

HUBUNGAN ANTARA FUNGSI KOGNITIF DENGAN RIWAYAT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS) PADA PASIEN PASCA STROKE ISKEMIK DI RSUP DR KARIADI

Surya Dewi Setyaningrum¹, Kanti Yunika², Yovita Andhitara³

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu THT, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) merupakan penyakit yang berhubungan dengan gangguan dan penurunan aliran udara selama tidur. Sebanyak 2-5% populasi penduduk dunia menderita OSAS. OSAS dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Belum banyak penelitian mengenai fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik yang juga mengalami OSAS.

Tujuan : Mengetahui hubungan antara fungsi kognitif dengan riwayat OSAS pada pasien pasca stroke iskemik.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *Cross-sectional Study*. Sampel terdiri dari 40 pasien pasca stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan penilaian OSAS menggunakan kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) dan penilaian fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA-Ina). Uji statistik menggunakan uji *Fisher Exact*.

Hasil : Dari 40 subyek penelitian didapatkan sebanyak 20 orang (50%) mengalami OSAS dan 20 orang (50%) tidak mengalami OSAS. Dari 20 subjek yang memiliki OSAS, 19 subyek (95%) memiliki gangguan kognitif dan 1 orang (5%) tidak mengalami gangguan kognitif. Dari 20 subyek yang tidak OSAS, 13 subyek (65%) memiliki gangguan kognitif dan 7 orang (35%) tidak mengalami gangguan kognitif. Pada uji *Fisher Exact* didapatkan perbedaan yang signifikan antara OSAS dan fungsi kognitif ($p=0,022$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan yang bermakna antara fungsi kognitif dengan riwayat *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) pada pasien pasca stroke iskemik.

Kata kunci : *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS), fungsi kognitif, stroke iskemik

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN COGNITIVE FUNCTION AND HISTORY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS) IN POST ISCHEMIC STROKE PATIENT AT RSUP DR KARIADI

Background : *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) is a sleep-related breathing disorder that involve decrease airflow during sleep. 2-5 % of world populations suffer from OSAS. OSAS is associated with cognitive impairment. Study about relationship between OSAS and cognitive function in post ischemic stroke patients is rare.

Aim : The primary objective of this study was to investigate the relationship between history of OSAS and cognitive function in post ischemic stroke patients.

Methods : This is observational study with cross-sectional design. The samples consisted of 40 post ischemic stroke patients that meet the inclusion and exclusion criteria. The *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) questionnaire was used to assess the OSAS and *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA-Ina) was used to assess the cognitive

function. Statistical analysis with Fisher exact test was used to analyze the relationship between OSAS and cognitive function.

Result : From 40 samples, 20 subject (50%) have OSAS and 20 subject (50%) without OSAS. From 20 subject with OSAS, 19 subject (95%) have cognitive impairment and 1 subject (5%) have normal cognitive function. From 20 subject without OSAS, 13 subject (65%) have cognitive impairment and 7 subject (35%) have normal cognitive function. Fisher Exact test showed that there was a significant relationship between OSAS and cognitive function ($p=0,022$)

Conclusion : There was a significant relationship between history of OSAS and cognitive function in post ischemic stroke patients.

Keyword : Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), cognitive function, ischemic stroke

PENDAHULUAN

Fungsi kognitif adalah kemampuan seseorang dalam belajar, menerima, dan mengelola informasi dari lingkungan sekitarnya. Kerusakan otak dapat disebabkan oleh penyakit cerebrovaskular. Salah satu penyakit cerebrovaskular yang dapat menyebabkan kerusakan otak adalah stroke iskemik.¹ 50-75% penderita stroke mengalami gangguan fungsi kognitif dan prevalensi menjadi demensia 3 bulan pasca stroke berkisar antara 23,5-61%. Identifikasi faktor resiko dan diagnosis secara dini gangguan fungsi kognitif pasien stroke penting dilakukan untuk mencegah progresivitas gangguan fungsi kognitif.^{2,3}

