

**TESIS**

**KORELASI KADAR HOMOSISTEIN PLASMA TOTAL  
DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR**

***CORRELATION OF TOTAL PLASMA HOMOCYSTEINE  
LEVEL WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN ACUTE  
ISCHEMIC STROKE LACUNAR TYPE PATIENTS***

Disusun dan diajukan oleh :

**AHMAD ZAKI**

**C155172002**



**DEPARTEMEN NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**KORELASI KADAR HOMOSISTEIN PLASMA TOTAL  
DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan

**AHMAD ZAKI**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**KORELASI KADAR HOMOSISTEIN PLASMA TOTAL  
DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR**

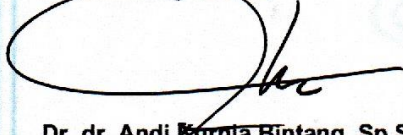
Disusun dan diajukan oleh

**AHMAD ZAKI  
C155172002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi  
Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 19 Januari 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing utama,



**Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS**  
NIP. 196405021991032001

Pembimbing Pendamping,



**dr. Abdul Muis Sp.S(K)**  
NIP. 196208271989111001

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



**dr. Muhammad Akbar, Ph.D. SP.S(K), DFM**  
NIP. 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



**Prof. dr. Budy, Ph.D. Sp. M(K), M.Med.Ed.**  
NIP. 194612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ahmad Zaki

No. Mahasiswa : C155172002

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Korelasi Kadar Homosistein Plasma Total dengan Gangguan Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 19 Januari 2022

Yang menyatakan,

A 1000 Rupiah postage stamp with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH', '1000', 'TEL. 20', 'METRAL TEMPEL', and the serial number 'E70FAJX654398760'. The signature is written in black ink over the stamp.

Ahmad Zaki

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerja sama dari berbagai pihak yang telah memberikan semangat, bimbingan, ide-ide, serta bantuan moril maupun materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta, bapak Hanif Miad dan ibu Susi Aulina yang tanpa henti memberikan cinta, kasih sayang, doa restu, dorongan semangat, kesabaran dan dukungannya selama ini. Tak lupa pula kepada ketiga kakak tercinta, Dian Anisah, Andi Arsa Ashari dan Muhammad Ihsan yang senantiasa memberikan doa dan dukungan tanpa henti kepada penulis, serta seluruh keluarga besar yang juga selalu mendoakan penulis selama masa pendidikan ini. Semoga penulis dapat menjadi kebanggaan kepada keluarga, dan senantiasa melakukan yang terbaik dalam hal apapun.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai ketua komisi penasihat sekaligus Ketua Departemen Neurologi FK UNHAS periode 2019 – 2023, kepada dr. Abdul Muis, Sp.S(K) sebagai anggota komisi penasihat, dan kepada dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K) sebagai pembimbing akademik, serta kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, SpS(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi FK UNHAS periode 2019 – 2023, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga selesainya tesis ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada tim penguji : dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA, dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K), dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin MKM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

Tak lupa pula penulis menghaturkan terima kasih sebesar-besarnya kepada guru-guru dan supervisor tercinta : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandou, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. Moch. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani,

Sp.S(K); dr. Citra Rosyidah, M.Kes, Sp.S(K); dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K) dan dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N(K) yang telah dengan tulus ikhlas senantiasa memberikan bimbingan dan petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan dan tesis ini. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada sejawat residen teman seperjuangan sejak awal masuk hingga selesai pendidikan periode Januari 2018, kakak-kakak tersayang saya (dr. Ade Sofiyani, dr. Willy Candra, dr. Mustikayani Asrum, dr. Wa Ode Syakinah, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Candra Arisandi, dr. Edo Febrian Ananda, dr. Denise Dewanto Setiawan dan dr. Rudi Hermawan). Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi FK UNHAS atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih Terima kasih juga kepada Staf Departemen Neurologi FK UNHAS, Pak Isdar Ronta, Ibu I Masse, S.E., Kak Syukur dan Kak Arfan yang setiap saat tanpa pamrih senantiasa membantu dalam hal administrasi maupun fasilitas perpustakaan, penyelesaian tesis ini serta bantuan-bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Penulis juga berterima kasih kepada semua partisipan yang telah memberikan persetujuannya dalam penelitian ini. Terima kasih kepada teknisi laboratorium RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo atas bantuannya.

Akhir kata kepada segala pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini, dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, penulis mengucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Makassar, 19 Januari 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ahmad Zaki', with a long horizontal stroke extending to the left.

Ahmad Zaki



## ABSTRAK

**AHMAD ZAKI.** *Korelasi Kadar Homosistein Plasma Total dengan Gangguan Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar* (Dibimbing oleh Andi Kurnia Bintang, Abdul Muis, Ashari Bahar, Cahyono Kaelan dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi kadar homosistein plasma total dengan gangguan kognitif di pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

Metode penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan desain potong lintang. Penelitian dilaksanakan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RS Jejaring Pendidikan lainnya di Kota Makassar. Sampel penelitian sebanyak 31 orang. Data penelitian diambil berdasarkan penelitian terdahulu (*Block Grand*) dengan masa pengolahan data selama 25 November sampai dengan 31 Desember 2021. Jenis data yang diambil adalah kadar homosistein plasma total dan gangguan kognitif yang menggunakan skoring MoCA-INA. Data dianalisis dengan menggunakan uji Spearman untuk mengetahui korelasi antara kadar homosistein plasma total dan gangguan kognitif; uji Mann Whitney untuk menilai korelasi kadar homosistein plasma total per domain kognitif; dan uji *Chi Square* untuk menilai hubungan karakteristik demografi dengan gangguan kognitif di pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan kognitif di pasien stroke iskemik akut tipe lakunar ( $p=0,101$ ) dengan kekuatan korelasi yang lemah dan terdapat hubungan kadar homosistein plasma total dengan domain penamaan dan domain atensi fungsi kognitif dengan  $p=0,046$  dan  $0,006$  secara berurutan.

Kata kunci : gangguan kognitif, Homosistein, infark lakunar, MoCA-INA, stroke iskemik akut.



## ABSTRACT

**AHMAD ZAKI.** *Correlation of Total Plasma Homocysteine Levels with Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke Lacunar Type Patients* (Supervised by **Andi Kurnia Bintang, Abdul Muis, Ashari Bahar, Cahyono Kaelan and Andi Alfian Zainuddin**).

This study aims to determine the correlation of total plasma homocysteine levels with cognitive impairment in acute ischemic stroke lacunar type patients.

The research method used was analytic observational with a cross-section design on 31 samples at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN UNHAS, and other Education Network Hospitals in Makassar whose data were taken based on previous research (Block Grand), with a data processing period from November 25, 2021 to December 31, 2021. Total plasma homocysteine levels and cognitive impairment using MoCA-INA scoring were the type of data taken as the data of this study. Data were analyzed using the Spearman test to determine the correlation between total plasma homocysteine levels and cognitive impairment, the Mann Whitney test to assess the correlation of total plasma homocysteine levels per cognitive domain and the Chi Squared test to assess the relationship between demographic characteristics and cognitive impairment in acute ischemic stroke lacunar type patients.

The results of this study indicate that there is no correlation between total plasma homocysteine levels and cognitive impairment in acute ischemic stroke lacunar type patients (p value: 0.101), with a weak correlation strength, and there is a relationship between total plasma homocysteine levels with the naming domain and the attention domain in cognitive function, with p : 0.046 and 0.006 respectively.

Keywords: Acute ischemic stroke, Cognitive impairment, Homocysteine, Lacunar infarction, MoCA-INA.



## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Lembar Pernyataan Karya Akhir .....	ii
Lembar Pengesahan .....	iii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstrak .....	ix
<i>Abstract</i> .....	x
Daftar Isi .....	xi
Daftar Gambar .....	xiv
Daftar Tabel .....	xv
Daftar Lampiran .....	xvi
BAB I – Pendahuluan .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Hipotesis Penelitian .....	5
1.4 Tujuan Penelitian .....	5
1.4.1 Tujuan Umum .....	5
1.4.2 Tujuan Khusus .....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II – Tinjauan Pustaka .....	7
2.1 Stroke .....	7
2.1.1 Definisi .....	7
2.1.2 Infark Lakunar .....	10
2.1.3 Stroke Iskemik dan Fungsi Kognitif .....	11
2.2 Fungsi Kognitif .....	13
2.2.1 Definisi .....	13
2.2.2 Manifestasi Gangguan Fungsi Kognitif .....	14
2.2.3 Tes <i>Montreal Cognitive Assessment</i> versi Indonesia..	18
2.2.4 Lokasi Infark dan Gangguan Kognitif Pasca Stroke..	20

2.3 Homosistein .....	22
2.3.1 Deskripsi .....	22
2.3.2 Metabolisme Homosistein .....	23
2.3.3 Penyebab Hiperhomosisteinemia .....	25
2.3.4 Patogenesis Hiperhomosisteinemia .....	26
2.3.5 Hubungan Hiperhomosisteinemia pada Stroke Iskemik dengan Gangguan Kognitif .....	29
2.4 Kerangka Teori .....	34
2.5 Kerangka Konsep .....	35
BAB III – Metodologi Penelitian .....	36
3.1 Desain Penelitian .....	36
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	36
3.3 Populasi Penelitian .....	36
3.3.1 Sampel Penelitian .....	36
3.3.2 Cara Pengambilan Sampel .....	37
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	37
3.5 Perkiraan Besar Sampel .....	38
3.6 Cara Kerja .....	38
3.7 Variabel Penelitian .....	39
3.8 Definisi Operasional .....	39
3.9 Alur Penelitian .....	42
3.10 Analisis Data dan Uji Statistik .....	43
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	43
BAB IV – Hasil Penelitian .....	44
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	44
4.2 Hubungan Karakteristik Demografi terhadap Skor MoCA - INA pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar..	47
4.3 Korelasi Kadar Homosistein Plasma Total dengan Skor MoCA-INA Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar ...	48
4.4 Hubungan Kadar Homosistein Plasma Total dengan Domain Gangguan Kognitif Menggunakan Skor MoCA – INA	

pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar .....	49
BAB V – Pembahasan .....	52
BAB VI – Simpulan dan Saran .....	64
6.1 Simpulan .....	64
6.2 Saran .....	64
Daftar Pustaka .....	65

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	<i>Montreal Cognitive Assesment</i> versi INA.....	19
Gambar 2	Diagram Skematik dari Beragam Kelainan Serebrovaskular yang Terkait Demensia .....	22
Gambar 3	Metabolisme Homosistein .....	24

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Demografi Subjek Penelitian .....	45
Tabel 2	Distribusi Lokasi Lesi Infark Lakunar .....	46
Tabel 3	Hubungan Karakteristik Demografi dengan Gangguan Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar .....	47
Tabel 4	Deskripsi Kadar Homosistein Plasma Total dan Skor MoCA – INA pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar .....	48
Tabel 5	Korelasi Kadar Homosistein Plasma Total dengan Gangguan Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar .....	48
Tabel 6	Perbandingan Kadar Homosistein Plasma Total pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar Dengan dan Tanpa Gangguan Kognitif ...	49
Tabel 7	Korelasi Kadar Homosistein Plasma Total Per Domain Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar .....	50
Tabel 8	Distribusi Lokasi Lesi Infark Lakunar pada Domain Penamaan .....	51
Tabel 9	Distribusi Lokasi Lesi Infark Lakunar pada Domain Atensi .....	51

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Persetujuan Etik .....	74
Lampiran 2	Naskah Penjelasan Pada Subjek .....	75
Lampiran 3	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian .....	77
Lampiran 4	Formulir Penelitian .....	78
Lampiran 5	<i>Raw Data</i> Penelitian .....	81
Lampiran 6	Analisis Data .....	83



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke adalah karakteristik klasik yang menunjukkan terjadinya defisit neurologis yang dikaitkan dengan cedera fokal akut dari sistem saraf pusat (SSP) yang berasal dari pembuluh darah, termasuk infark serebral, perdarahan serebral, dan perdarahan subaraknoid (AHA/ASA, 2013). Stroke merupakan penyakit kegawatdaruratan neurologi yang bersifat akut dan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian tertinggi di beberapa negara di dunia. Pada tahun 2013, terdapat sekitar 25,7 juta kasus stroke, dengan hampir separuh kasus (10,3 juta kasus) merupakan stroke pertama. Sebanyak 6,5 juta pasien mengalami kematian dan 11,3 juta pasien mengalami kecacatan. Di negara berkembang, secara umum angka kecacatan dan kematian stroke cukup tinggi yakni 81% dan 75,2%. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia mencapai 10,9% dimana Kalimantan Timur sebagai Provinsi dengan persentasi tertinggi (14,7%), dan Provinsi Sulawesi Selatan sebagai peringkat tujuh belas dengan persentasi 10,6%, dan stroke sebagai penyebab kematian tertinggi dengan persentasi 15,5%. Data *Indonesia Stroke Registry* tahun 2012-2013 melaporkan sebanyak 20,3% kematian pada 48 jam pertama pasca stroke (Aninditha, 2017).

Persentase stroke iskemik lebih tinggi dibanding stroke hemoragik. *American Heart Association* (AHA) tahun 2016 melaporkan stroke iskemik mencapai 87%, sisanya perdarahan intraserebral dan subarahnoid. Adapun angka kematian stroke iskemik (11,3%) relatif lebih kecil dibanding stroke perdarahan (17,2%) (Aninditha, 2017).

Gangguan kognitif dan memori merupakan keadaan yang sering ditemukan pasca stroke dengan prevalensi berkisar dari 20% hingga 80%, bervariasi pada negara, ras dan kriteria diagnosis (Cullen B, 2007). Faktor risiko terjadinya gangguan kognitif pasca stroke antara lain faktor demografi, usia, pendidikan, pekerjaan dan vaskular (Jia Hao, 2014). Stroke mempengaruhi domain kognitif meliputi Atensi, Memori, Bahasa dan Orientasi. Domain yang paling terpengaruh adalah atensi dan fungsi eksekutif. Demensia pasca stroke / *Post Stroke Dementia* (PSD) seperti demensia vaskular / *vascular dementia* (VaD) berkorelasi dengan penyakit vaskular serebral / *Cerebrovascular Disease* (CVD). Gangguan kognitif pasca stroke adalah evolusi CVD yang mempengaruhi individu pada spektrum gangguan kognitif vaskular / *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) (Al-Qazzaz, 2014).

Peningkatan kadar homosistein / hiperhomosisteinemia (HHcy) merupakan salah satu faktor risiko penyakit arteri oklusif yang terjadi pada 13% penderita jantung koroner, 47% penyakit arteri perifer dan 35% pasien stroke. Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur, merupakan senyawa antara yang terbentuk dari metabolisme

metionin. Metionin adalah suatu asam amino esensial yang terdapat pada protein makanan, protein alami mengandung 0,3-5% metionin.

