

Artikel Penelitian

Kadar Homosistein Plasma Berhubungan dengan Derajat Keparahan Stroke Iskemik Akut

Serum Homocysteine Levels Correlates with Severity of Acute Ischemic Stroke

Andi Kurnia Bintang¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Andi Kurnia Bintang; a.kurnia_b@yahoo.co.id

Editor Akademik: Dr. dr. Rizaldy Pinzon, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Andi Kurnia Bintang. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a major health problem globally and in Indonesia. It has high mortality and morbidity rate. Most patients have a disability that impacts their quality of life. Recent studies reported the role of homocysteine in neurotoxicity, disruption of the blood-brain barrier, and oxidative stress. However, evidence regarding stroke severity and clinical outcome is still not consistent.

Aim: To analyze the correlation between serum homocysteine levels and severity index and clinical outcome the acute ischemic stroke.

Methods: Subjects in this cross-sectional study were first-attack acute ischemic stroke patients with an onset of less than 96 hours were recruited. Venous blood was collected for serum homocysteine measurement within the first 24 hours of admission. The severity index was assessed with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Clinical outcome was determined using the modified Rankin scale (mRS) score on the 14th day after stroke onset. Spearman's coefficient was used to analyze the correlation.

Results: As many as 52 subjects were recruited, with female predominance (n=28, 53,8%). Serum homocysteine levels were higher in males (2,84 vs 2,64 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,006$) and positively correlated with NIHSS severity ($r=0,291$, $p=0,036$). No correlation was observed with the mRS score ($r=0,166$, $p=0,239$). Subgroup analysis on homocysteine level $<15\mu\text{mol/L}$ correlated with NIHSS severity ($r=0,351$, $p=0,012$).

Discussion: This study supports previous ones regarding the correlation between serum homocysteine levels and severity index in the acute phase of ischemic stroke. No correlation was observed between serum homocysteine level and early clinical outcome. The correlation was found at serum homocysteine levels $<15\mu\text{mol/L}$.

Keywords: acute ischemic stroke, homocysteine, NIHSS

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan masalah kesehatan utama di dunia, termasuk di Indonesia. Stroke memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, dan sebagian besar penderita stroke akan mengalami disabilitas yang mempengaruhi kualitas hidup. Homosistein terbukti meningkatkan risiko terjadinya stroke. Studi terbaru melaporkan peran homosistein terhadap neurotoksisitas, disrupsi sawar darah-otak, dan stres oksidatif. Namun, bukti terkait derajat keparahan dan luaran klinis stroke masih belum konsisten.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar homosistein plasma dengan derajat keparahan dan luaran klinis stroke iskemik akut.

Metode: Subjek pada studi potong-lintang ini adalah pasien stroke iskemik akut serangan pertama dengan onset <96 jam. Dalam 24 jam setelah admisi, darah vena diambil untuk pengukuran kadar homosistein plasma. Derajat keparahan dinilai dengan skor National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Luarannya klinis ini dinilai dengan skor modified Rankin scale (mRS) pada hari ke-14 setelah onset. Koefisien Spearman digunakan untuk menilai korelasi.

Hasil: Sebanyak 52 subjek diikuti dalam studi dengan mayoritas perempuan (n=28, 53,8%). Kadar homosistein plasma lebih tinggi pada laki-laki (2,84 vs 2,64 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,006$) dan memiliki korelasi positif dengan derajat NIHSS ($r=0,291$, $p=0,036$). Tidak ditemukan adanya korelasi dengan skor mRS ($r=0,166$, $p=0,239$). Analisis subgroup pada kadar $<15\mu\text{mol/L}$ menunjukkan korelasi dengan derajat NIHSS ($r=0,351$, $p=0,012$).

Diskusi: Studi ini mendukung studi sebelumnya tentang korelasi antara kadar homosistein plasma dan derajat keparahan pada fase akut stroke iskemik. Tidak didapatkan adanya korelasi antara kadar homosistein plasma dan luaran klinis ini. Korelasi ditemukan pada kadar homosistein plasma $<15\mu\text{mol/L}$.

