



## Homosistein Plasma dan Perubahan Skor Fungsi Kognitif pada Pasien Pasca Stroke Iskemik

Agus Yudawijaya \*, Endang Kustiawati \*, Tjokorda Gde Dalem Pelayun \*\*

### ABSTRACT

*Plasma homocysteine and cognitive function score change in post ischemic stroke patients*

**Background:** Increase of total homocysteine level is a strong risk factor for cerebrovascular disorder and is correlated with decrease of performance in sort of cognitive tests, including mini mental state examination (MMSE) and clock drawing test (CDT). The aim of this study was to prove the correlation between plasma homocysteine level and change in cognitive function score in post-ischemic stroke patients.

**Methods:** The design was cross-sectional. The subjects were post-ischemic stroke patients, treated at B1-ward Dr. Kariadi Hospital Semarang from January-June 2010. Plasma homocysteine levels were measured on the first week post onset of ischemic stroke using venous blood at GAKI Laboratory Dr. Kariadi Hospital and cognitive function score was examined using MMSE and CDT on the first and 12<sup>th</sup> week post onset. Datas were analyzed using descriptive analysis and Spearman's rho correlation test.

**Results:** Of 30 patients, there were 13 patients with homocysteinemia (43.3%) and 17 with hyperhomocysteinemia (56.7%). There was significant difference of MMSE and CDT score decrease in the first and 12<sup>th</sup> post onset, with  $p=0.000$  and  $p=0.001$  respectively. Spearman's rho showed correlation between plasma homocysteine level and cognitive function score based on MMSE with  $r=-0.837$ ;  $p=0.000$ , and based on CDT with  $r=-0.655$ ;  $p=0.000$ .

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

**Keywords:** Homocysteine level, cognitive function score, post-ischemic stroke

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Peningkatan kadar homosistein plasma merupakan faktor risiko kuat terjadinya penyakit serebrovaskuler dan dihubungkan dengan penurunan performa sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE (mini mental state examination) dilengkapi oleh CDT (clock drawing test). Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik.

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

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

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

---

\* Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

\*\* Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan masalah utama kesehatan di negara maju, penyebab utama kecacatan pada orang dewasa dan penyebab kedua terjadinya demensia.<sup>1</sup> Di seluruh dunia prevalensi stroke ada 7,1 juta pada tahun 2000 dan akan terus meningkat.<sup>2</sup> Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk (survey di Bogor oleh Misbach, 2001). Menurut data Riskesdas Depkes RI, 2007 dalam laporan nasionalnya mendapatkan bahwa penyebab kematian utama untuk semua umur adalah stroke (15,4%), TB (7,5%), hipertensi (6,8%). Stroke juga selalu menduduki urutan pertama dari seluruh jumlah pasien yang dirawat di Bangsal Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Stroke baik iskemik maupun perdarahan dapat mengakibatkan kerusakan bahkan sampai kematian sel otak. Akibat dari keadaan tersebut dapat timbul suatu kelainan klinis sebagai akibat dari kerusakan sel otak pada bagian tertentu tetapi juga dapat berakibat terganggunya proses aktivitas mental atau fungsi kortikal luhur termasuk fungsi kognitif.<sup>3</sup>

Fungsi kognitif yang terganggu akibat penyakit vaskuler disebut Rockwood sebagai gangguan kognitif vaskuler yang dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler. Penelitian Desmond et al dikatakan bahwa faktor risiko spesifik penyakit serebrovaskuler berhubungan dengan disfungsi kognitif. Gangguan kognitif ini dapat menjadi awal dari terjadinya demensia vaskuler, sehingga dapat dicegah dari kemunduran lebih lanjut.<sup>4</sup> Demensia vaskuler termasuk demensia yang dapat dicegah, sehingga sangat penting mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.<sup>5</sup> Gangguan kognitif vaskuler dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pencegahan. Analisis regresi logistik didapatkan antara lain diabetes, sedangkan hiperkolesterolemia berhubungan kuat dengan disfungsi memori.

Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai gangguan kognitif dan demensia pasca stroke. Zhu et al dalam penelitiannya mengatakan bahwa stroke selain berhubungan dengan *disability* (ketidakmampuan) juga berhubungan dengan perkembangan demensia. Tipe *stroke silent* merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya gangguan kognitif. Hasil penelitiannya dikatakan bahwa stroke juga berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif tanpa adanya demensia.<sup>4</sup>

Kuller et al mengatakan bahwa hubungan antara penyakit vaskuler dan demensia telah berkembang dengan peningkatan penggunaan MRI (*magnetic resonance imaging*) dan CT scan (*computed scan*), yang menunjukkan bahwa patologi vaskuler subklinik di otak

seperti *silent infarct* dan perubahan substansia alba adalah kemungkinan penyebab vaskuler yang dihubungkan dengan penurunan kognitif dan demensia.<sup>6</sup>

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

Beberapa penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke menimbulkan gangguan fungsi kognitif dari yang sangat ringan sampai dengan yang berat, atau sampai keadaan demensia. Untuk melihat adanya gangguan fungsi kognitif dapat diperiksa dengan tes mini mental (TMM) atau MMSE (*mini mental state examination*), di mana dapat ditemukan skor yang menurun pada satu dominan atau lebih.

Beberapa faktor diduga berpengaruh pada gangguan fungsi kognitif pasca stroke.<sup>9</sup> Pohjasvaara mengatakan banyak faktor berperan pada risiko demensia pasca stroke, seperti gambaran stroke, tingkat pendidikan pasien, dan penyakit kardiovaskuler sebelumnya.<sup>10</sup> Lindsay menyebutkan bahwa faktor-faktor risiko untuk demensia vaskuler antara lain riwayat penyakit jantung dan tingkat pendidikan pasien.<sup>5</sup>

Homosistein merupakan faktor risiko independen, akan tetapi bila berinteraksi dengan faktor risiko penyakit kardio atau serebrovaskuler lainnya akan menyebabkan efek homosistein sebagai faktor risiko menjadi lebih tinggi. Peningkatan kadar homosistein total merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit kardio atau serebrovaskuler. Prevalensi timbulnya stroke akibat hiperhomosisteinemia sekitar 19%. Kejadian stroke pada pasien dengan hiperhomosisteinemia diikuti dengan tingginya angka mikroangiopati serebral dan *multiple infarction* dibandingkan dengan pasien stroke tanpa hiperhomosisteinemia. Kadar homosistein total >15  $\mu\text{mol/l}$  berkaitan secara signifikan dengan peningkatan risiko dibandingkan dengan kadar homosistein total yang rendah.<sup>11</sup> Hiperhomosisteinemia dihubungkan dengan adanya aterosklerosis dan trombotik vaskuler dilaporkan pertama kali oleh Mc. Cully tahun

1963.<sup>12</sup> Penelitian-penelitian telah membuktikan bahwa adanya kenaikan homosistein pada penyakit vaskuler termasuk penyakit jantung koroner, serebrovaskuler dan pembuluh darah perifer.<sup>12</sup> Hiperhomosisteinemia suatu kelainan metabolik yang dapat dideteksi hingga hampir 4% pada pasien-pasien dengan penyakit arteri koroner, 42% pada pasien-pasien dengan penyakit serebrovaskuler dan 5% pada orang normal.<sup>13</sup> Kelainan hematologi dan vaskuler pada hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan kelainan metabolik protrombin dan proatherogenik. Kelainan-kelainan ini mencakup:<sup>14</sup> a. Kerusakan sel endotel, b. Meningkatnya agregasi trombosit, c. Kelainan faktor pembekuan.