Vincent du Vigneaud untuk pertama kalinya memberi deskripsi homosistein pada tahun 1932. Homosistein berhasil diidentifikasi dalam urin dua penderita retardasi mental tahun 1962. Pada tahun 1964, defek genetik berat yang ditemukan pada penderita *cystathionine beta sintase* (CBS), menyebabkan homosisteinuria dan hiperhomosisteinemia (HHcy). Selanjutnya mereka mengalami arteriosklerosis dini dan mengalami kejadian tromboembolik. Kejadian aterotrombosis yang berkaitan dengan hiperhomosisteinemia merupakan hasil disfungsi dan jejas endotel diikuti aktivasi trombosit dan pembentukan trombus. Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa aterosklerosis yang dipicu hiperhomosisteinemia ditandai oleh akumulasi substansi trombosit. Jejas endotel yang diinduksi homosistein mengekspos matriks sub-endotelial yang akhirnya mengakibatkan aktivasi trombosit. Dalam suatu studi meta-analisis, Mallinow menyatakan bahwa *Odds Ratio* (OR) penyakit stroke sebesar 2,5 dan disimpulkan adanya hubungan antara peningkatan kadar homosistein dengan penyakit arteri serebral (Gugun 2008).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa peningkatan kadar homosistein plasma berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan atrofi serebri, serta memprediksi adanya perkembangan ke arah demensia pada individu paruh baya atau lanjut usia dengan kognitif

yang sebelumnya normal (Troen, Rosenberg, 2005). Penelitian lain dengan sampel komunitas Oxfordshire, melaporkan bahwa kadar homosistein yang tinggi telah terbukti berhubungan dengan kualitas memori dan daerah persepsi berdasarkan *Cambridge Cognition Examination* (CAMCOG). Selanjutnya, penelitian di Rotterdam melaporkan bahwa peningkatan kadar homosistein berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, khususnya ketangkasan psikomotor, dan hubungan tersebut tidak berkaitan dengan perubahan struktur otak pada MRI (Tay, 2006). Pengaruh hiperhomosisteinemia terhadap fungsi kognitif mungkin secara tidak langsung diakibatkan oleh kerusakan vaskular sebelumnya. Pemeriksaan pencitraan menunjukkan pada individu dengan hiperhomosisteinemia ditemukan *silent infarct*, lesi *white matter*, dan atrofi otak yang berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif. Penelitian pada kultur sel saraf menunjukkan kadar homosistein tinggi dapat menyebabkan neurotoksisitas tanpa adanya kerusakan vaskular sebelumnya. Teunissen et al, 2003 berargumen bahwa kadar homosistein tinggi di saraf pusat menghambat aksi vasodilatasi Nitrit Oksida (NO) sehingga dapat menginduksi terjadinya eksitotoksisitas. Kadar homosistein tinggi dapat mengurangi availabilitas metionin dengan konsekuensi terpengaruhnya sintesis dan degradasi neurotransmitter, kedua hal ini diduga berperan terhadap penurunan fungsi kognitif (Lucas, Jimmy, 2008).

Penelitian sebelumnya menemukan adanya hubungan antara kadar homosistein plasma total dengan fungsi kognitif pasien stroke iskemik (Yudawijaya, 2010). *Cerebral Small Vessel Disease* (CSVD) dengan tipe infark lakunar merupakan penyakit yang paling banyak ditemukan sebagai penyebab stroke iskemik di Indonesia. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara kadar homosistein plasma total dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar di Makassar.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Apakah terdapat korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

Terdapat korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar, semakin tinggi kadarnya semakin terganggu fungsi kognitif.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan kognitif pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

## **1.4.2 Tujuan Khusus**

1.4.2.1 Menetapkan korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

1.4.2.2 Mengetahui korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan domain kognitif pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi antara kadar homosistein plasma total dengan gangguan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut tipe lakunar.

1.5.2 Pemeriksaan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik terutama tipe infark lakunar dapat dilakukan secara rutin.

1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait homosistein, fungsi kognitif dan stroke iskemik akut tipe lakunar.

1.5.4 Bagi peneliti sendiri pada khususnya, proses dan hasil penelitian ini agar menjadi pembelajaran yang bermanfaat terutama untuk perkembangan di bidang keilmuan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 STROKE**

##### **2.1.1 Definisi**

Stroke adalah karakteristik klasik yang menunjukkan terjadinya defisit neurologis yang dikaitkan dengan cedera fokal akut dari sistem saraf pusat (SSP) yang berasal dari pembuluh darah, termasuk infark serebral, perdarahan serebral, dan perdarahan subaraknoid (AHA/ASA, 2013). Berdasarkan etiologi, stroke diklasifikasikan sebagai : iskemik (87%) dan perdarahan (13%). Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi arteri serebral (trombotik atau aterosklerotik 50%), embolik 25% dan oklusi pembuluh arteri mikro, stroke lakunar 25%. Stroke perdarahan sebagian besar disebabkan oleh ruptur pembuluh darah, aneurisma atau akibat trauma (Sabaté, 2012).

Stroke iskemik adalah suatu episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal dengan gejala yang bertahan selama lebih dari 24 jam, sedangkan *transient ischaemic attack* (TIA) didefinisikan sebagai episode sementara disfungsi neurologis yang disebabkan oleh iskemik fokal pada otak, medulla spinalis atau retinal tanpa sebabkan infark akut. TIA disebut stroke ringan / stroke mini dengan gejala

yang bersifat sementara (yaitu berlangsung beberapa menit hingga kurang dari 24 jam) (Parmar, 2018).

Sebuah sistem kategorisasi sub tipe stroke iskemik, berdasarkan etiologi dan mekanismenya, yang mengarah ke oklusi pembuluh darah, dikembangkan untuk *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST). Informasi ini penting dalam tatalaksana sehari-hari, yang mempengaruhi strategi pencegahan akut dan sekunder. Adapun klasifikasi TOAST sebagai berikut :

- Aterotrombosis pembuluh darah besar; mengacu pada pembentukan plak aterosklerotik yang mengandung lipid pada dinding bagian dalam pembuluh darah besar dan dapat mempengaruhi baik arteri ekstrakranial maupun intrakranial. Situs yang paling umum dalam pembentukan plak aterosklerotik yaitu pada percabangan arteri karotis, daerah proksimal arteri vertebralis dan arteri serebri media (Parmar, 2018).
- Kardioemboli; terjadi sebagai akibat dari adanya pembekuan darah yang terbentuk di dalam jantung, kemudian terlepas dan memasuki sirkulasi dan bersarang pada arteri serebral. Gumpalan yang terbentuk di dalam jantung disebabkan adanya stasis darah intrakardiak (seperti pada atrial fibrilasi) atau sebagai akibat melekatnya alat atau lesi trombogenik (misalnya katup prostetik yang ditanamkan) (Parmar, 2018).



- *Small-vessel disease* (SVD); mengacu pada penyakit oklusif yang melibatkan mikrosirkulasi (arteri-arteri kecil, arteriole, venule dan pembuluh kapiler) otak. Infark pada beberapa daerah tertentu di otak dapat berukuran kecil dan tergantung pada lokasinya di dalam otak, akan menghasilkan sindrom lakunar klasik seperti stroke motorik murni, stroke sensorik murni, ataksia homolateral, paresis krural, atau stroke sensorimotor (Parmar, 2018). SVD dapat terlihat melalui pemeriksaan MRI, dan ciri khas yang dapat diperoleh pada pencitraan berupa *white matter hyperintensities* (WMH), infark lakunar, *cerebral microbleeds* (CMB), pembesaran ruang perivaskular, dan atrofi serebri (Schmidt, 2015; Pantoni, 2010; Wardlaw 2013).
- Penyebab lainnya meliputi stroke yang disebabkan oleh diseksi arteri ekstrakranial, vaskulopati non-aterosklerotik, hiperkoagulasi dan gangguan hematologis (Parmar, 2018).
- Penyebab yang tidak dapat ditentukan; termasuk kelainan struktural atau konduksi pada jantung, stenosis arteri besar intrakranial / ekstrakranial, koagulopati, dan kondisi lainnya yang tidak mengungkapkan penyebab apa pun (Parmar, 2018).

### 2.1.2 Infark Lakunar

Infark lakunar adalah infark berukuran kecil (diameter < 20mm) yang melibatkan cabang penetrasi dari arteri serebri yang besar. Hemiparese motorik murni, sindrom sensorik murni, sindrom sensorimotor, disartria *clumsy hand* dan hemiparese ataksik merupakan gejala klinis khas dari stroke lakunar. Hipertensi dan / atau diabetes melitus merupakan faktor risiko terjadinya infark lakunar (Fisher, 1991; Norrving, 2003; Arboix, 2009).