Kata Kunci: stroke iskemik akut, homosistein, NIHSS

1. Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia termasuk di Indonesia. *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2017 menemukan bahwa stroke merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga di dunia dan penyebab disabilitas tertinggi ketiga di negara maju.^[1] Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke adalah 10,9 per 1000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi terdapat pada provinsi Kalimantan Timur, dan Sulawesi Selatan menempati urutan ke 17.^[2] Stroke merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia, mencakup 15,4% kematian pada penduduk diatas 5 tahun.^[3] Pasien penyintas stroke sebagian besar akan mengalami disabilitas yang mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Pada beberapa penelitian sebelumnya, homosistein telah terbukti berhubungan dengan kejadian stroke iskemik dan bahkan sebagai faktor risiko terjadinya stroke iskemik.^[4-6] Penelitian terbaru, menemukan bahwa homosistein berperan terhadap timbulnya neurotoksisitas, disrupsi sawar darah otak, dan kerusakan oksidatif. Keseluruhan efek tersebut berpotensi untuk meningkatkan kerusakan neuronal dan dapat berkontribusi terhadap derajat keparahan stroke iskemik.^[7] Derajat keparahan stroke iskemik pada saat onset kemudian dapat merupakan faktor prediktif dari luaran klinis stroke.^[8]

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui peran homosistein plasma terhadap derajat keparahan dan luaran klinis stroke iskemik akut, namun hasil yang didapat tidak konsisten. Harris dkk dan Wu dkk melaporkan bahwa pada stroke iskemik akut kadar homosistein yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan tinggi.^[9,10] Penelitian lain yaitu Shi dkk juga melaporkan bahwa peningkatan kadar homosistein total pada fase akut stroke iskemik dapat memprediksi mortalitas, terutama pada sub tipe aterosklerosis pembuluh darah besar.^[5] Berbeda dengan penelitian di atas, penelitian dari Saposnik dkk memperoleh hasil bahwa penurunan kadar homosistein dengan asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 dapat menurunkan risiko terjadinya stroke, namun tidak mempengaruhi derajat keparahan dan disabilitas stroke.^[11] Perini dkk juga memperoleh hasil bahwa tidak ada korelasi antara kadar homosistein dan derajat keparahan dan disabilitas stroke.^[12]

2. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar homosistein dengan derajat keparahan dan luaran klinis stroke iskemik akut.

3. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* analitik yang dilakukan pada Juli hingga Desember 2019 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dengan menggunakan data primer. Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu stroke serangan pertama berusia 18-80 tahun dengan onset kurang 96 jam, atas pertimbangan bahwa pada penggunaan homosistein sebagai marker pada stroke iskemik akut, pengambilan sampel sebaiknya dilakukan pada rentang waktu <4 hari dimana kadar homosistein masih relatif stabil. pada Pasien akan dieksklusi apabila memiliki kondisi gagal ginjal, keganasan, penyakit infeksi, atau merupakan kandidat trombolisis intravena atau trombektomi mekanik. Diagnosis Stroke ditegakkan oleh spesialis neurologi yang tergabung dalam tim peneliti berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik umum dan neurologi, serta *CT-Scan* kepala non-kontras. Pengambilan sampel darah untuk mengidentifikasi faktor risiko dan menilai kadar homosistein plasma dilakukan di awal pasien masuk rumah sakit, sebelum dilakukan terapi stroke. Kadar

homosistein plasma diukur dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), menggunakan *Human Hcy ELISA kit* dari *Bioassay Technology Laboratory* dan *Thermo Scientific microplate reader*. Seluruh pemeriksaan ELISA dilakukan di Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Centre (HUMRC).

