



Original Article

Hubungan Antara Kadar Homosistein Serum Fase Akut dengan Kemandirian Fungsional Jangka Pendek Pasien Stroke Iskemik

Isnawan Widyayanto

PPDS I, Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

Latar belakang : Hiperhomosisteinemia merupakan faktor resiko stroke yang dapat dimodifikasi, namun apakah homosistein (Hcy) fase akut salah satu faktor yang mempengaruhi keparahan dan prognosis stroke iskemik masih kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar homosistein serum fase akut dengan kemandirian fungsional stroke iskemik jangka pendek.

Metode : Penelitian ini menggunakan rancangan belah lintang, melibatkan 30 pasien stroke iskemik yang dirawat inap di RS. Dr. Kariadi dalam 48 jam sejak onset. Homosistein serum diperiksa dalam kurun 72 jam setelah onset gejala. Kadar homosistein dikategorikan menjadi dua, homosistein tinggi (Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$) dan homosistein normal (Hcy < 15 $\mu\text{mol/L}$). Keluaran 4 minggu setelah onset dinilai menggunakan *Barthel Index* (BI). Skor BI ditetapkan mandiri bila skor > 95 dan tidak mandiri bila skor < 95.

Hasil : Sebanyak 30 pasien, 18 (60,0%) laki-laki dan 12 (40,0%) perempuan dengan rerata usia $60,40 \pm 7,71$ tahun dievaluasi. Rerata Hcy puasa semua pasien adalah $14,74 \pm 5,47 \mu\text{mol/L}$. Empat belas pasien (46,7%) memiliki Hcy tinggi (Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$). Rerata Hcy pada subjek yang masuk kategori Hcy tinggi adalah $19,46 \pm 3,71 \mu\text{mol/L}$ dan rerata pada subjek dengan Hcy normal adalah $10,61 \pm 7,10 \mu\text{mol/L}$. Rerata BI pada subjek dengan hiperhomosisteinemia adalah $86,79 \pm 12,03$ dan rerata BI pada subjek dengan kadar homosistein normal adalah $86,88 \pm 14,36$. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar Hcy dengan nilai *Barthel Index* (BI) ($p=0,464$).

Simpulan : Kadar homosistein fase akut stroke iskemik tidak berhubungan dengan kemandirian fungsional stroke iskemik jangka pendek (4 minggu).

Kata kunci : Homosistein, keluaran, stroke iskemik, Indeks Barthel.

Relationship between acute phase serum homocysteine and the short-term functional independence of ischemic stroke

Abstract

Background : Hiperhomocysteinemia is a proposed causal modifiable risk factor for ischemic stroke, but whether acute phase homocysteine (Hcy) affects stroke severity and prognosis remains controversial. Objective :to determine the relationship between homocysteine level in acute phase and short-term functional independence of ischemic stroke.

Methods : The study employed cross-sectional design to study 30 hospitalized adult patients in Kariadi Hospital with first acute ischemic stroke presenting within 48 hours of onset. Fasting homocysteine was recorded within 72 hours after symptom onset. Participant were divided into high level Hcy (Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$) and normal level Hcy (Hcy < 15 $\mu\text{mol/L}$). Functional independence at 4 weeks of onset was assessed using Barthel Index (BI). Total BI score categorized as independence if > 95 and defined as dependence if < 95.

Results : Thirty patients, 18 (60,0%) men and 12 (40,0%) women with mean age of $60,40 \pm 7,71$ years old were evaluated. The mean of fasting Hcy level in all subjects was $14,74 \pm 5,47 \mu\text{mol/L}$. Fourteen patients (46,7%) had high level Hcy (> 15 $\mu\text{mol/L}$). The mean Hcy in high level Hcy group was $19,46 \pm 3,71 \mu\text{mol/L}$ and in normal level Hcy group was $10,61 \pm 7,10$. The mean BI score in subject categorized as hyperhomocysteinemia was $86,79 \pm 12,03$ and in subject with normal homocysteine was $86,88 \pm 14,36$. Chi-Square test revealed Hcy level was not related with total BI score 4 weeks after onset ($p=0,464$).

