambaran TACS	Defisit motorik/sensorik meliputi 2/3 wajah, ekstremitas atas dan bawah	Paresis saraf kranial dengan defisit motorik/sensorik kontralateral
	Disfungsi korteks(afasia, apraksia, neglek)	Disfungsi korteks saja	Hemiparesis ataksik tanpa hemianopsia atau	Defisit motorik/sensorik bilateral
	Hemianopsia	Defisit motorik/sensorik lebih terbatas daripada LACS	Disfungsi korteks	Defisit lapang pandang terisolasi
				Gangguan gerak mata terkonjugasi
				Gangguan serebeler tanpa defisit motorik/sensorik ipsilateral
Mekanisme	Emboli 70-80%	Emboli 70-80%	Gangguan pembuluh darah kecil	Trombosis insitu 80% emboli 20%
Prognosis (dalam 1 tahun)	60% meninggal (40% dalam 30 hari) 35% dependen < 5% Independen	15% meninggal (5% dalam 30 hari) 30% dependen 55% Independen	10% meninggal (5% dalam 30 hari) 30% dependen 60% Independen	20% meninggal (< 10% dalam 30 hari) 20% dependen 60% independen

Keterangan

TACS : Total Anterior Circulation Syndromes
PACS : Partial Anterior Circulation Syndromes

LACS : Lacunar Syndromes
POCS : Posterior Circulation Syndrome

2.2 Gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama, tidak hanya akibat disfungsi motorik, namun juga gangguan fungsi kognitif yang sering terjadi pada stroke. Gangguan kognitif berfluktuasi sesuai fase stroke. Gangguan kognitif pada fase akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain sebagai respon sekunder infark. Pada fase subakut dan pasca stroke, faktor di luar stroke yang ikut mempengaruhi antara lain suhu, kejadian kejang, komorbiditas, serta faktor genetik (Gottesman, 2010).

2.2.1 Gangguan fungsi kognitif pada stroke akut

Infark atau iskemia pada lokasi otak tertentu menyebabkan gangguan kognitif yang sesuai daerah perdarahan. Stroke pada hemisfer dominan menyebabkan gangguan berbahasa (afasia) dan apraksia. Pada hemisfer non dominan gangguan kognitif dapat berupa neglect (pengabaian) pada salah satu sisi obyek atau ruang. Gangguan kognitif tidak hanya terjadi pada infark di kortikal, namun dapat juga terjadi pada infark di subkorteks karena mengenai sirkuit-sirkuit yang ikut mengatur fungsi kognitif antar bagian-bagian di otak. Gangguan kognitif juga dapat terjadi sekunder akibat gangguan sensorik, visual dan motorik (Gottesman, 2010).

2.2.2 Gangguan fungsi kognitif pada stroke subakut

Kebanyakan gangguan kognitif pasca stroke membaik setelah periode subakut (sampai 3 bulan setelah stroke) atau lebih awal. Pada fase subakut, proporsi gangguan kognitif berkisar antara 50-90%, tergantung populasi dan metode penelitian yang dipakai. Pada fase ini yang menentukan perkembangan

fungsi kognitif adalah perbaikan sirkulasi serebral karena rekanalisasi spontan, neuroplastisitas, dan adanya penyulit yang menyertai. Kebanyakan daerah penumbra mengalami reperfusi dalam waktu 3 bulan stroke. Setelah 3 bulan ukuran infark dan defisit kognitif cenderung stabil. Rehabilitasi juga ikut menentukan perbaikan kognitif pada fase ini (Gotesman, 2010).

2.2.3 Gangguan fungsi kognitif pasca stroke

Pemulihan fungsi kognitif pasca stroke bervariasi. Penelitian menunjukkan 83% pasien dengan defisit memori verbal, 78% pasien dengan gangguan konstruksi visuospasial dan defisit memori visual membaik dalam waktu 6 bulan, sedangkan domain kognitif lain kurang menunjukkan perbaikan (Nyis GMS, 2005). Penelitian kohort lain menunjukkan gangguan atensi masih didapatkan pada 54% pasien setelah 1 tahun, sedangkan defisit fungsi eksekutif, bahasa, dan memori jangka panjang lebih sedikit frekuensinya (Lesniak, 2008). Penderita stroke dapat mengalami kemunduran kognitif progresif pasca periode akut walaupun tidak terdapat gambaran klinis stroke iskemik berulang. Pada umumnya terdapat komorbiditas pada penderita stroke seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemi, yang juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif. Stroke pertama juga meningkatkan risiko stroke berikutnya, baik yang menimbulkan manifestasi klinis maupun tidak (*silent brain infarction*) (Gottesman, 2010). Penderita dengan infark multipel di otak secara signifikan mempunyai kinerja memori, kecepatan pemrosesan, dan fungsi eksekutif yang lebih buruk (Saczynski, 2009). Gangguan fungsi kognitif pasca stroke dapat merupakan kelanjutan gangguan fungsi kognitif saat stroke akut, atau akibat tidak terkendalinya faktor-faktor risiko stroke yang menyebabkan kelainan pembuluh darah (aterosklerosis, kekakuan

arteri, disfungsi endotel), serta penyakit penyerta yang juga berpengaruh terhadap fungsi kognitif, seperti misalnya penyakit sistemik, gangguan organ (jantung, paru-paru, ginjal), penyakit alzheimer, parkinson dan depresi (Pantoni, 2011).

Jenis gangguan kognitif yang terjadi dapat berupa gangguan pada domain kognitif tunggal (atensi, bahasa, memori, visuospasial, atau fungsi eksekutif), atau gabungan di antaranya. Gangguan fungsi kognitif pada domain tunggal jarang terjadi, lebih sering berupa spektrum yang tergolong dalam “Gangguan Fungsi Kognitif Vaskuler” (*Vascular Cognitive Impairment=VCI*). VCI sendiri belum dapat didefinisikan secara jelas, lebih berbagai gangguan kognitif yang ditimbulkan atau berhubungan dengan penyebab vaskuler. Belum terdapat pembagian VCI secara jelas, namun umumnya VCI diklasifikasikan menjadi 3 sub tipe: (Zhao, 2010).

1. Demensia vaskuler
2. VCI yang tidak memenuhi kriteria demensia (*Vascular Cognitive Impairment No Dementia=VCIND*)
3. Penyakit alzheimer dengan komponen vaskuler.

Tabel 2.2 menunjukkan beberapa kunci penting dalam definisi sub-sub tipe VCI (Pantoni, 2011).

Belum terdapat kesepakatan di antara para ahli tentang diagnosis VCI. Zhao dkk (2010) mengusulkan kriteria diagnosis VCI yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya. Kriteria tersebut didasarkan pada pedoman harmonisasi dan perkembangan VCI terbaru (Zhao, 2010).

Tabel 2.2 Kunci-Kunci Penting Dalam Diagnosis Subtipe VCI (Zhao, 2010).

Sub Tipe	Gambaran Klinis
VCIND	• Gangguan kognitif paling tidak pada 1 domain • Aktivitas sehari-hari tidak terganggu • Tidak termasuk dalam kriteria diagnosis demensia • Kebanyakan individu dengan periode <i>plateau</i> yang panjang
Demensia vaskuler	• Demensia • Gangguan memori ringan • Lebih banyak gangguan dalam fungsi eksekutif • Perjalanan penyakit berfluktuasi, bertahap, dan/atau <i>stepwise</i>
Campuran VCI dan Alzheimer	• Demensia • Gangguan utama adalah memori • Memori perjalanan penyakit tidak khas • Eksarvasi mendadak, fluktuasi, atau <i>plateau</i> ringan), mirip alzheimer • Perburukan gangguan kognitif lebih cepat daripada VCI atau alzheimer saja

Usulan kriteria diagnosis VCI menurut Zhao dkk (Zhao, 2009):

I. Kriteria diagnosis untuk VCI *probable* meliputi semua hal berikut ini :

A. Gangguan kognitif

1. Gangguan kognitif yang diperoleh dari data anamnesis, manifestasi klinis dan tes neuropsikologi
2. Terdapatnya gangguan kognitif kortikal dan subkortikal, tapi terutama gangguan frontal dan subkortikal
3. Gangguan kognitif paling tidak pada 1 domain, atau disfungsi eksekutif/ gangguan memori ditambah 1 tambahan gangguan kognitif lain, dengan distribusi gangguan yang tidak merata pada tahap awal
4. Ada/tidak gangguan kemampuan sosial dan/atau aktivitas sehari-hari

5. Ada/tidak gejala neuropsikis atau BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)(misalnya : ansietas, perubahan tidur, depresi, apati, agitasi, abnormalitas tingkah laku, dll)

B. Bukti diagnosis klinis penyakit serebrovaskuler didapatkan dari :

1. Terdapatnya gejala dan/atau tanda pemeriksaan neurologis yang mengindikasikan adanya penyakit serebrovaskuler
2. Terdapatnya paling tidak satu bukti pemeriksaan pencitraan neurologis, meliputi CT, CTA, MRI (T1W1, T2W1, MRA, FLAIR, dan gradient echo), TCD, SPECT
 - pembuluh darah besar
 - Infark lakuner multipel (substansia alba, ganglia basalis, talamus, kapsula interna, batang otak, serebelum)
 - Infark tunggal di tempat strategis (hipokampus, girus angularis, girus cinguli, talamus, nukleus kaudatus, globus palidus, dan dasar otak bagian depan)
 - Perubahan substansia alba akibat vaskuler, terutama yang berlokasi di jaras frontal-subkortikal, khususnya di substansia alba profunda
 - Perdarahan intraserebral
 - Perdarahan subarachnoid
 - Hipoperfusi atau hipometabolisme serebral kronis
 - Terdapatnya atrofi serebral yang berhubungan dengan vaskuler, dengan atrofi bersifat difus atau regional (misalnya atrofi temporal medial)
 - Lesi-lesi vaskuler yang sulit diidentifikasi

C. Hubungan waktu antara penyakit serebrovaskuler/faktor risiko vaskuler dengan gangguan kognitif bersifat pilihan, manifestasi, atau kesimpulan dari satu atau lebih kondisi berikut:

1. VCI mungkin terjadi sebelum, selama, atau setelah onset penyakit serebrovaskuler, menetap dalam beberapa bulan, bahkan lebih dari 6 bulan
2. Onset penyakit serebrovaskuler tiba-tiba atau perlahan, diikuti oleh perjalanan penyakit yang berfluktuasi, *stepwise*, atau progresif bertahap
3. Terdapatnya bukti laboratorium tentang penyakit serebrovaskuler/faktor risiko vaskuler, yang beralasan dipertimbangkan sebagai etiologi kondisi yang berhubungan
4. Terapi efektif dapat menunda, meningkatkan, bahkan mengembalikan gejala-gejala kognitif

II. Gambaran klinis yang mungkin mendukung diagnosis VCI probable meliputi :

- A. Disfungsi eksekutif (misalnya inisiasi, perencanaan, organisasi, dan pentahapan)
- B. Adanya gambaran awal kelumpuhan pseudobulber, gangguan gait, tremor, inkontinesia urine, atau kejang
- C. Gangguan kognitif tanpa defisit neurologis fokal, bukti penyakit serebrovaskuler diperoleh dari CT kepala atau MRI (misalnya infark tersamar), atau riwayat TIA, atau hanya diperoleh dari bukti laboratorium mengenai faktor risiko vaskuler

III. Dengan eksklusi penyebab lain seperti depresi, delirium, dan gangguan kognitif, gambaran klinis yang mungkin mendukung diagnosis VCI *possible* meliputi :

- A. Terdapatnya gangguan kognitif dan tanda defisit neurologis fokal, namun tanpa penemuan penyakit serebrovaskuler pada pencitraan neurologis
- B. Terdapatnya gangguan kognitif, namun tanpa gejala dan tanda defisit neurologis fokal, demikian juga pencitraan neurologis, hanya terdapat bukti laboratorium tentang faktor risiko vaskuler
- C. Terdapatnya *probable* VCI dalam jangka pendek, tidak lebih dari satu bulan

III. VCI diperkirakan *definite* jika didapatkan :

- A. Bukti klinis penyakit sesuai dengan usulan kriteria diagnosis VCI *probable*
- B. Bukti histopatologis penyakit berdasarkan biopsi atau penemuan post mortem
 - 1. Tipe murni : dibutuhkan bukti histopatologis tentang jejas serebrovaskuler saja; atau
 - 2. Tipe campuran : dibutuhkan bukti histopatologis kekusutan neurofibril dan plak senilis, serta jejas serebrovaskuler, untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada bagan dibawah ini

a. Demensia vaskuler

Stroke merupakan faktor prediktor kuat terjadinya demensia berbagai tipe. Perjalanan stroke menjadi demensia umumnya melalui VCI. Rata-rata laju VCI pasca stroke menjadi demensia sebesar 8% per tahun (Sachdev, 2007). Perkiraan prevalensi demensia pascastroke pada subyek dengan stroke pertama yang belum mengalami gangguan kognitif sebelumnya sekitar 7,4-12%, pada subyek dengan stroke berulang tanpa riwayat demensia 20,3%, dan pada subyek dengan riwayat gangguan kognitif sebelumnya sekitar 26,5%. Faktor prediktor utama demensia pascastroke adalah usia tua, jenis kelamin wanita, tingkat pendidikan rendah, ras non kulit putih, diabetes dan fibrilasi atrium (Gottesman, 2010).

Faktor prediktor yang spesifik berkaitan dengan stroke adalah disfasia, keterlibatan hemisfer kiri, inkontinensia saat konfusi fase akut dan stroke berulang. Faktor lain meliputi leukoaraiosis dan atrofi (terutama pada lobus temporal medial). Beberapa faktor-faktor tersebut menunjukkan adanya jejas serebrovaskuler yang berkelanjutan secara subklinis (Gottelman, 2010). Demensia vaskuler meliputi semua kasus demensia yang disebabkan oleh gangguan serebrovaskuler dengan penurunan kognitif mulai dari yang ringan sampai yang paling berat (tidak harus prominen gangguan memori), dapat/tidak disertai gangguan perilaku sehingga menimbulkan gangguan aktifitas harian yang tidak disebabkan oleh gangguan fisik karena stroke. Sedangkan definisi demensia adalah suatu sindroma penurunan fungsi kognitif yang dapat bermanifestasi gangguan memori, disertai dua atau lebih gangguan modalitas kognitif lainnya (orientasi, atensi, fungsi bahasa, fungsi visuospasial, fungsi eksekutif, kontrol motorik, praksis) yang cukup berat sehingga menyebabkan gangguan aktivitas

harian yang dibuktikan dengan pemeriksaan klinis dan tes neuropsikologis (Misbach, 2006).

Kriteria diagnosis demensia vaskuler menurut *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association* (NINDS-AIREN) yang diadaptasi Perhimpunan dokter spesialis saraf Indonesia (Perdossi) adalah sebagai berikut : (Misbach, 2006)

I. *Probable* demensia vaskuler

Diagnosis klinis demensia vaskuler meliputi semua item di bawah ini :

1. Demensia
2. Bukti penyakit serebrovaskuler yang ditandai dengan adanya defisit neurologis fokal (hemiparese, kelumpuhan otot wajah bawah, tanda babinski, defisit sensorik, hemianopsia, disartria, dll) yang konsisten dengan stroke (bisa dengan atau tanpa riwayat stroke), dan kejadiannya mempunyai relevansi dengan pencitraan otak (CT atau MRI)
3. Terdapat hubungan antara kedua gangguan di atas dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini :
 - a. Awitan demensia berada dalam kurun waktu 3 bulan pasca stroke.
 - b. Deteriorasi fungsi kognitif yang mendadak atau berfluktuasi, defisit kognitif yang progresif dan bersifat stepwise.

II. Gambaran klinis yang konsisten dengan *probable* demensia vaskuler

1. Gangguan berjalan
2. Riwayat tidak stabil saat berdiri dan sering jatuh tanpa sebab
3. Gangguan berkemih dini, urgensi, dan keluhan berkemih yang tidak disebabkan oleh penyakit urologi

4. Perubahan kepribadian dan suasana hati, abulia, depresi, inkontinensia emosi, dan gejala defisit subkortikal lainnya seperti retardasi psikomotor dan gangguan fungsi eksekutif

III. Possible demensia vaskuler

1. Demensia disertai defisit neurologis fokal, tetapi tanpa konfirmasi pencitraan otak
2. Atau tidak adanya hubungan waktu yang jelas antara demensia dan stroke
3. Atau awitan penyakit tidak jelas dengan perjalanan klinis yang bervariasi seperti plateau atau perbaikan fungsi kognitif

IV. Definite demensia vaskuler

1. Kriteria klinis probable demensia vaskuler
2. Konfirmasi pemeriksaan histopatologi penyakit serebrovaskuler
3. Adanya kekusutan neurofibril dan plak neuritik sesuai umur
4. Tidak ditemukan adanya gangguan klinis dan patologis lainnya yang dapat menyebabkan demensia

V. Gambaran klinis yang tidak menyokong diagnosis demensia vaskuler

1. Defisit memori pada tahap dini, perburukan fungsi memori dan gangguan kognitif lain seperti bahasa (afasia transkortikal sensoris), keterampilan motorik (apraksia) dan persepsi (agnosia) tanpa adanya lesi yang relevan pada pencitraan otak
2. Tidak ditemukannya defisit neurologis fokal selain gangguan kognitif

b. Vascular Cognitive Impairment No Dementia (VCIND)

Tidak terganggunya kemampuan sosial atau aktivitas sehari-hari (yang tidak berkaitan dengan efek fisik penyakit serebrovaskuler) merupakan poin yang membedakan demensia vaskuler dengan VCIND (Zhao, 2010)

c. Penyakit alzheimer dengan komponen vaskuler

Belum diketahui secara jelas dampak stroke pada fungsi kognitif melalui faktor-faktor vaskuler yang langsung menyebabkan perubahan patologi otak yang berhubungan dengan penyakit alzheimer atau neuropatologi alzheimer dan neuropatologi vaskuler berdampak sinergis menyebabkan kognitif yang lebih buruk. Pada studi otopsi, ditemukan infark pada 32,4% menyertai neuropatologi alzheimer, dibandingkan 2,5% pada kontrol, dan penelitian lain menemukan bahwa infark lakuner (pada ganglia basalis, talamus, substansia alba profunda) yang menyertai patologi alzheimer meningkatkan risiko odd demensia sebanyak 20 kali, sehingga ditarik hipotesis bahwa faktor vaskuler secara tidak langsung mempengaruhi neuropatologi alzheimer. Penyakit serebrovaskuler secara signifikan memperburuk gangguan kognitif pada fase awal alzheimer. Pengaruh tersebut tampaknya bersifat independen dan aditif, namun bukan interaktif. Penyakit alzheimer dan serebrovaskuler juga berbagai faktor risiko yang meningkatkan kedua penyakit tersebut secara independen (tabel 2.3). Penyakit serebrovaskuler dapat langsung berkaitan dengan alzheimer karena menyebabkan neurodegenerasi. Kegagalan eliminasi dan akumulasi amiloid beta mungkin disebabkan efek sekunder gangguan pembuluh darah kecil yang menyebabkan vaskulopati iskemik subkortikal (Nadeau, 2010).

Faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pascastroke iskemik dapat dikelompokkan dalam faktor demografis, faktor risiko aterosklerosis, faktor yang berhubungan dengan stroke, dan faktor genetik (Gottesman, 2010)

A. Faktor demografis yang mempengaruhi fungsi kognitif pascastroke iskemik

a. Usia dan jenis kelamin

Usia merupakan faktor risiko yang mendasar pada demensia vaskuler. Usia tua merupakan faktor prediktor penting keluaran fungsional dan kognitif stroke periode kronik. Usia lebih dari 70 tahun lebih berisiko mendapatkan gangguan kognitif. Setiap penambahan 5 tahun berisiko 1,5 kali terkena MCI (*Mild Cognitive Impairment*) (Rahmawati, 2006).

Proses menua pada susunan saraf pusat ditandai dengan degenerasi neuron diikuti dengan gliosis. Berkurangnya neuron tidak sama pada bagian-bagian otak, lobus frontalis dan temporalis mengalami pengurangan yang lebih besar dibanding bagian otak yang lain. Runtuhnya neuron diikuti juga dengan keruntuhan dendrit. Terjadi pula pembentukan plak neuritik dan kekusutan neurofibril, walaupun tidak sebanyak yang ditemukan pada penyakit alzheimer (Rahmawati, 2006). Perempuan lebih cenderung terkena stroke kardioemboli, sedangkan laki-laki cenderung terkena stroke lakuner, sehingga gangguan kognitif pasca stroke lebih banyak pada perempuan. Perempuan juga mendapat stroke pada usia yang lebih tua, sehingga mungkin sudah terdapat gangguan kognitif sebelum stroke (Gottesman, 2010).

Tabel 2.3. Faktor risiko yang sama pada penyakit alzheimer dan VCI (Nadeau, 2010)

No	Faktor Risiko	Efek
1.	Usia	• Berdampak pada pembuluh darah besar dan kecil • Akumulasi amiloid beta meningkat
2.	Diabetes	• Menimbulkan aterosklerosis • Berhubungan pada alzheimer melalui gangguan insulin, insulin growth faktor dan resistensi insulin perifer dengan produksi ceramid sitotoksik berlebihan
3.	Peningkatan kolesterol dan LDL serum	• Aterosklerosis • Produksi amiloid beta enzimatis
4.	Homosisteinemia	• Aterosklerosis • Dapat meningkatkan pembentukan amiloid beta
5.	Genotip Apolipoprotein Eε4	• ApoE ε4 merupakan faktor risiko penyakit serebrovaskuler • ApoE ε4 berhubungan dengan awitan alzheimer lebih awal
6.	Merokok	• Status merokok berhubungan dengan insiden demensia dan alzheimer, namun kurang jelas efeknya terhadap demensia vaskuler
7.	Obesitas	• Aterosklerosis
8.	Angiopati amiloid serebral (CAA)	• CAA berhubungan dengan disfungsi vaskuler dan meningkatkan risiko stroke • CAA merupakan abnormalitas yang sering terjadi pada alzheimer

b. Pendidikan

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa status pendidikan yang rendah sebelum stroke (di bawah tingkat SMA) merupakan faktor prediktor yang independen terhadap kejadian VCIND (OR=3,5) dan demensia (OR=8,7) dalam 1 tahun pasca stroke (Rasquin, 2004)

B. Faktor risiko aterosklerosis

Hipertensi, diabetes melitus, dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko aterosklerosis sekaligus demensia vaskuler. Plak aterosklerotik yang terbentuk dapat menyebabkan penyakit serebrovaskuler melalui proses kalsifikasi, ruptur atau ulserasi, perdarahan, fragmentasi, kelemahan dinding pembuluh darah dan aneurisma atau kombinasinya. Plak yang terbentuk di arteri karotis atau arteri serebral dapat menurunkan atau membuat oklusi aliran darah ke otak, sehingga meningkatkan kecenderungan disfungsi kognitif dan gangguan lain (Everson, 2001)

a. Hipertensi

Penelitian menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko independen terhadap gangguan fungsi kognitif, baik dengan maupun tanpa riwayat stroke sebelumnya. Tekanan darah tinggi pada usia pertengahan (40-64 tahun) merupakan faktor risiko terjadinya kemunduran kognitif pada usia lanjut. Tekanan darah sistolik yang tinggi (>180 mm Hg) pada lanjut usia merupakan faktor risiko demensia (Rahmawati, 2006). Hipertensi secara signifikan menimbulkan aterosklerosis yang ditunjukkan melalui penebalan tunika intima media arteri karotis, sekaligus gangguan fungsi kognitif yang ditunjukkan melalui pemeriksaan MoCA-INA (MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT ver. INDONESIA), kecepatan pemrosesan informasi dan fungsi eksekutif. Hipertensi juga berhubungan dengan lesi substansia alba yang lebih besar, volume otak yang lebih kecil, infark kortikal atau subkortikal tersembunyi atau di tempat strategis, dan hilangnya volume otak di bagian

talamus atau lobus temporal yang penting dalam proses kognitif (Gorelick, 2004).

Terapi anti hipertensi dapat menurunkan risiko demensia dan memperlambat progresifitas dengan memperbaiki perfusi serebral lokal dan menghambat angiogenesis sel endotel otak (Rahmawati, 2006).

b. Diabetes mellitus

Diabetes secara independen berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif maupun peningkatan insiden demensia. Domain kognitif yang terganggu terutama pada memori verbal dan kecepatan pemrosesan informasi. Mekanisme gangguan kognitif pada diabetes kemungkinan akibat hiperglikemia, gangguan toleransi glukosa, dan episode hipoglikemia, atau gabungan diantaranya (Kumar, 2009).

Diabetes menyebabkan aterosklerosis melalui komplikasi mikroangiopati diabetika berupa disfungsi endotel, reaksi inflamasi, oksidasi, dan glikasi berlebihan, peningkatan agregasi trombosit dan gangguan fibrinolisis. Disregulasi insulin juga berperan dengan hasil peningkatan inflamasi, stres oksidatif, peningkatan produk glikasi akhir, penurunan kemampuan pemulihan neuron dan neurogenesis. Insulin juga dapat meningkatkan pelepasan A β intrasel pada kultur neuron, dan akumulasi A β intrasel sudah dibuktikan sebagai faktor penting pada patogenesis penyakit alzheimer. Penemuan ini mengindikasikan bahwa diabetes, melalui proses neurodegenerasi dari disfungsi metabolisme, menghasilkan jejas neuron langsung yang tampak sebagai atrofi otak, sebagai dasar patologi demensia (Dik MG, 2000).

c. Hiperlipidemia

Peningkatan kolesterol pada usia pertengahan kehidupan berhubungan kuat dengan risiko Demensia Alzheimer (DA) maupun Demensia Vaskuler (DVa) tiga dekade kemudian. Rasio Hazard (RH) untuk DA 1.23 pada kadar kolesterol tingkat *borderline* (200-239 mg/dL) saat pertengahan usia, dan 1.57 untuk kadar kolesterol tinggi (≥ 240 mg/dL). RH DVa 1.50 untuk kolesterol *borderline* dan 1.26 untuk kolesterol tinggi. Peningkatan HDL dan penurunan LDL serta kolesterol total meningkatkan fungsi kognitif, sedangkan kadar trigliserida tidak terlihat pengaruhnya pada fungsi kognitif (Di Legge, 2010)

d. Merokok dan konsumsi alkohol

Penelitian menunjukkan bahwa merokok pada usia pertengahan berhubungan dengan kejadian gangguan fungsi kognitif pada usia lanjut, sedangkan status masih merokok dihubungkan dengan peningkatan insiden demensia dan DA. Konsumsi alkohol pada tingkat ringan sampai sedang pada lanjut usia menurunkan risiko demensia, namun pecandu alkohol berat menyebabkan kerusakan otak berupa reduksi parenkim otak (Rahmawati, 2006).