Penilaian derajat keparahan dilakukan dengan menggunakan skor NIHSS, berdasarkan pemeriksaan neurologi pasien di awal masuk rumah sakit, dengan skor 0-42. Skor NIHSS kemudian dikelompokkan menjadi stroke minor apabila skor 0-4, sedang apabila skor 5-15, sedang berat apabila skor 16-20, dan berat apabila skor 21-42. Setelah pengambilan darah dan penilaian skor NIHSS. Pasien kemudian menjalani terapi stroke standar. Pada hari ke 14 onset, dilakukan pengukuran luaran klinis awal menggunakan skor mRS dengan nilai skor 0-6.

Peneliti juga mencatat faktor risiko lain yang dapat berkontribusi terhadap derajat keparahan dan luaran klinis, seperti hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dislipidemia dan riwayat merokok. Hipertensi didefinisikan apabila pengukuran tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg pada dua pengukuran yang terpisah 24 jam, atau memiliki riwayat terdiagnosis hipertensi atau menggunakan obat antihipertensi. Diabetes Melitus didefinisikan apabila pasien memiliki kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, atau HbA1C $\geq 6,5\%$, atau pasien memiliki riwayat terdiagnosis diabetes mellitus atau memiliki riwayat konsumsi obat hipoglikemik oral atau insulin. Dislipidemia didiagnosis apabila kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) ≥ 140 mg/dl atau trigliserida ≥ 150 mg/dl atau *High Density Lipoprotein* ≤ 40 mg/dl. Pasien didefinisikan merokok apabila pasien rutin mengkonsumsi 10 atau lebih batang rokok sehari selama minimal 1 tahun.

Tes Kolmogorov-Smirnov menentukan distribusi homosistein, NIHSS dan mRS tidak terdistribusi normal. Tes korelasi non-parametrik Spearman digunakan untuk menilai korelasi kadar homosistein plasma dengan derajat keparahan stroke dan luaran klinis. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Kekuatan korelasi diklasifikasikan sebagai berikut: rendah apabila $r < 0,4$; sedang jika $r = 0,4-0,5$; dan tinggi jika $r > 0,5$.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 528/UN4.6.4.5.31/PP36/2019.

4. Hasil

Karakteristik Subjek Penelitian

Terdapat 52 subjek dengan mean usia 60,11 tahun (Tabel 1). Dua puluh empat subjek laki-laki (46,2%) dan dua puluh delapan perempuan (53,8%). Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling banyak ditemukan (76,9%), diikuti dislipidemia (34,6%), merokok (23,1%), dan diabetes mellitus tipe 2 (19,2%).

Median kadar homosistein keseluruhan pada penelitian ini adalah $2,71 \mu\text{mol/L}$. Median kadar homosistein laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (2,84 vs $2,64 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,006$) (tabel 2).

Kadar Homosistein dan Derajat Keparahannya Stroke

Analisis korelasi (tabel 3) menunjukkan bahwa kadar homosistein plasma berkorelasi positif dengan skor NIHSS dengan kekuatan korelasi rendah ($r = 0,291$, $p = 0,036$). Pada analisis subgrup pasien dengan kadar homosistein $< 15 \mu\text{mol/L}$, korelasi terhadap NIHSS masih ditemukan ($r = 0,351$, $p = 0,012$).

Kadar Homosistein dan Luarannya Klinis Awal Stroke

Uji Spearman (tabel 3) digunakan untuk menentukan korelasi antara kadar homosistein plasma dengan skor mRS. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar homosistein plasma tidak berkorelasi dengan skor mRS ($r = 0,166$, $p = 0,239$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Usia keseluruhan (tahun), mean±SD	60,11±11,08
Usia	
<65 tahun	32 (61,5)
≥65 tahun	20 (38,5)
Jenis kelamin	
Laki-laki	24 (46,2)
Perempuan	28 (53,8)
Faktor risiko	
Hipertensi	40 (76,9)
Diabetes mellitus tipe 2	10 (19,2)
Merokok	12 (23,1)
Dislipidemia	18 (34,6)
Homosistein (µmol/L), median (IQR)	2,71 (2,59–2,91)
Derajat NIHSS	
Ringan (1–4)	16 (30,8)
Sedang (5–15)	31 (59,6)
Sedang-berat (16–20)	3 (5,8)
Berat (≥21)	2 (3,8)