Arteri yang terlibat dalam infark lakunar adalah *deep* atau *penetrating arterioles* dengan ukuran antara 100 dan 400  $\mu\text{m}$  yang berasal dari arteri serebral yang besar. Arteriole-arteriole ini memberikan suplai darah ke daerah hemisfer serebri media dan batang otak terdalam dan terdekat. Selain itu, arteriole-arteriole tersebut tidak memiliki anastomosis terminal maupun cabang kolateral. Lokasi infark lakunar yang sering terjadi pada arteri lentikulostriata cabang dari arteri serebri media, cabang arteri serebri posterior (thalamoperforata dan thalamogenikulata), dan cabang arteri basilar (paramedian) (Martí-Vilata, *et al.*, 2011).

Infark lakunar multipel tanpa gejala, umumnya disebabkan karena hipohyalinosis yang sering terjadi pada penderita hipertensi. Infark lakunar dapat dilihat melalui pemeriksaan CT-Scan kepala non-kontras dimana fase akut ditemukan gambaran

hipodensitas, dan fase kronik berupa hipodense fokal. *Silent lacunes* ditemukan dengan persentase yang tinggi pada beberapa kasus (angka kejadian 55% – 77%). *Silent lacunes* juga dapat dideteksi oleh pemeriksaan MRI pada 1/3 pasien dengan infark lakunar serangan pertama (Arboix, 2009).

### **2.1.3 Stroke Iskemik dan Fungsi Kognitif**

Suatu penelitian di Indonesia terkait stroke, subtype dan klasifikasinya melaporkan bahwa sebanyak 67,03% dari keseluruhan sampel pasien stroke merupakan stroke iskemik, 45,07% diantaranya bersubtype infark lakunar (Harris, 2018). Salah satu tipe dari stroke iskemik adalah *Cerebral Small Vessel Disease* (CSVD). CSVD merupakan proses patologis yang mengenai arteri-arteri kecil, arteriole, venule dan pembuluh kapiler di otak (Pantoni, 2010). Meskipun perjalanan penyakit mungkin saja tidak ditemukan / tanpa gejala, namun lesi CSVD dapat terakumulasi seiring berjalannya waktu pada parenkim otak, sehingga dapat menyebabkan peningkatan risiko gangguan kognitif melalui *follow up* jangka panjang (Prins, 2005; Makin, 2013). Pengetahuan terkait CSVD sangat diperlukan karena dapat membantu menurunkan insidensi demensia, baik vaskular maupun Alzheimer (Makin, 2013).

Stroke Lakunar Akut (SLA) merupakan salah satu penyebab utama kecacatan pada pasien lanjut usia (Gorelick *et al.*, 2011). Beberapa peneliti menunjukkan bahwa sebesar 44% - 74% pasien dengan infark lakunar mengalami disfungsi kognitif setelah stroke. Pasien dengan SLA memiliki kecenderungan mengalami *vascular cognitive impairment* (VCI) dan demensia terkait dengan reorganisasi dari fungsionalitas otak yang mengarah ke defisit kognitif, kesulitan dalam terapi / proses penyembuhan dan luaran fisik / sosial yang buruk. Yang terpenting, meskipun prevalensinya tinggi dan berkonsekuensi negatif, defisit kognitif cenderung diabaikan dibanding dengan pengobatan kecacatan fisik pasca stroke. Kerusakan anatomi di otak diyakini berpengaruh pada fungsi kognitif terkait yang dapat menyebabkan gangguan perilaku. Stroke juga dapat mengubah bagian fungsional dan fisiologis daerah otak tertentu yang jauh dari lokasi lesi anatomi. Sebagai contoh, beberapa temuan morfologi pada MRI termasuk area infark, *white matter hyperintensities* (WMH) dan atrofi serebral, mengarahkan kepada perkembangan VCI. Atrofi pada serebrum berkaitan dengan gangguan kognitif Pasca stroke dimana atrofi *gray matter* (GM) berhubungan dengan keparahan demensia (Mungas D, *et al.*, 2002). Pemeriksaan pencitraan neurologi memegang peranan penting dalam diagnosis dan tatalaksana penyakit.

Diantara stroke iskemik, 45,07% bertipe infark lakunar. Hal ini sesuai dengan suatu studi bahwa infark lakunar merupakan penyebab tertinggi stroke iskemik di Asia (Hoy, 2013). Sebagai perbandingan, prevalensi infark lakunar sebagai penyebab stroke iskemik terbanyak di Cina sebesar 33,1% sedangkan di Jepang sebesar 54,1% (Turin, 2010; Tsai, 2013).

## **2.2 FUNGSI KOGNITIF**

### **2.2.1 Definisi**

Kognitif adalah istilah psikologis yang meliputi proses belajar, ingatan dan perhatian, serta persepsi, bahasa, kecerdasan dan penalaran. Fenomena kognitif pada dasarnya adalah proses psikologis internal yang bila dilihat dari sudut pandang eksperimental, harus disimpulkan dari perubahan nyata dalam perilaku organisme (Bushnell, 1998). *Behavior* atau perilaku dapat didefinisikan sebagai apa yang dilakukan manusia atau merupakan produk dari proses sensorik, motorik, dan integratif sistem saraf (Cory-Slechta et al., 2001; Eckerman & Bushnell, 1992). Perilaku spesifik, yang diukur dengan kinerja dalam satu atau lebih tugas perilaku, mencerminkan keadaan fungsi sistem saraf tertentu (Bushnell, Driscoll, 2015).

### **2.2.2 Manifestasi Gangguan Fungsi Kognitif**

Perubahan fungsi kognitif lazim dijumpai seiring dengan bertambahnya usia (proses penuaan) dan berlanjut hingga akhir hayat. Penurunan kognitif ditandai oleh gangguan dalam aspek eksekutif, memori, atensi, bahasa, abstraksi dan orientasi (O'Regan, 2011).

- Fungsi eksekutif

Burgess dan Alderman (2004) mendefinisikan fungsi eksekutif sebagai kemampuan individu untuk menentukan tujuan, membuat cara-cara untuk mencapai keberhasilan, serta mengikuti dan mengadaptasi langkah-langkah tersebut untuk menghadapi tuntutan-tuntutan dan perubahan kondisi dalam waktu yang lama. Manifestasi gangguan eksekutif berupa kesulitan dalam menjalankan hal-hal tersebut di atas.

- Memori

Memori adalah kemampuan untuk menyandikan, menyimpan, dan secara efektif mengambil informasi yang telah dipelajari sebelumnya atau pengalaman masa lalu. Memori dibagi menjadi dua jenis utama yaitu : (1) memori eksplisit (deklaratif) yang melibatkan penyimpanan informasi yang diingat secara sadar. Jenis memori ini dapat dibagi lagi menjadi memori episodik (memori kita akan fakta dan peristiwa, pengalaman pribadi masa lalu dalam konteks waktu dan ruang) dan

memori semantik (pengetahuan tentang makna kata-kata dan objek, serta pengetahuan umum); (2) memori implisit (prosedural) : merujuk pada tindakan tertentu atau serangkaian tindakan yang telah dipelajari, sebagian besar secara otomatis tersimpan dalam bawah sadar.

– Atensi

Atensi mengacu pada sejumlah hipotesis dimana sistem saraf menangkap dan mengatur input sensorik dan menghasilkan perilaku terkoordinasi (James, 1890). Pengertian lain atensi ialah proses pengarahan sumber kognitif ke aspek-aspek tertentu dari lingkungan, atau terhadap eksekusi dari tindakan tertentu yang paling tepat. Hal ini mengacu pada keadaan pengamatan dan kewaspadaan yang memungkinkan kesadaran mengenai apa yang terjadi di lingkungan.

Jenis-jenis atensi :

- a. Atensi berkelanjutan : kemampuan mempertahankan fokus dalam waktu lama (disebut juga kewaspadaan).
- b. Atensi selektif : kemampuan mengarahkan perhatian dan fokus pada tugas tanpa gangguan eksternal atau internal.
- c. Atensi berganti : kemampuan mengalihkan fokus dari satu tugas ke tugas lainnya.