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) merupakan penyakit yang berhubungan dengan gangguan dan penurunan aliran udara selama tidur. Sebanyak 2-5% populasi penduduk dunia menderita OSAS. Sebanyak 4% pria dan 2% wanita usia dewasa muda di Amerika Utara menderita gejala OSAS.^{4,5,6} Mekanisme terjadinya penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan OSAS adalah melalui proses hipoksia. Hipoksia akan meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berpotensi merusak sel di otak. Mekanisme lain yaitu *Excessive Daytime Sleepiness* (EDS) atau rasa kantuk yang berlebihan yang dialami pasien OSAS. *Excessive daytime sleepiness* ini menyebabkan perlambatan pemrosesan informasi di otak.^{7,8,9}

Berdasarkan fakta-fakta di atas, terlihat hubungan yang erat antara penurunan fungsi kognitif pasien OSAS dan stroke. Peneliti tertarik untuk melihat hubungan fungsi kognitif dengan riwayat OSAS pada pasien stroke.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross-sectional*. Sampel penelitian dalam penelitian ini adalah 40 pasien pasca stroke iskemik yang rawat jalan di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang pada

bulan Maret sampai dengan Mei 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien pasca stroke iskemik > 3 bulan, bersedia menjadi responden dalam penelitian, stroke iskemik serangan pertama kali, usia ≥ 18 tahun dan <80 tahun, pendidikan minimal SD atau sederajat, kesadaran compos mentis. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi riwayat trauma kepala, infeksi otak, tumor otak, epilepsi, pasien dengan depresi dan aphasia.

Kuesioner *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) digunakan untuk mengetahui riwayat OSAS. Kuesioner untuk menilai depresi menggunakan *Hamilton Rating Scale for Depression* (HDRS). Sedangkan untuk menilai fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment* (Moca-Ina).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pasien pasca stroke iskemik yang mengalami OSAS. Variabel terikat penelitian adalah fungsi kognitif. Sedangkan variabel perancu pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, pendidikan, indeks massa tubuh (IMT).

Analisis data menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher-exact* apabila tidak memenuhi syarat uji *chi-square* dan menggunakan uji *Mann-Whitney* dengan derajat kemaknaan (α) yang ditetapkan adalah $\alpha = 0,05$ atau dengan tabel interval kepercayaan 95%. Untuk mengetahui tingkat hubungan antara OSA pada pasien stroke dengan fungsi kognitif menggunakan *Prevalence Ratio* (PR).

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh 40 subyek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah seluruh sampel yang mengalami OSAS sebanyak 20 orang (50%) dan yang tidak mengalami OSAS adalah sebanyak 20 orang (50%).

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

Karakteristik	Tidak OSAS		OSAS		P
	n	%	n	%	
Jenis Kelamin					0,490 ⁺
Laki-laki	15	75	13	65	
Perempuan	5	25	7	35	
Usia					0,678 [□]
18-29	0	0	0	0	
30-39	1	5	0	0	
40-49	2	10	1	5	
50-59	7	35	9	45	

60-69	10	50	9	45	
70-79	0	0	1	5	
BMI					0,500 [§]
Normal	17	85	16	80	
Obesitas	3	15	4	20	
Pendidikan					0,231 [□]
SD	3	15	9	45	
SLTP	2	10	0	0	
SLTA	9	45	6	30	
Tamat sarjana	6	30	5	25	

Keterangan : ⁺ Chi-Square test

[□] Mann-Whitney test

[§] Fisher-Exact test

Dari 20 subjek yang mengalami OSAS didapatkan data 13 orang subjek (65%) berjenis kelamin laki-laki dan 7 orang subjek (35%) berjenis kelamin perempuan. Dari 20 subjek yang mengalami OSAS didapatkan data 1 orang subjek (5%) berusia antara 40-49 tahun, 9 subyek (45%) berusia 50-59 tahun, 9 subyek (45%) berusia 60-69 tahun dan 1 subyek (5%) berusia 70-79 tahun. Dari 20 subyek yang mengalami OSAS didapatkan data 16 subyek (80%) memiliki BMI normal dan 4 subyek (20%) memiliki BMI obesitas. Dari 20 subyek yang mengalami OSAS didapatkan data 9 subyek (45%) memiliki pendidikan terakhir SD, 6 subyek (30%) memiliki pendidikan terakhir SLTA dan 5 subyek (25%) memiliki pendidikan terakhir tamat sarjana.