IQR *interquartile range*, NIHSS *national institute of health stroke scale*, SD *standard deviation*

Tabel 2. Kadar Homosistein berdasarkan Jenis Kelamin, Merokok, dan Diabetes Mellitus

Jenis Kelamin	Kadar Homosistein (µmol/L), median (IQR)	P*
Laki-laki	2,84 (2,67–4,11)	0,006
Perempuan	2,64 (2,57–2,79)	
Merokok		0,409
Ya	2,83 (2,61–2,93)	
Tidak	2,69 (2,59–2,88)	
Diabetes Mellitus		0,012
Ya	2,84 (2,76–6,82)	
Tidak	2,69 (2,57–2,90)	

*Uji Mann Whitney
IQR *interquartile range*

Tabel 3. Korelasi Kadar Homosistein dengan Derajat NIHSS dan mRS

	Derajat NIHSS*	mRS*
Kadar homosistein	r=0,291 p=0,036	r=0,166 p=0,239
Kadar homosistein <15µmol/L	r=0,351 p=0,012	N/A

*Uji Spearman
mRS *modified rankin scale*, N/A *not applicable*, NIHSS *national institute of health stroke scale*

5. Pembahasan

Penelitian ini memperoleh hasil median kadar homosistein keseluruhan adalah 2,71µmol/L. Kadar homosistein ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian lain yang dilakukan di Asia Tenggara. Tan dkk memperoleh mean kadar homosistein pada populasi Malaysia adalah 10,5µmol/L, dan Hughes dkk memperoleh mean kadar homosistein pada populasi di Singapura adalah 16,3µmol/L.^[13,14] Tidak ada penelitian lain sebelumnya yang mengukur kadar homosistein pada populasi di Sulawesi Selatan.

Penelitian ini juga memperoleh hasil yaitu kadar homosistein ditemukan lebih tinggi pada subjek laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Xu dkk, bawa kadar homosistein lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, serta meningkat seiring bertambahnya usia.^[15] Perbedaan kadar homosistein ini dapat disebabkan oleh perbedaan metabolisme homosistein atau pola hidup. Pada laki-laki, ditemukan kadar vitamin B12 yang lebih rendah dibandingkan perempuan. Vitamin B12 merupakan kofaktor yang berperan dalam metabolisme

homosistein. Selain itu, laki-laki lebih banyak menghasilkan kreatinin akibat massa otot yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Sintesis kreatinin membutuhkan donor *methyl* yang berasal dari konversi *S-adenosyl methionine* menjadi *S-adenosyl homocysteine*, yang merupakan prekursor dari homosistein.^[16,17] Penelitian lain menemukan bahwa metabolisme homosistein melalui jalur re-metilasi lebih efisien pada perempuan dibandingkan laki-laki.^[18]

Selain pengaruh metabolisme, pola hidup hal yang juga dapat mempengaruhi perbedaan kadar homosistein pada laki-laki dan perempuan adalah rokok. Merokok berkaitan dengan peningkatan kadar homosistein, dan dibuktikan pada beberapa penelitian.^[19,20] Subar dkk menduga perbedaan status nutrisi antara perokok dan bukan perokok sebagai penyebab hal ini. Berdasarkan data dari *The Second National Health and Nutrition Survey* (NHANES II), perokok cenderung memiliki asupan vitamin dari sayur, buah atau suplemen yang lebih rendah.^[21] Komponen dari rokok sendiri dapat berinteraksi dengan ko-enzim asam folat dan merubahnya menjadi bentuk inaktif.^[20] Hal ini sesuai dengan penelitian ini, kadar homosistein ditemukan lebih tinggi pada perokok.