- d. Kecepatan pemrosesan : kecepatan dimana otak melakukan tugas (bervariasi sesuai dengan tugas dan tergantung pada fungsi kognitif lain yang terlibat).
  - e. *Hemineglect* : kesulitan besar atau ketidakmampuan untuk mengarahkan perhatian ke satu sisi terhadap ruang eksternal atau tubuh sendiri.
- Bahasa
- Bahasa adalah fungsi kognitif tingkat tinggi yang mengembangkan proses simbolisasi yang terkait dengan penyandian dan penguraian. Menurut Lecours et al (1979), bahasa mengacu pada produksi tanda-tanda lisan atau tulisan yang melambangkan benda, ide, dan lainnya, sesuai dengan komunitas sendiri. Dalam bahasa ada beberapa fungsi yang dapat terganggu :
- a. Ekspresi : kemampuan merumuskan ide yang koheren, dan tata bahasa yang benar.
  - b. Komprehensi : kemampuan memahami makna kata dan ide.
  - c. Kosakata : pengetahuan leksikal.
  - d. Penamaan : kemampuan memberi nama objek, orang, kegiatan / tindakan.
  - e. Fluensi : kemampuan menghasilkan konten linguistik secara cepat dan efektif.



- f. Diskriminasi : kemampuan mengenali, membedakan dan menafsirkan konten yang berhubungan dengan bahasa.
- g. Repetisi : kemampuan menghasilkan suara yang sama dengan apa yang didengar.
- h. Menulis : kemampuan mengubah ide menjadi simbol, karakter dan gambar.
- i. Membaca : kemampuan menafsirkan simbol, karakter dan gambar, dan mengubahnya menjadi ucapan.

– Abstraksi

Kemampuan untuk berpikir abstrak biasanya diuji dengan meminta pasien menggambarkan persamaan dan perbedaan serta menafsirkan peribahasa dan kata mutiara. Pasien dapat ditanya persamaan apel dan pisang, mobil dan pesawat, jam dan penggaris (Campbell, 2013).

– Orientasi

Orientasi adalah kemampuan yang memungkinkan kesadaran akan diri sendiri dan lingkungan sekitar setiap saat.

Ada tiga jenis orientasi :

- a. Orientasi pribadi : kemampuan mengintegrasikan informasi berkaitan sejarah dan identitas pribadi, seperti usia, status sipil, atau tingkat pendidikan.
- b. Orientasi temporal : kemampuan mengelola informasi berbagai peristiwa yang berbeda dan

menempatkan dalam urutan kronologis, misalnya berkaitan dengan hari, waktu, bulan, tahun, saat melakukan perilaku tertentu, liburan, dan lainnya.

- c. Orientasi spasial : kemampuan menangani informasi berkaitan dari mana seseorang berasal, dimana seseorang berada pada saat tertentu, tujuan tertentu, dan lainnya (NeuroUP, 2019).

### **2.2.3 Tes Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCa- Ina)**

*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dirancang sebagai instrumen skrining cepat untuk disfungsi kognitif ringan. Skrining ini menilai domain kognitif yang berbeda : perhatian dan konsentrasi, fungsi eksekutif, memori, bahasa, keterampilan visuokonstruksional, pemikiran konseptual, perhitungan, dan orientasi. Waktu untuk mengisi skrining MoCA adalah sekitar 10 menit. Total skor adalah 30; skor 26 atau lebih dianggap normal (Ziad, 2013).

Di Indonesia, tes MoCA yang digunakan adalah MoCA versi Indonesia (MoCA-INA). Nilai normal sudah pernah diteliti di Universitas Indonesia, dan ternyata hasilnya dipengaruhi oleh usia, tingkat pendidikan dan jenis kelamin. Sebaiknya tes ini dipakai pada mereka dengan pendidikan lebih dari 6 tahun.



Camerino, 2021 menganalisis hubungan domain-domain kognitif yang merupakan komponen penyusunan MoCA-INA melaporkan bahwa gangguan pada fungsi eksekutif dan atensi terkait stroke iskemik sangat erat kaitannya dengan kejadian *White Matter Hyperintensity* (WMH) yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah kecil (*small vessel disease*) yang merusak jaras penghubung antara lobus frontal dan struktur subkortikal yang berperan penting dalam pembentukan fungsi eksekutif dan atensi. Gao *et al.*, 2015 berpendapat yang sama di mana WMH selain terdistribusi di area frontal juga di periventrikel sebagai dampak HHcy pada stroke iskemik. Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa kerusakan sawar darah otak turut memfasilitasi translokasi homosistein dan protein-protein yang bersifat neurotoksik dalam sirkulasi darah ke dalam jaringan otak dan memperberat proses neuroinflamasi, stress oksidatif dan eksitotoksisitas glutamate terkait stroke iskemik dan kondisi tersebut juga meningkatkan risiko untuk terjadinya gangguan fungsi eksekutif dan atensi pasca stroke (Lipton *et al.*, 1997; Obeid and Hermann, 2006).

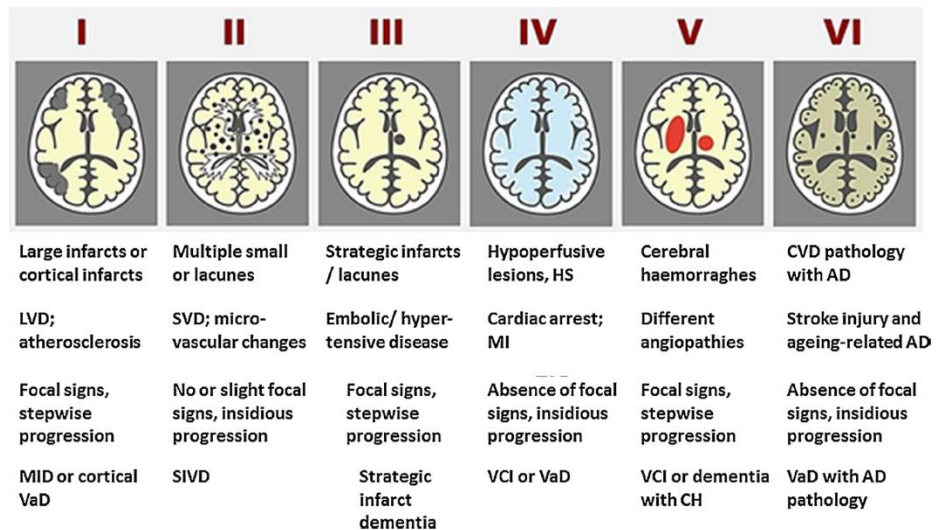
#### **2.2.4 Lokasi Infark dan Gangguan Kognitif Pasca Stroke**

Lokasi lesi merupakan penentu penting gangguan kognitif pasca stroke. Zhao L, *et al.*, 2018, berasumsi bahwa

secara konsisten telah teridentifikasi lokasi strategik terkait gangguan kognitif global paska stroke yaitu lesi di girus angularis sinistra, ganglia basalis sinistra dan substansia alba di sekeliling ganglia basalis sinistra. Meskipun secara teori keterlibatan hemisfer kiri lebih signifikan menyebabkan terjadinya gangguan kognitif pasca stroke, namun keterlibatan hemisfer kanan maupun kiri memberikan dampak terhadap fungsi kognitif yang sama dan tidak berbeda secara statistik pada sebagian besar penelitian (Shatzman, Mahajan & Sundararajan, 2016). Pendapat ini didukung oleh hasil suatu penelitian dengan menggunakan pencitraan MRI yang menunjukkan bahwa lesi iskemik pada hemisfer kanan menyebabkan gangguan integritas fungsional pada hemisfer kontralesionalnya (hemisfer kiri) dan kondisi tersebut berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif global (Dacosta-Aguayo *et al.*, 2014). Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa frekuensi gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik lebih ditentukan oleh ukuran infark, terlepas dari hemisfer mana yang terkena.