Kadar homosistein yang lebih tinggi dihubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE (*mini mental state examination*). MMSE adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognisi yang telah digunakan secara luas oleh para klinis untuk praktek klinik maupun penelitian. MMSE dilengkapi oleh CDT (*clock drawing test*) sebagai tes skrining cepat untuk disfungsi kognitif sekunder untuk demensia, delirium, atau kisanan penyakit neurologis dan psikiatris.

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

Homosistein dapat memodifikasi fungsi sel vaskuler melalui pembentukan derivat protein disulfide (*annexin II*), menginduksi kondisi protrombotik, pembentukan radikal bebas, merusak *nitric oxide* (NO), dan meningkatkan ekspresi gen-gen yang memicu stres. Stres oksidatif dapat mengaktifasi faktor transkripsi *nuclear transcription faktor-kB* (NF-kB), yang dapat menginduksi ekspresi TNF- $\alpha$ , RAGE/EN-RAGE, VCAM-1, *tissue factor* (TF), dan MMP-9.

Beberapa mekanisme di mana kondisi hiperhomosisteinemia meningkatkan risiko penyakit stroke dengan gangguan fungsi kognitif antara lain:<sup>15</sup> 1. Menginduksi penurunan konsentrasi kolesterol HDL, 2. Meningkatkan risiko trombotik, 3. Dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif, 4. Mengakibatkan disfungsi endotel, 5. Memiliki efek proinflamasi yang berimplikasi pada aterosclerosis.

Hiperhomosisteinemia diasosiasikan/dihubungkan dengan pemanggilan kembali (*recall*) yang buruk pada subyek-subyek berusia tua yang dilibatkan pada *the third national health and nutrition examination survey* (NHANES III). Partisipan, semuanya berusia di atas 55

tahun, dengan kadar homosistein yang lebih tinggi memberikan skor yang lebih rendah pada tes pemanggilan kembali jangka pendek (*short delayed recall tests*). Kadar homosistein yang lebih tinggi dihubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk *mini mental state examination* (MMSE). Peningkatan konsentrasi homosistein berkorelasi secara signifikan dengan kelemahan kognitif, usia yang independen, pekerjaan sebelumnya, dan merupakan faktor risiko dari penyakit vaskuler (diabetes, hipertensi, hiperlipidemi).<sup>15</sup>

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

Demensia juga dihubungkan dengan hiperhomosisteinemia. Nilson et al menemukan peningkatan homosistein plasma total pada 45% penderita demensia.<sup>15</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional (longitudinal observasional)* yang dilaksanakan di Bangsal B1 Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Besarnya subyek penelitian ditentukan secara *consecutive sampling* yaitu semua pasien-pasien yang telah diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari periode Januari 2010 sampai Juni 2010, dengan formulasi uji korelasi untuk estimasi proporsi suatu populasi. Berdasarkan rumus tersebut di atas, diperoleh 30 responden penelitian.

Pencarian sampel dilakukan di Bangsal B1 Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan kriteria inklusi: pasien laki-laki dan perempuan pasca stroke iskemik pertama kali yang telah dibuktikan dengan CT scan otak. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan stroke ulang, stroke campuran: infark dan hemoragik, afasia, hemianopsia, dan mengalami gangguan psikiatrik dan atau cemas dan depresi. Kriteria *drop out* adalah jika pasien meninggal, terdapat komplikasi yang akan menyulitkan jalannya penelitian, dan pasien mengalami stroke ulang.

Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan penjelasan dan dimintai persetujuan mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Dilakukan anamnesis, menjawab kuesioner yang telah disediakan, pemeriksaan fisik neurologi dan neuropsikologi serta pemeriksaan fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE dan CDT. Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium darah kadar homosistein. Pemeriksaan kadar homosistein dilakukan satu kali pada minggu I onset pasca stroke iskemik di Laboratorium GAKI RSUP Dr. Kariadi Semarang disertai pemeriksaan fisik neurologi dan skor fungsi kognitif (MMSE dan

CDT). Selanjutnya dilakukan pemeriksaan ulang skor fungsi kognitif (MMSE dan CDT) pada minggu XII onset pasca stroke iskemik.

Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan menggunakan formulir penelitian yang telah disediakan, hasil disajikan dalam bentuk grafik maupun tabular. Penyajian dan analisis dilakukan dengan komputer menggunakan program SPSS for Windows versi 15 menggunakan analisis statistik yang sesuai. Untuk mengetahui perbedaan umur dan kadar GDS diuji dengan uji beda rerata. Perbedaan karakteristik status hipertensi, dislipidemia, dan status gizi dianalisis dengan uji *Fisher-exact*, kemudian dilakukan uji beda terhadap skor MMSE dan CDT pada I dan XII minggu pasca onset stroke iskemik. Hubungan antara homosistein plasma dan perubahan fungsi kognitif dianalisis dengan uji *rank Spearman*.

**HASIL**

Penelitian ini melibatkan 30 orang pasien pasca stroke iskemik yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Karakteristik rerata usia responden 52,97 (SB 10,2) tahun.

Usia termuda 26 tahun dan tertua 70 tahun. Jenis kelamin responden laki-laki sebanyak 13 orang (43,3%) dan perempuan sebanyak 17 orang (56,7%). Sebanyak 76,7% responden berusia kurang dari 60 tahun dan sebanyak 36,7% berusia ≤50 tahun. Data riwayat penyakit dahulu responden penelitian didapatkan riwayat diabetes mellitus (DM) sebanyak 8 orang (26,7%), mempunyai riwayat hipertensi sebanyak 26 orang (86,7%) dan mempunyai riwayat sakit jantung 2 orang (6,7%).

Data Tabel 1 menunjukkan rerata sistole 149,3 (SB 28,1) dan diastole 91,3 (SB 14,6) termasuk dalam kategori hipertensi sesuai kriteria *JNC VII*. Data Tabel 2 menunjukkan responden penelitian ini didapatkan sebanyak 22 orang (73,3%) menderita hipertensi.

Responden memiliki rerata skor MMSE dan CDT pada minggu I dan minggu XII dapat dilihat pada Tabel 3, Gambar 1 dan Gambar 2.

Variabel kadar glukosa darah puasa, kolesterol total, koleterol LDL, koleterol HDL, trigliserida, dan homosistein setelah diintervalkan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 5 menunjukkan perbedaan karakteristik responden meliputi usia, GDS, hipertensi, dislipidemia, dan merokok.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan tanda vital dan laboratorium responden penelitian

Variabel	Rerata ± SB	Minimum	Maksimum
Sistolik (mmHg)	149,3 (SB 28,1)	100	210
Diastolik (mmHg)	91,3 (SB 14,6)	60	120
GDS (mg/dL)	168,8 (SB 97,8)	77	517
Kolesterol total (mg/dL)	190,1 (SB 34,3)	121	248
Kolesterol LDL (mg/dL)	108,3 (SB 28,6)	65	166
Kolesterol HDL (mg/dL)	41,9 (SB 5,3)	24	50
Trigliserida (mg/dL)	136,4 (SB 79,5)	34	420
Homosistein (µmol/L)	15,9 (SB 5,2)	7,2	28,9

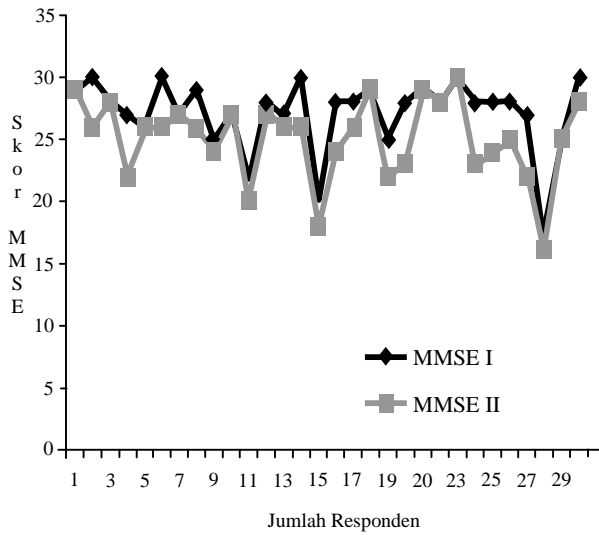
Tabel 2. Distribusi frekuensi status hipertensi, dislipidemia dan gizi responden penelitian