C. Faktor yang berkaitan dengan stroke iskemik

a. Volume, letak dan lokasi infark

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, infark pada lokasi strategis di regio spesifik menyebabkan gangguan fungsi kognitif. Infark pada talamus, nukleus kaudatus, genu kapsula interna, girus angularis, hipokampus, lobus frontal menghasilkan gangguan fungsi kognitif yang cukup menonjol

(Rahmawati,2006). Penelitian juga menunjukkan bahwa infark di lebih satu lokasi dan jumlah lebih dari satu berhubungan dengan kinerja memori, kecepatan, pemrosesan data, dan fungsi eksekutif yang lebih buruk (Lesniak, 2008)

b. Kelainan pada substansia alba (*white matter lesion*)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan lesi di substansia alba berhubungan dengan gangguan kognitif, namun belum diketahui seberapa besar efek dan domain kognitif apa yang terkena. Kecepatan pemrosesan dan atensi merupakan domain kognitif yang paling sering terganggu. Lesi di substansia alba secara fisiologis meningkat pada peningkatan usia, dan diperkirakan faktor vaskuler berperan dengan adanya proses inflamasi di dinding arteri. Lesi di substansia alba menggambarkan area demyelinisasi luas, sel sel inflamasi di sekitar pembuluh darah yang rusak, serta infark lakuner (Baune, 2009).

Terdapatnya lesi di substansia alba mengurangi kapasitas kompensasi otak pasca stroke. Kombinasi infark lakuner dan lesi luas di substansia alba merupakan faktor prediktor buruknya keluaran fungsi kognitif. Suatu penelitian menunjukkan bahwa tiap peningkatan volume lesi substansia alba 1-mL/tahun akan meningkatkan gangguan kognitif sebesar 94% (Baune, 2009).

c. Infark serebral tersembunyi

Infark serebral tersembunyi didefinisikan sebagai area hipodens pada CT Scan, sesuai dengan gambaran infark tanpa riwayat stroke (yang didapatkan dari autoanamnesis, alloanamnesis, atau sumber informasi lain).

Infark serebral biasanya disebabkan oleh infark lakuner, yaitu infark dengan ukuran kecil ($<2\text{cm}$) dimana manifestasi klinis neurologis tidak sampai mengganggu aktivitas pasien, sehingga pasien tidak berobat, namun secara kebetulan ditemukan saat episode stroke selanjutnya atau pasien periksa CT Scan karena penyakit lain (Gorelick, 2004).

Penelitian menunjukkan bahwa lanjut usia dengan infark serebral tersembunyi mengalami peningkatan risiko demensia dan penurunan fungsi kognitif yang lebih progresif (Gorelick, 2004). Diperkirakan infark memicu pembentukan plak senilis dan kekusutan neurofibril yang mencerminkan dampak faktor risiko vaskuler terhadap vulnerabilitas otak. Penurunan fungsi kognitif bersifat *stepwise* mungkin mencerminkan episode infark tersembunyi berulang di otak (Vermeer, 2003)

d. Atrofi serebral

Atrofi serebral merupakan faktor yang berperan pada demensia pasca stroke, baik secara independen maupun bersama faktor-faktor lain. Atrofi serebral yang terjadi secara menyeluruh menggambarkan hipoperfusi serebral. Sedangkan atrofi di bagian tertentu disebabkan oleh gangguan mikrovaskuler lokal, seperti di hipokampus, korteks entorhinal, dan temporal mesial berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, terutama pada penyakit Alzheimer, hal ini diperkirakan karena struktur otak tersebut berperan penting dalam fungsi kognitif terutama memori (Marshall, 2011). Seperti yang sudah dijelaskan, atrofi serebral yang didapatkan pada diabetes melitus secara signifikan berkorelasi dengan gangguan fungsi kognitif (Kumar, 2009)

D. Faktor genetik

Faktor genetik yang berperan dalam VCI terdiri atas gen-gen yang berimplikasi pada hipertensi dan penyakit arteri karotis (keduanya berhubungan dengan stroke dan gangguan kognitif), dan gen yang mempengaruhi respon otak terhadap penyakit vaskuler (toleransi vaskuler dan plastisitas neuron). Kelainan monogenik yang berkaitan dengan VCI yang sudah ditemukan antara lain CADASIL, apolipoprotein E (apoE), varian herediter angiopati amiloid serebral, penyakit sel sabit, penyakit Fabry, dan homosistinuria, vaskulopati serebroretina, dan *Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke* (HERNS). Namun yang sudah banyak diteliti dan memberi hasil konsisten adalah gen CADASIL dan apoE (Di Legge, 2010)

a. Gen CADASIL

CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) merupakan bentuk arteriopati akibat mutasi gen notch3 pada kromosom 19. CADASIL sudah diidentifikasi sejak tahun 1993 sebagai etiologi “demensia vaskuler murni” (Chabriat, 2007). Pada penderita yang simptomatis, manifestasi klinis yang paling sering adalah serangan iskemik sepintas atau stroke subkortikal pada usia 40-50 tahun. Demensia merupakan manifestasi klinis kedua tersering, dan terjadi pada 90% pada sepertiga pasien yang simptomatis. Rata-rata pasien mengalami demensia saat usia 60 tahun usia termuda onset ditemukan saat 35 tahun. Kognitif dapat terganggu sebelum serangan iskemik atau stroke, tersering pada memori kerja dan fungsi. Perjalanan penyakit berlangsung secara tahap lebih tahap

(stepwise) pada 90% kasus, dan progresif, terisolasi pada 10% kasus (Chabriat, 2007).

Domain kognitif yang terkena dominan pada fungsi eksekutif (terutama apatis) dan gangguan memori, sedangkan afasia, apraksia, atau agnosia jarang terjadi, atau terjadi pada tahap akhir penyakit. Demensia disertai dengan tanda piramidal, kelumpuhan pseudobulber, kesulitan gait, dan/atau inkonensia urine (Chabriat, 2007). Gambaran patologis berupa penebalan tunika media arteri substansia alba dan leptomeningeal oleh bahan-bahan granuler, eosinofilik (gambaran khas CADASIL), dan non amiloid yang terikat di sel-sel otot polos. Didapatkan terutama pada tingkat subkorteks (korpus kalosum, striatum, kapsula interna, dan hipokampus) berupa lesi substansia alba ekstensif. Mungkin tidak ditemukan lesi patologis kortikal pada pencitraan, namun ditemukan penurunan metabolisme, konsumsi glukosa, dan berkurangnya neuron kolinergik kortikal yang merupakan efek jarak jauh dari infark ganglia basalis (diaskisis) pada tingkat kortikal yang menyebabkan demensia (Jiwa, 2010).

Terdapat varian CADASIL yaitu CARASIL (*Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), namun belum terdapat banyak penelitian mengenai manifestasi klinis, patobiologi, dan mekanisme pengaruhnya terhadap gangguan kognitif (Di Legge, 2010).

b. Gen apolipoprotein E (apoE)

Gen apoE awalnya lebih banyak dibahas sebagai faktor risiko penyakit alzheimer, namun penelitian akhir-akhir ini menemukan bahwa gen apoE juga

berperan pada VCI (Wagle, 2009). Gen apoE terletak pada kromosom 19q13.2, memiliki panjang 3,7 kilobasa, terdiri dari 4 ekson dan 3 intron dan memproduksi polipeptida 299 asam amino. Gen apoE bersifat polimorfik dengan alel tersering adalah $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, dan $\epsilon 4$, yang mengkode 3 isoform utama protein apoE, yaitu E2, E3, dan E4. Perbedaan ketiga isoform tersebut adalah pada pertukaran asam amino yang terletak pada residu 112 dan 158: E3 (Cys 112-Arg158), E4 (Arg112-Arg158), dan E2 (Cys112-Cys158). Polimorfisme ini membentuk 6 genotipe, yaitu 3 homozigot, berupa $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, dan 3 heterozigot, berupa $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 2$. Genotip yang paling sering ditemukan di seluruh populasi, mulai dari yang tersering adalah apoE $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 2$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 2$, dan $\epsilon 2/\epsilon 2$ (Davignon, 1988).

Keenam genotip itu menghasilkan enam fenotip, yaitu masing - masing apo E3/3, E4/3, E3/2, E4/4, E4/2, dan E2/2. Untuk menyederhanakan, fenotip yang dihasilkan dari genotip homozigot, cukup disebut E4, E3, dan E2. Alel apoE $\epsilon 3$ merupakan gen yang paling banyak ditemukan di seluruh populasi, karena itu protein apoE3 yang dihasilkannya dianggap sebagai protein normal, sedangkan apoE $\epsilon 2$ dan apoE $\epsilon 4$ dianggap sebagai variannya (Helzner, 2009). Distribusi alel apoE Melayu (penelitian pada orang Malaysia yang tinggal di Singapura tahun 1991) masing-masing sebesar 0,114, 0,767, dan 0,119, sedangkan di Jepang masing-masing sebesar 0,081, 0,849, dan 0,067 (Venkatramana P, 2011).

ApoE terutama disintesis di hati, tetapi juga disintesis oleh jaringan tubuh lain seperti otak, limpa, ginjal, adrenal, gonad, dan makrofag. Otak merupakan tempat produksi dan penyimpanan apoE terbanyak setelah hati.

ApoE merupakan penyusun beberapa lipoprotein seperti kilomikron, sisa kilomikron, IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) dan HDL (*High Density Lipoprotein*) yang berperan penting dalam transpor, penggunaan, dan metabolisme lipid (Davignon, 1988). Fungsi utama apoE adalah sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein di permukaan sel. ApoE tersusun dari 2 domain protein yaitu gugus N (nitrogen) dan gugus C (karboksil). Gugus C berfungsi sebagai tempat pengikatan lipid, sedangkan fragmen N merupakan tempat terikatnya apoE dengan reseptor di permukaan sel. Jenis lipid yang diikat oleh apoE terutama adalah kolesterol dan triasilgliserol. Setelah apoE terikat pada reseptor, kompleks apoE lipoprotein-lipid akan mengalami internalisasi dan degradasi dalam sel. Lipid yang dilepas akan dipakai untuk regenerasi sel terutama untuk mempertahankan integritas dinding sel, sedangkan reseptor akan didaur ulang untuk digunakan kembali. Lipid (terutama kolesterol) dan apoE pada susunan saraf pusat berperan penting dalam homeostasis, pembentukan myelin, dan regenerasi neuron (Hauser, 2011).

2.2.4. Pemeriksaan Fungsi Kognitif

Ada beberapa pemeriksaan neuropsikologi yang sering digunakan dalam mendeteksi adanya gangguan pada berbagai ranah kognitif, namun pada penelitian ini, peneliti menggunakan satu macam test yaitu Montreal Cognitive Assesment (MoCA). MoCA adalah salah satu alat yang dapat digunakan untuk menyaring adanya gangguan kognitif pada pasien yang mengalami gangguan kognitif ringan. Nilai normal adalah 26 – 30, angka dibawah 26 menunjukkan adanya gangguan kognitif. Dibanding MMSE, MoCA lebih sensitif, karena bisa mendeteksi adanya gangguan pada pasien-pasien yang dengan hasil MMSE normal. MoCA

mempunyai kelebihan dibandingkan MMSE dalam hal penyaringan gangguan fungsi visuospatial, eksekutif dan atensi, yang membuat MoCA lebih sensitif dalam menyaring adanya gangguan kognitif ringan dibandingkan MMSE (Smith et al, 2007; Dong et al, 2010).

Montreal Cognitive Assesement (MoCA) pertama kali dikembangkan oleh Nasreddine Ziad S,MD pada tahun 2000. MoCA dibuat berdasarkan gangguan ranah kognitif yang sering terjadi pada *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Versi awal mencakup 10 ranah kognitif. Lima tahun setelah digunakan, diubah menjadi 8 ranah kognitif yakni visuospatial/eksekutif,penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, berfikir abstrak dan orientasi. Tes MoCA telah diterjemahkan dalam banyak bahasa yakni bahasa Inggris, Arab, Cina, Belanda, Perancis, Jerman, Itali, Korea, Swedia, Yunani, Portugis, Brazil, Spanyol, Vietnam, Thailand serta Indonesia. Di Indonesia tesy ini dinamai MoCA versi Indonesia (MoCA-Ina). Skor tertinggi adalah 30 point, sementara skor 26 keatas dianggap normal. Cut of point MoCA berdasarkan berbagai studi di luar negeri adalah 26 (Husein et al,2010).

Pada sebagian besar penelitian, fungsi kognitif dinilai dengan menggunakan MMSE, namun karena nilai MMSE dinilai kurang sensitif dalam mendiagnosis MCI khususnya dengan gangguan vaskuler, dimana pada kondisi tersebut meskipun terdapat gangguan kognitif (fungsi eksekutif) namun nilai MMSE masih dalam batas normal, maka dikembangkanlah test MoCA ini. Pada *Vascular Cognitive Impairment Non Dementia* (yaitu MCI yang terjadi pada kasus dengan risiko vaskuler) yang terganggu pada awal adalah fungsi eksekutif. Karena itu test MoCA dianggap lebih sensitif dan lebih tinggi spesifisitasnya untuk

mendeteksi MCI dibandingkan dengan MMSE. Beberapa faktor yang membuat MoCA lebih superior mendeteksi MCI dibandingkan MMSE yakni lebih banyak jumlah kata yang disuruh ingat pada ranah memori dan waktu untuk menilai kemampuan mengingat kembali durasinya lebih lama dibandingkan MMSE, terdapat pemeriksaan fungsi eksekutif seperti *Trial Making Test B*, kemampuan berbahasa yang lebih kompleks yakni bentuk 3 dimensi (Husein et al, 2010).

2.3. Hubungan apoE dan fungsi kognitif pasca stroke iskemik

Hubungan apoE dan fungsi kognitif pasca stroke iskemik masih kontroversial. Penelitian yang mendukung menemukan bahwa polimorfisme gen apoE secara signifikan berpengaruh terhadap keluaran kognitif pasca stroke (Wagle, 2009) seperti pada penelitian berbasis populasi menyimpulkan bahwa terdapat efek sinergis antara penyakit serebrovaskuler dan apoE $\epsilon 4$ dengan penurunan kognitif (Ivan, 2004). Penelitian lain menunjukkan peningkatan frekuensi apoE $\epsilon 4$ pada pasien demensia vaskuler dibandingkan populasi umum, apoE $\epsilon 4$ sebagai faktor risiko demensia vaskuler, maupun faktor prediktor perubahan *Cognitive Impairment No Dementia (CIND)* menjadi demensia vaskuler (Dik, 2000). Namun penelitian lain tidak dapat membuktikan hubungan antara apoE $\epsilon 4$ dan demensia vaskuler (Kawamata, 1994). Polimorfisme apoE mempengaruhi hemodinamika vaskuler serebral pada alzheimer, di mana terdapat penurunan perfusi paling buruk pada kelompok apoE $\epsilon 4$ (Hooijmans, 2008). Pada kelompok apoE $\epsilon 4$ homozigot juga ditemukan lesi substansia alba yang lebih luas daripada karier $\epsilon 3$ akibat kerusakan myelin luas (Bartzokis, 2007). Belum diketahui mekanisme pasti pengaruh gen apoE terhadap gangguan fungsi kognitif pasca stroke iskemik, namun dari beberapa penelitian isoform apoE mempunyai

efek berbeda terhadap kolesterol plasma dan plastisitas sel-sel di susunan saraf pusat (Knopman, 2009).

2.3.1 Peran apolipoprotein E pada kolesterol plasma dan aterosklerosis

ApoE di plasma merupakan penyusun lipoprotein kilomikron, kilomikron remnan, IDL, dan HDL. ApoE berperan membersihkan kilomikron remnan dan kelebihan kolesterol. Lipid yang terikat apoE akan dibawa ke hepar, kemudian apoE melalui terminal amino akan terikat dengan reseptor LDL (B/E), reseptor apoE, atau LDL Receptor Related Protein (LRP=reseptor remnan) yang terdapat di hepar. Selanjutnya lipoprotein mengalami endositosis masuk dalam hepatosit (Davignon, 1988).

ApoE dalam bentuk HDL juga dapat mengikat kolesterol dari sel busa (makrofag) dengan bantuan enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*) untuk selanjutnya dibawa ke hepar. Sel busa yang kaya kolesterol merupakan faktor penting dalam proses aterosklerosis. Diketahui pula bahwa apoE mampu terikat pada heparin dan heparin *like* proteoglikan yang terdapat pada matriks dinding arteri sehingga apoE juga berperan dalam proliferasi dan migrasi sel otot polos di tunika intima yang merupakan karakteristik penyakit vaskuler aterosklerotik (Davignon, 1988).

Fenotip apoE mempunyai pengaruh yang berbeda pada lipoprotein plasma, sehingga polimorfisme apoE diduga merupakan salah satu faktor yang menentukan perbedaan individual dalam permulaan dan progresifitas aterosklerosis. ApoE $\epsilon 2$ homozigot kurang dapat mengikat reseptor LDL dan apoE sehingga terjadi akumulasi lipoprotein remnant, hiperlipidemia. Namun kebanyakan $\epsilon 2$ homozigot mempunyai kadar kolesterol dan LDL yang rendah

karena katabolisme lipoprotein yang lambat sehingga memacu kolesterol eksogen dan perifer masuk ke hepar melalui uptake yang dimediasi apoE. Sebagai kompensasi, terjadi peningkatan aktivitas reseptor LDL (B/E) sehingga uptake LDL meningkat dan LDL plasma menurun. Kadar LDL yang rendah pada apoE ϵ 2 homozigot juga akibat IDL lambat diubah menjadi LDL. Lipoprotein yang mengandung apoE4 lebih cepat dikatabolisme sehingga lebih banyak kolesterol yang dikirim ke sel hepar melalui uptake yang dimediasi apoE pada subyek dengan alel ϵ 4. ApoE4 lebih terikat pada lipoprotein yang kaya trigliserid seperti VLDL, sedangkan apoE2 dan E3 lebih terikat pada HDL. ApoE4 mempunyai kemampuan mengikat lipid dari absorpsi intestinal yang lebih efisien dibandingkan ApoE2. Namun hal ini menyebabkan aktivitas reseptor LDL di hepar menurun dan berkurangnya sintesis kolesterol oleh hepar (Davignon, 1988).

Individu dengan alel apoE ϵ 4 mempunyai kadar kolesterol total dan LDL yang cenderung lebih tinggi daripada karier genotip apoE lainnya (Sing, 1985). Sedangkan kadar kolesterol dan LDL yang tinggi diketahui merupakan faktor risiko aterosklerosis dan aterosklerosis merupakan faktor risiko gangguan kognitif (Everson, 2001) baik dengan perantaraan penyakit serebrovaskuler yang menimbulkan manifestasi klinis maupun tidak (Haan, 1999). ApoE ϵ 4 juga berperan dalam pembentukan aterosklerosis melalui proses stress oksidatif dan inflamasi. Peran apoE ϵ 4 ini ditemukan baik pada pembuluh darah kecil maupun pembuluh darah besar (Saidi, 2007)..

ApoE ϵ 4 juga merupakan faktor risiko angiopati amiloid serebral dan berhubungan bermakna dengan stroke hemoragik (Hooijmans, 2008). Penelitian berbasis populasi Rotterdam dan Medicare (California) mendukung data bahwa

gen apoE ϵ 4 berhubungan dengan demensia vaskuler melalui mekanisme aterosklerosis yang ditunjukkan melalui peningkatan ketebalan dinding arteri karotis (Hofman, 1997)

Telah ditemukan pula bukti bahwa terdapat peran serebrovaskuler pada penyakit alzheimer, sedangkan apoE ϵ 4 diketahui merupakan risiko penyakit alzheimer. Penelitian pada sampel pasien alzheimer menemukan bahwa riwayat penyakit jantung dan stroke berhubungan dengan peningkatan kolesterol dan LDL-C berhubungan signifikan dengan penurunan kognitif pada karier gen apoE ϵ 4, dan tiap peningkatan 10-U kolesterol dan LDC-C berhubungan signifikan dengan skor kognitif 0.10-SD per tahun (Helzner, 2009). Penelitian lain menemukan bahwa stroke mempunyai hubungan paling kuat dengan penyakit alzheimer dibandingkan faktor risiko vaskuler lain (Honig, 2003).

2.3.2 ApoE pada susunan saraf pusat

ApoE dalam susunan saraf pusat pada kondisi fisiologis diproduksi terutama oleh astrosit, sedangkan pada kondisi patologis (misalnya pasca jejas otak) diproduksi oleh neuron dan mikroglia. Dalam kondisi basal, produksi apoE astrosit 2-3 kali lipat produksi neuron (Hauser, 2011). Pada susunan saraf pusat apoE berperan dalam transpor kolesterol yang dibutuhkan untuk mempertahankan integritas neuron dan glia, pembentukan membran dan pertumbuhan panjang neurit selama perbaikan sel (Huang, 2011). ApoE dan kolesterol yang terdapat di susunan saraf pusat diproduksi secara lokal, terpisah dari yang beredar di sirkulasi perifer karena tidak dapat melewati sawar darah otak (Huang, 2011).

Keseluruhan mekanisme hubungan antara apoE dan penyakit serebrovaskuler belum diketahui. Kemungkinan apoE mempengaruhi keluaran

pasca jejas serebral melalui perbedaan efek isoform terhadap perbaikan sinap, remodeling, dan proteksi. Tampaknya apoE alel $\epsilon 4$ mempunyai dampak merugikan dibandingkan dengan alel $\epsilon 3$. ApoE3 terbukti meningkatkan pertumbuhan dan percabangan neurit, sedangkan apoE4 berefek sebaliknya (Horsburgh, 2000). ApoE $\epsilon 2$ belum diketahui efek protektifnya kecuali pada penyakit alzheimer. Beberapa perbedaan efek ApoE $\epsilon 3$ dan apoE $\epsilon 4$ dapat dilihat pada tabel 2.4. Mekanisme tentang bagaimana isoform apoE $\epsilon 4$ berpengaruh terhadap keluaran yang lebih buruk dan menghambat pemulihan kemungkinan melalui : penurunan efisiensi transpor lipid, akumulasi amiloid beta dan terdapatnya deposit amiloid beta luas sebelum jejas, lebih banyak inflamasi di otak, kurangnya kemampuan proteksi terhadap jejas oksidatif, perfusi otak pasca jejas lebih buruk, sitoskeleton lebih rentan terhadap kerusakan, berkurangnya pertumbuhan dan percabangan neurit sehingga pemulihan lebih buruk, sembab serebral lebih besar, penyakit aterosklerosis sebelum sakit lebih banyak, pemulihan dalam kondisi metabolisme anaerob lebih lambat, dan eksitotoksisitas N-methyl-D-aspartat lebih buruk (Hiekkanen, 2009).

Tabel 2.4 Perbedaan efek apoE3 dan apoE4 pada susunan saraf pusat (Horsburgh, 2000).

Efek Protektif ApoE3	Efek Merugikan ApoE4
Stimulasi bersihan amiloid beta Efek antioksidan Mencegah fosforilasi protein tau Mencegah neurodegenerasi Mencegah penurunan kognitif	Meningkatkan deposisi amiloid beta Menghambat pertumbuhan neurit Stimulasi fosforilasi tau Menyebabkan neurodegenerasi Menyebabkan neurodegenerasi melalui fragmen apoE4 Potensiasi kebocoran lisosomal yang diinduksi Menurunkan reseptor androgen Menyebabkan penurunan kognitif

Namun ApoE ϵ 4 juga mempunyai efek proteksi. Protein ApoE4 mengaktivasi kaskade kinase ekstraseluler yang diatur sinyal untuk menghasilkan aktivasi respon bagian cAMP yang terikat protein dan induksi berbagai macam gen, termasuk gen protektif Bcl-2. Mekanisme protektif lain mungkin melalui kolesterol. Karier ApoE ϵ 4 diketahui mempunyai kadar Low Density Lipoprotein (LDL) dan kolesterol total yang tinggi, sehingga γ -glutamil-transferase yang bersifat protektif terhadap efek neurotoksik asam amino eksitotoksik. ApoE ϵ 4 juga lebih berefek positif terhadap neurogenesis pada tikus transgenik dibandingkan dengan tikus dengan ApoE ϵ 3 (Hiekkann, 2009).

2.3.2.1 Peran apoE terhadap kolesterol di susunan saraf pusat

Kolesterol dalam susunan saraf pusat diproduksi oleh sel glia dan neuron melalui jalur HMG-KoA reduktase, kemudian dikeluarkan dari sel (efluks) dan terikat pada apolipoprotein (sebagai bagian dari lipoprotein) yang akan mengangkut kolesterol. Efluks kolesterol dan migrasi kolesterol dari sitoplasma ke permukaan sel diatur oleh ABC (ATP-Binding Cassette transporter) A1, A2 dan G1. Kompleks lipoprotein-kolesterol akan ditangkap oleh reseptor lipoprotein di permukaan sel, mengalami influks dan ikatan lipoprotein-kolesterol akan dipecah sehingga kolesterol bebas dapat berfungsi untuk mempertahankan dan memperbaiki struktur membran sel, regenerasi neuron dan glia pasca jejas. Sedangkan lipoprotein didaur ulang untuk digunakan kembali (Leduc, 2010).

Pada keadaan fisiologis kolesterol lebih banyak diproduksi di astrosit daripada neuron (2-3 kali lipat), kemungkinan untuk menghemat energi neuron

yang lebih banyak digunakan untuk pembentukan impuls elektrik. Pada usia dewasa, pembentukan kolesterol dalam otak menurun drastis dibandingkan saat janin. Hal ini disebabkan waktu paruh kolesterol dalam otak sangat lama, berkisar antara 6 bulan sampai 5 tahun, dan kolesterol yang sudah terbentuk didaur ulang secara efisien. Kolesterol dalam otak terpisah dari kolesterol sirkulasi karena tidak dapat menembus sawar darah otak, namun kolesterol yang berlebihan dalam otak diekskresikan ke sirkulasi dalam bentuk 24S-hidroksikolesterol yang dapat menembus sawar darah otak. Perubahan kolesterol menjadi 24S-hidroksikolesterol hanya terjadi di neuron oleh CYP46, suatu jenis sitokrom P-450, sehingga 24S-hidroksikolesterol sering digunakan sebagai marker homeostasis kolesterol di otak karena tidak diproduksi di perifer (Leduc, 2010).

Kolesterol dalam otak terdapat dalam myelin, membran neuron dan glia. Pada neuron menyusun 25% komponen membran dan berperan penting dalam plastisitas neuron, sedangkan pada myelin, kolesterol juga merupakan komponen utama disamping protein. Kolesterol berperan dalam fungsi fisiokimia seperti pengaturan enzim, reseptor dan saluran ion yang terdapat pada membran neuron. Selain itu kolesterol juga diperlukan untuk pembentukan sinap neuronal. *Lipid rafts* merupakan mikrodoman membran neuron yang kaya sfingolipid dan kolesterol, berperan dalam adesi sel neuron, panduan aksonal, transmisi sinaptik, transduksi sinyal faktor pertumbuhan, perjalanan vesikel, proteolisis dan membantu neuron mengatur proses-proses tersebut. Kebutuhan kolesterol sel dapat dipenuhi dari produksi *de novo* maupun dari internalisasi kompleks kolesterol-lipoprotein (Leduc, 2010).