Studi lain yang mempelajari tentang patologi dari beragam kelainan serebrovaskular dikaitkan dengan demensia, berupa rancangan diagram skematik berbentuk kategorisasi Newcastle yang dibagi menjadi 6 subtipe. Subtipe 2 dan 3 terkait dengan infark lakunar, dimana kebanyakan disebabkan oleh

arteriosklerosis, lipohyalinosis dan hipertensi, angiopati amyloid atau kolagen (Kalaria R.N., 2016).



Gambar 2 – Diagram skematik dari beragam kelainan serebrovaskular yang terkait demensia.

## 2.3 HOMOSISTEIN

### 2.3.1 Deskripsi

Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur, merupakan senyawa antara yang terbentuk pada metabolisme metionin. Metionin adalah suatu asam amino esensial mengandung sulfur yang didapat dari protein makanan. Protein alami mengandung 0,3-5% metionin.

Vincent du Vigneaud ialah orang yang pertama kali memberi deskripsi homosistein tahun 1932. Homosistein berhasil diidentifikasi dalam urin dua penderita retardasi mental tahun 1962, menyusul pada tahun 1964 teridentifikasi defek genetik berat penderita *cysthathionine beta sintase* (CBS) yang

menyebabkan homosisteinuria dan hiperhomosisteinemia plasma, selanjutnya mereka mengalami arteriosklerosis dini dan kejadian tromboembolik (Bolander-Gouaille, 2002).

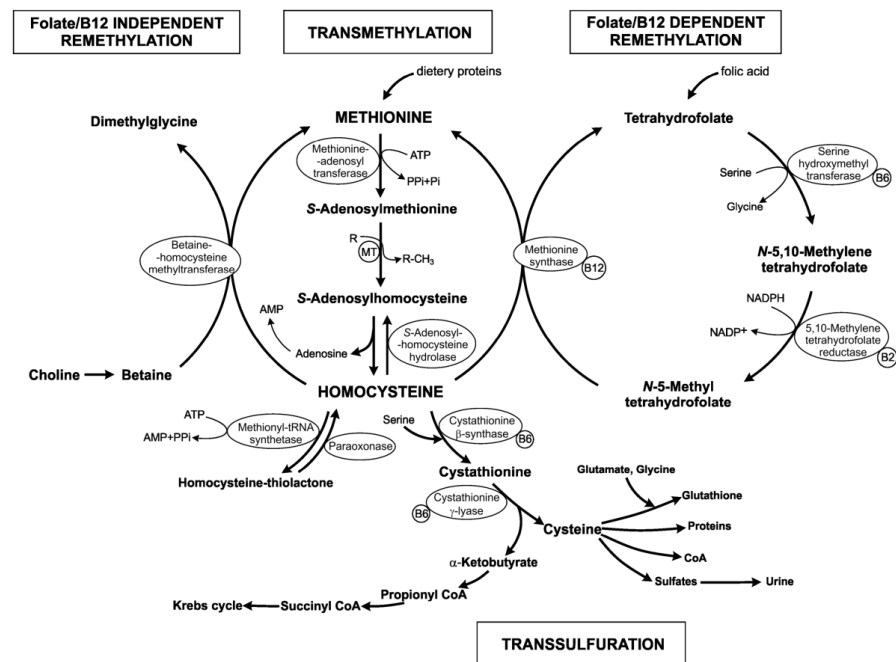
### **2.3.2 Metabolisme Homosistein**

Homosistein berada dalam berbagai bentuk di dalam plasma, yaitu 1% dalam bentuk *thiol* bebas, 70-80% dalam bentuk disulfida terikat albumin, 20-30% saling berikatan sendiri membentuk homosistein dimer atau ikatan dengan *thiol* lain misalnya *cysteine* yang akan membentuk disulfida menjadi *homocysteine-cysteine*. Total homosistein merupakan jumlah dari semua bentuk homosistein yang terdapat dalam plasma (Refsum, *et al.*, 2004).

Proses pembentukan homosistein ialah melalui dua jalur metabolik yaitu jalur remetilasi dan jalur transulfurasi. Dari jalur remetilasi, homosistein memperoleh donor metil dari N-5-metiltetrahidrofolat (MTHF) melalui metionin sintase atau memperolehnya dari betain menjadi metionin. Reaksi dengan MTHF terjadi di seluruh jaringan dan bergantung pada vitamin B12 (dependen), sedangkan reaksi dengan betain terjadi di hepar dan tidak bergantung vitamin B12 (independen). Metionin diubah menjadi homosistein melalui dua perantara yaitu S-adenosil-metionin (SAM) dan S-adenosil-homosistein (SAH). Jalur

transulfurasi terjadi dimana homosistein berkondensasi dengan *serin* untuk membentuk *cysthationine* yang dikatalisasi oleh enzim *Cysthationine β-sintase* (CBS) dengan bantuan vitamin B6 sebagai ko-faktor. *Cysthationine* kemudian dihidrolisis membentuk *glutathione* serta dimetabolisasi lebih lanjut menjadi *cysteine* akan dioksidasi menjadi *taurin* dan sulfat inorganik atau diekskresi ke dalam urin (Heijer, *et al.*, 1996).

Siklus remetilasi aktif terjadi pada keadaan puasa sedangkan jalur transulfurasi aktif terutama setelah pembebanan metionin seperti mengonsumsi makanan tinggi protein. Enzim untuk metabolisme homosistein ada di dalam sel endotel dan metabolisme homosistein terjadi aktif di dalam sel endothelial (Fonseca, *et al.*, 1999; Solomon, Duda, 1998).



Gambar 2 – Metabolisme Homosistein (Škovierová et al, 2015)



### 2.3.3 Penyebab Hiperhomosisteinemia

Peningkatan kadar homosistein dalam darah melebihi nilai normal disebut hiperhomosisteinemia, yang dapat terjadi oleh karena :

1. Penurunan rasio SAM/SAH akibat diet tinggi kadar metionin yang menyebabkan metabolisme homosistein oleh MTHFR terhambat (Keung Lai, Kan, 2015)
2. Mutasi genetik pengkode enzim MTHFR (Li et al., 2017)
3. Defisiensi vitamin B6 dan asam folat (Jiang et al., 2014).

James dan Patrick, 1998, mengatakan bahwa setelah kejadian infark miokard atau penyakit serebrovaskular, kadar homosistein plasma total menurun sebesar 25% pada fase akut, kemudian diikuti dengan peningkatan kadar sekitar 20% - 22% yang dapat mempengaruhi interpretasi pemeriksaan laboratorium yang dilakukan selama 3 bulan setelah kejadian tersebut.

McCully pada tahun 1969 melaporkan adanya aterosklerosis disertai trombosis arteri yang ditemukan pada otopsi dua anak dengan kadar homosistein yang tinggi dalam darah dan urin. Melalui suatu studi meta-analisis Mallinow mendapatkan *Odds Ratio* (OR) penyakit arteri koroner pada hiperhomosisteinemia sebesar 1,7, OR stroke sebesar 2,5 dan OR penyakit vaskular perifer sebesar 6,8 sehingga dapat disimpulkan bahwa hiperhomosisteinemia berhubungan dengan

penyakit (1) aterosklerosis koroner, (2) arteri serebral dan (3) vaskular perifer (Malinow, *et al.*, 1999). Peningkatan kadar homosistein merupakan faktor risiko terjadinya penyakit arteri oklusif pada 13% penderita jantung koroner, 35% pasien stroke dan 47% penyakit arteri perifer (Mallinow, 1990). Peningkatan kadar homosistein lebih dari 15 mmol/L berkaitan secara bermakna dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular bila dibanding kadar homosistein yang rendah (Kang, 1992).