Variabel	n (%)	
	Ya	Tidak
Status hipertensi	22 (73,3%)	8 (26,7%)
Status gizi <i>overweight</i> (kg/m <sup>2</sup> )	14 (46,6%)	16 (53,3%)
Status dislipidemia	7 (23,3%)	23 (76,7%)

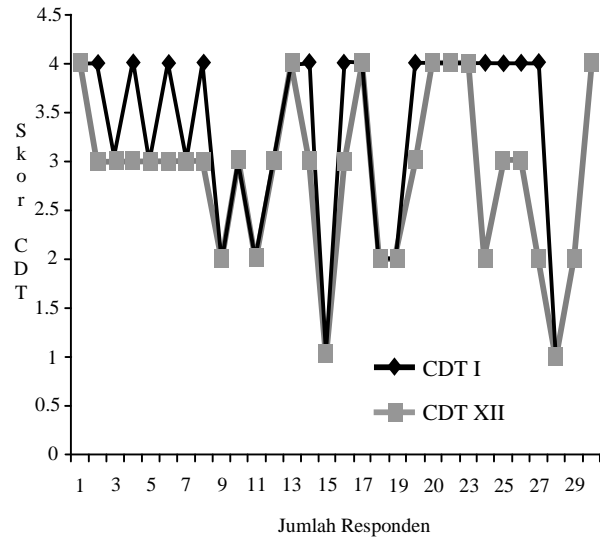
Tabel 3. Hasil pemeriksaan MMSE dan CDT pada responden penelitian

Variabel	Rerata ± SB	Minimum	Maksimum
Skor MMSE minggu I	27,10 (SB 2,97)	17	30
Skor MMSE minggu XII	25,07 (SB 3,28)	16	30
Skor CDT minggu I	3,30 (SB 0,98)	1	4
Skor CDT minggu XII	2,87 (SB 0,86)	1	4