Hubungan kadar homosistein plasma dengan derajat keparahan stroke iskemik akut pada penelitian ini diperoleh hasil berkorelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah. Hasil ini sesuai dengan penelitian Harris dkk yang memperoleh hasil bahwa kadar homosistein yang tinggi dalam darah dapat meningkatkan derajat keparahan stroke. Pada penelitian tersebut, kadar homosistein yang tinggi (>15µmol/L) memiliki risiko 14,4 kali lipat untuk memiliki NIHSS >5, sedangkan kadar homosistein sedang (9-15µmol/L) memiliki risiko 3,9 kali lipat untuk mengalami NIHSS >5 dibandingkan kadar homosistein normal.^[9] Homosistein dapat memprediksi kejadian stroke iskemik akut, dan dikaitkan dengan derajat keparahan pasien infark cerebri akut.^[6,22,23] Peningkatan kadar homosistein dihubungkan dengan luaran klinis yang buruk setelah trombolisis pada pasien stroke iskemik akut.^[22] Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar homosistein, risiko untuk mengalami derajat keparahan yang tinggi akan meningkat. Pada penelitian kami, analisis subgrup yang hanya melibatkan subjek dengan kadar homosistein <15µmol/L, korelasi positif antara kadar homosistein dan derajat keparahan stroke masih ditemukan. Hal ini menunjukkan bahwa kadar homosistein yang relatif tinggi mempengaruhi derajat keparahan stroke, meskipun kadar tersebut masih dalam batas normal (<15µmol/L).

Penelitian ini juga memperoleh hasil bahwa tidak ada korelasi antara kadar homosistein yang relatif tinggi dengan luaran klinis awal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Niazi dkk pada populasi Pakistan dengan kadar homosistein plasma tidak berkorelasi terhadap luaran klinis awal (saat keluar RS, dengan mayoritas populasi penelitian diukur pada minggu pertama pasca onset), terutama pada populasi dewasa muda, namun tidak sesuai dengan penelitian Forti dkk, yang memperoleh hasil bahwa homosisteinemia berhubungan dengan luaran klinis buruk saat keluar rumah sakit (median *length-of-stay* pasien 10 hari).^[24,25] Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan usia pada populasi kedua penelitian, serta perbedaan kadar homosistein. Pada penelitian Forti dkk, populasi pasien adalah pasien geriatri dengan mean usia 80,3±8,7 tahun, dan hubungan yang signifikan hanya ditemukan pada kadar homosistein ≥30µmol/L.^[25] Terdapat penelitian lain yang juga menemukan bahwa pasien dengan umur lebih tua cenderung memiliki kadar homosistein yang lebih tinggi, dimana tren ini lebih jelas terlihat terutama pada pasien yang telah berumur lebih dari 50 tahun.^[15] Pada penelitian ini, mean usia pasien adalah 60,11 tahun, dan dengan kadar homosistein yang sebagian besar di bawah 15µmol/L.

Ketidaksesuaian antara NIHSS saat onset dengan luaran klinis awal pada penelitian ini dapat disebabkan oleh fluktuasi derajat keparahan yang sering terjadi pada beberapa hari pertama onset stroke. Pada beberapa hari pertama, defisit pada stroke bersifat sangat labil, dan dapat mengalami perbaikan akibat rekanalisasi spontan, maupun mengalami perburukan oleh berbagai faktor

selain kadar homosistein. Hal ini menyebabkan peran NIHSS di awal terhadap luaran akhir dapat berkurang dengan adanya fluktuasi tersebut. Setelah fluktuasi tersebut semakin berkurang, dan menjadi lebih stabil, nilai prediktif NIHSS akan meningkat, dan mencapai nilai prediktif tertinggi terhadap luaran klinis pada hari ke 90. Saver dkk menemukan bahwa koefisien korelasi antara NIHSS dan nilai akhir mRS semakin meningkat seiring dengan waktu, dari 0,51 pada 1-3 jam, 0,72 pada 24 jam dan 0,87 pada 90 hari.^[26]