#### **2.3.4 Patogenesis Hiperhomosisteinemia**

Endotel merupakan selapis sel yang meliputi permukaan bagian dalam seluruh pembuluh darah dan berhubungan dengan aliran darah, berperan penting dalam mengatur tonus dan integritas serta mempertahankan fluiditas darah dan hemostasis. Peran tersebut dikarenakan fungsi endotel menyintesis dan melepaskan beberapa substansi yang dapat menyebabkan relaksasi otot polos, mengatur integritas dan menghambat adhesi maupun agregasi trombosit. Kejadian aterotrombosis yang berkaitan dengan hiperhomosisteinemia merupakan hasil dari disfungsi dan jejas endotel yang diikuti aktivasi trombosit dan pembentukan trombus. Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa aterosklerosis yang dipicu hiperhomosisteinemia ditandai dengan akumulasi

substansi trombosit. Jejas endotel yang diinduksi homosistein mengekspos matriks sub-endotelial yang akhirnya mengakibatkan aktivasi trombosit (Graeme, *et al.*, 2004).

Disfungsi endotel merupakan salah satu mekanisme aterotrombosis yang diduga berperan akibat hiperhomosisteinemia. Disfungsi endotel yang diakibatkan homosistein terjadi dalam beberapa tingkat. Homosistein mengubah fenotipe antitrombotik normal dari endotel dengan memperkuat aktivitas faktor XII dan faktor V dan menekan aktivasi protein C. Homosistein juga berperan menghambat ekspresi trombomodulin, menginduksi ekspresi faktor jaringan dan menekan heparan sulfat oleh endotel. Keseluruhan efek ini memfasilitasi dan mengondisikan lingkungan protrombotik (Welch, Loscalzo, 1998; Hankey, Eikelboom, 1999).

Berbagai penelitian *invitro* membuktikan bahwa homosistein berdampak negatif terhadap fungsi endotelium vaskular dalam mempertahankan keenceran darah melalui hambatan jalur antikoagulan protein C, gangguan pada proteoglikan heparan sulfat yang memodulasi aktivitas antitrombin III, menghambat fungsi reseptor aktivator plasminogen jaringan, menurunkan aktivitas ADP-ase endotel, memperkuat ikatan fibrin, serta memperkuat faktor jaringan yang memacu aktivitas lipoprotein-a / Lp(a) (Harpel, *et al.*, 1996). Homosistein juga

berperan dalam memodifikasi oksidatif LDL yang diperantarai oleh sel endotel, makrofag dan sel otot polos yang erat keterlibatannya dalam proses awal aterogenesis. Homosistein mengubah ikatan fibrin dan aktivitas agonis seluler Lp(a) sehingga meningkatkan aktivitas aterogenik dan trombogenik. Homosistein juga memiliki kemampuan menurunkan aktivitas fibrinolitik yang berkaitan dengan endotelium. Hal-hal tersebut menunjukkan adanya peran homosistein dalam proses aterosklerotik (Fonseca, *et al.*, 1999; Harpel, *et al.*, 1996).

Peningkatan kadar homosistein dapat terjadi akibat terbatasnya enzim dalam metabolisme homosistein. Peningkatan kadar homosistein tampaknya meracuni endotel dan menurunkan kapasitas endotel untuk membuat NO dan menyebabkan disfungsi endotel. Perubahan fungsi endotel disebabkan oleh sejumlah agen termasuk homosistein yang berperan dalam proses aterogenesis (Alexander, 1994).

Produksi *endothelial-derived nitric oxide* juga dipengaruhi oleh homosistein. Sel endotel normal mendetoksikasi homosistein dengan melepaskan NO untuk membentuk *S-nitrosohomocysteine*. Senyawa ini juga merupakan inhibitor trombosit dan merupakan vasodilator. Efek protektif NO akhirnya menurun saat paparan dengan hiperhomosisteinemia jangka panjang sehingga akan merusak

endotel. Homosistein juga dapat menurunkan bioavailabilitas NO dengan mengganggu sintesisnya. Homosistein menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian dapat menurunkan ekspresi NO *sintase endothelial* dan akan menurunkan NO. Konsentrasi homosistein yang tinggi dalam plasma dapat menyebabkan kerusakan vaskular, kemungkinan disertai stress oksidatif intraseluler dalam sel endotel (Topol, Eric, J., 2002).

### **2.3.5 Hubungan Hiperhomosisteinemia pada Stroke Iskemik dengan Gangguan Fungsi Kognitif**

Pada kondisi stroke iskemik akut, terjadi oklusi pembuluh darah otak. Hal ini menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin baik di dalam cairan serebrospinal maupun di dalam sirkulasi darah (Chamorro et al., 2012), yang mengisyaratkan terjadinya peristiwa kompleks antara sistem saraf pusat dan sistem kekebalan. Kondisi hiperhomosisteinemia berpotensi menjadi salah satu mata rantai rangkaian peristiwa kompleks tersebut pada stroke iskemik. Homosistein mampu menginduksi terjadinya respons inflamasi sistemik dengan menginduksi ekspresi gen dan produksi IL-8, *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-12 $\beta$ , *chemokine* (C-C motif) *reseptor* 2 (CCR2), dan *cluster of differentiation* 36 (CD36) di monosit (Meng et al., 2013).

Peningkatan produksi sitokin menginduksi hati memproduksi protein reaktif C (CRP) yang berperan dalam sistem kekebalan alami (Abbas, Lichtman dan Pillai, 2018). Kondisi hiperhomosisteinemia dan peningkatan kadar CRP ini akan berperan dalam kerusakan sawar darah otak seperti yang terjadi pada stroke iskemik (Gong et al., 2013; Singh-Manoux et al., 2014).

Homosistein berperan dalam pembentukan dan progresivitas plak aterosklerosis, yang diduga terjadi melalui tiga mekanisme :

1. Aktivasi respons inflamasi yang menginduksi terjadinya migrasi monosit menuju dinding arteri untuk bertransformasi menjadi makrofag pemfagosit kolesterol LDL teroksidasi,
2. Meningkatkan kadar kolesterol LDL teroksidasi di dinding pembuluh darah yang di fagosit oleh makrofag,
3. Menghambat regulasi metabolisme normal kolesterol dan trigliserida oleh sel-sel di dinding pembuluh darah (Lentz, 2001).

Peran homosistein dalam progresivitas aterosklerosis juga bisa terjadi melalui efek terhadap peningkatan tekanan darah (Guthikonda dan Haynes, 2006).

Hubungan antara kadar homosistein dan fungsi kognitif pada orang tua telah diteliti terhadap dua luaran, yaitu (1)

demensia dan (2) penurunan fungsi kognitif. Pada penelitian kohort Framingham, 1092 subjek dengan fungsi kognitif normal *difollow up* selama 8 tahun. Hiperhomosisteinemia (HHcy) ternyata merupakan faktor risiko terjadinya demensia, baik tipe Alzheimer maupun Vaskular dengan risiko relatif 1,4 (95% CI 1,1–1,9). Sedang penelitian kohort Rotterdam menunjukkan hubungan antara kadar homosistein dengan penurunan skor fungsi eksekutif dan memori visual. Penelitian kohort lainnya di Perancis terhadap 1241 usia lanjut menemukan bahwa hiperhomosisteinemia akan meningkatkan risiko gangguan kognitif dengan OR 2,8 (95% CI 1,2 – 6,2) dalam 4 tahun *follow up*. Revaglia et al, 2005 menyimpulkan bahwa kadar homosistein > 15mmol/L meningkatkan risiko Alzheimer dengan OR 2,08 95% CI 1,31 – 3,30; P=0,002 (Lucas, Jimmy, 2008). Peningkatan kadar homosistein di jaringan otak berkorelasi dengan atrofi hipokampus dan gangguan kognitif melalui peningkatan produksi A $\beta$  dan fosforilasi protein tau yang ditemukan pada penyakit Alzheimer (Dufouil dan Alpe, 2003; Oikonomidi et al., 2016). Penelitian menunjukkan bahwa homosistein dapat menyebabkan terjadinya peningkatan produksi A $\beta$ 1-42 dari protein prekursor amyloid (APP) di sirkulasi darah dan jaringan otak yang apabila utamanya terjadi pada hipokampus dan korteks serebri, menyebabkan stres oksidatif, kerusakan DNA, terganggunya proses perbaikan DNA

sehingga menyebabkan kematian neuron pada otak, yang berperan penting dalam mengemban fungsi kognitif. Hal ini akan mempengaruhi produksi dan akumulasi A $\beta$  lebih lanjut di regio otak tersebut, sehingga kaskade kematian neuron berlanjut dan bersifat terus-menerus (Kruman et al., 2002).