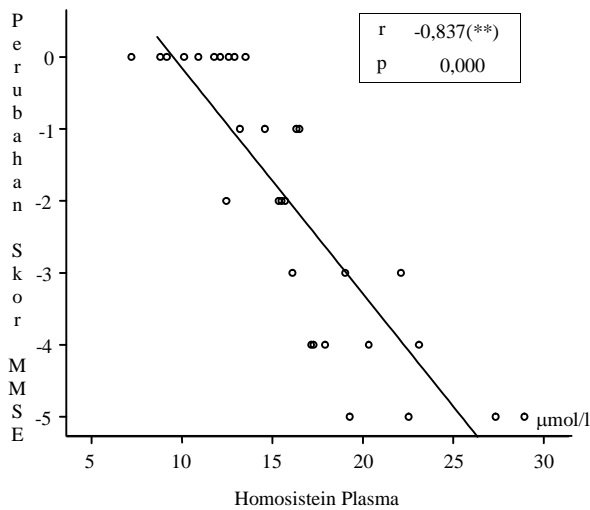




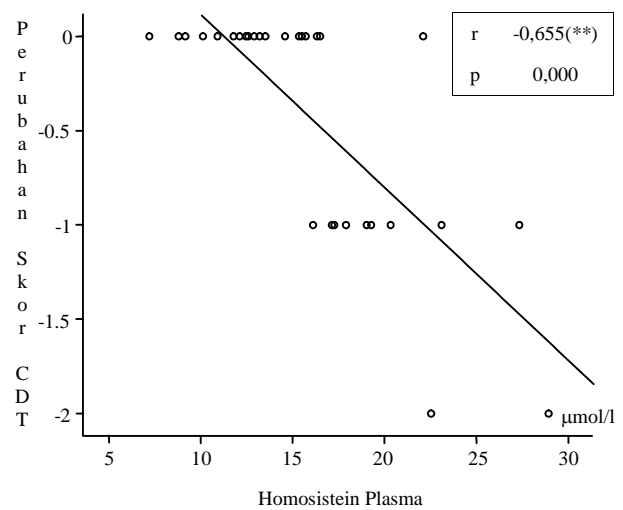
Gambar 1. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor MMSE



Gambar 2. Distribusi responden penelitian berdasarkan skor CDT



Gambar 3. Hubungan homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif berdasarkan skor MMSE



Gambar 4. Hubungan homosistein plasma dengan perubahan skor fungsi kognitif berdasarkan skor CDT

**PEMBAHASAN**

Penelitian ini didapatkan hasil pemeriksaan rerata skor MMSE minggu I 27,10 (SB 2,97) dan minggu II 25,07 (SB 3,28) dengan nilai minimum 17 dan maksimum 30, rerata skor CDT minggu I 3,30 (SB 0,98) dan minggu XII 2,87 (SB 0,86) dengan nilai minimum 1 dan maksimum 4 (Tabel 3). Berdasarkan rerata skor MMSE dan CDT tersebut diketahui terjadi penurunan bermakna fungsi kognitif dengan nilai p=0,000 dan p=0,001 pada I dan XII minggu pasca onset stroke iskemik (Tabel 6). Pohjasvaara et al dalam penelitiannya mengatakan bahwa penurunan kognitif dan demensia sering terjadi pada pasien stroke iskemik, dan frekuensinya meningkat dengan meningkatnya umur.<sup>4</sup> Hasil penelitian

Pohjasvaara lainnya didapatkan penurunan fungsi kognitif yang terjadi 3 bulan pasca stroke adalah 56,7% untuk paling sedikit 1 kategori, 31,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26,8%.<sup>9</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa terjadi penurunan fungsi kognitif 3 bulan pasca stroke iskemik, namun penelitian kami tidak mengelompokkan kelainan fungsi kognitif tersebut dalam kelompok kategori.

Pada penelitian ini didapatkan responden dengan homosisteinemia sebanyak 13 orang (43,3%) dan hiperhomosisteinemia sebanyak 17 orang (56,7%) (Tabel 4). Hiperhomosisteinemia dengan usia 50 tahun atau lebih sebanyak 14 (46,7%) dan hipertensi 15 (50%), ada beda