ApoE merupakan apolipoprotein utama dalam otak, menyusun lipoprotein terutama HDL (apoE-rich high density like complex) dan dapat terikat pada reseptor LDL (Low Density Lipoprotein), reseptor LRP1 (LDL related protein), reseptor 2 apoE (apoER2), serta reseptor VLDL di permukaan sel (Kuller, 1998).

Berbagai isoform ApoE mempunyai perbedaan dalam efisiensi transpor dan penggunaan kolesterol dalam otak dengan urutan apoE2>apoE3>apoE4. Efisiensi transpor dan penggunaan kolesterol dalam otak sangat penting karena produksi *de novo* pada usia dewasa sangat sedikit, sehingga kebutuhan kolesterol sel tergantung dari transpor dan internalisasi kolesterol oleh lipoprotein. ApoE4 merupakan isoform yang paling tidak efisien dibandingkan isoform lainnya, sehingga pada individu dengan alel gen apoE ϵ 4 transpor serta penggunaannya kolesterol kurang efisien untuk mempertahankan membran dan regenerasi sel glia dan neuron (Kuller, 1998). Patofisiologi apoE4 terhadap kolesterol di otak berlangsung melalui mekanisme :

1. Perbedaan Jumlah ApoE

Jumlah apoE pada individu dengan alel gen apoE ϵ 4 lebih sedikit daripada alel gen apoE lain (Riddell, 2009). Tampaknya tidak terdapat pengaruh gen apoE ϵ 4 terhadap sintesis apoE. Perbedaan jumlah total apoE ini kemungkinan disebabkan apoE4 lebih mudah mengalami degradasi oleh enzim-enzim proteolisis dan mudah rusak dalam pH dan lingkungan biokimia yang tidak fisiologis (Kuller, 1998).

2. Pengaruh ApoE ϵ 4 terhadap efluks kolesterol

ApoE4 kurang mampu memicu efluks kolesterol baik pada astrosit maupun neuron daripada isoform apoE lain. Kemampuan ini mungkin berkaitan dengan pengaruh apoE4 terhadap ABCA1 dan γ LpE (lipoprotein E gamma) (Horsburgh, 2000).

Gamma LpE merupakan salah satu lipoprotein akseptor yang penting dalam efluks kolesterol ke plasma, γ Lp3 hanya terdiri dari apoE, berfungsi sebagai akseptor yang pertama menangkap kolesterol setelah efluks ke dalam plasma. Dari penelitian ditemukan bahwa γ LpE hanya ditemukan pada individu yang mengekspresikan paling tidak 1 alel apoE3, namun tidak ada pada individu tanpa alel apoE3, sehingga pada alel apoE4/4, apoE 2/2, apoE 2/4 terjadi gangguan efluks kolesterol. Belum diketahui peran γ Lp3 di otak (Huang, 1995).

3. Interaksi ApoE dengan reseptor lipoprotein

ApoE mempunyai kemampuan berubah bentuk (konformasi) jika sudah berikatan dengan lipid. Konformasi terbuka seperti “sabuk memanjang” menunjukkan perubahan struktur terminal N. Keseimbangan konformasi apoE menentukan kemampuan bersihan lipoprotein melalui interaksi apoE dengan keluarga reseptor LDL (Horsburgh, 2000).

Kemampuan pengikatan apoE2 terhadap reseptor hanya 1% dari kapasitas pengikatan apoE3, namun kondisi ini dikompensasi dengan peningkatan aktivitas reseptor LDL terhadap apolipoprotein lain seperti apoB, sehingga tidak menimbulkan aterosklerosis. Sedangkan apoE4 mempunyai kapasitas pengikatan reseptor yang paling kuat (Kuller, 1998).

Setelah terikat reseptor, lipoprotein mengalami internalisasi pada pH netral, yang kemudian disusul penurunan pH sehingga ligan lipoprotein terlepas. Proses internalisasi memerlukan celah lisosom. Pada apoE ϵ 4 didapatkan kebocoran lisosom dan apoptosis yang lebih banyak daripada apoE ϵ 3 (Kuller, 1998).

4. ApoE4 cenderung meningkatkan stres retikulum endoplasma astrosit dan respon protein yang “tidak terlipat” sehingga astrosit lama-kelamaan tidak berfungsi optimal. Sebagai konsekuensi, astrosit tidak dapat mendukung kerja neuron dan neuron akan memproduksi apoE4 sendiri untuk memenuhi kebutuhan sendiri (Horsburgh, 2000). Terdapat perbedaan sifat apoE4 yang diproduksi astrosit dan neuron (tabel 2.5) (Huang, 1995).

Tabel 2.5 Perbedaan Sifat ApoE4 yang Diproduksi oleh Astrosit dan Neuron (Huang, 1995).

ApoE4 dari Astrosit	ApoE4 dari Neuron
Produksi A β Deposisi A β Pembersihan A β Pertumbuhan neurit Efluks kolesterol Penurunan kognitif	Neurotoksisitas yang disebabkan fragmentasi Pertumbuhan neurit Fosforilasi tau Kebocoran lisosom Neurodegenerasi Defisiensi reseptor androgen Penurunan kognitif

Berbagai perbedaan ini mungkin berkaitan dengan struktur molekul apoE4 yang berbeda dengan isoform lain. Perbedaan tersebut terletak pada struktur interaksi domain yang hanya terdapat pada apoE4 dan tidak terdapatnya sistein pada apoE4 (Huang, 1995).

1. Interaksi domain pada apoE4

Arginin pada rantai asam amino ke 112 (arg-112) pada apoE4 menyebabkan reorientasi asam amino rantai samping yang menginduksi terbentuknya jembatan garam antara Arg-61 pada terminal N dengan Glu-255 di terminal C. Kondisi ini disebut interaksi domain dan hanya terjadi pada apoE4, karena Arg-61 pada apoE2 dan apoE3 mempunyai konformasi berbeda yang tidak memungkinkan interaksi antara terminal N dan C (Huang, 1995).

Interaksi domain pada apoE4 menyebabkan struktur apoE4 lebih kompak daripada apoE3, namun oleh tubuh dikenali sebagai protein yang “salah terlipat” sehingga cepat didegradasi oleh enzim-enzim proteolisis (*protease serine chymotrypsin-like*) dan paling tidak stabil terhadap pengaruh suhu dan pH yang tidak fisiologis. Denaturasi apoE4 menghasilkan struktur berupa globulus dengan ‘lipatan yang tidak selesai’ (*partially folded intermediate*). Struktur ini stabil namun bersifat toksik, menginduksi terbentuknya kekusutan neurofibril intrasel serta amiloid beta ekstrasel. Fragmen pecahan apoE4 ditemukan pada mitokondria, mengganggu integritas dan fungsi mitokondria dan mengganggu organisasi sitoskeleton (Huang, 1995).

Interaksi domain juga menyebabkan apoE4 cenderung lebih mengikat lipoprotein besar seperti VLDL dan sisa kilomikron, sehingga apoE4 kurang efektif dalam pembersihan LDL yang berefek aterogenik. Peningkatan proporsi molekul apoE4 pada reseptor yang inaktif juga dapat meningkatkan perubahan sisa VLDL menjadi LDL yang aterogenik (Huang, 1995).

2. ApoE4 tidak memiliki sistein

Terdapatnya sistein pada apoE2 dan apoE3 memungkinkan pembentukan homodimer dan heterodimer yang terikat disulfid dan berfungsi memodulasi reseptor aktif apoE. Bentuk ikatan disulfide mempengaruhi pengikatan lipid misalnya homodimer dan heterodimer apoE3-apoAII cenderung mengikat HDL daripada bentuk monomer, namun belum diketahui perbedaan ikatan lipid potensial lain yang mempengaruhi transpor lipid di otak (Huang, 1995).

2.3.2.2 ApoE dan Amiloid Beta (A β)

Amiloid beta diproduksi dari pemecahan protein prekursor amiloid oleh sekretase β yang diikuti pemecahan oleh sekretase γ (presenilin) pada retikulum endoplasma dan membran plasma. Amiloid beta dijumpai pada otak normal dalam jumlah terbatas dan segera dibersihkan setelah berikatan dengan lipoprotein melalui ambilan mikroglia dan astrosit (berikatan dengan keluarga reseptor LDL) atau di transpor melalui sawar darah otak yang dimediasi LRP1. A β merupakan pembentuk utama plak amiloid yang merupakan gambaran histopatologis ekstraseluler utama pada penyakit alzheimer. Peningkatan deposit A β dihubungkan dengan akselerasi penurunan fungsi kognitif pada penyakit alzheimer karena menginduksi neurodegenerasi, salah satunya melalui peningkatan aktivitas kaspase dan kinase terminal Jun N sehingga apoptosis meningkat. Mutasi gen APP (*amiloid precursor protein*) pada kromosom 21, gen presenilin 1 pada kromosom 14, dan presenilin 2 pada kromosom 1 bertanggung jawab terhadap deposit A β berlebihan pada penyakit alzheimer familial, sedangkan gen apoE secara konsisten bermakna pada penyakit alzheimer sporadik (non familial), terutama alel apoE ϵ 4 homozigot (Riddell, 2009).

Karier alel apoE ϵ 4 mempunyai penumpukan A β yang lebih luas pasca cedera otak traumatik dibanding alel apoE yang lain. Belum diketahui apakah apoE langsung menghasilkan hasil negatif atau melalui hilangnya mekanisme proteksi. Diperkirakan bahwa apoE4 menghasilkan efek negatif melalui efek sinergis dengan A β 1–42, sedangkan apoE2 bersifat protektif, dan interaksi apoE dengan A β . Penelitian ini menggambarkan kerumitan interaksi ApoE dengan A β , sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mempelajari pengaturan produksi neuronal apoE sehingga dapat menjadi dasar mekanisme hubungan apoE4 dengan penyakit neurodegeneratif (Hourburgh, 2000).

ApoE4 kemungkinan berperan terhadap A β di otak dengan jalan peningkatan produksi dan agregasi serta bersihan A β yang tidak efisien.

1. Pengaruh ApoE4 Terhadap Produksi Amiloid Beta dan Plak Amiloid

ApoE berperan dalam metabolisme APP. Penelitian kultur sel menunjukkan penurunan produksi A β yang sebanding antara penambahan ApoE2, E3 atau E4, sehingga diperkirakan ApoE mengurangi pemecahan APP oleh sekretase γ . ApoE menstimulasi efluks kolesterol menyebabkan perubahan konsentrasi kolesterol dan dengan demikian mikrodoman pada kolesterol mempengaruhi akses sekretase γ pada APP. Mekanisme lain mungkin melalui ikatan langsung APP dengan ApoE sehingga mengurangi pemecahan oleh sekretase γ dan berpengaruh terhadap jumlah dan distribusi APP (Hooijmans, 2008).

Kompleks kolesterol-apoE selalu ditemukan pada inti plak yang mengindikasikan peran kompleks tersebut dalam pembentukan plak fibriler. Pada penelitian in vitro, A β ditambah ApoE4 delipidasi lebih efisien meningkatkan

pembentukan plak amiloid dibandingkan apoE3 dan apoE2 (Hooijmans, 2008). Plak amiloid yang terbentuk lebih padat dan lebih cepat terbentuk daripada apoE3 (Hauser, 2011). ApoE4 kemungkinan berperan memacu konformasi rantai β pada A β terlarut menjadi serabut amiloid (Hooijmans, 2008).

2. Pengaruh apoE4 terhadap deposit dan bersihan Amiloid Beta

A β dapat terikat pada terminal karboksil apoE. Kemampuan pengikatan tergantung pada status lipidasi apoE dan jenis isoform apoE. Dalam kondisi kurang terlipidasi, ApoE3 mempunyai afinitas 2-3 kali lebih kuat terhadap A β daripada ApoE4, sehingga bersihan A β lebih efisien dan tidak berpotensi menimbulkan deposit plak amiloid. Pada kondisi terlipidasi, apoE4 mempunyai afinitas lebih baik daripada apoE3, namun ikatan dengan A β menyebabkan ikatan lipid terlepas dari ApoE, sehingga mengganggu homeostasis dan transpor lipid/kolesterol. ApoE3 juga mengurangi interaksi A β dengan permukaan sel (Huang, 1995).

Bersihan ApoE4 terhadap A β paling tidak efektif dibanding ApoE2 dan ApoE3. A β yang terikat pada ApoE4 menggeser bersihan yang dimediasi LRPI menjadi reseptor VLDL sehingga kurang efektif dibandingkan apoE2 dan apoE3 yang melalui reseptor LDL (Horsborg, 2000).

2.3.2.3 Peran ApoE terhadap Fosforilasi Protein Tau

Protein Tau secara integral mengikat mikrotubulus dalam akson dan berfungsi mempertahankan strukturnya. Fosforilasi protein tau membentuk filamen helix berpasangan yang menyebabkan struktur mikrotubulus tidak stabil. Hiperfosforilasi protein tau merupakan proses patologis primer pembentukan

kekusutan neurofibril dan toksisitas neuron yang didapatkan pada Alzheimer. ApoE4 diketahui meningkatkan fosforilasi tau di neuron, tapi tidak pada astrosit, terutama setelah jejas yang memicu produksi apoE neuronal. Terminal karboksil menstimulasi fosforilasi tau dan peningkatan inklusi mirip kekusutan neurofibril intrasel pada percobaan in vitro (Horsborg, 2000).

Fragmen karboksil apoE berinteraksi dengan protein tau di sitosol yang meningkatkan toksisitas seluler dibanding dengan apoE yang intak. Fosforilasi tau mungkin dimediasi A β dan dihambat oleh interaksi apoE3 dengan protein tau yang tidak terfosforilasi pada terminal N (Horsborg, 2000).

2.3.2.4 ApoE dan Inflamasi

Terdapat bukti-bukti bahwa apoE memodulasi sistem imunitas, namun mekanisme pastinya belum jelas. Aktivasi astrosit dan mikroglia setelah jejas dengan hasil pelepasan mediator-mediator inflamasi diperkirakan merusak sawar darah otak dan menyebabkan sembab serebral. Pada susunan saraf pusat yang mengalami jejas, apoE mungkin mengurangi aktivasi glia dan respon inflamasi endogen. Isoform apoE4 kurang efektif dalam mengurangi peran sitokin-sitokin inflamasi daripada apoE3, baik di perifer maupun dalam otak, sehingga apoE4 menyebabkan respon inflamasi lebih besar daripada apoE3. ApoE juga mempunyai kemampuan mengikat reseptor yang kuat dan memulai respon pensinyalan yang tergantung kalsium pada sel-sel yang imunokompeten. Pada manusia, perbedaan spesifik pada masing-masing isoform menunjukkan peningkatan penyebaran dan aktivasi mikroglia pada pasien yang membawa alel apoE ϵ 4 (Horsborg, 2000).

2.3.2.5 ApoE dan jejas oksidatif

ApoE mempunyai efek protektif terhadap jejas oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid yang berperan dalam patogenesis kerusakan saraf pada jejas otak akut maupun pada penyakit alzheimer. Hal ini sesuai dengan penemuan bahwa lipoprotein plasma pada tikus defisiensi apoE lebih rentan terhadap oksidasi *in vitro* daripada tikus *wild-type*. Tikus dengan defisiensi apoE juga menunjukkan pemulihan yang lebih buruk pasca trauma kepala tertutup, dan hal ini terbukti berhubungan dengan penurunan kemampuan untuk melindungi sel terhadap stres oksidatif. Akumulasi 4-HNE (hidroksinonenal) (suatu produk peroksidasi lipid) dalam sitoplasma neuron dan kekusutan neurofibril berkurang dengan pemberian infus lipid yang terkonjugasi dengan apoE pada tikus yang dibuat defisiensi apoE setelah episode iskemia global. Sebagai tambahan, antioksidan vitamin E mengurangi aterosklerosis pada tikus defisiensi apoE. Aktivitas antioksidan apoE ini juga bersifat isoform spesifik, dimana pada penelitian *in vitro* apoE4 kurang efektif dalam melindungi neuron dari toksisitas hidrogen peroksida dibandingkan dengan apoE2 dan apoE3 (Horsborg, 2000).

2.3.2.6 ApoE dan perbaikan, remodeling, serta regenerasi sinaps

Pada penelitian, ditemukan bahwa pasca jejas pada korteks entorinal yang merupakan daerah rentan pada penyakit alzheimer maupun trauma kepala, terdapat peningkatan ekspresi apoE dalam astrosit dan reseptor apoE seiring dengan proliferasi dendrit dan regenerasi sinaps. Peningkatan ekspresi apoE bersama reseptor setelah jejas mencerminkan transpor kolesterol dan lipid yang dibutuhkan untuk perbaikan neuron, remodeling dendrit dan sinaptogenesis dengan mendaur ulang dan redistribusi komponen-komponen membran. Bukti

lain yang mendukung adalah penurunan regenerasi sinaps pasca lesi entorinal pada tikus defisiensi apoE, dan pemberian rekombinan apoE3 atau apoE4 manusia memperbaiki respon sinaps dan mengurangi defisit kognitif pada tikus tua dengan defisiensi apoE. Produksi apoE neuronal meningkat pasca jejas, namun tampaknya apoE yang dihasilkan kurang efektif dan berefek merugikan dibanding dengan produksi astrosit (table 2.5), demikian pula terdapat perbedaan peran isoform apoE terhadap perbaikan neuron pasca jejas (Hiekkänen, 2009).

ApoE juga diperkirakan berperan dalam pembersihan produk-produk degenerasi pasca jejas. Perubahan ekspresi apoE paralel dengan pembuangan produk-produk degenerasi pasca jejas, dan sistem ini terganggu pada tikus defisiensi apoE. Individu dengan alel apoE ϵ 4 tidak dapat mengkompensasi kehilangan neuron terkait usia. Pada pasien alzheimer dengan karier alel apoE ϵ 4 mekanisme kompensasi ini sangat terganggu. Konsentrasi apoE lebih rendah pada pasien alzheimer dengan karier alel ϵ 4 daripada karier genotip alel ϵ 3. Rendahnya konsentrasi apoE ini berefek pada homeostasis lipid dan mendasari buruknya kompensasi sinaptogenesis (Horsborg, 2000).

Sistem kolinergik juga tergantung pada homeostasis fosfolipid, dan perbedaan isoform apoE diduga mendasari disfungsi sistem kolinergik pada penyakit alzheimer, dimana alel apoE ϵ 4 paling buruk pengaruhnya (Horsborg, 2000).

Bukti in vitro konsisten dengan peran neurotropik apoE yang dipengaruhi jenis isoformnya. Pada percobaan biakan neuron ganglion radiks dorsal kelinci dan sel neuroblastoma, ditemukan bahwa terdapat peningkatan pertumbuhan neurit pada sel yang diinkubasi dengan lipoprotein E3, namun terhambat oleh

pemberian lipoprotein E4. Hasil serupa juga didapat pada sel-sel yang dibuat untuk memproduksi apoE. Diduga, hal ini berhubungan dengan efek spesifik isoform apoE terhadap sitoskeleton, dimana apoE3 menstabilkan pembentukan mikrotubulus, dan apoE4 berefek sebaliknya. (Horsborg, 2000).

Plastisitas sinaps berkurang pada tikus transgenik yang memproduksi apoE4 manusia, dibandingkan dengan yang memproduksi apoE3. Protein apoE3 bersifat protektif terhadap neurodegenerasi yang diinduksi asam kainat, sedangkan apoE4 tidak. Perbedaan serupa ditemukan pada neurodegenerasi yang terkait umur. ApoE berperan terhadap transpor kolesterol ke sel saraf untuk pertumbuhan neurit dan sinaptogenesis, pembersihan produk-produk degenerasi, aktivasi mikroglia, dan mempertahankan sistem kolinergik (Horsborg, 2000).

2.3.2.7 ApoE dan proses penuaan normal

Sebagian besar penelitian pada populasi non demensia menemukan bahwa karier alel apoE ϵ 4 menunjukkan penurunan kognitif yang lebih berat seiring proses penuaan. Orang dewasa sehat tanpa demensia dengan apoE4, baik pada laki-laki maupun perempuan, menunjukkan gangguan kognitif pada domain spesifik terutama atensi visual, memori, dan kecepatan psikomotor. Karier alel apoE ϵ 4 secara signifikan mempunyai kemampuan memori dan belajar yang lebih buruk dibandingkan dengan karier lainnya. Karier alel apoE ϵ 4 mengalami penurunan memori lebih cepat daripada karier apoE lainnya, hal ini mendukung hipotesis bahwa genotip apoE dapat langsung mempengaruhi kognitif, walaupun tanpa ditemukan penyakit pada orang dewasa yang dalam proses penuaan. Ekspresi apoE diperkirakan tidak berubah secara signifikan selama proses penuaan normal (Horsborg, 2000).

2.4 Peran genotip apoE terhadap domain fungsi kognitif

Kinerja kognitif pada populasi dengan genotip apoE $\epsilon 4$ secara umum lebih buruk daripada genotip lainnya, baik pada penelitian populasi sehat maupun pada penderita MCI dan alzheimer (Wilson, 2002). Onset gangguan kognitif lebih awal pada genotip apoE $\epsilon 4$ homozigot (40 tahun) dari pada heterozogot (lebih dari 60 tahun) (Liu, 2010). Genotip apoE $\epsilon 4$ juga dihubungkan dengan penurunan fungsi kognitif lebih cepat pada penelitian longitudinal (Wilson, 2002).

Penurunan fungsi kognitif terjadi secara umum atau pada domain kognitif tertentu. Gangguan kognitif umum dijumpai pada alel $\epsilon 4$ homozigot usia tua, sedangkan pada usia yang lebih muda tampaknya hanya mengenai domain kognitif tertentu (Liu, 2010). Beberapa penelitian menunjukkan domain yang terganggu bervariasi, mungkin disebabkan metode pemeriksaan fungsi kognitif yang berbeda. Penelitian dengan subyek pasien MCI, alzheimer dan komunitas menunjukkan gangguan kognitif yang menonjol pada Alel $\epsilon 4$ adalah domain memori terutama memori kerja dan kemampuan belajar. Gangguan lain pada domain atensi spasial dan kemampuan verbal. Kemampuan visuospasial pada penelitian Wilson dkk terganggu, sedangkan pada penelitian O'Hara dkk tidak signifikan (Wilson, 2002).

Patofisiologi apoE $\epsilon 4$ mempengaruhi domain kognitif tertentu belum diketahui dengan jelas. Kemungkinan ApoE4 berperan melalui deposit amiloid beta di regio tertentu, gangguan sirkulasi lokal, dan gangguan sistem neurotransmitter di regio otak tertentu (Tosun, 2010).

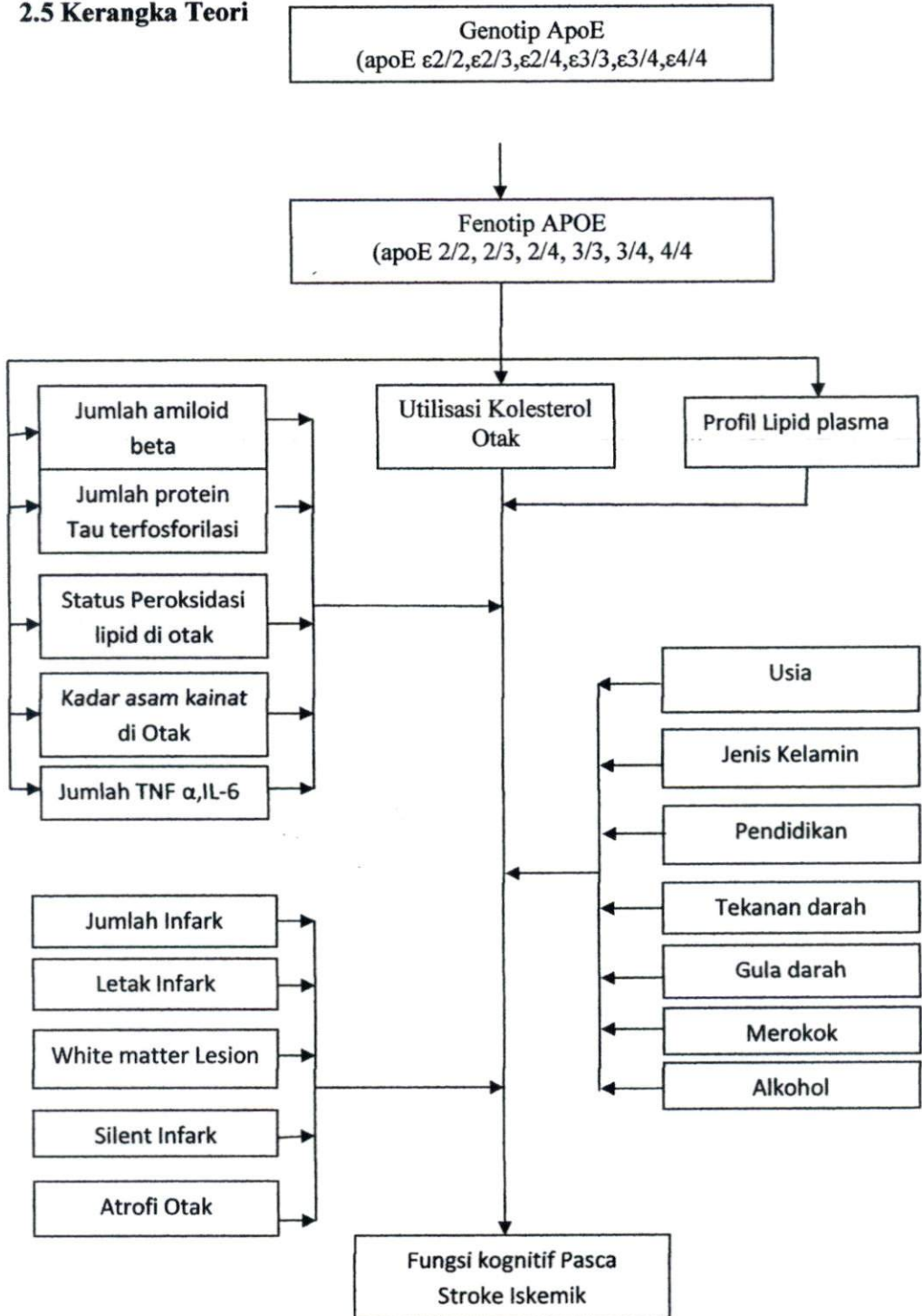
Penelitian menggunakan label antibodi terhadap amiloid beta menemukan

deposit pada daerah hipokampus. Penelitian lain menunjukkan hubungan antara Alel $\epsilon 4$ dengan atrofi hipokampus terutama area subikulum dan CA1, serta defisit memori (Tosun, 2010). Alel apo $\epsilon 4$ juga dihubungkan dengan penurunan volume substansia grisea pada lobus temporal medial dan lateral bilateral amigdala, daerah lingualis, korteks entorinal, parahipokampus, singulum, dan korteks prekuneus, dan pelebaran ventrikel (Tosun, 2010). Konsentrasi $A\beta$ dan protein tau secara independen berhubungan dengan abnormalitas daerah-daerah otak tersebut (Tosun, 2010). Pada stadium awal penyakit alzheimer kekusutan neurofibril tampak pada korteks entorhinal, berlanjut pada hipokampus, disusul dengan korteks temporal superior dan orbitofrontal, kemudian pada seluruh korteks asosiasi pada stadium lanjut. Namun belum diketahui hubungannya dengan status alel $\epsilon 4$, usia dan domain kognitif. Deposit $A\beta$ pada apoE $\epsilon 4$ dijumpai di arteriol substansia alba dan grisea, menimbulkan gambaran patologis Angiopati Amiloid Cerebral (CAA). Proporsi CAA mengikuti jumlah alel $\epsilon 4$, dimana alel $\epsilon 4$ homozigot 100% terdapat CAA (Tosun, 2010).