Conclusion : Homocysteine level in acute phase ischemic stroke is not related with short-term (4 week) functional independence.

Keywords : Homocysteine; ischemic stroke; outcome; barthel Index (BI).

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit yang paling tinggi menyebabkan disabilitas pada manusia. Semua jenis stroke iskemik disebabkan oleh oklusi emboli atau trombotik dari salah satu arteri yang mendarahi otak.¹ Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfhydryl dan membutuhkan vitamin B6, B12, asam folat dan betaine untuk metabolisme. Konsentrasi normal total Hcy (tHcy) berkisar 5–15 $\mu\text{mol/L}$ dalam keadaan puasa. Hiperhomosisteinemia (HHcy) diklasifikasikan menjadi moderat (konsentrasi tHcy plasma 15–30 $\mu\text{mol/L}$), menengah (konsentrasi tHcy plasma 31–100 $\mu\text{mol/L}$), dan berat (konsentrasi tHcy plasma > 100 $\mu\text{mol/L}$).² Baik faktor dapatkan maupun faktor genetik dapat berdampak pada tHcy plasma. Jenis kelamin laki-laki, penuaan, merokok, gangguan fungsi ginjal, dan beberapa obat seperti kortikosteroid dan siklosporin adalah beberapa contoh penyebab dapatkan (*acquired*). Mutasi homozigot C677T dari 5,10-methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) merupakan faktor genetik yang utama.^{3–6}

Beberapa penelitian mendukung bahwa tHcy yang tinggi merupakan faktor risiko yang kuat dan independen untuk penyakit pembuluh darah termasuk iskemik serebral stroke. Tan *et al* meneliti 109 dewasa muda Asia (Cina, India, dan Melayu) dengan stroke iskemik dan menemukan hubungan yang kuat antara peningkatan Hcy dan stroke iskemik (OR = 5.17, 95% CI: 1.96–13.63, $p=0.001$).⁷ Penelitian lain melaporkan hasil yang sama pada populasi Turki dan Melayu dengan stroke iskemik.^{8,9} Biswas *et al* melakukan penelitian pada 120 pasien India dengan stroke iskemik akut dan menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara HHcy dan stroke iskemik ($p=0.001$).¹⁰

Selain merupakan faktor risiko independen, homosistein juga diteliti sebagai faktor yang mempengaruhi prognosis stroke, namun hasilnya masih kontroversi dan tidak konsisten.^{11–16} Penelitian ini mengevaluasi hubungan antara hiperhomosisteinemia fase akut dengan keparahan dan prognosis stroke iskemik dengan menggunakan penilaian indeks Barthel.

METODE

Penelitian dilakukan pada bulan Maret–Agustus 2014 di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada 30 pasien stroke iskemik. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dimulai dengan identifikasi subyek penelitian dengan stroke iskemik pada area pendarahan arteri serebri media yang masuk dalam kurun 48 jam sejak onset yang dibuktikan dengan MSCT kepala. Pasien dengan riwayat stroke sebelumnya, lesi otak, gangguan liver atau ginjal, pneumonia, sepsis dan kejang dieksklusikan. Subyek kemudian menjalani pemeriksaan

kadar homosistein serum yang diambil dalam kurun 72 jam sejak onset gejala dan pasien dalam kondisi puasa 6 jam sebelumnya. Kadar homosistein dikategorikan normal bila <15 $\mu\text{mol/L}$ dan dikategorikan hiperhomosisteinemia bila di atas kadar tersebut. Kemandirian fungsional pasien dinilai menggunakan skor indeks Barthel yang dilakukan 4 minggu setelah onset gejala stroke. Pasien dikategorikan sebagai mandiri bila skor Indeks Barthel 95–100 dan dikategorikan sebagai tergantung bila di bawah skor tersebut.