Homosistein adalah asam amino dengan kandungan sulfur, merupakan bagian metabolisme *methionine*. Homosistein diregulasi dengan ketat pada kadar <15 μ mol/L melalui dua mekanisme, yaitu remetilasi dan trans-sulfurasi, dengan asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 sebagai kofaktor.^[18,27] Hiperhomosistein telah terbukti sebagai faktor risiko terjadinya stroke iskemik.^[28-30] Peningkatan risiko stroke oleh hiperhomosistein terjadi melalui mekanisme disfungsi endotel, agregasi platelet, aktivasi kaskade koagulasi dan pembentukan Homosistein Thiolactone (*Hcy-thiolactone*).^[27]

Dalam beberapa tahun terakhir, pemahaman mengenai homosistein makin meningkat. Homosistein dapat menyebabkan neurotoksisitas, disrupsi sawar darah otak dan kerusakan oksidatif. Homosistein merupakan agonis kuat dari dua reseptor glutamat, yaitu NMDA dan AMPA.^[31] Hal ini berpotensi menyebabkan eksaserbasi proses eksitotoksitas yang terjadi pada keadaan iskemia. Proses eksitotoksitas tersebut tidak hanya berdampak pada kerusakan neuron, namun juga sel glial, sel yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis dan bioenergetika neuron.^[32] Homosistein juga dapat menginduksi apoptosis, melalui beberapa mekanisme, antara lain kerusakan DNA, imbalance PARP, dan disregulasi mitokondria.^[33] Efek lain yang dapat ditimbulkan oleh homosistein adalah disrupsi sawar darah otak akibat peningkatan dari *Matrix Metalloproteinase 9* (MMP-9).^[7] Keseluruhan proses tersebut berpotensi menyebabkan kerusakan otak lebih lanjut pada kondisi stroke iskemik.

Meskipun demikian, potensi efek homosistein tersebut terhadap derajat keparahan stroke masih belum didukung oleh bukti ilmiah yang konsisten. Harris dkk dan Wu dkk melaporkan bahwa homosistein yang tinggi dalam darah berkaitan dengan peningkatan derajat keparahan stroke namun Perini dkk memperoleh hasil yang berbeda, yaitu peningkatan kadar homosistein tidak berkorelasi dengan derajat keparahan dan luaran klinis.^[19-20] Penelitian tersebut juga memperoleh hasil bahwa kadar homosistein cenderung meningkat dari fase akut menuju ke fase konvalesen, sehingga peran peningkatan homosistein pada populasi ini dapat merupakan akibat dari stroke iskemik akut, dan bukan sebagai penyebab.^[12]

Kadar homosistein relatif stabil selama 4 hari setelah onset stroke, dan kemudian meningkat pada fase konvalesen. Hal ini menyebabkan waktu pengambilan sampel menjadi faktor penting dalam menilai dampak homosistein terhadap stroke iskemik. Wu dkk melaporkan homosistein pada strok iskemik kadarnya dalam darah relatif stabil hingga 4 hari setelah onset.^[10] Kadar pada fase ini yang dianggap sebagai faktor independen yang mencerminkan kadar homosistein sebelum stroke, sedangkan kadar homosistein setelah fase ini tidak mencerminkan kadar homosistein basal dan dapat merupakan akibat serangan stroke itu sendiri.^[5,12]

Salah satu mekanisme yang mendasari peran homosistein terhadap derajat keparahan stroke adalah neuroinflamasi. Pada penelitian pada hewan coba, homosistein dapat mempengaruhi proliferasi dan aktivasi dari mikroglia, melalui jalur sinyal *The signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3). STAT3 juga merupakan regulator ekspresi gen inflamasi dan memiliki peran dalam reaktivitas mikroglia terhadap cedera sistem saraf pusat. Aktivasi STAT3 akan menyebabkan transkripsi dan ekspresi dari berbagai gen yang mengkode mediator proinflamasi, termasuk sitokin, kemokin, molekul adhesi dan enzim inflamasi.^[34] Penelitian lain oleh Elsherbiny dkk menemukan bahwa kondisi homosistein tinggi dapat menginduksi inflamasi di otak dan retina tikus coba, serta pada kultur monosit manusia.