Dari pemeriksaan PET, didapatkan penurunan sirkulasi darah otak regional pada karier apoE alel $\epsilon 4$ berusia 50 tahun keatas. Aterosklerosis dan penumpukan CAA mungkin berperan penting dalam patomekanismenya (Leduc, 2010).

Gangguan sistem transmisi kolinergik pada korteks parietal superior diduga berperan dalam gangguan atensi spasial pada apoE $\epsilon 4$ (Raja, 2002).

2.5 Kerangka Teori



Bagan 2.2. Kerangka Teori

Beberapa variabel yang terdapat pada kerangka teori tidak dianalisis pada penelitian ini. Kadar apoE dalam plasma tidak diteliti karena berubah-ubah sesuai dengan asupan dan metabolisme lipid, sedangkan kadar apoE, jumlah amiloid beta, protein tau, status peroksidasi lipid, kadar asam kainat, dan jumlah TNF α , IL-6 dalam otak dengan yang didapat di plasma. di susunan saraf pusat tidak dianalisis karena memerlukan biopsi atau pengambilan cairan otak yang hanya dapat diambil melalui tindakan invasif.

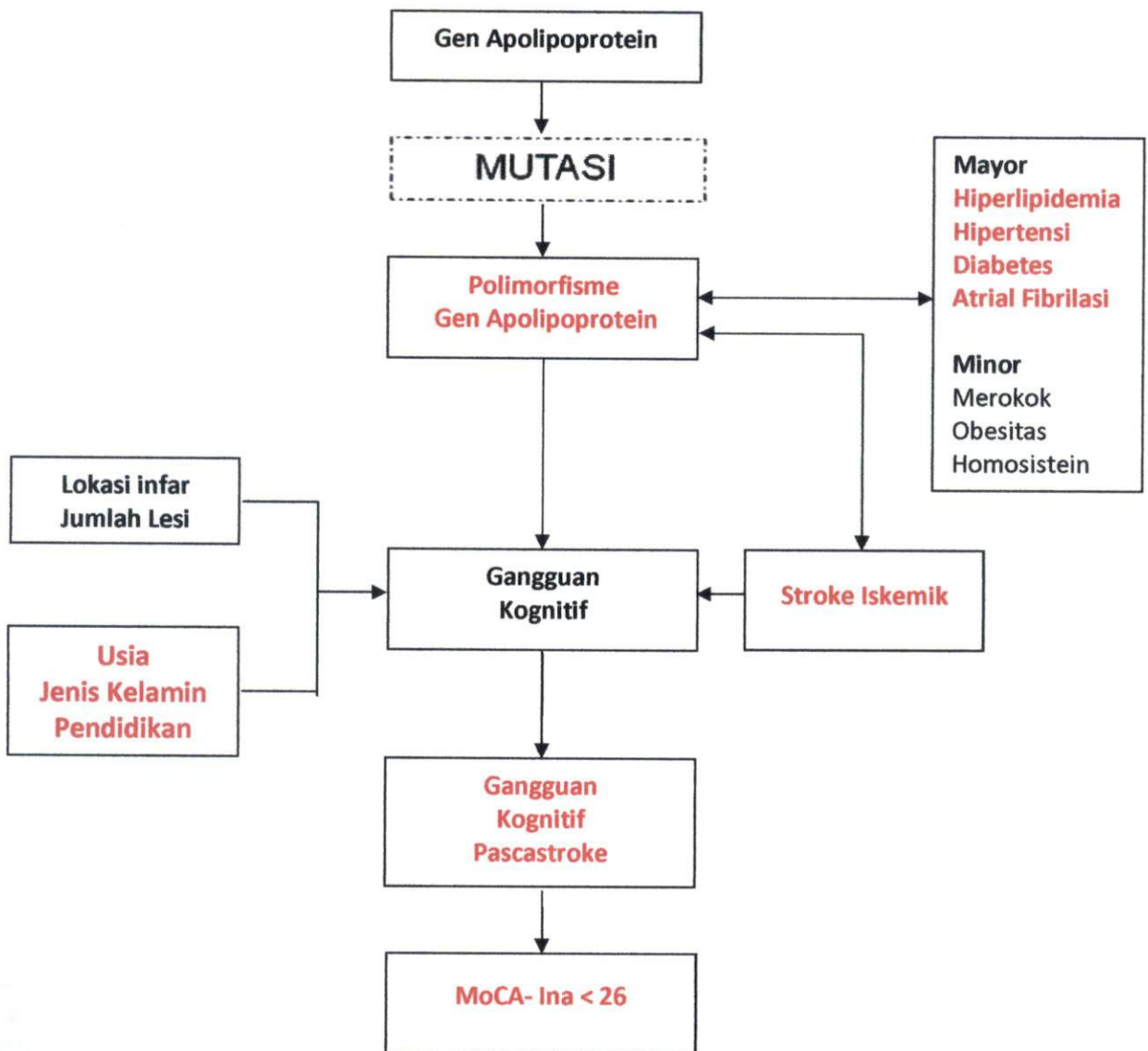
Demikian juga belum diketahui apakah terdapat kesesuaian kadar apoE, kadar asam kainat, dan jumlah TNF α , IL-6 dalam otak dengan yang didapat di plasma.

Luas kelainan di substansia alba (*white matter lesion*), *silent infark*, dan atrofi otak tidak dianalisis karena memerlukan pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) volumetri yang belum bisa dilakukan di RSUP M. Jamil Padang.

Variabel usia dan konsumsi alkohol dikendalikan melalui metode penelitian, dimana usia responden dibatasi sampai 75 tahun dan dipilih responden yang tidak mengkonsumsi alkohol, sedangkan jenis kelamin, pendidikan, tekanan darah, gula darah, dikendalikan melalui statistik.

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN



Keterangan : Tulisan merah : yang diperiksa

Penjelasan:

Efek dramatis demensia sudah tampak jelas dalam kehidupan berjuta-juta orang diseluruh kawasan dan pada biaya kesehatan masyarakat. Gangguan kognitif vaskuler ialah sindroma yang kompleks, yang bervariasi dan berasal dari serebrovaskuler-patologi yang bervariasi. Individu-individu dengan riwayat stroke mempunyai risiko terjadinya demensia vaskuler (Tatemichi T.K, 1994). Namun demikian, kajian mekanisme terjadinya gangguan kognitif setelah serangan stroke masih belum jelas. Kajian – kajian yang lebih tajam tentang masalah kriteria diagnosa gangguan kognitif vaskuler yang tepat sangat diperlukan untuk kepentingan studi epidemiologi dan menentukan prognosis demensia vaskuler (Lamsudin, 1999).

Hipertensi dan mengalami stroke, *silent stroke* atau atrofi yang kemudian berlanjut mengarah ke gangguan kognitif . Ini termasuk pada faktor risiko untuk demensia vaskuler. Perkembangan Gangguan kognitif setelah stroke dapat dipengaruhi oleh banyak faktor. Beberapa faktor penting yang dapat mengarah pada perkembangan gangguan kognitif adalah usia yang lebih tua, tingkat pendidikan rendah, riwayat keluarga dan stroke di wilayah thalamic arteri, inferomedian temporal lobes, hippocampus dan watershed infarcts involving superior frontal and parietal (Kannayiram Alagiakrishnan, 2011).

Penelitian akhir-akhir ini juga membuktikan adanya hubungan antara suatu faktor genetik apolipoprotein E4 dengan kerusakan vaskuler dan juga penyakit serebrovaskuler. De Carli et. al menemukan bahwa peningkatan apoE4 pada pasien-pasien kardiovaskuler dan juga pada pasien-pasien stroke. ApoE4 akan menyebabkan perubahan level kolesterol serum dan LDL. ApoE4 ini juga

memainkan peran dalam pembentukan arterosklerosis. ApoE4 akan membantu hemostasis dari kolesterol, dan ini merupakan komponen dari kilomikron, VLDL, dan produk degradasi mereka. Beberapa reseptor di hati mengenali ApoE, termasuk reseptor LDL, reseptor LDL yang terikat protein, dan reseptor VLDL. Penelitian yang dilakukan oleh DeLeewu et. al menyimpulkan bahwa pasien dengan ApoE4 adalah beresiko tinggi terhadap lesi di substansia alba apabila pasien juga menderita hipertensi, adanya hubungan antara apoE4 dengan perdarahan subarachnoid. Hal ini membuat dugaan bahwa apoE ϵ 4 memainkan peran dalam respon terhadap trauma sistem saraf pusat (Gofir. 2008).

Liu X et.al melaporkan telah dilakukan meta-analisis untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme gen Apo E dan kerentanan terhadap demensia vaskular pada populasi Cina dengan menggabungkan data dari semua kasus – kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa polimorfisme Apo E secara signifikan berhubungan dengan kerentanan terhadap demensia vaskular pada populasi di Cina, setidaknya satu alel ϵ 4 atau genotipe E4/E4 memiliki risiko lebih tinggi menderita demensia vaskular (Liu X, 2011).

Perbedaan frekuensi alel gen apoE ϵ 4 penting untuk diketahui karena berhubungan dengan risiko kardiovaskular dan penyakit alzheimer. Terjadinya alel apo ϵ 4 karena itu dapat berkontribusi dengan variasi risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit alzheimer di seluruh populasi. Sampai saat ini belum diketahui apakah alel apoE ϵ 4 juga dapat meningkatkan resiko gangguan kognitif pascastroke pada populasi Indonesia. Karena itu pada penelitian ini akan dilihat polimorfisme gen apoE ϵ 4 pada penderita gangguan kognitif pascastroke iskemik di Poliklinik saraf RSUP Dr M Djamil Padang Sumatra Barat.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan antara polimorfisme gen apolipoprotein E $\epsilon 4$ dengan gangguan kognitif pada pasien pascastroke iskemik.
2. Terdapat hubungan antara gangguan kognitif pascastroke iskemik dengan faktor risiko (usia, jenis kelamin, pendidikan, hiperlipidemia, hipertensi, diabetes melitus, dan atrial fibrilasi).

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan November 2012 - Juni 2013, di Poliklinik Ilmu Penyakit Saraf RS Dr M Djamil Padang untuk pengambilan sampel dan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

4.2. Jenis dan Rancangan Penelitian

Cross sectional study comparative

4.3. Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel

4.3.1. Populasi target

Populasi target adalah pasien pascastroke iskemik lebih dari tiga bulan setelah onset serangan.

4.3.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah pasien pascastroke iskemik yang kontrol ke poliklinik saraf RSUP Dr M Djamil Padang.

4.3.3. Sampel penelitian

Sampel adalah pasien pascastroke iskemik yang kontrol ke poliklinik RSUP Dr M Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi.

4.3.4. Kriteria inklusi

1. Pasien pascastroke iskemik dengan serangan stroke yang pertamakali.
2. Onset lebih dari 3 bulan.
3. Umur 35 - 75 tahun
4. Minimal lulusan SD (berkemampuan baca tulis).

5. Pasien tetap mendapatkan obat untuk faktor risiko stroke. Pasien setuju untuk diikuti sertakan dalam penelitian dan menandatangani surat *informed consent*.

4.3.5. Kriteria eksklusi

1. Pasien tidak kooperatif.
2. Menderita epilepsi, tumor otak, infeksi otak yang ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan neurologi dan pemeriksaan penunjang. Adanya gangguan penglihatan dan atau pendengaran yang berat sebelum dan sesudah menderita stroke iskemik
3. Adanya afasia sesudah menderita stroke iskemik
4. Adanya gangguan fungsi kognitif sebelum stroke atau sudah terjadi gangguan aktivitas sosial dan kehidupan sehari-harinya (seperti demensia) sebelum terkena stroke iskemik.
5. Mengalami gangguan psikiatrik / depresi (yang dieksklusi dengan menggunakan kuesioner skala depresi geriatri).

4.3.6. Cara pemilihan subyek penelitian

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara konsekutif, yaitu berdasarkan kedatangan penderita yang berobat jalan di RSUP Dr M Djamil Padang. Penderita yang memenuhi kriteria penelitian digunakan sebagai subyek penelitian.

4.3.7. Besar sampel

Masalah penelitian ini secara statistik adalah masalah komparatif kategorik tidak berpasangan, sehingga rumus besar sampel yang dipakai adalah (Dahlan, 2009):

$$N_1 = N_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

Z_α = deviat baku alpha

Z_β = deviat baku beta

P_2 = proporsi pada kelompok kontrol

Q_2 = $1 - P_2$

P_1 = proporsi pada kelompok kasus

Q_1 = $1 - P_1$

$P_1 - P_2$ = selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna

P = proporsi total = $\frac{P_1 + P_2}{2}$

Q = $1 - P$

Pada penelitian ini:

Kesalahan tipe I = 5%, hipotesis satu arah, $Z_\alpha = 1,64$

Kesalahan tipe II = 20%, maka $Z_\beta = 0,84$

P_2 = Proporsi pada kelompok kontrol sebesar 0,22 (kepastakaan).

$$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,22 = 0,78$$

$P_1 - P_2$ = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan sebesar 0,25

$$P_1 = P_2 + 0,2 = 0,22 = 0,47$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,47 = 0,53$$

$$P = (P_1 + P_2)/2 = (0,47 + 0,22)/2 = 0,345$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,345 = 0,655$$

Jadi:

$$\begin{aligned} N_1 = N_2 &= \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2} \\ &= \frac{(1,64\sqrt{2 \times 0,425 \times 0,58} + 0,84\sqrt{0,38 \times 0,62 + 0,13 \times 0,87})^2}{(0,38 - 0,13)^2} \\ &= 26,35 \end{aligned}$$

$$N_1 + N_2 = 53$$

Jumlah kasus dan kontrol masing masing adalah 29 orang, yaitu 29 orang dengan gangguan kognitif pascastroke (kasus) dan 29 orang tanpa gangguan kognitif pascastroke (kontrol), maka jumlah sampel keseluruhan adalah 58 orang.

4.4. Identifikasi variabel penelitian dan Definisi Operasional Variabel

4.4.1 Identifikasi variabel, terdiri dari :

4.4.1.1 Variabel bebas

Polimorfisme gen apoE alel ε4

4.4.1.2 Variabel lain

- Usia, Jenis kelamin
- Pendidikan
- Tekanan darah

- Kadar gula darah
- Profil lipid darah
- Atrial fibrilasi

4.4.1.3 Variabel tergantung

Fungsi kognitif

4.4.2 Definisi Operasional Variabel

1. Gangguan fungsi kognitif adalah menurunnya kemampuan melakukan atensi, memori, pertimbangan, berfikir abstrak, pemecahan masalah dan fungsi eksekutif (merancang, merencanakan, memulai, mengawasi, dan melakukan evaluasi) bila skor MoCA-Ina < 26.
2. Polimorfisme sekuens gen apoE ε4 adalah variasi urutan nukleotida yang spesifik yang memiliki perbedaan dari urutan sekuens lainnya.
3. Usia : usia adalah usia penderita saat penelitian dihitung berdasarkan tanggal lahir seperti yang tercantum pada catatan medik. Usia dinyatakan dalam tahun penuh
4. Jenis kelamin adalah jenis kelamin penderita saat penelitian berdasarkan pengamatan dan kartu identitas penderita (KTP, SIM).
Jenis kelamin ada dua: pria dan wanita
5. Lama pendidikan adalah Lamanya belajar pada tempat pendidikan formal rendah ≤ 12 tahun dan tinggi > 12 tahun.
6. Tekanan darah : tekanan darah tinggi ditandai dengan TD sistolik ≥ 140 mmHg dan atau diastolik ≥ 90 mmHg atau terdapat retinopati atau terdapat riwayat hipertensi yang dinyatakan oleh penderita atau keluarga serta mendapat obat antihipertensi

7. Gula darah : kenaikan kadar gula darah (GD) yang ditandai dengan:
GD Puasa ≥ 126 mg/dl, GD 2 Jam post prandial ≥ 200 mg/dl atau adanya riwayat menderita DM yang dinyatakan oleh penderita atau keluarga, serta mendapat terapi DM dan atau adanya retinopati diabetik.
8. Profil lipid ; Profil lipid darah diperiksa setelah penderita puasa 6-8 jam, profil lipid darah abnormal ditandai dengan kadar kolesterol total > 200 mg/dl dan atau trigliserida > 150 mg/dl dan atau kolesterol LDL > 130 mg/dl dan atau kolesterol HDL < 40 mg/dl dan atau riwayat abnormalitas profil lipid darah.
9. Atrial fibrilasi dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan EKG yang kesimpulan hasil rekamannya diambil berdasarkan jawaban konsultasi ke SMF kardiologi RSUP M Djamil Padang
10. Depresi positif apabila skala depresi geriatri bernilai lebih atau sama dengan 10.

4.5. Bahan dan instrumen penelitian

4.5.1. Bahan penelitian

Analisa molekuler diperlukan bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain sampel darah (blood) pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi., buffer PBS, ddH₂O, Agrarosa, Buffer 1 x TE (Tris EDTA), Buffer 1 x TBE (Tris-Boric-EDTA), Ethidium Bromide, Proteinkinase K, Isopropanol, Etanol 70%, DNA Kit PureLink™ Genomic DNA Kits, Go Tag Green Master Mix (Promega, USA), PCR Buffer (Promega, USA), Pure Taq RTG PCR, kantong plastik, Larutan Buffer TBE, dan DNA ladder 100bp

4.5.2. Instrumen penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sentrifugasi (Thermo Fisher Scientific), microwave, mikropipet (10µL, 20µL, 100µL, Eppendorf), rak tabung mikro, inkubator 100°C (Barnstead Thermolyne Tipe 17600, Dri-Bath), freezer suhu -20°C, *PCR Thermo Cycler* (Bio-Rad), *chamber* agar (Bio-Rad), *chamber* elektroforesis (Bio-Rad), *power supply* (Bio-Rad), Gel Doc™ XR (Bio-Rad), Sequencer, timbangan analitis, pisau, gunting, erlenmeyer 250 mL, autoclave, laminar air flow, oven, beker gelas 250 mL, pipet tetes, kaca objek, gelas ukur 100 mL, hot plate, glove dan masker.

4.6. Prosedur penelitian

4.6.1. Pengumpulan sampel darah pasien pasca stroke iskemik

Sampel darah pasien pascastroke iskemik diambil sebanyak 5 cc, kemudian dimasukkan ke dalam EDTA tube collection menggunakan *syringe*. Pasien yang diambil darahnya adalah yang positif gangguan kognitifnya sebagai kasus dan yang tidak ada gangguan kognitifnya sebagai kontrol, yang datang berobat ke Rumah Sakit M djamil. Sampel selanjutnya disimpan di suhu -20°C. Setelah sampel terkumpul, dibawa untuk ekstraksi di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

4.6.2. Isolasi DNA genomik Apolipoprotein E (ApoE)

DNA genomik Apolipoprotein E diekstrak menggunakan Kit PureLink™ Genomic DNA Kits yang terdiri dari 4 tahap :

1. *Blood lysate*

- a. Set waterbath pada suhu 55°C
- b. Masukkan 200 µl sampel darah (whole blood) pada tube 1,5 mL.

- c. Tambahkan 20 μ l Proteinase K dan 20 μ l Rnase A, vortex dan inkubasi di suhu ruang selama 2 menit.
- d. Tambahkan 200 μ l PureLink™ Genomic Lysis/Binding Buffer dan vortex sampai larutan homogen.
- e. Inkubasi pada suhu 55°C di waterbath selama 10 menit, tambahkan 200 μ l Ethanol 96-100%, vortex larutan selama 5 detik.

2. *Binding DNA*

- a. Pindahkan larutan *Blood Lysate* 640 μ l ke *spin Column* dan *Collection tube*. Sentrifuse 10.000 x g selama 1 menit. Pada suhu ruang.
- b. Ganti *Collection tube* yang baru.

3. *Washing DNA*

- a. Tambahkan 500 μ l Wash Buffer 1, sentrifuse 10.000x g selama 1 menit pada suhu ruang.
- b. Ganti *Collection tube* yang baru, tambahkan 500 μ l Wash Buffer 2, sentrifuse 13.000x g selama 3 menit pada suhu ruang. Ganti Ganti *Collection tube* dengan tube 1,5 ml.

4. *Eluting DNA*

- a. Tambahkan 25-200 μ l Genomic Elution Buffer pada *spin column*. Inkubasi selama 1 menit pada suhu ruang.
- b. Sentrifuse 14.000x g (kecepatan maximum) selama 3 menit pada suhu ruang. Simpan DNA pada suhu -20° C.

4.6.3. Amplifikasi gen Apolipoprotein E (ApoE)

Amplifikasi DNA dilakukan dalam larutan reaksi 25 µl menggunakan 5 µl DNA genomik (Konsentrasi DNA bervariasi, mulai 10 ng sampai 500 ng pada setiap reaksi), 12,5 µl Go Tag Green Master Mix (Promega, USA), 2 µl setiap primer dan 3,5 µl ddH₂O Water PCR Grade. Amplifikasi dilakukan dengan primer Gen ApoE ε4.

Thermocycling menggunakan *PCR Thermo Cycler* (Bio-Rad). Setelah langkah denaturasi pada 95°C selama 5 menit, DNA di amplifikasi melalui siklus :

- Denaturasi pada temperature 95°C selama 60 detik
- Annealing pada temperature 70°C selama 30 detik
- Elongasi pada temperature 72°C selama 30 detik

Setelah 40 siklus, dilakukan Final elongasi pada temperature 72°C selama 10 menit (Sun, 2011).

Tabel 4.1. Sekuens primer gen apolipoprotein E (apoE)

Primer	Sekuens
F1-R1(241pb)	5' - GCC TCC CAC TGT GCG A-3'
	5' – GGC CGA GCA TGG CCT G-3'
P1-P2(226pb)	5' – ACC GAG GAG CTG AGG G-3'
	5' – CTC GCG GAT GGC GCT GA-3'

(Sun, 2011)

4.6.4. Elektroforesis DNA hasil amplifikasi gen apolipoprotein E (apoE)

Untuk mengetahui hasil amplifikasi DNA, maka dilakukan elektroforesis pada gel agarose 1,5 %. Gel agarose dibuat dengan cara melarutkan agarose sebanyak 1,5 gram ke dalam 100 ml larutan TBE 0.5X. Kemudian larutan

dimasak dalam *microwave* selama 1.5 menit pada suhu tinggi. Larutan gel agarose 1,5 % selanjutnya dituangkan ke dalam cetakan yang sebelumnya sudah dibatasi dan telah diletakkan *comb*. Selanjutnya agar dituang hingga mencapai ketebalan 0.5 cm, ditunggu sampai agar mengeras. Setelah agar mengeras, pembatasnya dibuka dan sisir diangkat. Selanjutnya agar dan cetakannya dimasukkan ke dalam *chamber* elektroforesis, ditambahkan larutan TBE 0.5 x sebanyak 300 ml (sampai agarose tertutup). Untuk melihat posisi fragmen masing-masing DNA maka pada sumur pertama dimasukkan 5 μ L DNA Ladder 100bp, kemudian dimasukkan campuran 6 μ L DNA hasil amplifikasi, 3 μ L TBE 0,5 x dan 1 μ L loading dye ke dalam sumur gel elektroforesis. Lalu *chamber* ditutup dan diberi arus listrik sebesar 60 volt dan dijalankan selama 01:30 jam.

Untuk melihat fragmen-fragmen DNA yang terbentuk pada gel agarose, maka gel hasil elektroforesis difoto dengan menggunakan Gel DocTM XR. Sebelum difoto, agar direndam dengan larutan *ethidium bromide* selama 15 menit, selanjutnya direndam kembali dengan larutan aquadest steril selama 5 menit. Agar diangkat dan diletakkan di atas UV transilluminator dan difoto untuk dokumentasi hasil.

4.6.5. Analisis sekuensing fragment DNA gen apolipoprotein E (apoE)

Fragmen DNA diamplifikasi dengan Pure Taq RTG (Ready To Go) PCR selanjutnya disekuensing untuk melihat susunan DNA dari masing-masing sampel. Sekuensing dilakukan dengan menggunakan salah satu primer yang dianggap bisa menghasilkan data sekuens paling baik. Data sekuens gen ApoE yang diperoleh selanjutnya sekuens dibandingkan dengan database yang terdapat

di NCBI internet site ([http: www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) menggunakan program BLAST.

Teknik BLAST merupakan alat pembandingan suatu sekuen yang dicari dengan sekuen yang telah diketahui dengan cepat yang dapat menjelaskan apakah sekuen tersebut memiliki similaritas cukup signifikan. Informasi ini dapat digunakan untuk bermacam- macam tujuan, yaitu meliputi perkiraan fungsi protein, struktur tiga dimensi dan organisasi domain atau identifikasi homologi dengan organisme lain.

Hasil BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) meliputi tiga bagian yang berbeda, yaitu grafik yang menunjukkan bagaimana porsi similaritas sekuen yang dibandingkan, daftar hits yang berisi nama sekuen yang serupa dengan yang dicari berdasarkan similaritas dan penjajaran (*alignment*) antara sekuen yang dicari dengan sekuen yang ada di database. Tingkat homologi bisa diketahui lebih jauh dengan melihat nilai skor (bits) dan *E-Value*. Semakin tinggi skor (bits) maka tingkat homologinya semakin baik, semakin rendah maka tingkat homologinya semakin buruk, *E-value* merupakan nilai dugaan yang memberikan ukuran statistik yang signifikan. Nilai *E-Value* yang lebih rendah menunjukkan tingkat homologi yang lebih baik atau sekuen protein lebih mirip dan data lebih dipercaya. Untuk memastikan adanya homologi, *E-value* harus kurang dari $e^{-0,4}$ (Jaya, 2004) .