Perangkat yang digunakan untuk mengumpulkan data dalam penelitian ini adalah catatan medis pasien, laboratorium penilai kadar homosistein, dan kuisioner Indeks Barthel. Data yang terkumpul dianalisis dengan program SPSS versi 17.0. Metode dalam analisis data menggunakan uji *t-test*, *Mann-Whitney U*, *Chi square*, *Fisher* dan korelasi *Spearman*. Nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna.

HASIL

Penelitian ini dilakukan dalam waktu 6 bulan, mulai bulan Maret 2014 sampai dengan Agustus 2014, di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Studi ini didapatkan sebanyak 30 pasien, 18 (60,0%) laki-laki dan 12 (40,0%) perempuan dengan rerata usia $60,40 \pm 7,71$ tahun. Rerata kadar Hcy serum pada semua pasien adalah $14,74 \pm 5,47 \mu\text{mol/L}$. Pasien dengan kategori mandiri berdasarkan indeks Barthel adalah 14 (46,7%). Komorbiditas klasik kejadian stroke pada subyek penelitian ini adalah hipertensi 30,0%, diabetes mellitus 16,7%, hiperkolesterolemia 46,7% obesitas 6,7%, dan merokok 36,7%.

Berdasarkan tabel 2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien dengan kadar homosistein tinggi dan pasien dengan kadar homosistein normal dalam hal jenis kelamin, usia, BMI, diabetes mellitus, hipertensi, merokok, maupun hiperkolesterolemia. Kadar homosistein antara kelompok hiperhomosisteinemia dan homosistein normal secara statistik berbeda bermakna ($p < 0.001$).

Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar homosistein serum fase akut stroke iskemik dengan skor Indeks Barthel 4 minggu paska onset ($p=0,464$) dengan korelasi negatif sangat lemah ($r = -0,055$).

DISKUSI

Telah banyak penelitian yang menetapkan pengaruh hiperhomosisteinemia terhadap insidensi stroke,^{3,8,9,10,17} namun masih sedikit penelitian yang menilai pengaruh kadar homosistein terhadap kemandirian fungsional pasien stroke iskemik. Dari penelitian yang sedikit tersebut hasilnya tidak konsisten bahkan beberapa saling bertentangan.

Kadar homosistein yang lebih dari 15 $\mu\text{mol/L}$

TABEL 1**Demografik, Karakteristik Klinis, dan Kemandirian Fungsional Subjek Penelitian**

Variabel	Frekuensi (%)	Rerata(SD)
Demografik		
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18 (60,0%)	
Perempuan	12 (40,0%)	
Usia (tahun)		60,44 (± 7,71)
41–50 tahun	1 (3,3%)	
51– 60 tahun	15 (50,0%)	
61–70 tahun	10 (33,3%)	
> 71 tahun	4 (13,3%)	
Body Mass Index (kg/m ²)		22,03 (± 1,98)
Underweight (<18,50)	1 (3,3%)	
Normal (18,50–24,99)	27 (90,0%)	
Overweight (25,00-29,99)	2 (6,7%)	
Homosistein (µmol/l)		14,74 (± 5,47)
> 15 µmol/l	14 (46,7%)	
≤ 15 µmol/l	16 (53,3%)	
Indeks Barthel		86,83 (± 13,09)
95–100 (mandiri)	14 (46,7%)	
< 95 (mandiri)	16 (53,3%)	
Komorbiditas		
Diabetes Melitus	5 (16,7%)	
Hipertensi	9 (30,0%)	
Merokok	11 (36,7%)	
Hiperkolesterolemia	14 (46,7%)	

didefinisikan sebagai hiperhomosisteinemia dan pada penelitian ini rerata kadar homosistein semua pasien berada di bawah poin tersebut ($14,74 \pm 5,47$ µmol/L) dengan 46,7 % masuk dalam kategori hiperhomosisteinemia. Prosentase ini berada di atas penelitian Saberi dkk¹⁶ pada populasi di Iran yaitu 27,6% namun berada di bawah penelitian Kalita dkk¹⁴ pada populasi di India yaitu 60,6%. Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan pola konsumsi yang berkaitan dengan asam folat dan vitamin B12 yang berpengaruh terhadap metabolisme homosistein. Hal lain yang dapat berpengaruh adalah perbedaan faktor genetik, yaitu prevalensi polimorfisme dan mutasi MTHFR (*Methylenetetrahydrofolate reductase*) yang juga berpengaruh pada komunitas yang berbeda.^{18,19,20}