Tabel 2. Hasil uji *Fisher-Exact*

		Fungsi Kognitif		<i>p value</i> (uji <i>Fisher-Exact</i>)
		Gangguan Kognitif	Kognitif Normal	
OSAS	OSAS	19	1	0.022
	Tidak OSAS	13	7	

Penderita OSAS dengan gangguan kognitif sebanyak 19 sampel, sedangkan penderita OSAS tanpa gangguan kognitif sebanyak 1 sampel. Di samping itu, penderita tidak OSAS dengan gangguan kognitif sebanyak 13 sampel, sedangkan penderita tidak OSAS tanpa gangguan kognitif sebanyak 7 sampel.

Berdasarkan uji *Fisher Exact* menggunakan SPSS, diperoleh hasil *p value* 0,022. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara OSAS dengan fungsi

kognitif karena p value $<0,05$. Berdasarkan perhitungan PR diperoleh hasil 1,5. Hal ini berarti bahwa OSAS merupakan faktor risiko timbulnya penurunan fungsi kognitif karena $PR > 1$. Dengan kata lain bahwa OSAS meningkatkan risiko gangguan fungsi kognitif sebesar 1,5 kali lebih besar daripada tidak OSAS.

PEMBAHASAN

OSAS ditemukan lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan, dari 20 subyek yang mengalami OSAS didapatkan data 13 orang subyek (65%) berjenis kelamin laki-laki dan 7 orang subyek (35%) berjenis kelamin perempuan. Menurut Young, laki-laki 2-3 kali lebih sering menderita OSAS dibandingkan wanita. Wanita cenderung mengalami OSAS setelah usia menopause. Prevalensi menunjukkan bahwa OSAS pada wanita meningkat setelah menopause. Hal lain yang menyebabkan OSAS lebih jarang pada wanita dibanding pada laki-laki adalah karena gejala mendengkur paling banyak dialami oleh laki-laki dibanding pada wanita.¹⁰

Dari 20 subyek yang mengalami OSAS didapatkan data 1 orang subyek (5%) berusia antara 40-49 tahun, 9 subyek (45%) berusia 50-59 tahun, 9 subyek (45%) berusia 60-69 tahun dan 1 subyek (5%) berusia 70-79 tahun. Hal ini sesuai dengan prevalensi OSAS menurut WHO yang menyebutkan bahwa OSAS meningkat 2-3 kali pada orang yang berusia >65 tahun dibandingkan dengan yang berusia 30-64 tahun.¹¹

Dari 20 subyek yang mengalami OSAS didapatkan data 16 subyek (80%) memiliki BMI normal dan 4 subyek (20%) memiliki BMI obesitas. Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aaronson bahwa 65% subyek dari 80 sampel dengan OSAS memiliki $BMI > 25$. Obesitas merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya OSAS. Terdapat hubungan yang erat antara indeks masa tubuh dengan kejadian OSAS. Peningkatan berat badan sebesar 10% akan meningkatkan kejadian OSAS sebesar 6 kali lipat.¹²

Berdasarkan uji *Fisher-Exact* didapatkan hasil $p=0,022$. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara OSAS dengan fungsi kognitif karena p value $<0,05$. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Aaronson et al tahun 2015. Berdasarkan penelitian Aaronson, terdapat perbedaan yang bermakna antara fungsi kognitif pasien stroke yang mengalami OSAS dan yang tidak mengalami OSAS ($p=0,001$). Pasien stroke yang mengalami OSAS memiliki fungsi kognitif lebih buruk dibanding yang tidak mengalami OSAS.¹²