4.7. Persyaratan etik penelitian

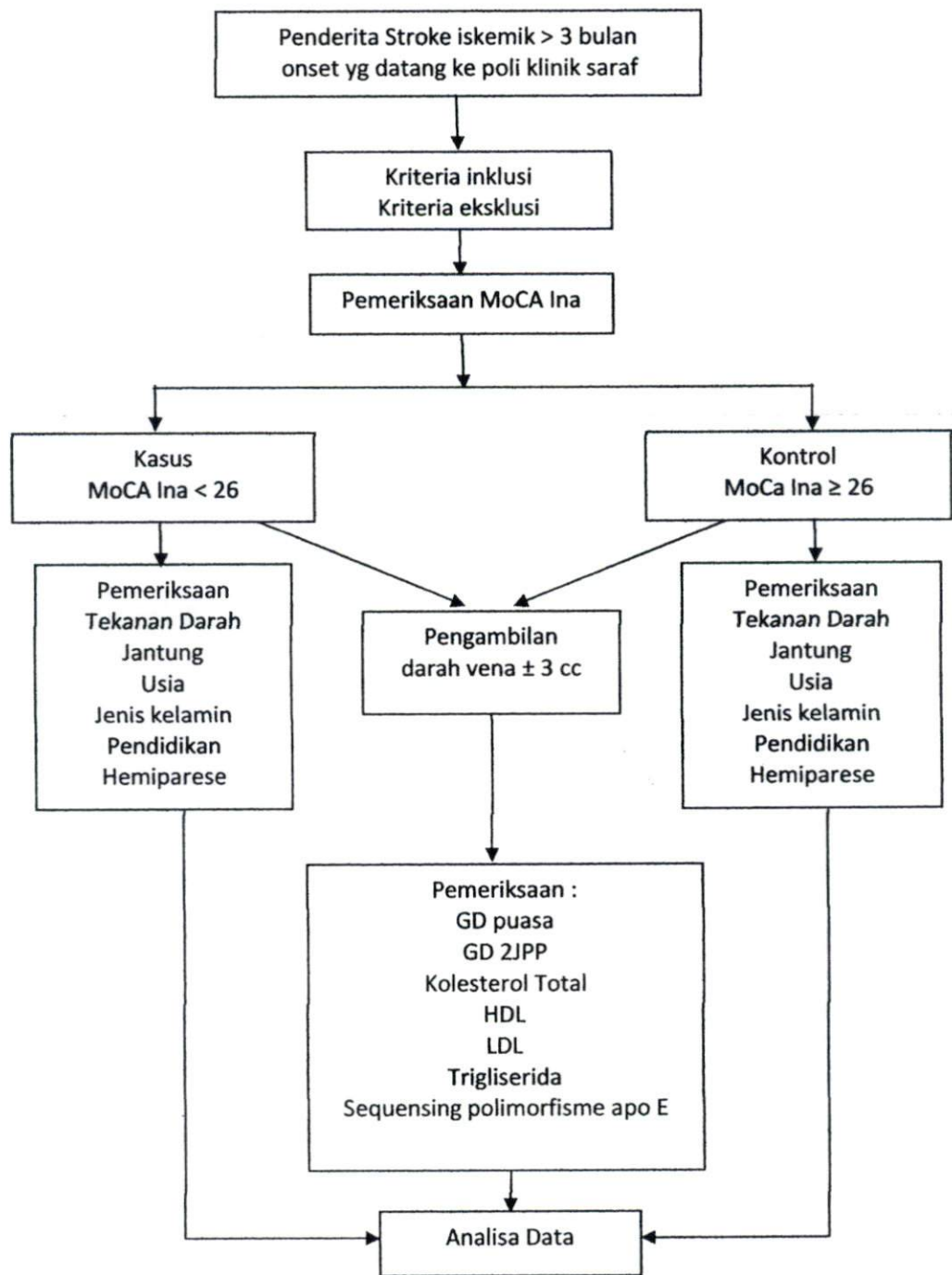
Sebelum penelitian dilakukan, diminta terlebih dahulu persetujuan etik dari Panitia Etik Penelitian RS Dr M Djamil Padang. Di dalam protokol penelitian dilampirkan informasi yang diberikan kepada subyek penelitian yang meliputi

alasan penderita diikutsertakan dalam penelitian, subyek bebas menolak, tujuan penelitian, waktu yang diperlukan, imbalan yang didapat, pemberitahuan hasil penelitian, resiko penelitian dan manfaat langsung. Implikasi etik pada penelitian ini mengikuti ketentuan Deklarasi Helsinki.

Peneliti melaksanakan penelitian ini dengan penuh tanggung jawab melalui organisasi penelitian, antara lain:

- a. Tenaga yang terlibat dalam penelitian ini diberi pembekalan terlebih dahulu tentang informasi yang lengkap dan jelas akan tujuan penelitian. Mereka mampu melakukan pencatatan dan memverifikasi data serta dapat mempersiapkan laporan hasil penelitian dengan baik
- b. Peneliti menjamin kerahasiaan dokumen yang berkaitan dengan data subyek
- c. Penelitian ini dilakukan dan diawasi oleh dokter yang berkompetensi
- d. Peneliti sangat menghormati kepentingan subyek dan selalu mengutamakan kepentingan-kepentingan ilmiahnya sendiri
- e. Peneliti akan memberikan informasi yang akurat kepada pihak yang berkepentingan apabila diperlukan
- f. Segala akibat yang ditimbulkan pada pelaksanaan penelitian ini yang menyangkut tindakan intervensi terhadap pasien adalah menjadi tanggung jawab peneliti.

4.8. Kerangka operasional penelitian



Bagan 2.3

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran umum hasil penelitian

Telah dilakukan penelitian secara observasional dengan desain Cross sectional study comparative selama 8 bulan dari bulan November 2012 sampai bulan Juni 2013 di poliklinik neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Pengambilan subyek penelitian dilakukan secara consecutive sampling yaitu dengan mendata pasien pascastroke iskemik dengan gangguan kognitif yang kontrol dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah subjek penelitian sebanyak 58 orang yang terdiri dari kelompok kasus adalah penderita pascastroke iskemik dengan gangguan kognitif sebanyak 29 orang dan kelompok kontrol adalah pasien pascastroke iskemik tanpa gangguan kognitif sebanyak 29 orang. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang untuk kimia darah dan laboratorium biomedik fakultas kedokteran Universitas Andalas untuk isolasi dan amplifikasi DNA dengan pemeriksaan PCR elektroforesis dan di laboratorium Macrogen Korea Selatan untuk proses sekuensing.

Tabel 5.1 Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Fungsi Kognitif		Nilai <i>p</i>
	Terganggu (n=29)	Tidak terganggu (n=29)	
Jenis Kelamin (pria/wanita)	15 (51,7%)/14(48,3%)	15/14	1,000
Umur Rerata	60,86 (SD 1,428)	58,10 (SD1,452)	0,149
Pendidikan Rendah <12 Tahun	20	11	0,018
Tinggi >12 Tahun	9	18	
Pekerjaan PNS	11	12	
RT	8	8	
Buruh	4	3	
Swasta	7	6	

Subyek penelitian sebanyak 58 orang, yang mengalami gangguan kognitif sebanyak 29 subyek (50%), dan yang tidak mengalami gangguan kognitif sebanyak 29 subyek (50%). Usia responden pada penelitian ini dibatasi sampai 75 tahun, untuk mengendalikan pengaruh usia terhadap gangguan kognitif secara umum (Rahmawati, 2006), sehingga rerata usia subyek yang mengalami gangguan kognitif pada penelitian ini lebih muda daripada penelitian-penelitian sebelumnya (Rasquin, 2004).

Demikian pula rerata usia subyek dengan apoE alel $\epsilon 4$ yang mengalami gangguan kognitif juga lebih muda. Penelitian sebelumnya pada populasi bukan stroke menunjukkan bahwa subyek gen apoE alel $\epsilon 4$ mengalami gangguan kognitif pada usia lebih dari 60 tahun (Liu, 2010). Terdapatnya stroke iskemik mungkin menyebabkan kejadian gangguan kognitif lebih dini. Tampak pada tabel 5 dibawah ini rerata usia subyek penelitian didapatkan pada yang terganggu kognitif 60,826 (SD=7,541) lebih tua dibanding tanpa gangguan kognitif 58,00. Subyek penelitian yang mengalami gangguan kognitif jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 15 (51,7%), sementara perempuan sebanyak 14 (48,3%). 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 (Rahmawati, 2006). Tidak didapatkan perbedaan rerata usia yang bermakna antara subyek dengan gangguan kognitif dan subyek tanpa gangguan kognitif.

Tabel 5.1 juga menunjukkan karakteristik subyek dengan gangguan kognitif berdasarkan tingkat pendidikan, tingkat pendidikan yang rendah pada

subyek dengan kognitif sebanyak 20 subyek, sedangkan tingkat pendidikan yang tinggi sebanyak 9 subyek, sedangkan pada subyek tanpa terganggu kognitif dengan pendidikan rendah sebanyak 11 subyek sedangkan yang berpendidikan tinggi 18 subyek, dimana gangguan kognitif lebih banyak didapatkan pada subyek dengan lama pendidikan kurang atau sama dengan 12 tahun (setingkat SLTA). Didapatkan hubungan yang bermakna antara tingkat pendidikan dengan gangguan kognitif ($P = 0,018$). Hasil ini sesuai dengan penelitian –penelitian sebelumnya (Rasquin, 2004). Penelitian kohort oleh Tham dkk (2002) menemukan bahwa subyek dengan lama pendidikan yang lebih singkat lebih banyak yang mengalami penurunan kognitif pada satu tahun pascastroke (Tham, 2002). Berdasarkan jenis pekerjaan, sebagian besar subyek bekerja sebagai PNS sebanyak 23 subyek, dan subyek dengan gangguan kognitif sebanyak 11 subyek, tanpa gangguan kognitif sebanyak 12 subyek.

Tabel 5.2 Karakteristik Pemeriksaan fisik dan hasil laboratorium subjek penelitian

Variabel	Fungsi Kognitif		Nilai <i>p</i>
	Terganggu (n=29)	Tidak Terganggu (n=29)	
Tekanan Darah Sistolik Rerata	162,41 (SD 14,797)	167,24 (SD 13,861)	1.000
Tekanan Darah Diastolik Rerata	98,97 (SD 8,596)	102,41 (SD 6,356)	1,000
Gula Darah Puasa Rerata	106,90 (SD 38,92)	110,38 (SD 51,785)	0,423
Gula Darah 2JPP Rerata	140,97(SD 56,086)	144 (SD 52,198)	
HDL Rerata	49,21 (SD 11,614)	50,6 (SD 13,044)	0,764
Kolesterol Total Rerata	221,61 (SD 36,535)	208,91 (SD 43,255)	0,035
LDL Rerata	152,20 (SD 36,787)	133,31 (SD 30,306)	0,017
Trigliserida Rerata	147,36 (SD 41,669)	119,55 (SD 56,745)	1,00
Hemiparese Kanan Kiri	12 17	12 17	
MoCA- Ina Rerata	19,69 (SD 2,867)	27,52 (SD 0,949)	

Rerata tekanan darah sistolik subyek dengan gangguan kognitif adalah 162,41 (SD 14,797) mmHg dan subyek tanpa gangguan kognitif 167,24 (SD 13,861) mmHg. Rerata tekanan darah diastolik subyek dengan gangguan kognitif 98,97 (SD 8,596)mmHg dan subyek tanpa gangguan kognitif 102,41 (SD 6,356)mmHg. Hasil pemeriksaan laboratorium subyek penelitian dengan gangguan kognitif didapatkan rerata kadar kolesterol total 221,61 (SD 36,535) mg/ dl, rerata kadar kolesterol LDL 152,20 (SD 36,787) mg/ dl, rerata kadar kolesterol HDL 49,21 (SD 11,614) mg/ dl, dan rerata kadar trigliserida 147,36 (SD 41,669), rerata kadar gula darah puasa adalah 106,90 (SD 38,92) mg/ dl

sedangkan rerata kadar gula darah 2 jam postprandial adalah 106,90 (SD 38,92)mg/ dl. Pada subyek yang tanpa gangguan fungsi kognitif didapatkan rerata kadar gula darah puasa adalah 110,38 (SD 51,785) sedangkan rerata kadar gula darah 2 jam postprandial adalah 144 (SD 52,198) mg/dl. Rerata kadar kolesterol total 208,91 (SD 43,255)mg/ dl, rerata kadar kolesterol LDL 133,31 (SD 30,306)mg/dl, rerata kadar kolesterol HDL 49,21 50,6 (SD 13,044)mg/ dl, dan rerata kadar trigliserida 119,55 (SD 56,745)mg/dl. Karakteristik pemeriksaan fisik dan laboratorium subyek penelitian dapat ditemukan dalam tabel 5.2. Kedua subyek tanpa atau dengan terganggunya fungsi kognitif mengalami hemiparese kanan sebanyak 12 (41,37%) dan hemiparese kiri 17(58,63 %), serta tidak ditemukan adanya riwayat penyakit jantung (atrial fibrilasi) pada kedua subyek.

5.2 Riwayat penyakit dan faktor risiko gangguan kognitif pada penderita pascastroke iskemik

Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan tes MoCA-Ina dikatakan terganggu bilamana didapatkan nilai tes MoCA-Ina < 26 (N = 29), sedangkan yang tak terganggu nilai tes MoCA- Ina > 26 (N = 29). Rerata skor MoCA-Ina pada kelompok terganggu fungsi kognitif adalah 19,69 (SD 2,867). Subyek yang mengalami gangguan kognitif sebanyak 29 subyek dan yang tidak mengalami gangguan kognitif sebanyak 29 subyek dengan rerata skor MoCA-Ina 27,52 (SD 0,949).

Tabel 5.3 Analisis hubungan variabel bebas dan perancu dengan gangguan fungsi kognitif menggunakan pemeriksaan MoCA-Ina

Variabel	Fungsi Kognitif		Nilai <i>p</i>	OR
	Terganggu (n=29)	Tidak terganggu (n=29)		
Diabetes Mellitus	2	5	0.423	0,356
Dislipidemia	28	20	0,015	7,733
LDL				
Normal	8	17	0,017	3,719
Hiperlipidemia	21	12		
Total kolesterol				
Normal	9	17	0,035	3,148
Hiperlipidemia	20	12		
HDL				
Normal	22	21	0,764	0,835
Rendah	7	8		
Trigliserida				
Normal	24	24	1,000	1,000
Hiperlipidemia	5	5		
Hipertensi	29	29	-	-
Atrial Fibrilasi	0	0		

Subyek yang mengalami dislipidemia yang mengalami gangguan kognitif sebanyak 28 subyek. Didapatkan hubungan yang bermakna antara kejadian dislipidemia dengan fungsi kognitif ($p = 0,015$). Kadar LDL yang tinggi pada subyek dengan gangguan kognitif sebanyak 21 subyek, didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar LDL dengan gangguan kognitif ($p = 0,017$) dan mempunyai hubungan paling kuat dengan nilai OR 3,719. Subyek dengan kadar total kolesterol yang tinggi pada gangguan kognitif sebanyak 20 subyek, ditemukan hubungan bermakna antara total kolesterol dengan gangguan kognitif ($p = 0,035$). Pemberian statin pada subyek penelitian diperkirakan mempengaruhi proses patologi pada penderita dislipidemia sehingga tidak berkembang menjadi gangguan kognitif, seperti hasil penelitian Solomon dkk yang menemukan bahwa

kadar kolesterol yang tinggi pada usia pertengahan berhubungan dengan kognitif yang lebih buruk pada lanjut usia, namun tidak pada pasien yang mendapat statin.

Kadar HDL yang rendah pada subyek dengan gangguan kognitif sebanyak 7 subyek dan tidak ditemukan hubungan yang bermakna ($p=0,764$) merupakan hubungan yang lemah kedua dengan nilai OR 0.835. Subyek yang memiliki kadar trigliserida yang tinggi pada gangguan kognitif sebanyak 5 subyek, juga tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p=1,000$) dan mempunyai hubungan paling lemah dengan gangguan kognitif dengan nilai OR 1,000. Subyek dengan diabetes melitus yang mengalami gangguan kognitif sebanyak 2 subyek, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kejadian diabetes melitus dengan gangguan fungsi kognitif ($p =0,423$). Beberapa penelitian sebelumnya tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Penelitian pada pasien pascastroke menemukan tidak ada perbedaan riwayat DM yang bermakna antara demensia dengan non demensia (van, 2004), 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 (MacKnight, 2002).

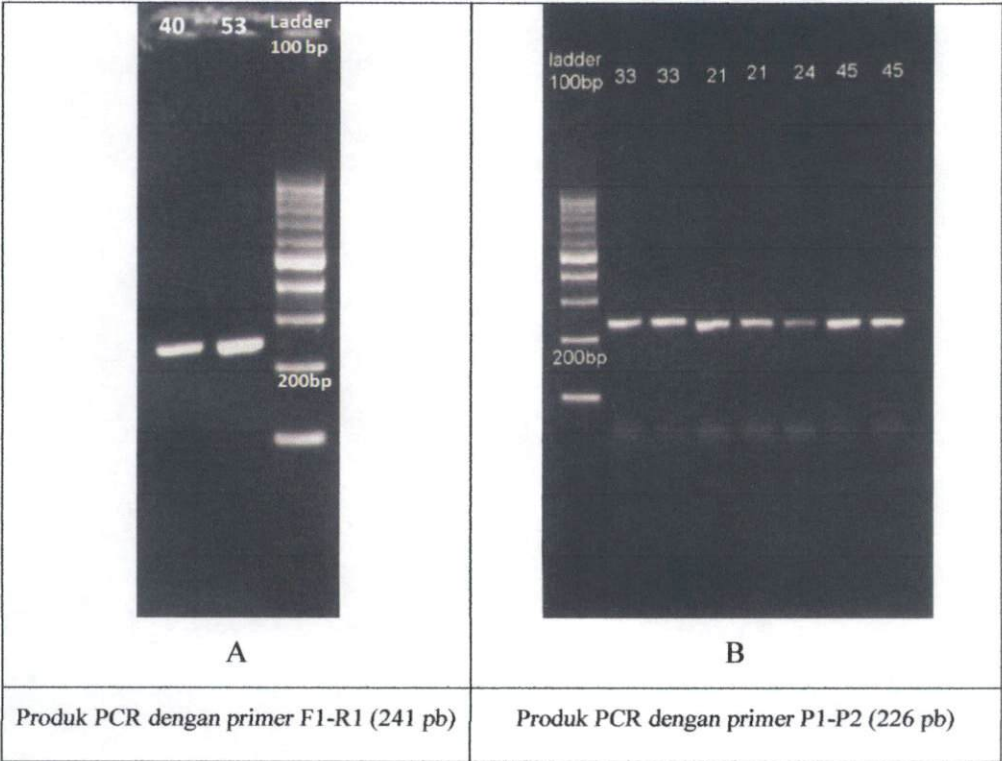
5.3. Analisis hasil pemeriksaan polimorfisme apolipoprotein E

5.3.1. Isolasi dan amplifikasi DNA

DNA genomik diisolasi dari sampel darah tersebut menggunakan PureLink™ Genomic DNA Kits dari Invitrogen. Isolasi DNA genomik dilakukan sesuai prosedur PureLink™ Genomic DNA Kits-Invitrogen. Dari hasil isolasi DNA didapatkan kualitas DNA yang cukup baik, ditandai dengan terbentuknya pita yang bersih dan tidak terdapat fragment smear di bawah fragment utama. Kualitas dan kuantitas DNA ditentukan dengan membandingkan intensitas cahaya dan ketebalan pita DNA sampel dengan marker (λ DNA 50 ng/ μ l).

Polymerase Chain Reaction (PCR) dilakukan menggunakan dua pasang primer. Primer F1 (5'-GCC TCC CAC TGT GCG A-3') dan R1 (5'-GGC CGA GCA TGG CCT G-3') untuk amplifikasi DNA yang mengkode asam amino posisi 112 yang menghasilkan produk PCR sepanjang 241 pb. Primer P1 (5'-ACC GAG GAG CTG CGG G-3') dan P2 (5'-CTC GCG GAT GGC GCT GA-3') untuk amplifikasi DNA yang mengkode asam amino posisi 158 yang menghasilkan produk PCR sepanjang 226 pb. PCR dilakukan menggunakan PureTaq Ready To Go dari GE Healthcare dan mesin PCR BioRad. Kondisi PCR yang menggunakan pasangan primer F1 dan R1 dilakukan menggunakan metode Touchdown PCR dengan suhu denaturasi awal pada suhu 95°C selama 5 menit, kemudian diikuti 5 siklus dari serangkaian proses yang terdiri dari denaturasi pada suhu 95°C selama 1 menit, annealing pada suhu 70°C selama 30 detik, dan elongasi pada suhu 72°C selama 30 detik. PCR dilanjutkan dengan 10 siklus dari serangkaian proses yang terdiri dari denaturasi pada suhu 95°C selama 1 menit, annealing pada suhu 70°C-60°C (suhu annealing turun 1°C per siklus) selama 30 detik, dan elongasi pada

suhu 72°C selama 30 detik. PCR masih dilanjutkan dengan 20 siklus dari serangkaian proses denaturasi pada suhu 95°C selama 1 menit, annealing pada suhu 60°C selama 30 detik, dan elongasi pada suhu 72°C selama 30 detik. Proses PCR diakhiri dengan tahap elongasi akhir pada suhu 72°C selama 10 menit.



Gambar 5.1 Produk PCR F1-R1 (241 pb) (A) dan P1-P2 (226 pb) (B)

5.3.2. Sekuensing dan analisis hasil sekuensing

Produk PCR di-elektroforesis menggunakan gel agarose 1,5% dengan voltase 110V selama 1 jam. Kemudian produk PCR yang positif mengandung fragmen 241 pb dan 226 pb di-sequencing di perusahaan jasa sequencing macrogen, Korea Selatan (www.macrogen.com). Hasil sequencing diolah menggunakan software Geneious dan dilakukan analisis BLAST, untuk mengidentifikasi gen yang diperoleh (gen apoE Homo sapiens, Gen Bank

rs7412 [Homo sapiens]

2

TCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T] GCCTGGCAGTGTACCAGCCGGGGC

19 MapView VarView PubMed GeneView SeqView Protein 3D DMM

Allele Origin: C-Gemline T-Gemline

MAF/MinorAlleleCount: T=0.0739/181

Clinical Significance: pathogenic

HGVS Names: [NC_000019.9:g.45412079C>T] [NG_007084.2:g.8041C>T] [NM_000041.2:c.526C>T] [NP_000032.1:p.Arg176Cys] [NT_011109.16:g.17680297C>T]

ID: 7412

GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: [APOE](#) apolipoprotein E

View more variation on this gene (click to hide).

Clinical Source: ☒ in gene region ☐ cSNP ☐ has frequency ☐ double hit

Primary Assembly Mapping

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position	Contig	Contig position	Allele
GRCh37.p10	Fwd	19	45412079	NT_011109.16	17680297	C

RefSeqGene Mapping

RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to RefSeqGene	Position	Allele
NG_007084.2	APOE (348)	Fwd	8041	C

Gene Model(s)

Function	mRNA				Protein		
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change	Accession	Position	Residue change
missense	Fwd	NM_000041.2	609	C>C	NP_000032.1	176	R [Arg] => C [Cys]

Gambar 5.3 SNP posisi 158

Tabel 5.4 Distribusi hasil sequencing polimorfisme apolipoprotein E berdasarkan GenBank reference sequence NM_000041.2).

Sampel	RS429358 (Posisi 112)		RS7412 (Posisi 158)		Allele
	Basa 471	Asam Amino	Basa 609	Asam Amino	
1	T	Cys	C	Arg	ε3
2	T	Cys	C	Arg	ε3
22	C	Arg	C	Arg	ε4
39	C	Arg	C	Arg	ε4
13	T	Cys	T	Cys	ε2
6	T	Cys	C	Arg	ε3
7	T	Cys	C	Arg	ε3
40	C	Arg	C	Arg	ε4
19	T	Cys	T	Cys	ε2
10	T	Cys	C	Arg	ε3
11	T	Cys	C	Arg	ε3
23	T	Cys	T	Cys	ε2
9	T	Cys	C	Arg	ε3
14	T	Cys	C	Arg	ε3
41	C	Arg	C	Arg	ε4
42	C	Arg	C	Arg	ε4
44	C	Arg	C	Arg	ε4
18	T	Cys	C	Arg	ε3
30	T	Cys	T	Cys	ε2
20	T	Cys	C	Arg	ε3
31	T	Cys	T	Cys	ε2
3	T	Cys	C	Arg	ε3
23	T	Cys	C	Arg	ε3
50	C	Arg	C	Arg	ε4
25	T	Cys	C	Arg	ε3
26	T	Cys	C	Arg	ε3
27	T	Cys	C	Arg	ε3
52	C	Arg	C	Arg	ε4
32	T	Cys	T	Cys	ε2
21	T	Cys	C	Arg	ε3
31	T	Cys	C	Arg	ε3
29	T	Cys	C	Arg	ε3
33	T	Cys	C	Arg	ε3
34	T	Cys	C	Arg	ε3
35	T	Cys	C	Arg	ε3
36	T	Cys	C	Arg	ε3
37	T	Cys	C	Arg	ε3
38	T	Cys	C	Arg	ε3
4	T	Cys	C	Arg	ε3
8	T	Cys	C	Arg	ε3
15	T	Cys	C	Arg	ε3
16	T	Cys	C	Arg	ε3
43	T	Cys	C	Arg	ε3
17	T	Cys	C	Arg	ε3
45	T	Cys	C	Arg	ε3
46	T	Cys	C	Arg	ε3
47	T	Cys	C	Arg	ε3
48	T	Cys	C	Arg	ε3
49	T	Cys	C	Arg	ε3
24	T	Cys	C	Arg	ε3
51	T	Cys	C	Arg	ε3
28	T	Cys	C	Arg	ε3
53	T	Cys	C	Arg	ε3
54	T	Cys	C	Arg	ε3
55	T	Cys	C	Arg	ε3
56	T	Cys	C	Arg	ε3
57	T	Cys	C	Arg	ε3
58	T	Cys	C	Arg	ε3

Tabel 5.5 frekwensi hasil pemeriksaan Polimorfisme apolipoprotein E alel

Polimorfisme apolipoprotein E alel	Gangguan Kognitif		Nilai <i>p</i>
	Terganggu (n=29)	Tidak Terganggu (n=29)	
Alel ε2	6 (20,7%)	0	0,023
Alel ε3	15(51,7%)	29(100%)	0,000
Alel ε4	8(27,6%)	0	0,004

Polimorfisme apoE yang paling banyak ditemukan pada subyek dengan gangguan kognitif adalah alel ε3 yaitu sebanyak 14 orang (51,7%), disusul alel ε4 sebanyak 8 subyek (27,6%), kemudian alel ε2 sebanyak 6 subyek. Hubungan polimorfisme apoE dengan status kognitif disajikan dalam tabel 5.4 yang mendeskripsikan status kognitif pada masing-masing polimorfisme, Didapatkan hubungan yang bermakna antara polimorfisme apoE alel ε4 pada gangguan kognitif pascastroke iskemik ($p=0,004$) dan didapatkan juga hubungan yang bermakna antara polimorfisme apoE alel ε2 dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik ($p=0,023$). Sedangkan penelitian Gofir dkk pada populasi suku Jawa menyimpulkan bahwa alel ε4 bukan merupakan faktor risiko demensia vaskuler, hasil penelitiannya gen apoE alel ε3 paling banyak ditemukan (80,39%), dan tidak ada subyek dengan alel ε4 (Gofir, 2009).