Hipotesis yang mendasari penelitian ini adalah bahwa kadar homosistein yang tinggi dapat dihubungkan dengan kemandirian fungsional pasien stroke iskemik. Penelitian Kado dkk²¹ menyatakan bahwa peningkatan kadar homosistein merupakan faktor risiko penurunan fungsi aktivitas fisik. Hasil

penelitian kami menunjukkan bahwa kadar homosistein tidak berhubungan dengan kemandirian fungsional pasien stroke iskemik yang dinilai dengan indeks Barthel. Hasil penelitian ini serupa dengan hasil penelitian Okubadejo dkk¹¹ di Nigeria, Yoldas dkk¹³ dan Saberi dkk¹⁶ di Turki, Mizrahi dkk¹⁵ di Israel, dan Song dkk²² di Korea Selatan. Di India Kalita dkk¹⁴ justru mendapatkan hasil penelitian yang kontroversial, yang menyatakan bahwa pasien hiperhomosisteinemia berkaitan dengan keluaran 3 bulan yang lebih baik.

Salah satu faktor yang mempengaruhi kemandirian fungsional pasien stroke iskemik adalah lokasi dan ukuran dari infark. Sebagian besar penelitian yang mencoba menghubungkan kadar homosistein fase akut dengan keluaran pasien stroke iskemik tidak memperhitungkan lokasi maupun ukuran infark. Kelebihan penelitian ini, sebagaimana juga yang dilakukan dalam penelitian Saberi dkk¹⁶, adalah melakukan penyamaan subyek penelitian stroke iskemik hanya dibatasi pada lokasi infark di daerah pendarahan arteri serebri media sehingga meningkatkan

TABEL 2
Karakteristik Klinis berdasarkan Kategori Kadar Homosistein

Variabel	Kadar Homosistein tinggi (n=14)	Kadar Homosistein normal (n=16)	p**
Jenis Kelamin Laki-laki (%)	78,6	43,8	0,052 [□]
Usia (rerata ± SB) tahun	60,64 ± 5,57	60,19 ± 9,39	0,871 [¥]
BMI (rerata ± SB)	22,12 ± 1,79	21,96 ± 2,19	0,822 [¥]
Diabetes Melitus (%)	21,4	12,5	0,642 [□]
Hipertensi (%)	35,7	25,0	0,694 [□]
Merokok (%)	42,9	31,3	0,510 [□]
Hiperkolesterolemia (%)	42,9	50,0	0,696 [□]
Homosistein (rerata ± SB) µmol/L	19,46 ± 3,71	10,61 ± 7,10	<0,001 [¥]
Indeks Barthel	86,79 ± 12,03	86,88 ± 14,36	0,897 ^Δ

□Uji Chi-Square, □Uji Fisher, ¥Uji t-test, ΔUji Mann-Whitney U

TABEL 3
Tabel Silang Kadar Homosistein terhadap Skor Indeks Barthel

Variabel	Skor Barthel Indeks		p	RP (95%CI)	r
	Tergantung (<95)	Mandiri (95–100)			
Homosistein					
Tinggi (> 15 µmol/l)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,464 [□]	0,45 (0,10–1,94)	-0,055 [£]
Normal (≤15 µmol/l)	10 (62,5%)	6 (37,5%)			

□Uji Chi-Square, £Korelasi Spearman

homogenitas. Namun penelitian ini, sebagaimana penelitian yang ada sampai saat ini, memiliki kelemahan dengan tidak memperhitungkan ukuran infark.