Peneliti tersebut juga menemukan peningkatan *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B), suatu faktor transkripsi yang meregulasi gen yang berperan dalam respon inflamasi, serta peningkatan ekspresi Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) dan Interleukin-1beta (IL-1 β) di retina dan hipokampus tikus coba.^[35] Mekanisme neuroinflamasi tersebut terjadi dalam beberapa jam pertama setelah stroke, dan dapat dipengaruhi oleh kadar homosistein pada saat onset stroke yang merefleksikan kadar homosistein basal.

Terdapat beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar homosistein. Pada studi ini, salah satu faktor yang berpengaruh signifikan pada kadar homosistein adalah DM, dimana ditemukan kadar yang relatif lebih tinggi pada pasien stroke iskemik dengan DM dibandingkan yang tidak memiliki riwayat DM. Hal ini telah ditemukan pada beberapa literatur sebelumnya, yang mengobservasi bahwa kadar homosistein lebih tinggi pada pasien dengan DM dibandingkan kontrol sehat, dan lebih tinggi lagi pada mereka dengan DM dan kelainan vaskular atau *angiopathy* lainnya seperti retinopati diabetik.^[36]

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan dalam tatalaksana faktor yang berkontribusi terhadap derajat keparahan stroke. Kelemahan penelitian ini adalah kadar homosistein tidak diukur secara serial, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai perubahan kadar homosistein secara serial dan kaitannya dengan luaran klinis jangka panjang.

6. Kesimpulan

Pada fase akut stroke iskemik, kadar homosistein plasma berkorelasi positif dengan derajat keparahannya, dimana semakin tinggi kadar homosistein, semakin tinggi pula derajat klinis stroke iskemik akut. Namun, tidak ditemukan korelasi antara kadar homosistein plasma dengan luaran klinis awal. Kadar homosistein pada pasien stroke iskemik akut di Sulawesi Selatan relatif lebih rendah dibanding penelitian pada daerah lain.

7. Daftar Pustaka

- [1] Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018.
- [2] Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta, 2018.
- [3] Kusuma Y, Venketasubramanian N, Kiemas LS, Misbach J. Burden of stroke in Indonesia. *International Journal of Stroke* 2009; 4. DOI:10.1111/j.1747-4949.2009.00326.x.
- [4] Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, Man Z, Hou J, Sun L, Tian M, Zhang Y. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine*. 2020 Mar;99(12).
- [5] Shi Z, Guan Y, Huo YR, et al. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated with Long-Term Mortality. *Stroke* 2015; 46. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.009136.
- [6] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *Iranian journal of medical sciences*. 2013 Sep 1;38(3):233-9.
- [7] Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance. *Frontiers in Neuroscience*. 2016; 10. DOI:10.3389/fnins.2016.00538.
- [8] Mohr J, Grotta J, Moskowitz M. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 5th edn. Elsevier Saunders, 2011.
- [9] Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. Association of High Blood Homocysteine and Risk of Increased Severity of Ischemic Stroke Events. *International Journal of Angiology* 2019; 28. DOI:10.1055/s-0038-1667141.
- [10] Wu XQ, Ding J, Ge AY, Liu FF, Wang X, Fan W. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24. DOI:10.1016/j.ejim.2013.01.015.
- [11] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: Additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009; 40. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.529503.