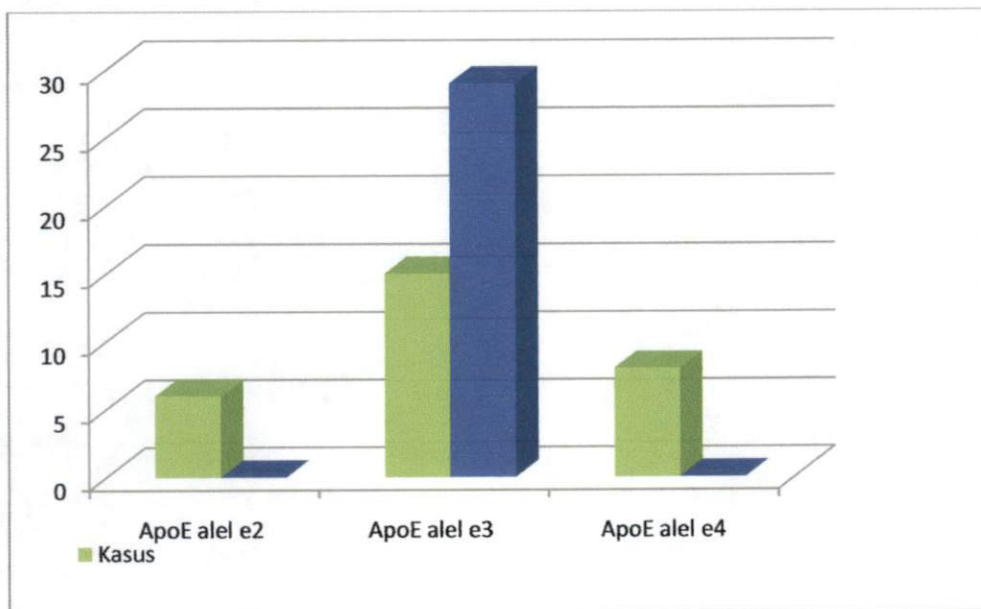
Namun hasil berbeda didapat pada study Framingham (penelitian berbasis komunitas dengan seleksi sampel dengan riwayat stroke) yang mendapatkan bahwa gen apoE ε4 merupakan faktor risiko demensia bersama dengan usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan (Ivan, 2004). Perbedaan temuan ini mungkin disebabkan metode penelitian yang berbeda, studi Framingham menggunakan MMSE (Mini Mental State Examination) yang hanya memeriksa fungsi kognitif

secara umum, sedangkan penelitian ini menggunakan kriteria MoCA-Ina yang lebih kompleks dalam menentukan gangguan fungsi kognitif. Penelitian Wagle dkk juga menemukan bahwa 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 hiperglikemi reaktif tidak dikendalikan (Wagle, 2009).

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 75 tahun. Penelitian Kuller dkk (Cardiovascular Health Study) menemukan gen apoE $\epsilon 4$ sebagai faktor risiko penurunan fungsi kognitif 3-5 tahun kemudian bersamadengan usia, tingkat pendidikan rendah, riwayat stroke, dan kelainan MRI (Kuller, 1998), 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 (Haan, 1999). Penelitian Dik dkk (longitudinal aging study Amsterdam) menemukan bahwa stroke dan apoE merupakan faktor risiko independen penurunan kognitif yang diperiksa dengan MMSE, Auditory Verbal Learning Test dan Coding Task (Dik, 2000).

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 transport 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 pascastroke 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 β , meningkatkan kadar apoE, sintase oksida nitrit, endotel dan aliran darah serebral, serta memodulasi reseptor-reseptor yang berpengaruh terhadap kognitif serta matriks metaloproteinase (Wang, 2011). Pemberian statin pada sebagian subyek penelitian ini mungkin memberi kontribusi positif terhadap fungsi kognitif, dan dapat memodifikasi pengaruh gen apoE ϵ 4. Penelitian Kivipelto dkk juga menyimpulkan bahwa terapi antihipertensi dan antikolesterol dapat memodifikasi efek alel apoE ϵ 4 pada perkembangan penyakit alzheimer (Kivipelto, 2006).



Gambar 5.4 Grafik frekwensi hasil pemeriksaan polimorfisme apolipoprotein E

5.4. Analisis multivariat yang mempengaruhi gangguan kognitif pada pascastroke iskemik

Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh secara bersama-sama variabel bebas terhadap variabel terikat, dan variabel bebas mana yang berpengaruh paling besar terhadap variabel terikat, menggunakan uji regresi logistik dengan metode Enter. Variabel bebas yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dan variabel bebas yang bermakna secara biologis terhadap variabel terikat dijadikan sebagai kandidat dalam uji regresi logistik, yaitu sebanyak 5 variabel yang meliputi pendidikan ($p=0,018$), total kolesterol ($p=0,035$), LDL ($p=0,017$), polimorfisme apoE Alel $\epsilon 2$ ($p =0,023$) dan polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$ ($p=0,004$). Pada analisa regresi multivariat membuktikan tidak adanya hubungan yang bermakna antara polimorfisme apoE Alel $\epsilon 4$ dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik dengan memperhitungkan variable pengganggu lainya seperti pendidikan, total kolesterol, LDL, polimorfisme apoE alel $\epsilon 2$ dan polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$. Diantara semua variabel yang paling berpengaruh terhadap gangguan kognitif pascastroke adalah LDL dengan OR=0,244 dan pendidikan dengan OR=0,327.

Tabel 5.6 Analisis regresi logistik Multivariat

Variabel	B	P	OR
apoE Alel $\epsilon 2$	-20,807	0,99	0,00
ApoE alel $\epsilon 4$	-21,722	0,99	0,00
Total kolesterol	-0,068	0,932	0,934
Pendidikan	-1,118	0,132	0,327
LDL	-1,411	0,102	0,244

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik umum subyek penelitian

Telah dilakukan penelitian secara observasional dengan desain kasus kontrol (*case-control*) selama 8 bulan dari bulan November 2012 sampai bulan Juni 2013 di Poliklinik Neurologi RS.Dr.M.DJamil Padang. Pengambilan subyek penelitian dilakukan secara consecutive sampling yaitu dengan mendata pasien pascastroke iskemik dengan gangguan kognitif yang kontrol dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah subjek penelitian sebanyak 58 orang yang terdiri dari kelompok kasus adalah penderita pascastroke iskemik dengan gangguan kognitif sebanyak 29 orang dan kelompok kontrol adalah pasien pascastroke iskemik tanpa gangguan kognitif sebanyak 29 orang. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium RSUP dr Mdjamil Padang untuk kimia darah dan laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk isolasi dan amplifikasi DNA dengan pemeriksaan PCR elektroforesis dan di laboratorium Macrogen Korea Selatan untuk proses sekuensing.

Karakteristik umum pada penelitian tidak didapatkan perbedaan rerata usia yang bermakna antara subyek dengan gangguan kognitif dan subyek tanpa gangguan kognitif. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subyek adalah 67 tahun, usia termuda adalah 39 tahun dan tertua adalah 75 tahun. Dimana subyek dengan jenis kelamin laki – laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Karakteristik usia dan jenis kelamin ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dinyatakan Ballard, et al bahwa usia lanjut sebagai faktor risiko, bertambahnya usia meningkatkan pula insidensi kejadian stroke, dan laki-laki lebih banyak dari

wanita. Faktor usia menjadikan risiko stroke meningkat 2 kali lipat setelah usia 55 tahun (Wong, 2002)

Data pada penelitian ini menunjukkan bahwa gangguan kognitif lebih banyak pada subyek dengan lama pendidikan kurang atau sama dengan 12 tahun (setingkat SLTA). Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya (Rahmawati, 2006). Penelitian kohort oleh Tham dkk menemukan bahwa subyek dengan rerata lama pendidikan yang lebih singkat lebih banyak yang mengalami penurunan kognitif pada satu tahun pascastroke (Backer, 1997)

Penelitian Lindsay juga menyatakan bahwa tingkat pendidikan mempengaruhi fungsi kognitif, dimana faktor risiko terjadinya gangguan fungsi kognitif bersamaan dengan serangan stroke pada tingkat pendidikan < 6 tahun meningkat dibandingkan dengan tingkat pendidikan > 10 tahun (Lindsay, 2002). Sebagian besar responden bekerja sebagai PNS dan pensiunan. Karakteristik ini menggambarkan bahwa pasien pascastroke iskemik yang kontrol ke rumah Sakit Dr. M Djamil Padang sebagian besar pegawai negeri dan pensiunan serta bertingkat pendidikan sedang sampai tinggi, sehingga memiliki kesadaran untuk kontrol teratur. Data pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada seluruh subyek dengan gangguan fungsi kognitif mempunyai riwayat hipertensi sebagai faktor risiko vaskuler. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan hipertensi pada 71,1% subyek dengan MCI (Mild Cognitive Impairment) dan 58,8 % pada demensia pascastroke (Setyawan, 2008)

6.2. Karakteristik Faktor Risiko Gangguan kognitif Pada Penderita Pascastroke Iskemik

Data pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik ($p=0,015$, $OR = 7,74$). Dislipidemia, khususnya kadar LDL yang tinggi, diduga berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif pascastroke iskemik, distribusi kadar kolesterol LDL diatas normal pada subyek dengan gangguan kognitif sebanyak 21(72,4%) subyek, sedangkan kadar LDL yang normal hanya 8 (27,8%) didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar LDL dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik ($p=0,017$), penelitian sebelumnya menunjukkan adanya kontroversial, dimana penelitian Zuliani menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara kadar LDL dengan gangguan fungsi kognitif (Zuliani, 2004) sedangkan penelitian Reitz menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna (Reitz, 2004) demikian juga penelitian Rockwood menunjukkan adanya hubungan yang lemah (Rockwood, 2008) hal ini berkemungkinan disebabkan oleh perbedaan metode dan jumlah sampel dimana penelitian zuliani menggunakan metode case control dimana subyek dibagi atas 3 kelompok, masing 60 subyek, 50 subyek dan 40 subyek dan Moroney menggunakan prospektif kohort yang difollow up selama 7 tahun dan besar sampel sebanyak 1111 Subyek.

Faktor risiko konvensional lainnya seperti diabetes melitus pada penelitian ini ternyata tidak menggambarkan hubungan yang bermakna dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian Reitz yang melaporkan bahwa diabetes melitus secara bermakna berhubungan dengan gangguan kognitif pada serangan stroke

(Reitz,2004). Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan metode dan jumlah sampel dimana penelitian Reitz menggunakan metode prospektif kohor dengan jumlah sampel yang besar masing-masing 758 dan 1111 (Reitz, 2004) 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. Berdasarkan penelitian tersebut, masih terdapat kemungkinan bahwa demensia pada penelitian ini merupakan tipe demensia campuran vaskuler dan alzheimer

6.3 Karakteristik Polimorfisme ApoE

Polimorfisme apoE alel $\epsilon 3$ merupakan yang terbanyak ditemukan pada penelitian ini yang dianggap sebagai alel normal atau *wild type*, dimana pada subyek dengan gangguan kognitif ditemukan sebanyak 51,7% sedangkan pada subyek yang tidak terganggu fungsi kognitif, ditemukan seluruhnya (100%), penelitian Gofir juga menemukan hal yang sama dimana apoE alel $\epsilon 3$ paling banyak ditemukan sebanyak (80,39%) (Gofir, 2009). Terdapatnya gangguan kognitif pada genotip apoE $\epsilon 3$ mungkin akibat stroke iskemik dan tidak terkendalinya faktor risiko sebelum subyek mengalami stroke. Dengan demikian diperlukan edukasi pada subyek dengan gen apoE $\epsilon 3$ untuk tetap mengendalikan faktor-faktor risiko, karena tampaknya pengaruh gen apoE dapat dimodifikasi oleh lingkungan.

Didapatkan pada penelitian ini hubungan yang bermakna antara polimorfisme apoE alel $\epsilon 2$ dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik (p

=0,023) sedangkan penelitian Lai Qian di Cina menemukan hubungan yang tidak bermakna apoE alel $\epsilon 2$ dengan gangguan kognitif pascastroke, hal ini berkemungkinan disebabkan penelitian lai Qian dilakukan dilakukan lebih awal pada 6-72 jam setelah serangan stroke (Lai Qian, 2011).

Data pada penelitian ini menunjukkan hubungan bermakna antara polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$ dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik ($p=0,004$), dimana subyek dengan gangguan kognitif ditemukan Polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$ sedangkan pada subyek tanpa gangguan kognitif tidak ditemukan. Hal ini sesuai dengan penelitian Wagle di Norwegia dimana ditemukan sepasang Polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$ yang berkemungkinan merupakan faktor resiko independen pada gangguan kognitif pada fase awal pascastroke (Wagle, 2009). Penelitian So-Young di Korea Selatan juga menemukan adanya hubungan antara alel $\epsilon 4$ dan stroke iskemik (So-Young, 2006). Hal ini berbeda dengan penelitian Gofir dimana polimorfisme apoE $\epsilon 4$ bukan merupakan faktor risiko demensia vaskuler pada suku jawa (Gofir, 2009).

6.4. Keterbatasan penelitian

1. Sampel diambil di poliklinik saraf RSUP Dr. M Jamil Padang dengan ukuran sampel yang relatif sedikit sehingga sulit didapatkan polimorfisme alel apoE
2. Tidak menyertakan kelompok kontrol bukan penderita stroke iskemik, sehingga tidak dapat dilakukan analisis gangguan kognitif akibat pengaruh polimorfisme apoE atau akibat stroke iskemik.
3. Jumlah subjek yang berpendidikan rendah (<12 tahun) lebih banyak pada kasus yang terganggu kognitifnya, dibandingkan dengan yang tidak

terganggu. Seharusnya tingkat pendidikan harus sebanding antara kasus dengan kontrol agar tidak menimbulkan bias

4. Tidak menganalisis variabel perancu seperti *white matter lesion* (leukoaraiosis), atrofi otak, infark lakuner, kadar neurotransmitter kolinergik, efek pengobatan hipertensi, diabetes melitus dan statin.

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.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Terdapat hubungan antara polimorfisme apoE alel $\epsilon 4$ dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik
2. Terdapat hubungan antara gangguan kognitif pascastroke iskemik dengan LDL, total kolesterol dan pendidikan,.

7.2 Saran

1. Perlu dipertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan apoE $\epsilon 4$ pada pasien pascastroke yang terganggu kognitifnya, terutama bila timbul stroke pada usia yang relatif muda.
2. Perlunya pertimbangan untuk pemberian statin pada pasien gangguan kognitif pascastroke sebagai neuroprotektif.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan polimorfisme apoE Alel $\epsilon 4$ dengan gangguan kognitif pascastroke iskemik dengan mengikutkan subyek dengan gangguan kognitif selain stroke dan memperhitungkan variabel perancu lainnya seperti *white matter lesion* (leukoaraiosis), atrofi otak, infark lakuner, kadar neurotransmitter kolinergik, efek pengobatan hipertensi, diabetes melitus dan statin.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagiakrishnan K, Ahmed I, 2011. Vascular Dementia. Department of Medicine, Division of Geriatric Medicine, University of Alberta Faculty of Medicine and Dentistry, Canada ; 321-329.
- Anoop S, Mirsa A, Meena K, 2010. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian J Med Res* 13, pp 363-378.
- Backer,M, Hand,P, Wang Jie, Wong Tien, 2008. Retinal Signs And Stroke Revisiting The Link Between The Eye And Brain. *American Heart Association*.39(4):1371-9
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, 1990. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community-The Oxfordshire Community Stroke Project: 1981-1986. *J Neurol Neurosurg Psych* ;53:16-22.
- Bartzokis G, Lu PH, Geschwind DH, Tingus K, Huang, Mendez MF, et al, 2007. Apolipoprotein E Affects Both Myelin Breakdown and Cognition: Implikations for Age- Related Trajectories of Decline Into Dementia. *Biol Psychiatry*;62:1380-1387.
- Baune BT, 2009. The Puzzle of Predicting The Impact of Brain Infarcts on Cognitive Impairment in The Aging Brain. *Stroke*;40:667-9.
- Bogousslavsky J, Liu M, Moncayo J, Norrving B, Tsiskaridze A, Yamaguchi T, 2006. Neurological disorders: public health challenges. Switzerland: World Health Organization ;151.
- Bustami M, ed, 2010. Advanced neuro critical care support. Jakarta: Indonesia Neurological Association : 1. Pp 12-20.
- Caplan LR, 2009. Caplan's stroke a clinic approach. 4 th ed. Philadelphia : Saunders. Pp 67-69.
- Chabriat H, Godefroy O, 2007. Vascular dementia. In: Godefroy O, BogousslavskyJ, eds. *The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Pres : 596-8.
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF, 1988. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ;8:1-21.

- Di Legge S, Looi, Hachinski V, 2010. Vascular Cognitive Impairment (VCI): progress towards knowledge and treatment. *Dement Neuropsychol*;4(1):4-13.
- De Carli C, Reed T, Miller BL, et.al, 1999. Impact of Apolipoprotein E 4 and Vascular Disease on Brain Morphology in Men from the NHLBI Twin Study. *American Heart Association* ; (5):1548-538.
- De Leeuw FE, Richard F, De Groot JC, et.al, 2004. Interaction Between Hypertension, ApoE, and Cerebral White Matter Lesions. *American Heart Association*. ;(1): 11057-6210.
- Del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, Vivancos, 2005. Evolution of Cognitive Impairment After Stroke and Risk Factors for Delayed Progression. *Stroke* ;36;2670-5.
- Dik MG, Deeg DJH, Bouter LM, Corder EH, Kok A, Jonker C, 2000. Stroke and Apolipoprotein E {epsilon}4 Are Independent Risk Factors for Cognitive Decline : A Population-Based Study. *Stroke* ;31;2431-6.
- Dong YH, Sharma M. V.Chambers S, Csernansky J.G, 2007. Spatial relationship between synapse loss and beta-amyloid deposition in Tg2576 mice. *J. Comp. Neurol.*; 500:311-321.
- Erkinjuntti T, Gauthier S, 2000. *Vaskuler Cognitive Impairment*. London: Martin Dunitz Ltd . pp 78-85.
- Everson SA, Helkala EL, Kaplan GA, Salonen JT, 2001. Atherosclerosis and cognitive functioning. In: Waldstein SR, Elias MF, eds. *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Inc :105-20.
- Geldmacher D, Whitehouse P, 1996. Evaluation of Dementia. *The New England Journal of Medicine*; (8);330-364.
- Gofir A, Susilowati R, Zucha MA, Ar-Rochmah M, Zulyadaini E, Hidayati AZ, 2009. Apolipoprotein E polymorphism as a risk factor Javanese with vascular dementia in Yogyakarta. *J Neuro Sei* ; 285(1) : S267.
- Gorelick PB, 2004. Risk Factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease. *Stroke*;35[suppl I]:2620-2622.
- Gottesman RF, Hillis AE, 2010. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*; 9: 895-905.

- Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Monolio TA, Kuller L, 1999. The Role of apoE IN modulating Effects of Other Risk Factors for Cognitive Decline in Elderly Persons. *JAMA*;281(1):40-5
- Haris S, 2009. Simposium & Workshop Citicoline in Vaskular Disease : An Overview. Hotel Le Meridien, Jakarta-Pusat.
- Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO, 2011. Apolipoprotein E: From lipid transport to neurobiology. *Progress in Lipid Research*;5062-74.
- Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, Cosentino S, Brickman AM, Glymour MM, Stren Y, 2009. Contribution of Vascular Risk Factors to the Progression in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* ; 66 (3) : 343-8.
- Hiekkanen H, 2009. Apolipoprotein E and recovery from traumatic brain injury [dissertation]. Turku: University of Turku.
- Huang Y, Eckardstein A, Wu S, Assmann G, 1995. Effects of the Apolipoprotein E Polymorphism on Uptake and Transfer of Cell-derived Cholesterol in Plasma. *J Clin Invest* ; 96:2693-701.
- Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herquntanto, 2010. Uji Validitas dan Realibilitas Montreal Cognitive Assesment Versi Indonesia (MoCA-Ina) Untuk Skrining Gangguan Fungsi Luhur. *Neurona* ; Vol 27.4.15-23.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA , 2004. Dementia After Stroke: The Framingham Study. *Stroke* ;35:1264-1269.
- Jaya. S. Abdul Mollah, 2004. Deteksi dan Analisis Sekuen Gen Inhibitor Proteinase pada Beberapa Klon Kakao Harapan Tahan Penggerek Buah Kakao dari Sulawesi Selatan. Balai Penelitian Bioteknologi Perkebunan Indonesia, Bogor 16151, Indonesia. Menara Perkebunan, 72.
- Kawamata J, Tanaka S, Shimohoma S, Ueda K, Kimura J, 1994. Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psych* ; 57: 1414-6.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J, 2006. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*;5:735-741.
- Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Boeve BF, Pankratz VS, Cha RH, Tangalos EG, et al, 2009. Association of Prior With Cognitive Function and Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *Arch Neurol*;66(5):614-9.

- Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, Burke GL et al, 1998. Relationship Between ApoE, MRI Findings, and Cognitive Function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* ; 29:388-98.
- Kumar R, Looi JCL, and Raphael B, 2009. Type 2 diabetes mellitus, cognition and brain in aging: A brief review. *Indian J Psychiatry*;51(Suppl): S35-8.
- Lamsudin R, 1999. Demensia Vaskuler Tinjauan aspek serebrovaskuler-patologi, kriteria diagnosis, epidemiologi, faktor resiko, pencegahan dan pengobatan. Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Pp 13-24.
- Lai Qian, Lidong Ding, Liqun Cheng et al , 2012. Early biomarkers for post-stroke cognitive impairment. *J Neurol* DOI 10.1007/s00415-012-6465-y.
- Leduc V, Be langer SJ, Poirier J, 2010. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer deases. *Trends in Molecular Medicine* ; 16 (10) : 469 – 75).
- Lesniak M, Bak T, Czepiel W, Seniow J, Czlonkowska A, 2008. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* ; 26:356 63.
- Lindsay KW, Bone I, Callander R, 2004. *Neurology And Neurosurgery Illustrated* 4th Ed. Churchill Livingstone; 526-30.
- Liu X, Li L, Liu F, Deng S, Zhu R, Li Q, He Z, 2011. ApoE gene polymorphism and vascular dementia in Chinese population: a meta-analysis. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of China Medical University, China. *J Neural Transm.*
- MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I, 2002. Diabetes Mellitus and risk Of dementia, Alzheimer disease and vascular cognitive impairment in the Canadian study of health and aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* :14:77-83.
- Marshall RS, Lazard RM, 2011. Pumps, Aqueducts, and Drough Management: Vascular Physiology in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*;42:221-6.
- Misbach J, Lamsudin R, Dikot Y, Lumempow SF, Anam, 2006. Pengenalan dini dan penatalaksanaan demensia vaskuler. Jakarta:Perdossi:1-4
- Mubarika, Sofia,1999. Histopatologik dan genetika penyakit alzheimer. *Berkala neuro Sains*.Vol 1,No 1.

Nadeau Y, Black SE, 2010. Mixed Dementia: The most common cause of dementia? Canadian J Diag.

Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Nelter JH, Jich GA, et al, 2011 Alzheimer's is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropatholol* ;121:571-87.

Nys GMS, van Zandvoort MJE, Der Worp HB, De Haan EHF, De Kort PLM, Jansen BPW, Kappelle LJ, 2006. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. *J Neurol Sci* ;247(2):149-56.

Pantoni L, Gorelick P, 2010. Advances in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*;42:293-3.

Rahmawati D, 2006 . Diagnosis dan faktor risiko demensia vaskuler pada usia lanjut. Dalam: Muhartomo H, Trianggoro B, eds. Update management of neurological disorders in elderly. Semarang: BP UNDIP : 129-45.

Rasquin SMC, Verhey FRJ, van Oostenbrugge RJ, Lousberg R, Lodder J, 2004. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ;75:1562-1567.

Reitz.C, Tang.MX, Luch Singer, J, & Mayeux, R, 2004. Relation of Plasma Lipids to Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Neurol*.I; 705-14.

Riddell DR, Zhou H, Atchison K, Warwick HK, Atkinson PJ, Jefferson J, et al, 2009. Impact of Apolipoprotein E (ApoE) Polymorphism on Brain ApoE Levels.

Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Altendorf A, Brodaty H, 2007. Hippocampal size and dementia in stroke patients: the Sydney Stroke Study. *J Neurol Sci*; 260: 71-77

Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, Kjartansson O, et al, 2009. Cerebral Infarcts and Cognitive Performance Importance of Location and Number of Infarcts. *Stroke* ;40:677-682.

Saidi S, Slamia LB, Ammou SB, Mahjoub T, Almawi WY, 2007. Apolipoprotein E gene polymorphism with ischemic stroke involving large vessel disease and its relation to serum lipid levels. *J Stroke Cerebrovasc DIS*;16(4):160-6

Serrano S, Domingo J, Garcia ER, Castro MD, Del Ser T, 2007. Frequency of Cognitive Impairment Without Dementia in Patients With Stroke: A Two-Year Follow-Up Study. *Stroke* ;38:105-10.

- Setyawan TR, 2008. Pengaruh lama merokok terhadap gangguan kognitif pada populasi lansia. Tesis PPDS Ilmu Penyakit Saraf. UGM; 42.
- Smith EE, Koroshetz WJ, 2004. Epidemiology of stroke. In: Furie KL, Kelly PJ, eds. *Handbook of Stroke Prevention in Clinical Practice*. New Jersey:Humana Press :1-8.
- Smith T, Gildeh N, et al, 2007. The Montreal Cognitive Assessment : Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *J Psychiatry* ;52:329-332.
- Stroke in perspective: types of stroke. Washington University 1999 [cited 2011 Juni 10]; Available from: http://www.strokecenter.org/education/ais_stroke_typer/stroke_types.htm.
- Sing CF, Davignon J, 1995. Role of apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet*;37: 26882.
- Sukiandra R, Wibowo S, Gofir A, 2008. Peranan Polimorfisme Apolipoprotein E pada Demensia. *Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*. Diakses dari : <http://www.neurologyclinic.com> [1 January 2012].
- Sun E, Lim A, Liu Xipu et. Al, 2011. Apolipoprotein E gene and age-related macular degeneration in a Chinese population. *Molecular Vision* ;17;997-1002.
- Svobodova H, Kucera F, Stulci T, Vrabliki M, et.al, 2007. Apolipoprotein E Gene Polymorphism in the Mongolian Population (apolipoprotein E/ genetic polymorphism / Mongolia / population study / ϵ 4 allele). *Folia Biologica (Praha)* 53, 138-142.
- Tatemichi T.K, Sacktor N, et.al, 1999. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort. Results of a longitudinal study, *The American Academy of Neurology*: 25(5):645-53.
- Tham W, Auchus AP, Thong M, Goh ML, Chang HM, Wong MC, 2002. Progression of cognitive impairment after stroke: One year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*:203-204:49-52
- Tosun D, Schuffa N, Sacreya DT, Shawc LM, Trojanowskic JQ, Aisen P, et al, 2010. Relation between brain tissue loss, CSF biomarkers, and the ApoE genetic profile: a longitudinal MRI study. *Neurobiol of Aging*;31:1340-54.
- Venkatramana P, Reddy PC, Ferrell RE. 2001. Apolipoprotein E polymorphism Among the Indian Populations and its Comparison WITH Other Asian Populations. *IJHG*;1(2):123-128.