Kelemahan lain penelitian ini adalah tidak adanya evaluasi kadar homosistein sebelum kejadian stroke sehingga tidak dapat diperbandingkan dengan kadar homosistein fase akut. Penelitian ini juga tidak memperhitungkan kadar asam folat dan vitamin B12 secara kuantitatif dan tidak melihat polimorfisme genetik MTHFR (*Methylentetrahydrofolate reductase*) sebagai faktor yang turut mempengaruhi kadar homosistein. Penelitian akan lebih baik jika menggunakan desain kohort prospektif dan melakukan evaluasi kemandirian fungsional dalam jangka panjang.

SIMPULAN

Kadar homosistein fase akut stroke iskemik tidak berhubungan dengan kemandirian fungsional stroke iskemik jangka pendek (4 minggu).

DAFTAR PUSTAKA

1. Biller J, Love BB, Schneck MJ. Vascular disease of the nervous system .In : Brady WG, Daroff RB, editors. Neurology in clinical practice. 5th ed. Philadelphia:Butterworth-Heinemann;2008.
2. Kuller LH, Gregory G, Jerome G. Lipoprotein Particles, Insulin, Adiponectin, C-Reactive Protein and Risk of Coronary Heart Disease among Men with Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):122-8.
3. Christopher R, Nagaraja D, Shankar SK. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries. *Curr Med Chem*. 2007;14:2393-401.
4. Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin VasMed*. 2005;5:124-39.
5. Madonna P, de Stefano V, Coppola ACirillo F, Cerbone AM, Orefice G, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:51-6.
6. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood*. 2003;101:2483-8.
7. Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, Tjia HT. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults. *Stroke*. 2002;33:1956-62.
8. Kavaklı HŞ, Altıntaş ND, Tanrıverdi F. Homocysteine levels in acute ischemic stroke patients. *JAEM*. 2010;9:169-71.
9. Tan KS, Lee TC, Tan CT. Hyperhomocysteinemia in patients with acute ischaemic stroke in Malaysia. *Neurologi Southeast Asia*. 2001;6:113-9.
10. Biswas A, Ranjan R, Meena A, Akhter MS, Yadav BK, Munisamy M, et al. Homocysteine levels, polymorphisms and

- the risk of ischemic stroke in young Asian Indians. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:103-10.
11. Okubadejo NU, Oladipo OO, Adeyomoye AA, Awosanya GO, Danesi MA. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians. *BMC Neurol.* 2008;8:26.
 12. Tagliari B, Zamin LL, Salbego CG, Netto CA, Wyse AT. Hyperhomocysteinemia increase damage on brain slices exposed to in vitro model of oxygen and glucose deprivation: prevention by folic acid. *Int J Devl Neurosci.* 2006; 24:285-91.
 13. Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, Ilhan F, Bayram E. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:15929.
 14. Kalita J, Kumar G, Bansal V, Misra UK. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(4):364-367.
 15. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Adunsky A. Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(1):60-63.
 16. Saberi A, Saber MJ, Roudbary SA, Shirzani A. Serum homocysteine and the short-term outcome of ischemic stroke. *J Neurol Res.* 2014;4(1):15-21.
 17. Ashjazaeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *IJMS.* 2013;38:233-239.
 18. Biller J, Love BB, Schneek MJ. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Ischemic cerebrovascular disease. Neurology in clinical practice.* Butterworth, Heinemann, 2008: 1165-1225.
 19. Kalita J, Srivastava R, Bansal V, Agarwal S, Misra UK. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Indian stroke patients. *Neurol India.* 2006;54(3):260-263.
 20. Panigrahi I, Chatterjee T, Biswas A, Behari M, Choudhry PV, Saxena R. Role of MTHFR C677T polymorphism in ischemic stroke. *Neurol India.* 2006;54(1):48-50; discussion 51-42.
 21. Kado DM, Bucur A, Selhub J, Rowe JW, Seeman T. Homocysteine levels and decline in physical function: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2002;113:537-42.
 22. Song IU, Kim JS, Ryu SY, Lee SB, Lee SJ, Jeong DS et al. Are plasma homocysteine levels related to neurological severity and functional outcome after ischemic stroke in the Korean population? *J Neurol Sci.* 2009;278(1-2):60-63.