status hipertensi pada homosistein  $\leq 15 \mu\text{mol/l}$  dan  $>15 \mu\text{mol/l}$  ( $p=0,049$ ). Tetapi tidak ada beda usia, GDS, dislipidemia dan merokok pada homosistein  $\leq 15 \mu\text{mol/l}$  dan  $>15 \mu\text{mol/l}$  ( $p>0,05$ ) (Tabel 5). Hasil tersebut menunjukkan bahwa usia, GDS, dislipidemia, dan merokok bukanlah sebagai faktor perancu fungsi kognitif, tetapi status hipertensi disebutkan sebagai faktor perancu fungsi kognitif pada penelitian ini. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa usia dan status hipertensi merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya stroke dan dapat mengakibatkan proses gangguan fungsi kognitif. Peningkatan usia akan mempengaruhi fungsi kognitif sesuai rangkuman berbagai hasil penelitian di berbagai negara prevalensi MCI berkisar antara 6,5-30% pada golongan usia di atas 60 tahun.<sup>16</sup> Penelitian ini menyebutkan hanya status hipertensi yang dianggap sebagai faktor perancu, sedangkan usia tidak dianggap sebagai faktor perancu karena didapatkan simpangan baku yang cukup besar dan lebih banyak responden penelitian dengan usia  $<60$  tahun. Sedangkan peningkatan kadar homosistein total merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit serebrovaskuler. Prevalensi timbulnya stroke akibat hiperhomosisteinemia sekitar 19%. Fungsi kognitif yang terganggu akibat penyakit vaskuler disebut Rockwood sebagai gangguan kognitif vaskuler yang dipengaruhi oleh faktor risiko vaskuler. Gangguan kognitif ini dapat menjadi awal dari terjadinya demensia vaskuler, sehingga dapat dicegah dari kemunduran lebih lanjut dan sangat penting untuk mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.<sup>17</sup> Peningkatan konsentrasi homosistein berkorelasi secara signifikan dengan kelemahan kognitif, usia yang independen, dan merupakan faktor risiko dari penyakit vaskuler (diabetes, hipertensi, hiperlipidemi). Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa status hipertensi sebagai faktor risiko stroke iskemik secara signifikan berpengaruh terhadap kadar homosistein plasma yang tinggi dan dianggap sebagai faktor perancu.

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

hubungkan dengan penurunan performa pada sederet tes-tes kognitif, termasuk MMSE.<sup>11</sup> Dikatakan bahwa peningkatan homosistein total dengan akurat diprediksi memburuk dengan skor MMSE menandakan kemunduran kognitif.<sup>15</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa kadar homosistein total  $>15 \mu\text{mol/l}$  berhubungan kuat dan negatif dengan penurunan fungsi kognitif. Peningkatan kadar homosistein plasma, diikuti oleh penurunan skor MMSE dan CDT sebagai gambaran adanya penurunan fungsi kognitif.

## SIMPULAN

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

## SARAN

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

## DAFTAR PUSTAKA

1. Leys. Cerebrovascular disease. [cited 2006 Mar 24]. Available at: <http://www.nbmediastroke.htm>
2. Guillot F, Moulard O. Ischemic stroke. Stroke. 1998;98(1):1421-30.
3. Kusumoputro S. Gangguan fungsi luhur pada cedera kranioserebral. Neurona, 1999;16:12-15.
4. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Tores HA, Winblad B, Viitanen M. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: A population based study. Stroke. 1998;27:2094-98.
5. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The canadian study of health and aging: risk factors for vascular dementia. Stroke. 1998;28:526-30.
6. Kuller LH. Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the cardiovascular health study. Stroke. 1999;389-96.
7. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. Stroke. 1998;29:75-81.
8. Prencipe M, Ferreti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability, and dementia : result of a population survey. Stroke. 1997;28:531-36.
9. Kusumoputro S. Gangguan fungsi luhur pada pasien post stroke. Malam Klinik Ikatan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Jakarta, 13 Agustus 1989;1-10.

10. Pohjasvaara T, Erkinjuttu T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. *Stroke*. 1997;28;785-91.
11. Gouaille CB. Focus on homocystein. Springer-Verlag Telos. Sweden, 1999;10.1-6.
12. Kark JD, Selhub J, Adler B. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-age and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Intern Med*. 1999;131;321-30.
13. Harjai KJ. Potensial new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med*. 1999;131;376-80.
14. Stein JH, Bride M, Patrick E. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med*. 1998;158;1301-6.
15. Alan L, Miller ND. Homocysteine and cognitive: the methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive disease. Review: Volume 8, Number 1, 2003.
16. Hartono B. Konsep dan pendekatan masalah kognitif pada usia lanjut: Terfokus pada deteksi dini. Dalam: *Cognitive problem in elderly*. Temu Regional Neurologi Jateng-DIY XIX, 15-16 Juni. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2002;1-6.
17. Folstein MF, Rosa MC, James CA, Susan S. Population based norm for the mini mental state examination by age and educational level. 1993;269.