- Vermer SE, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, 2003. Silent Brain Infarcts and The Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Eng J Med*;348:1215-22.
- Wagle J, Farner L, Flekkøy K, Wyller TB, Sandvik L, Eiklid KL, et al, 2009 . Association between ApoE epsilon4 and cognitive impairment after stroke. *Dement Geriatr Cogn Disord* ;27(6):525-33.
- Wang Q, Yan J, Chen X, Li J, Yang Y, Weng JP, et al, 2011. Statins: Multipel neuroprotective mechanism in neurodegenerative diseases. *Exper Neuro*;230:27-34.
- Wilson RS, Schneider JA, Barnes LL, Backett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, et al, 2002. The apolipoprotein E ε4 Allele and Decline in Different Cognitive Systems During a 6-Yer Period. *Arch Neurol*.;59:1154-60.
- Wong T.Y, Klein R, Sharret AR, 2002. Retinal Mocrovascular Abnormalities and Impairmentt in Middle-age Persons. *Stroke*; 127;1487-92.
- Zhao QL, Zhou Y, Wang YL, Dong KH, Wang YJ, 2010. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J*;123(3) : 311-9.
- Zuliani G, Ble A, Zanca R, Munari RM, Zurlo A, Vavalle C, 2001. Lipoprotein Profile in Older Patients with Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *J Bio Med central Geriatric*.

LAMPIRAN 1



DEPARTEMEN KESEHATAN RI
BLU RS. DR. M. JAMIL PADANG
PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127

Nomor : PE.42.2012

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Panitia etik penelitian BLU RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti proposal dengan judul

The committee of the medical research ethics of the Dr. M. Djamil Hospital with regards of the protection of human rights and welfare of subjects in medical research has carefully review the proposal entitle :

**HUBUNGAN POLIMORFISME APOLIPOPROTEIN E DENGAN
GANGGUAN KOGNITIF PASCASTROKE**

Nama peneliti utama : NOVI ARIUS
Name of the principal investigator

Nama institusi : PPDS Ilmu Penyakit Saraf
FK UNAND
Name of the institution

Telah menyetujui proposal tersebut diatas
Approved the above mentioned proposal

Padang, 30 November 2012
Ketua,
Chairman,

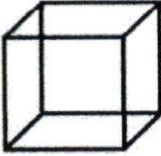
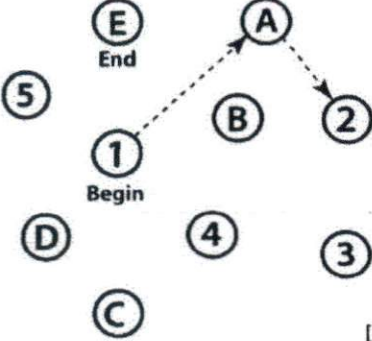
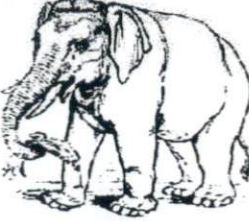
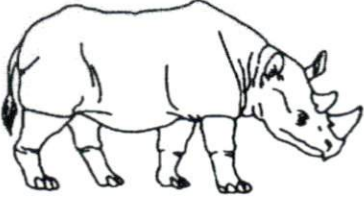
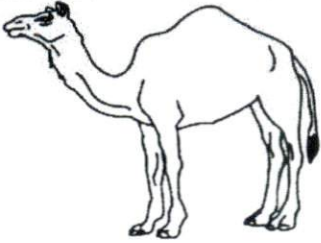
Prof. Dr. dr. H. Darwin Amir, SpS(K)
NIP : 194811201978071001

Lampiran 2

MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT-Versi Indonesia (MoCA-IIna)

NAMA:
Pendidikan:
Jen. Kelamin:

Tgl Lahir:
Tgl Pemeriksaan:

VISUOSPASIAL/EKSEKUTIF				salin gambar		Gambar jam (11 lebih 10 menit) (3 poin)		POIN							
		☐		☐		☐ bentuk ☐ angka ☐ jarum jam		/5							
PENAMAAN								☐/3							
MEMORI		Baca kata berikut dan minta subjek mengulangnya. lakukan 2 kali, meski berhasil pada percobaan ke-1. lakukan recall setelah 5 menit		wajah		Sutera		Masjid		anggrek		merah			
		ke-1													
		ke-2													
ATENSI		Baca daftar angka (1 angka/detik)		Subjek harus mengulangi dari awal		☐ 2		☐ 1		☐ 8		☐ 5		☐ 4	
				Subjek harus mengulangi dari belakang		☐ 7		☐ 4		☐ 2				/2	
		Baca daftar huruf. subjek harus mengetuk dengan tangannya setiap kali huruf A muncul. poin nol jika ≥ 2 kesalahan				☐ F		☐ B		☐ A		☐ C		☐ M	
						☐ N		☐ A		☐ A		☐ J		☐ K	
						☐ L		☐ B		☐ A		☐ F		☐ A	
						☐ K		☐ L		☐ B		☐ A		☐ F	
						☐ A		☐ K		☐ L		☐ B		☐ A	
						☐ D		☐ E		☐ A		☐ A		☐ J	
						☐ A		☐ M		☐ O		☐ F		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ B		☐ A		☐ A	
						☐ B		☐ A		☐ F		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ J		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		☐ A	
						☐ A		☐ A		☐ A		☐ A		<	

LAMPIRAN 3

SKALA DEPRESI GERIATRIK 15

Pilihlah jawaban yang paling tepat, sesuai dengan perasaan anda

1. Apakah anda sebenarnya puas dengan kehidupan anda? Ya Tidak
2. Apakah anda telah meninggalkan banyak kegiatan dan minatatau kesenangan anda? Ya Tidak
3. Apakah anda merasa kehidupan anda kosong? Ya Tidak
4. Apakah anda sering merasa bosan? Ya Tidak
5. Apakah anda mempunyai semangat yang baik setiap saat? Ya Tidak
6. Apakah anda takut bahwa sesuatu yang buruk akan terjadi pada anda? Ya Tidak
7. Apakah anda merasa bahagia untuk sebagian besar hidup anda Ya Tidak
8. Apakah anda sering merasa tidak berdaya? Ya Tidak
9. Apakah anda lebih senang tinggal dirumah daripada keluar dan mengerjakan sesuatu yang baru? Ya Tidak
10. Apakah anda merasa mempunyai banyak masalah dengandaya ingat dibanding kebanyakan orang? Ya Tidak
11. Apakah anda fikir hidup anda sekarang ini menyenangkan? Ya Tidak
12. Apakah anda merasa tidak berharga seperti perasaananda saat ini? Ya Tidak
13. Apakah anda merasa penuh semangat? Ya Tidak
14. Apakah anda merasa bahwa keadaan anda tidak ada harapan? Ya Tidak
15. Apakah anda fikir bahwa orang lain lebih baik keadaannya dariPada anda? Ya Tidak Skor:

Hitung jumlah jawaban yang bercetak tebal

- Setiap jawaban bercetak tebal mempunyai nilai 1
- Skor 5-9 menunjukkan kemungkinan besar depresi
- Skor 10 atau lebih menunjukkan depresi

Lampiran 4

PENJELASAN SEBELUM PERSETUJUAN

Saya dr. Novi Arius bermaksud untuk mengadakan penelitian dengan judul

“Hubungan Polimorfisme Apolipoprotein E ϵ 4 dengan
Gangguan Kognitif Pasca Stroke Iskemik”

Sebelum Bapak/Ibu menyetujui untuk ikut serta pada penelitian ini, mohon untuk membaca dan memahami semua informasi yang ada dalam lembaran berikut ini. Bila ada sesuatu yang tidak dipahami atau bila Bapak/Ibu memerlukan tambahan baik sebelum dan sesudah penelitian berlangsung, dapat meminta penjelasan lebih lanjut kepada dokter peneliti.

Prevalensi gangguan kognitif cenderung meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup dan luasnya cakupan pelayanan kesehatan pada usia lanjut. Hasil penelitian Canadian Health Study and Aging menunjukkan bahwa prevalensi demensia sekitar 8% pada usia >65 tahun, sedangkan insidensinya 2% pertahun. *Cognitive Impairment Not Dementia* prevalensinya sekitar dua kali lipat pasien demensia dan akan berkembang menjadi demensia sekitar 47% (Sukiandra, 2008).

Gangguan vaskuler merupakan penyebab kedua demensia, setelah penyakit alzheimer. Gangguan vaskuler dapat dicegah dan ditangani, dengan peningkatan kewaspadaan dan pengendalian faktor-faktor risiko vaskuler, sehingga insidensi demensia dapat diturunkan. Baru sedikit diketahui tentang penyebab yang mendasari penyakit vaskuler ini (Geldmacher, 1996).

Gangguan kognitif juga sangat erat berhubungan dengan berbagai mekanisme vaskuler dan perubahan-perubahan dalam otak, berbagai faktor pada individu dan manifestasi klinis (Erkinjuntti T, 2002). Gangguan kognitif dapat disebabkan karena kejadian hipertensi, lalu mengalami stroke atau *silent stroke* atau atrofi yang kemudian berlanjut mengarah ke demensia, sebanyak 26-31% pasien akan mengalami demensia 3 bulan setelah serangan stroke (Haris, 2009).

Frekuensi gangguan kognitif pascastroke iskemik berkisar antara 20-30% (Del Ser, 2005) dan makin meningkat risikonya, bahkan sampai 2 tahun pasca stroke (Serrano, 2007). Gangguan kognitif pascastroke termasuk dalam suatu kelompok gangguan kognitif yang disebut dengan Vaskular 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. (Zhao, 2010)

Gangguan fungsi kognitif pasca stroke merupakan interaksi dari berbagai faktor, yaitu faktor demografis, faktor risiko vaskuler, faktor-faktor yang berkaitan dengan lesi stroke dan faktor genetik. Faktor genetik yang berpotensi mempengaruhi fungsi kognitif pasca stroke adalah gen apolipoprotein E (ApoE). ApoE berperan penting dalam metabolisme kolesterol baik di otak maupun di sirkulasi (Wagle, 2009).

Penelitian akhir-akhir ini juga membuktikan adanya hubungan antara suatu faktor genetik Apolipoprotein E4 dengan kerusakan vaskuler dan juga penyakit serebrovaskuler. Gen apolipoprotein E4 memainkan peran dalam pembentukan aterosklerosis dan berhubungan dengan kadar kolesterol LDL yang tinggi. ApoE4 akan membantu hemostasis dari kolesterol, dan ini merupakan komponen dari kilomikron, VLDL dan produk degradasi mereka. Beberapa reseptor di hati mengenali ApoE, termasuk reseptor LDL, reseptor LDL yang terikat protein, dan reseptor VLDL. Aterosklerosis diketahui meningkatkan progresifitas penyakit alzheimer dan aterosklerosis juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif vaskuler (Wagle, 2009) sehingga diperkirakan gen apoE juga berhubungan dengan gangguan kognitif vaskuler.

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 (Leduc, 2010). 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 (Huang Y, 1995). Semua mekanisme tersebut berperan dalam gangguan fungsi kognitif pasca stroke iskemik

Penelitian yang dilakukan oleh DeLeewu et. al menyimpulkan bahwa pasien dengan apoE4 beresiko tinggi terhadap lesi di substansia alba apabila pasien juga menderita hipertensi (De Leeuw, 2000)

Polimorfisme apoE secara signifikan berhubungan dengan kerentanan terhadap gangguan kognitif vaskuler, setidaknya satu alel $\epsilon 4$ atau genotipe E4/E4 memiliki risiko lebih tinggi menderita gangguan kognitif vaskuler pada populasi di Cina (Liu X, 2011).

Svobodova et.al melaporkan Frekuensi alel Apo $\epsilon 4$ dari populasi Mongolia ditemukan yang tertinggi di antara populasi Asia lainnya. Sejak Apo $\epsilon 4$ polimorfisme dikaitkan dengan peningkatan risiko aterosklerosis, temuannya menunjukkan adanya kecenderungan genetic dari penduduk Mongolia ke penyakit kardiovaskular. (Svobodova, 2007).

Penelitian tentang hubungan gen APOE dengan demensia vaskuler yang merupakan salah satu tipe VCI belum memberi hasil konsisten. Kawamata di Jepang menemukan hubungan antara genotip Apo $\epsilon 4$ dengan demensia vaskuler(Kawamata, 1994), begitu juga Wagle di Norwegia menemukan satu atau sepasang alel ApoE $\epsilon 4$ mungkin merupakan faktor risiko independen untuk gangguan kognitif pada fase awal pasca stroke(Wagle, 2009) sedangkan penelitian Gofir di Yogyakarta menemukan bahwa genotip Apo E tidak signifikan terhadap demensia vaskuler pada suku Jawa (Gofir, 2009).

Dari sudut pandang klinis, perbedaan frekuensi alel $\epsilon 4$ penting untuk diketahui karena berhubungan dengan risiko kardiovaskular dan penyakit Alzheimer. Terjadinya alel Apo $\epsilon 4$ dapat berkontribusi dengan variasi risiko penyakit ini di seluruh populasi. Sampai saat ini belum diketahui apakah alel

ApoE ε4 juga dapat meningkatkan risiko gangguan kognitif pasca stroke iskemik pada populasi Indonesia. Karena itu pada penelitian ini akan dilihat polimorfisme gen apoE ε4 pada penderita gangguan kognitif pascastroke iskemik di RSUP DR. M. Djamil Padang.

Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui apakah polimorfisme gen apolipoprotein ε4 berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif pascastroke iskemik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui hubungan polimorfisme gen apolipoprotein ε4 pada gangguan kognitif pasca stroke iskemik dengan faktor risiko lain(hiperlipidemia, hipertensi, diabetes melitus, dan atrial fibrilasi).

Prosedur

Jika Bapak/Ibuk setuju ikut penelitian akan diwawancarai dan dilakukan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan gen apolipoprotein E ε4.

Apa Resiko dan Efek yang Tidak Diharapkan Selama Penelitian Dilakukan

Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini tidak akan menimbulkan ataupun berpotensi risiko tertentu terhadap kesehatan Bapak/Ibu.

Kondisi Keikutsertaan

Keikutsertaan Bapak/Ibu pada penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Bapak/Ibu bebas menentukan ikut serta atau tidak. Keputusan Bapak/ibuk tidak akan mempengaruhi perawatan penyakit yang Bapak/Ibu terima dari dokter.

Kerahasiaan

Identitas Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat rahasia. Bapak/Ibu setuju bahwa data-data tersebut dapat diperiksa oleh mereka yang terkait dalam penelitian ini sepengetahuan peneliti.

Siapa yang Harus Dihubungi Selama Penelitian

Jika anda memiliki pertanyaan, anda dapat menghubungi dokter peneliti yaitu :

Nama : dr. Novi Arius

Kantor : Bagian Penyakit Syaraf, RS.Dr.M.Jamil Padang

Rumah : Jln. Dr.Sutomo No.20, Padang

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Padang, Tanggal.....Bulan.....Tahun 2013

Saksi I :

Suami/istri/ayah/ibu/keluarga*) penderita

Saya yang menyatakan
(penderita)

.....

.....
Tanda tangan dan nama jelas

.....
Tanda tangan dan
nama jelas

Saksi II

(Perawat RS Dr.M.Djamil Padang)

.....

Tanda tangan dan nama jelas

Keterangan: *) coret yang tidak perlu

Lampiran 5

PERSETUJUAN IKUT PENELITIAN / TINDAKAN MEDIS (Inform Consent)

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur :Th

Jenis Kelamin : Laki-laki/Perempuan

Alamat :

:

Telepon/ HP :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

PERSETUJUAN

Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis
berupa.....

Terhadap diri saya*/istri*/suami*/ibu/ayah dengan

Nama :

Umur :Th

Jenis Kelamin : Laki-laki/Perempuan

Alamat :

No. Rekam Medis :

Dirawat di :

Tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut diatas, serta resiko yang dapat
ditimbulkan telah cukup dijelaskan oleh dokter dan saya mengerti sepenuhnya.

Lampiran 6

PROTOKOL PENELITIAN

DATA UMUM :

1. No.

:.....MR:.....

.....

2. Nama

:.....

.....

3. Jenis Kelamin : Laki-laki/Perempuan

4. Umur :.....Th

5. Alamat

:.....

.....

6. Pekerjaan

:.....

.....

ANAMNESIS :

1. Keluhan Utama

:.....

PEMERIKSAAN FISIK :

PEMERIKSAAN PENUNJANG :

Lampiran 7

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

Pelindung : dr. Syarif Indra,SpS
Pembimbing : Prof. Dr.dr.Darwin Amir, SpS(K)
Konsultan Statistik : Dr. Hafni Bachtiar,MPH
Peneliti Utama : dr. Novi Arius
Tim Peneliti : dr.Yossy Maryanti
 dr.Derma Putra
Berkolaborasi dengan Laboratorium Biomedik FK Unand

Lampiran 8

CURICULUM VITAE

Nama : Dr. Novi Arius

Jenis Kelamin : Perempuan

Tempat/Tgl Lahir : Padang / 19 April 1970

Alamat : Jln. Dr.Sutomo no 20 Padang

Agama : Islam

Negeri Asal : Pariaman

Status Perkawinan : Kawin

Nama Suami : H. Harmen, ST

Nama anak :

1. Nuraharvi 3. Numaharvi

2. Nuqaharvi

Nama Orang Tua : Ayah : Dr.H.Arius Jakub Msc. Ibu : Hj.Sumarty

Riwayat Pendidikan : SD Kramat 06 Jakarta tahun 1977

SMP III Padang tahun 1983

SMA 1 Padang tahun 1986

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang tahun 1990-1999

PPDS Ilmu Penyakit Syaraf Universitas Andalas tahun 2006 s/d sekarang

Riwayat Pekerjaan : Kepala Puskesmas Malalo Kabupaten Tanah Datar, tahun 1999-2001

Dokter Umum fungsional di RSJ Hb Saanin Padang, tahun 2001-2003

Kepala Puskesmas Kampung Dalam Pariaman,tahun 2003-2004

Kepala Puskesmas Anduring Kayu Tanam Pariaman, tahun 2004 – 2006

Lampiran 9

PERNYATAAN PENELITI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dr. Novi Arius

Status : Peserta PPDS Ilmu Penyakit Syaraf FK Unand/RS.Dr.M.Djamil Padang

Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RS.Dr.M.Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikinlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, November 2012

Saya yang menyatakan,

Dr. Novi Arius

Lampiran 10

DATA DASAR SUBYEK PENELITIAN

No	Nama	Jenis Kelamin	Umur (tahun)	Pendidikan (lama)	Pekerjaan	Hemiparese	TD (mmHg)	GDP	GD2jPP	Total Cholesterol	HDL	LDL	Trigliserida	Atrial A. Fibrilasi	MOCCA ina	E2	E3	E4
1	Ny.G	Wanita	55	<12 tahun	RT	Kiri	200/120	274	376	267	56	132	107	(-)	19		√	
2	Tn.N	Laki-laki	53	<12Tahun	Buruh	Kanan	180/90	109	140	250	58	123	120	(-)	16		√	
22	Tn.AI	Laki-laki	37	<12Tahun	Swasta	Kanan	160/100	101	160	202	47	166	83	(-)	16			√
39	Tn.D	Laki-laki	58	<12 tahun	Swasta	kiri	140/100	84	104,3	250	32	200	92	(-)	18			√
5	Tn.Z	Laki-laki	57	>12 Tahun	Swasta	kanan	160/110	91	109	226	49	154	105	(-)	16	√		
6	Ny.Ba	Wanita	60	<12 tahun	Buruh	Kiri	180/110	107	77	290	57	170	80	(-)	16		√	
7	Tn.Sn	Laki-laki	66	>12 Tahun	PNS	Kiri	150/90	100	140	239	46	138,4	118	(-)	24		√	
40	Tn.N	Laki-laki	75	<12Tahun	Swasta	Kiri	160/100	130	121	262	43	178,4	118	(-)	16			√
13	Ny.Hr	Wanita	53	<12 tahun	RT	kiri	170/90	90	146	283	55	214	72	(-)	24	√		
10	Ny.Y	Wanita	64	>12Tahun	RT	Kanan	150/80	80	136	234	41	166	92	(-)	23		√	
11	Ny.Hr	Wanita	67	<12Tahun	PNS	Kanan	170/100	97,95	98	184	45	120,8	52	(-)	22		√	
19	Tn.A	Laki-laki	58	<12Tahun	PNS	kiri	140/100	97	118	218	38	154,2	96	(-)	21	√		
13	Ny.G	Wanita	68	<12Tahun	RT	kiri	160/100	86	153	196	63	116	234	(-)	20		√	
14	Ny.K	Wanita	65	<12Tahun	PNS	Kanan	160/100	94,9	105	196	63	116	164	(-)	18		√	
41	Ny.Z	Wanita	58	>12 Tahun	RT	Kiri	190/100	119	169	182	48	170	90	(-)	18			√
42	Tn.A	Laki-laki	58	<12Tahun	Swasta	Kanan	150/90	86	115	307	62	210	174	(-)	16			√
44	Tn.A	Laki-laki	62	<12Tahun	PNS	Kanan	180/100	103	140	203	30	187,6	111	(-)	20			√
18	Tn.AH	Laki-laki	68	>12 Tahun	PNS	Kanan	170/100	112	138	244	54	132	128	(-)	24		√	
23	Ny.R	Wanita	59	<12Tahun	Swasta	Kanan	170/100	103	121	206	39	143,6	117	(-)	23	√		
20	Ny.S	Wanita	67	<12 tahun	PNS	Kiri	150/90	73	123	216	64	133	96	(-)	22		√	
30	Ny.A	Wanita	58	<12 tahun	PNS	Kanan	150/80	119	168	226	37	161	138	(-)	21	√		
3	Tn.Z	Laki-laki	64	>12 Tahun	Buruh	Kiri	170/100	84	170	171,8	28	128	96	(-)	21		√	
23	Ny.N	Wanita	65	<12 tahun	RT	Kiri	140/100	90	111	210	40	143,5	215	(-)	22		√	
50	Tn.Z	Laki-laki	67	>12 Tahun	PNS	Kanan	160/100	96	111	196	50	131,4	73	(-)	18			√
25	Ny.S	Wanita	58	<12Tahun	RT	Kiri	160/100	195	253	178	56	89,8	151	(-)	23		√	
26	Tn.A	Laki-laki	68	>12 Tahun	PNS	Kiri	150/110	91	105	160	51	116	83	(-)	17		√	
27	Ny.N	Wanita	68	<12Tahun	RT	Kiri	150/100	92	157	195	75	96	121	(-)	22		√	
52	Tn.S	Laki-laki	45	<12Tahun	Buruh	Kiri	170/110	100	126	230	63	254	63	(-)	16			√
32	Tn.Jm	Laki-laki	64	>12 Tahun	PNS	Kiri	170/100	97,95	98	205	37	144,2	119	(-)	19	√		
KONTROL																		
30	Ny.Z	Wanita	58	>12 Tahun	PNS	Kanan	210/110	97	118	261	64	174	117	(-)	27		√	
31	Tn.W	Laki-laki	59	<12Tahun	Buruh	Kiri	180/110	86	153	183	63	111,6	117	(-)	28		√	
32	Ny.Hr	Wanita	53	>12 Tahun	PNS	Kiri	150/90	94,9	105	185	69	96	100	(-)	29		√	
33	Tn.Zf	Laki-laki	65	<12 tahun	Swasta	Kanan	160/100	98	97	205	65	125	58	(-)	26		√	
34	Ny.Ns	Wanita	64	>12 Tahun	RT	Kiri	150/100	90	157	195	75	96	121	(-)	27		√	
35	Tn.Az	Laki-laki	62	<12Tahun	Swasta	Kanan	170/110	102	176	225,3	31,65	168	326,7	(-)	29		√	

No	Nama	Jenis Kelamin	Umur (tahun)	Pendidikan (lama)	Pekerjaan	Hemiparese	TD (mmHg)	GDP	GD2jPP	Total Cholesterol	HDL	LDL	Trigliserida	Atrial A.Fibrilas	MOCCA ina	E2	E3	E4
36	Tn.Sp	Laki-laki	53	<12Tahun	Swasta	Kanan	170/100	101	122	185	55	113,6	92	(-)	27		√	
37	Ny.Ds	Wanita	39	<12 tahun	RT	Kiri	180/110	98	95	175	73	135	52	(-)	29		√	
38	Ny.As	Wanita	65	>12 Tahun	RT	Kiri	160/100	343	218	175	56	112,8	96	(-)	27		√	
4	Tn.Na	Laki-laki	48	>12 Tahun	PNS	Kanan	180/90	103	143	276	43	187	234	(-)	29		√	
8	Tn.Ak	Laki-laki	64	<12Tahun	Swasta	Kanan	140/110	82	92	165	65	86,8	164	(-)	29		√	
15	Ny.Nr	Wanita	57	>12 Tahun	RT	Kanan	160/100	73	126	198	42	135,6	87	(-)	28		√	
16	Tn.Sy	Laki-laki	52	>12 Tahun	PNS	Kanan	150/110	105	108	357	44	128	103	(-)	28		√	
43	Tn.SA	Laki-laki	50	<12 tahun	Buruh	Kiri	170/110	94	87	194	54	118,3	97,27	(-)	28		√	
17	Ny.Ds	Wanita	49	>12 Tahun	RT	Kiri	170/100	103	116	234	41	166	132	(-)	28		√	
45	Ny.YE	Wanita	54	>12 Tahun	PNS	Kiri	160/100	54	114	184	45	120,8	91	(-)	27		√	
46	Tn.Z	Laki-laki	61	>12 Tahun	Swasta	Kiri	170/100	203	252	218	38	154,2	129	(-)	27		√	
47	Tn.S	Laki-laki	66	>12 Tahun	PNS	Kanan	170/100	116	153	196	63	116	86	(-)	28		√	
48	Ny.K	Wanita	54	>12 Tahun	PNS	Kiri	170/100	116	153	196	63	116	86	(-)	27		√	
49	Ny.Mu	Wanita	53	>12 Tahun	PNS	Kiri	160/100	100	117,5	200	36	146	90	(-)	26		√	
24	Tn.Sb	Laki-laki	64	<12Tahun	Swasta	Kanan	180/100	91	140	207	51	129	105	(-)	27		√	
51	Ny.Mm	Wanita	62	>12 Tahun	PNS	Kiri	170/110	115	236	248	38	181	104	(-)	28		√	
28	Ny.My	Wanita	50	<12 tahun	RT	Kiri	160/100	140	297	260	40	176	218	(-)	26		√	
53	Tn.AJ	Laki-laki	75	<12 tahun	Buruh	Kanan	160/100	95	125	166	37	111	88	(-)	27		√	
54	Tn.Sy	Laki-laki	71	>12 Tahun	PNS	Kiri	180/90	140	114	256	41	185,8	141	(-)	27		√	
55	Ny.Hr	Wanita	68	<12Tahun	RT	Kiri	180/110	99	132	151	37	95	84	(-)	28		√	
56	Tn.ST	Laki-laki	60	>12 Tahun	PNS	Kiri	150/110	103	87,20	155	37	93,4	123	(-)	26		√	
57	Tn.Nz	Laki-laki	54	>12 Tahun	PNS	Kanan	160/100	73	206	196	50	131	73	(-)	27		√	
58	NY.R	Wanita	55	>12 Tahun	RT	Kiri	180/100	87	137	212	35	157	152	(-)	28		√	