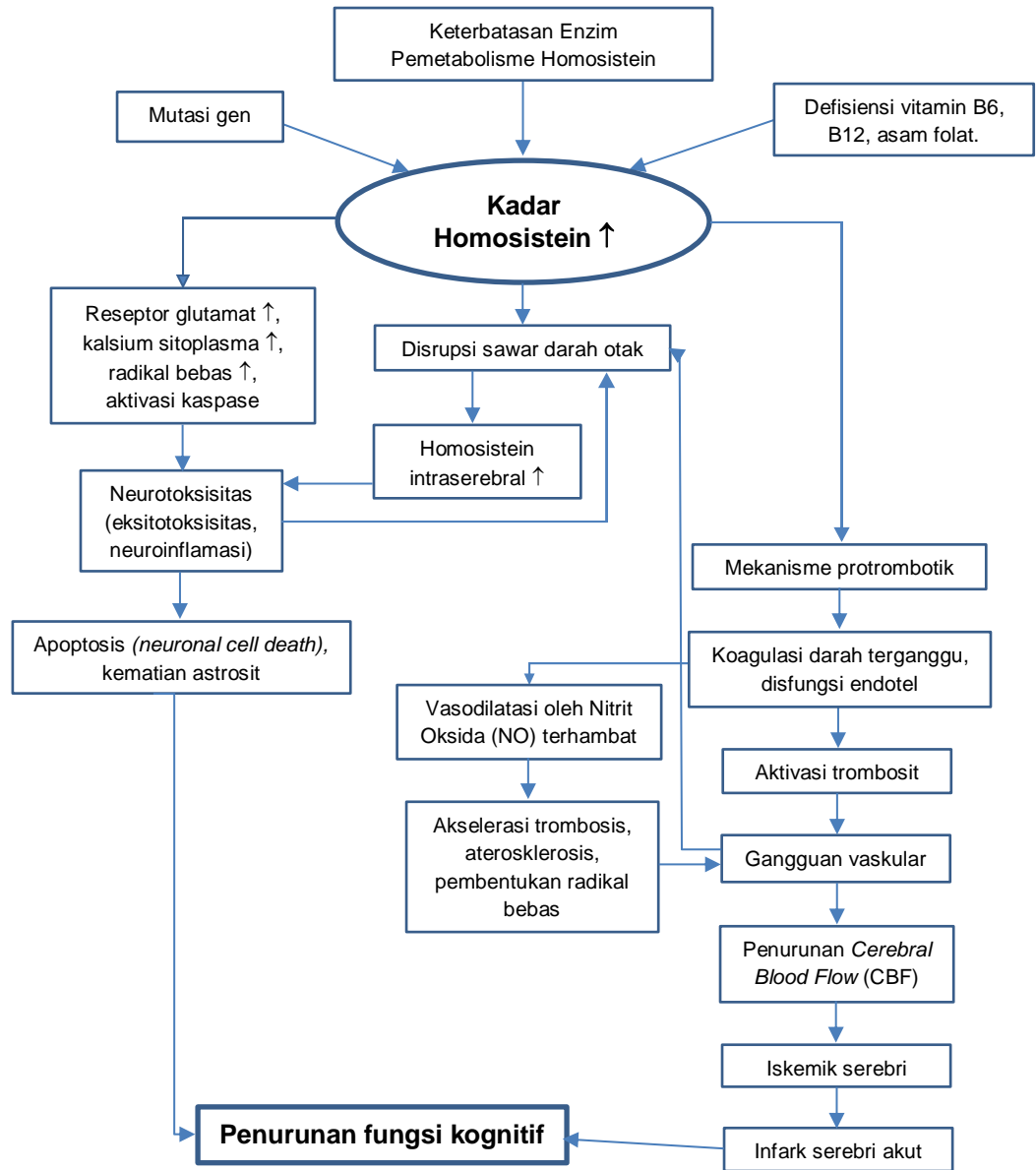
Usia merupakan penentu penting dalam hubungan antara kadar homosistein dengan penurunan kognitif. Elias et al, 2005 menyimpulkan melalui penelitiannya bahwa terdapat hubungan penurunan fungsi kognitif pada subjek dengan usia kurang dari 60 tahun. Menurut mereka tampaknya efek hiperhomosisteinemia mungkin terjadi pada individu usia lebih muda, terhadap penurunan fungsi kognitif sehingga rasional bila diberikan terapi profilaksis (Lucas, Jimmy, 2008).

Pengaruh hiperhomosisteinemia terhadap fungsi kognitif mungkin secara tidak langsung diakibatkan oleh kerusakan vaskular sebelumnya. Di lain pihak, penelitian pada kultur sel neuron menunjukkan bahwa kadar homosistein tinggi dapat juga menyebabkan neurotoksisitas tanpa adanya kerusakan vaskular sebelumnya. Teunissen et al, 2003 berargumen bahwa kadar homosistein tinggi di saraf pusat menghambat hasil vasodilatasi NO sehingga dapat menginduksi terjadinya eksitotoksisitas. Kadar homosistein tinggi juga dapat mengurangi availabilitas metionin dengan konsekuensi

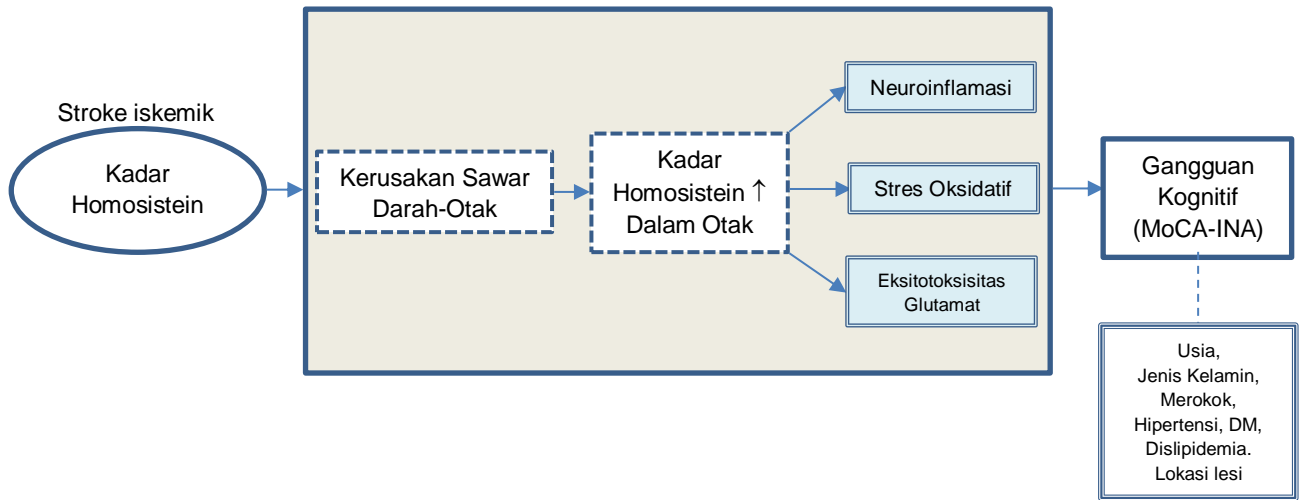


terpengaruhnya sintesis dan degradasi neurotransmitter. Kedua hal ini dipertimbangkan mungkin berperan terhadap penurunan fungsi kognitif pada hiperhomosisteinemia. Pemeriksaan pencitraan menunjukkan bahwa pada individu dengan hiperhomosisteinemia ditemukan *silent infarct*, lesi *white matter*, dan atrofi otak yang berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif. (Lucas, Jimmy, 2008).





## 2.4 KERANGKA TEORI



## 2.5 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

-  : Variabel Independen
-  : Variabel Antara
-  : Variabel Dependen
-  : Variabel Perancu