- [12] Perini F, Galloni E, Bolgan I, *et al.* Elevated plasma homocysteine in acute stroke was not associated with severity and outcome: Stronger association with small artery disease. *Neurological Sciences* 2005; 26. DOI:10.1007/s10072-005-0505-7.
- [13] Tan K-S, Lee T-C, Tan C-T. Hyperhomocysteinemia in patients with acute ischaemic stroke in Malaysia. *Neurology Journal Southeast Asia* 2001; 6.
- [14] Hughes K, Ong CN. Homocysteine, folate, vitamin B12, and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; 54. DOI:10.1136/jech.54.1.31.
- [15] Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Scientific Reports* 2020; 10. DOI:10.1038/s41598-020-74596-7.
- [16] Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Medical Science Monitor* 2001; 7.
- [17] Schwahn BC, Chen Z, Laryea MD, *et al.* Homocysteine-betaine interactions in a murine model of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2003; 17. DOI:10.1096/fj.02-0456fje.
- [18] Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. Laboratory Investigation. 2001; 81. DOI:10.1038/labinvest.3780275.
- [19] Singh D. Effect of Cigarette Smoking on Serum Homocysteine and Vitamin B12 Level in Male Population of Udaipur. *Biochemistry & Analytical Biochemistry* 2016; 5. DOI:10.4172/2161-1009.1000282.
- [20] Mouhamed DH, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49. DOI:10.1515/CCLM.2011.062.
- [21] Subar AF, Harlan LC, Mattson ME. Food and nutrient intake differences between smokers and non-smokers in the US. *American Journal of Public Health* 1990; 80. DOI:10.2105/AJPH.80.11.1323.
- [22] Yao ES, Tang Y, Xie MJ, Wang MH, Wang H, Luo X. Elevated homocysteine level related to poor outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke. *Medical Science Monitor* 2016; 22. DOI:10.12659/MSM.900010.
- [23] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014; 65.
- [24] Niazi F, Aslam A, Khattak S, Waheed S. Frequency of Homocysteinemia in Young Ischemic Stroke Patients and Its Relationship with the Early Outcome of a Stroke. *Cureus* 2019. DOI:10.7759/cureus.5625.
- [25] Forti P, Maioli F, Arnone G, *et al.* Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain and Behavior* 2016; 6. DOI:10.1002/brb3.460.
- [26] Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke* 2012; 43. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.636928.
- [27] Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: From basic science to clinical evidence. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 94. DOI:10.1160/TH05-05-0313.
- [28] Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34. DOI:10.1161/01.STR.0000069017.78624.37.
- [29] Sacco RL, Anand K, Lee HS, *et al.* Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: The Northern Manhattan study. *Stroke* 2004; 35. DOI:10.1161/01.STR.0000142374.33919.92.
- [30] Han L, Wu Q, Wang C, *et al.* Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients. *Stroke* 2015; 46. DOI:10.1161/strokeaha.115.009111.
- [31] Boldyrev A, Bryushkova E, Mashkina A, Vladychenskaya E. Why Is Homocysteine Toxic for the Nervous and Immune Systems? *Current Aging Science* 2013; 6. DOI:10.2174/18746098112059990007.
- [32] Škovierová H, Mahmood S, Blahovcová E, Hatok J, Lehotský J, Murín R. Effect of homocysteine on survival of human glial cells. *Physiological Research* 2015; 64. DOI:10.33549/physiolres.932897.
- [33] Kruman II, Culmsee C, Chan SL, *et al.* Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *Journal of Neuroscience* 2000; 20. DOI:10.1523/jneurosci.20-18-06920.2000.
- [34] Chen S, Dong Z, Cheng M, *et al.* Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14. DOI:10.1186/s12974-017-0963-x.
- [35] Elsherbiny NM, Sharma I, Kira D, *et al.* Homocysteine induces inflammation in retina and brain. *Biomolecules* 2020; 10. DOI:10.3390/biom10030393.
- [36] Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye*. 2004 May;18(5):460-5.