Lampiran 11

Consensus	340 350 360 370 380 390 400 410 420
1. gi 48762938 ref NM_00004...	CCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAC TGGAGGAACAAC TGAACCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA
2. Sampel 1	CA
3. Sampel 2	
4. Sampel 3	CA
5. Sampel 4	
6. Sampel 5	CA
7. Sampel 6	CA
8. Sampel 7	CA
9. Sampel 8	CA
10. Sampel 9	
11. Sampel 10	
12. Sampel 11	
13. Sampel 12	
14. Sampel 13	
15. Sampel 14	CA
16. Sampel 15	
17. Sampel 16	
18. Sampel 17	
19. Sampel 18	
20. Sampel 19	
21. Sampel 20	CA
22. Sampel 21	
23. Sampel 22	TGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAC TGGAGGAACAAC TGAACCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA
24. Sampel 23	CA
25. Sampel 24	
26. Sampel 25	
27. Sampel 26	
28. Sampel 27	
29. Sampel 28	
30. Sampel 29	A
31. Sampel 30	
32. Sampel 31	CA
33. Sampel 32	
34. Sampel 33	

35. Sampel 34
36. Sampel 35
37. Sampel 36
38. Sampel 37
39. Sampel 38
40. Sampel 39
41. Sampel 40
42. Sampel 41
43. Sampel 42
44. Sampel 43
45. Sampel 44
46. Sampel 45
47. Sampel 46
48. Sampel 47
49. Sampel 48
50. Sampel 49
51. Sampel 50
52. Sampel 51
53. Sampel 52
54. Sampel 53
55. Sampel 54
56. Sampel 55
57. Sampel 56
58. Sampel 57
59. Sampel 58

CA

CA

ATCGGAAGTGGAGGAACAAGTACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA

CTGTCCA

TACAAATCGGAAGTGGAGGAACAAGTACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA

TGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAGTGGAGGAACAAGTACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA

TGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAGTGGAGGAACAAGTACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA

CA

CA

GGAACTGGAGGAACAAGTACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCA

CTGTCCA

A

1. [gi|48762938|ref|NM_00004...](#)

2. Sampel 1
3. Sampel 2
4. Sampel 3
5. Sampel 4
6. Sampel 5
7. Sampel 6
8. Sampel 7
9. Sampel 8
10. Sampel 9
11. Sampel 10
12. Sampel 11
13. Sampel 12
14. Sampel 13
15. Sampel 14
16. Sampel 15
17. Sampel 16
18. Sampel 17
19. Sampel 18
20. Sampel 19
21. Sampel 20
22. Sampel 21
23. Sampel 22
24. Sampel 23
25. Sampel 24
26. Sampel 25
27. Sampel 26
28. Sampel 27
29. Sampel 28
30. Sampel 29
31. Sampel 30
32. Sampel 31
33. Sampel 32
34. Sampel 33

[illegible]

1. [gi|48762938|ref|NM_00004...](#)

2. Sampel 1
3. Sampel 2
4. Sampel 3
5. Sampel 4
6. Sampel 5
7. Sampel 6
8. Sampel 7
9. Sampel 8
10. Sampel 9
11. Sampel 10
12. Sampel 11
13. Sampel 12
14. Sampel 13
15. Sampel 14
16. Sampel 15
17. Sampel 16
18. Sampel 17
19. Sampel 18
20. Sampel 19
21. Sampel 20
22. Sampel 21
23. Sampel 22
24. Sampel 23
25. Sampel 24
26. Sampel 25
27. Sampel 26
28. Sampel 27
29. Sampel 28
30. Sampel 29
31. Sampel 30
32. Sampel 31
33. Sampel 32
34. Sampel 33

[illegible]

- 35. Sampel 34
- 36. Sampel 35
- 37. Sampel 36
- 38. Sampel 37
- 39. Sampel 38
- 40. Sampel 39
- 41. Sampel 40
- 42. Sampel 41
- 43. Sampel 42
- 44. Sampel 43
- 45. Sampel 44
- 46. Sampel 45
- 47. Sampel 46
- 48. Sampel 47
- 49. Sampel 48
- 50. Sampel 49
- 51. Sampel 50
- 52. Sampel 51
- 53. Sampel 52
- 54. Sampel 53
- 55. Sampel 54
- 56. Sampel 55
- 57. Sampel 56
- 58. Sampel 57
- 59. Sampel 58

CACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGG
AGGCCATGCTCGGCCA
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCC
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG
AGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCG

1. [gi|48762938|ref|NM_00004...](#)

2. Sampel 1
3. Sampel 2
4. Sampel 3
5. Sampel 4
6. Sampel 5
7. Sampel 6
8. Sampel 7
9. Sampel 8
10. Sampel 9
11. Sampel 10
12. Sampel 11
13. Sampel 12
14. Sampel 13
15. Sampel 14
16. Sampel 15
17. Sampel 16
18. Sampel 17
19. Sampel 18
20. Sampel 19
21. Sampel 20
22. Sampel 21
23. Sampel 22
24. Sampel 23
25. Sampel 24
26. Sampel 25
27. Sampel 26
28. Sampel 27
29. Sampel 28
30. Sampel 29
31. Sampel 30
32. Sampel 31
33. Sampel 32
34. Sampel 33

590 600 610 620 630 640 650 660 670
 ATG CCG ATG ACCTG CAG AAG CG CCTGG CAG TG TACCAGG CCGGGG CCGG CG AGGG CG CCG AG CG CGG CCTCAG CG CCAT CCG CG
 ATG CCG ATG ACCTG CAG AAG CG CCTGG CAG TG TACCAGG CCGGGG CCGG CG AGGG CG CCG AG CG CGG CCTCAG CG CCAT CCG CG

[illegible]

35. Sampel 34
36. Sampel 35
37. Sampel 36
38. Sampel 37
39. Sampel 38
40. Sampel 39
41. Sampel 40
42. Sampel 41
43. Sampel 42
44. Sampel 43
45. Sampel 44
46. Sampel 45
47. Sampel 46
48. Sampel 47
49. Sampel 48
50. Sampel 49
51. Sampel 50
52. Sampel 51
53. Sampel 52
54. Sampel 53
55. Sampel 54
56. Sampel 55
57. Sampel 56
58. Sampel 57
59. Sampel 58

ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGGGC
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG C
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGGGC
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CA

ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCT
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGGGC
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGT
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG

ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGG

ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CA
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGGGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG C
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAGGCCGG
ATGCCGATGACCTGCAG AAGCGCCTGG CAGTG TACCAG

LAMPIRAN 13 **Pengolahan Data Dasar dengan IBM Statistik SPSS 20**

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Gangguan Kognitif * Usia	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Pendidikan	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Diabetes Melitus	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Total Colesterol	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * HDL	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * LDL	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Trigliserida	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Jenis Kelamin	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Dislipidemia	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * Hipertensi	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * alel e2	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * alel e3	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%
Gangguan Kognitif * alel e4	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

CROSSTABS

```

/TABLES=Usia BY Gangguankognitif
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ CORR RISK
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.

```

Crosstabs

[DataSet2] E:\SPSS AM KEDOKTERAN\HASIL OLAH DATA.sav

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * Gangguan Kognitif	58	100.0%	0	0.0%	58	100.0%

Usia * Gangguan Kognitif Crosstabulation

Count

		Gangguan Kognitif		Total
		Kasus	Kontrol	
Usia	usia lanjut	11	6	17
	muda	18	23	41
Total		29	29	58

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.080 ^a	1	.149	.248	.124
Continuity Correction ^b	1.331	1	.249		
Likelihood Ratio	2.104	1	.147		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2.044	1	.153		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval Pearson's R	.189	.127	1.443	.154 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	.189	.127	1.443	.154 ^c
N of Valid Cases	58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Usia (usia lanjut / muda)	2.343	.727	7.551
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.474	.900	2.413
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	.629	.313	1.265
N of Valid Cases	58		

Pendidikan * Gangguan Kognitif

Crosstab					
			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Pendidikan	Rendah	Count	20	11	31
		% within Gangguan Kognitif	69.0%	37.9%	53.4%
	Tinggi	Count	9	18	27
		% within Gangguan Kognitif	31.0%	62.1%	46.6%
Total	Count		29	29	58
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.613 ^a	1	.018	.034	.017
Continuity Correction ^b	4.435	1	.035		
Likelihood Ratio	5.709	1	.017		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5.516	1	.019		
N of Valid Cases	58				

- a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.50.
- b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.311	.125	2.449	.017 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.311	.125	2.449	.017 ^c
N of Valid Cases		58			

- a. Not assuming the null hypothesis.
- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
- c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Pendidikan (Rendah / Tinggi)	3.636	1.226	10.783
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.935	1.069	3.505
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	.532	.309	.917
N of Valid Cases	58		

Diabetes Melitus * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Diabetes Melitus	Hiperglikemia	Count	2	5	7
		% within Gangguan Kognitif	6.9%	17.2%	12.1%
	Normal	Count	27	24	51
		% within Gangguan Kognitif	93.1%	82.8%	87.9%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.462 ^a	1	.227	.423	.211
Continuity Correction ^b	.650	1	.420		
Likelihood Ratio	1.505	1	.220		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.437	1	.231		
N of Valid Cases	58				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval Pearson's R	-.159	.123	-1.203	.234 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	-.159	.123	-1.203	.234 ^c
N of Valid Cases	58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Diabetes Melitus (Hiperglikemia / Normal)	.356	.063	2.005
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	.540	.163	1.791
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	1.518	.874	2.635
N of Valid Cases	58		

HDL * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
HDL	Hiperlipidemia	Count	7	8	15
		% within Gangguan Kognitif	24.1%	27.6%	25.9%
	Normal	Count	22	21	43
		% within Gangguan Kognitif	75.9%	72.4%	74.1%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.090 ^a	1	.764	1.000	.500
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.090	1	.764		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.088	1	.766		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	-.039	.131	-.295	.769 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-.039	.131	-.295	.769 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

- b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.
c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HDL (Hiperlipidemia / Normal)	.835	.257	2.711
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	.912	.493	1.687
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	1.092	.622	1.919
N of Valid Cases	58		

Total Coolesterol * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Total Coolesterol	Hiperlipidemia	Count	20	12	32
		% within Gangguan Kognitif	69.0%	41.4%	55.2%
	Normal	Count	9	17	26
		% within Gangguan Kognitif	31.0%	58.6%	44.8%
Total	Count		29	29	58
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.462 ^a	1	.035	.004	.032
Continuity Correction ^b	3.416	1	.065		
Likelihood Ratio	4.523	1	.033		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4.385	1	.036		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.277	.126	2.160	.035 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.277	.126	2.160	.035 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Total			
Colesterol (Hiperlipidemia / Normal)	3.148	1.070	9.264
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.806	.998	3.265
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	.574	.338	.972
N of Valid Cases	58		

LDL * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
LDL	Hiperlipidemia	Count	21	12	33
		% within Gangguan Kognitif	72.4%	41.4%	56.9%
	Normal	Count	8	17	25
		% within Gangguan Kognitif	27.6%	58.6%	43.1%
Total	Count		29	29	58
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.695 ^a	1	.017	.033	.016
Continuity Correction ^b	4.499	1	.034		
Likelihood Ratio	5.800	1	.016		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5.596	1	.018		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.313	.124	2.469	.017 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.313	.124	2.469	.017 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for LDL (Hiperlipidemia / Normal)	3.719	1.238	11.168
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.989	1.062	3.722
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	.535	.316	.904
N of Valid Cases	58		

Trigliserida * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Trigliserida	Hiperlipidemia	Count	5	5	10
		% within Gangguan Kognitif	17.2%	17.2%	17.2%
	Normal	Count	24	24	48
		% within Gangguan Kognitif	82.8%	82.8%	82.8%
Total	Count		29	29	53
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 ^a	1	1.000	1.000	.635
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval Pearson's R	.000	.131	.000	1.000 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	.000	.131	.000	1.000 ^c
N of Valid Cases	58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Triglicerida (Hiperlipidemia / Normal)	1.000	.256	3.906
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.000	.506	1.976
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	1.000	.506	1.976
N of Valid Cases	58		

Dislipidemia * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Dislipidemia	Hiperlipidemia	Count	28	20	48
		% within Gangguan Kognitif	96.6%	69.0%	82.8%
	Normal	Count	1	9	10
		% within Gangguan Kognitif	3.4%	31.0%	17.2%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.733 ^a	1	.005	.012	.006
Continuity Correction ^b	5.921	1	.015		
Likelihood Ratio	8.701	1	.003		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	7.600	1	.006		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.365	.099	2.935	.005 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.365	.099	2.935	.005 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Dislipidemia (Hiperlipidemia / Normal)	12.600	1.476	107.543
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	5.833	.895	38.026
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	.463	.312	.686
N of Valid Cases	58		

Hipertensi * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Hipertensi	hipertensi	Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	58

a. No statistics are computed
because Hipertensi is a constant.

Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	^a
N of Valid Cases	58

a. No statistics are computed because Hipertensi is a constant.

Risk Estimate	
	Value
Odds Ratio for Hipertensi (hipertensi / .)	^a

a. No statistics are computed because Hipertensi is a constant.

Jenis Kelamin * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	15	15	30
		% within Gangguan Kognitif	51.7%	51.7%	51.7%
	wanita	Count	14	14	28
		% within Gangguan Kognitif	48.3%	48.3%	48.3%
Total	Count		29	29	58
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 ^a	1	1.000		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.603

Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	53				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval Pearson's R	.000	.131	.000	1.000 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	.000	.131	.000	1.000 ^c
N of Valid Cases	58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kelamin (Laki-laki / wanita)	1.000	.357	2.801
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	1.000	.597	1.674
For cohort Gangguan Kognitif = Kontrol	1.000	.597	1.674
N of Valid Cases	58		

alel e2 * Gangguan Kognitif

Crosstab

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
alel e2	ditemukan	Count	6	0	6
		% within Gangguan Kognitif	20.7%	0.0%	10.3%
	tidak ditemukan	Count	23	29	52
		% within Gangguan Kognitif	79.3%	100.0%	89.7%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.692 ^a	1	.010	.023	.012
Continuity Correction ^b	4.647	1	.031		
Likelihood Ratio	9.012	1	.003		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	6.577	1	.010		
N of Valid Cases	58				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.340	.072	2.703	.009 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.340	.072	2.703	.009 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	2.261	1.666	3.068
N of Valid Cases	58		

alel e3 * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
alel e3	ditemukan	Count	15	29	44
		% within Gangguan Kognitif	51.7%	100.0%	75.9%
	tidak ditemukan	Count	14	0	14
		% within Gangguan Kognitif	48.3%	0.0%	24.1%
Total		Count	29	29	58
		% within Gangguan Kognitif	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	18.455 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	15.912	1	.000		
Likelihood Ratio	23.941	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	18.136	1	.000		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	-.564	.076	-5.112	.000 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-.564	.076	-5.112	.000 ^c
N of Valid Cases		58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	.341	.226	.514
N of Valid Cases		58	

alel e4 * Gangguan Kognitif

Crosstab

			Gangguan Kognitif		Total
			Kasus	Kontrol	
alel e4	ditemukan	Count	8	0	8
		% within Gangguan Kognitif	27.6%	0.0%	13.8%
	tidak ditemukan	Count	21	29	50
		% within Gangguan Kognitif	72.4%	100.0%	86.2%
Total	Count		29	29	58
	% within Gangguan Kognitif		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.280 ^a	1	.002		
Continuity Correction ^b	7.105	1	.008		
Likelihood Ratio	12.376	1	.000		
Fisher's Exact Test				.004	.002

Linear-by-Linear Association	9.120	1	.003		
N of Valid Cases	58				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Interval by Interval Pearson's R	.400	.073	3.266	.002 ^c
Ordinal by Ordinal Spearman Correlation	.400	.073	3.266	.002 ^c
N of Valid Cases	58			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Gangguan Kognitif = Kasus	2.381	1.719	3.298
N of Valid Cases	58		

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
			(1)
alel e4	tidak ditemukan	51	1.000
	ditemukan	7	.000
LDL	Normal	25	1.000
	Hiperlipidemia	33	.000
Pendidikan	Normal	27	1.000
	Hiperlipidemia	31	.000
alel e2	tidak ditemukan	52	1.000
	ditemukan	6	.000
Total Cholesterol	Normal	26	1.000
	Hiperlipidemia	32	.000

Block 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients
			Constant
Step 0	1	80.405	.000

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

c. Estimation terminated at iteration number 1 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 0	Gangguan Kognitif	kontrol	0	29	.0
		kasus	0	29	100.0
Overall Percentage					50.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.000	.263	.000	1	1.000	1.000

```
LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Gangguankognitif
/METHOD=ENTER E2 E3 E4 LDL Pendidikan
/PRINT=CORR ITER(1) CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).
```

Logistic Regression

[DataSet2] E:\SPSS AM KEDOKTERAN\multivariate.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	58	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	58	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		58	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
kontrol	0
kasus	1

Block 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients
			Constant
Step 0	1	80.405	.000

- a. Constant is included in the model.
- b. Initial -2 Log Likelihood: 80.405
- c. Estimation terminated at iteration number 1 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 0	Gangguan Kognitif	kontrol	0	29	.0
		kasus	0	29	100.0
Overall Percentage					50.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.000	.263	.000	1	1.000	1.000

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables E2	6.692	1	.010
E3	18.455	1	.000
E4	7.961	1	.005
LDL	3.086	1	.079
Pendidikan	5.613	1	.018
Overall Statistics	20.204	5	.001

Block 1: Method = Enter

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients					Pendidikan
			Constant	E2	E3	E4	LDL	
Step 1	1	57.972	.953	.087	-2.101	.300	.526	.521
	2	55.324	1.758	.133	-3.119	.460	.688	.689
	3	54.516	2.727	.149	-4.130	.512	.721	.731
	4	54.235	3.733	.152	-5.141	.523	.725	.736
	5	54.133	4.738	.153	-6.146	.526	.725	.737
	6	54.096	5.740	.153	-7.148	.527	.725	.737
	7	54.083	6.740	.153	-8.149	.527	.725	.737
	8	54.078	7.741	.154	-9.149	.527	.725	.737
	9	54.076	8.741	.154	-10.149	.527	.725	.737
	10	54.075	9.741	.154	-11.149	.528	.725	.737
	11	54.075	10.741	.154	-12.149	.528	.725	.737
	12	54.075	11.741	.154	-13.149	.528	.725	.737
	13	54.075	12.741	.154	-14.149	.528	.725	.737
	14	54.075	13.741	.154	-15.149	.528	.725	.737
	15	54.075	14.741	.154	-16.149	.528	.725	.737
	16	54.075	15.741	.154	-17.149	.528	.725	.737
	17	54.075	16.741	.154	-18.149	.528	.725	.737
	18	54.075	17.741	.154	-19.149	.528	.725	.737
	19	54.075	18.741	.154	-20.149	.528	.725	.737
	20	54.075	19.741	.154	-21.149	.528	.725	.737

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

d. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	26.330	5	.000
	Block	26.330	5	.000
	Model	26.330	5	.000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	54.075 ^a	.365	.487

a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 1	Gangguan Kognitif	kontrol	25	4	86.2
		kasus	11	18	62.1
Overall Percentage					74.1

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	E2	.154	43372.493	.000	1	1.000	1.166
	E3	-21.149	40192.922	.000	1	1.000	.000
	E4	.528	42842.244	.000	1	1.000	1.695
	LDL	.725	.619	1.373	1	.241	2.065
	Pendidikan	.737	.665	1.227	1	.268	2.089
	Constant	19.741	40192.922	.000	1	1.000	374420708.5

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	E2	.000	.
	E3	.000	.
	E4	.000	.
	LDL	.614	6.948
	Pendidikan	.567	7.693
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: E2, E3, E4, LDL, Pendidikan.

Correlation Matrix

		Constant	E2	E3	E4	LDL	Pendidikan
Step 1	Constant	1.000	-.927	-1.000	-.938	.000	.000
	E2	-.927	1.000	.927	.869	.000	.000
	E3	-1.000	.927	1.000	.938	.000	.000
	E4	-.938	.869	.938	1.000	.000	.000
	LDL	.000	.000	.000	.000	1.000	.174
	Pendidikan	.000	.000	.000	.000	.174	1.000

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Gangguankognitif
 /METHOD=ENTER E2 E4 LDL Pendidikan
 /PRINT=CORR ITER(1) CI(95)
 /CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

Logistic Regression

[DataSet2] E:\SPSS AM KEDOKTERAN\multivariate.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	58	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	58	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		58	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
kontrol	0
kasus	1

Block 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients
			Constant
Step 0	1	80.405	.000

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

c. Estimation terminated at iteration number 1 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 0	Gangguan Kognitif	kontrol	0	29	.0
		kasus	0	29	100.0
Overall Percentage					50.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.000	.263	.000	1	1.000	1.000

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables E2	6.692	1	.010
E4	7.961	1	.005
LDL	3.086	1	.079
Pendidikan	5.613	1	.018
Overall Statistics	19.167	4	.001

Block 1: Method = Enter

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients				
			Constant	E2	E4	LDL	Pendidikan
Step 1	1	59.079	-1.180	2.075	2.315	.592	.615
	2	56.520	-1.414	3.135	3.509	.771	.800
	3	55.752	-1.463	4.161	4.581	.810	.849
	4	55.487	-1.469	5.177	5.607	.815	.855
	5	55.391	-1.469	6.183	6.616	.815	.856
	6	55.357	-1.469	7.185	7.619	.815	.856
	7	55.344	-1.469	8.186	8.620	.815	.856
	8	55.339	-1.469	9.187	9.621	.815	.856
	9	55.337	-1.469	10.187	10.621	.815	.856
	10	55.337	-1.469	11.187	11.621	.815	.856
	11	55.337	-1.469	12.187	12.621	.815	.856
	12	55.336	-1.469	13.187	13.621	.815	.856
	13	55.336	-1.469	14.187	14.621	.815	.856
	14	55.336	-1.469	15.187	15.621	.815	.856
	15	55.336	-1.469	16.187	16.621	.815	.856
	16	55.336	-1.469	17.187	17.621	.815	.856
	17	55.336	-1.469	18.187	18.621	.815	.856
	18	55.336	-1.469	19.187	19.621	.815	.856
	19	55.336	-1.469	20.187	20.621	.815	.856
	20	55.336	-1.469	21.187	21.621	.815	.856

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

d. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	25.069	4	.000
	Block	25.069	4	.000
	Model	25.069	4	.000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	55.336 ^a	.351	.468

- a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 1	Gangguan Kognitif	kontrol	25	4	86.2
		kasus	11	18	62.1
Overall Percentage					74.1

- a. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	E2	21.187	16261.125	.000	1	.999	1589597356
	E4	21.621	14730.650	.000	1	.999	2454245412
	LDL	.815	.619	1.733	1	.188	2.259
	Pendidikan	.856	.656	1.701	1	.192	2.354
	Constant	-1.469	.622	5.587	1	.018	.230

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	E2	.000	.
	E4	.000	.
	LDL	.671	7.602
	Pendidikan	.650	8.519
	Constant		

- a. Variable(s) entered on step 1: E2, E4, LDL, Pendidikan.

Correlation Matrix

		Constant	E2	E4	LDL	Pendidikan
Step 1	Constant	1.000	.000	.000	-.687	-.619
	E2	.000	1.000	.000	.000	.000
	E4	.000	.000	1.000	.000	.000
	LDL	-.687	.000	.000	1.000	.173
	Pendidikan	-.619	.000	.000	.173	1.000

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES Gangguankognitif
/METHOD=ENTER LDL Pendidikan

```

/PRINT=CORR ITER(1) CI(95)
/CRITERIA=PIN(0.05) POUT(0.10) ITERATE(20) CUT(0.5).

```

Logistic Regression

[DataSet2] E:\SPSS AM KEDOKTERAN\multivariate.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	58	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	58	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		58	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
kontrol	0
kasus	1

Block 0: Beginning Block

Iteration History^{a,b,c}

Iteration	-2 Log likelihood	Coefficients
		Constant
Step 0 1	80.405	.000

a. Constant is included in the model.

b. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

c. Estimation terminated at iteration number 1 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 0	Gangguan Kognitif	kontrol	0	29	.0
		kasus	0	29	100.0
Overall Percentage					50.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.000	.263	.000	1	1.000	1.000

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables LDL	3.086	1	.079
Pendidikan	5.613	1	.018
Overall Statistics	8.541	2	.014

Block 1: Method = Enter

Iteration History^{a,b,c,d}

Iteration		-2 Log likelihood	Coefficients ^b		
			Constant	LDL	Pendidikan
Step 1	1	71.460	-1.176	.859	1.230
	2	71.358	-1.326	.999	1.353
	3	71.358	-1.331	1.004	1.358
	4	71.358	-1.331	1.004	1.358

a. Method: Enter

b. Constant is included in the model.

c. Initial -2 Log Likelihood: 80.405

d. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than .001.

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	9.047	2	.011
Block	9.047	2	.011
Model	9.047	2	.011

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	71.358 ^a	.144	.193

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			Gangguan Kognitif		Percentage Correct
			kontrol	kasus	
Step 1	Gangguan Kognitif	kontrol	18	11	62.1
		kasus	9	20	69.0
Overall Percentage					65.5

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I..
								Lower
Step 1 ^a	LDL	1.004	.568	3.126	1	.077	2.729	.897
	Pendidikan	1.358	.577	5.533	1	.019	3.888	1.254
	Constant	-1.331	.570	5.456	1	.020	.264	

Variables in the Equation

		95% C.I....
		Upper
Step 1 ^a	LDL	8.306
	Pendidikan	12.055
	Constant	

a. Variable(s) entered on step 1: LDL, Pendidikan.

Correlation Matrix

		Constant	LDL	Pendidikan
Step 1	Constant	1.000	-.679	-.636
	LDL	-.679	1.000	.153
	Pendidikan	-.636	.153	1.000