Menurut perhitungan PR diperoleh hasil $PR=1,5$. Hal ini berarti bahwa OSAS merupakan faktor risiko timbulnya penurunan fungsi kognitif karena $PR>1$. Dengan kata lain bahwa OSAS meningkatkan risiko gangguan fungsi kognitif sebesar 1,5 kali lebih besar daripada tidak OSAS. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian prospektif observasional yang menggunakan 49 sampel pasien dengan OSAS, didapatkan 25% mengalami gangguan kognitif.¹³

Mekanisme terjadinya penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan OSAS adalah melalui proses hipoksia. Hipoksia akan meningkatkan pembentukan ROS yang berpotensi merusak sel di otak. Mekanisme lain yaitu *excessive daytime sleepiness* atau rasa kantuk yang berlebihan yang dialami pasien dengan OSAS menyebabkan perlambatan pemrosesan informasi di otak.⁷ Menurut penelitian sebelumnya, OSAS menyebabkan hipoksia sehingga oksigen yang menuju otak terutama lobus frontal menurun. Penurunan oksigen yang menuju lobus frontal mengakibatkan penurunan fungsi kognitif terutama fungsi eksekutif. Mekanisme lain, menyatakan bahwa hipoksia yang terjadi pada OSAS bersifat intermitent yang dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskuler di otak. Rusaknya mikrovaskuler di otak menyebabkan kerusakan sel otak sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif.^{14,15}

Kelemahan pada penelitian ini adalah penilaian OSAS yang bersifat subyektif menggunakan kuesioner ESS. Sedangkan penilaian OSAS yang lebih obyektif menggunakan alat diagnostik berupa Polisomnografi. Selain itu, masih banyak variabel perancu yang belum terkontrol pada penelitian ini seperti lokasi infark, bagian spesifik otak yang terlibat dalam fungsi kognitif, hipertensi dan diabetes melitus.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilaksanakan di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret 2016 sampai dengan bulan Mei 2016 dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara fungsi kognitif dengan riwayat OSAS pada pasien pasca stroke iskemik. Pada pasien pasca stroke iskemik, OSAS meningkatkan risiko gangguan fungsi kognitif sebesar 1,5 kali lebih besar daripada tidak OSAS.

Saran

Pada penelitian yang lebih lanjut tentang penilaian fungsi kognitif sebaiknya lebih spesifik dengan mendeskripsikan tiap domain fungsi kognitif. Selain itu, pada penelitian yang

lebih lanjut tentang pengaruh *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* (OSAS) pada pasien stroke iskemik dengan kejadian gangguan kognitif sebaiknya menggunakan alat diagnostik OSAS yang lebih obyektif seperti polisomnografi (PSG).

DAFTAR PUSTAKA

1. Moorhouse, P. dan Rockwood, K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments, *Lancet Neurol.* 2008;7(3):246-55.
2. Dewi, Indra, K. Pengaruh Stroke Terhadap Fungsi Kognitif di RSUD dr.Moewardi Surakarta. Solo: UNS; 2004.
3. Firmansyah R. Gangguan kognitif pada penderita stroke merupakan prediktor terjadinya demensia, Tesis, Sp.S., Universitas Gajah Mada, Yogyakarta; 2007.
4. Ovid, Roux. Sleep related breathing disorder and cardiovascular disease. *Am J med.* 2000;108:396-402.
5. Dzierwas R, Schilling M, Engel P. *et al* .Treatment of obstructive sleep apnea: effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:295-7.
6. Malhotra, A. dan White, D. P. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 2002; 360: 237-45.
7. Kim SJ, Lee JH , Lee DY, et al. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(4):374-81
8. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2004;27(1):123-8.
9. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(2):161-6.
10. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 Apr 22; 162(8):893-900.
11. World Health Organization. *Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases.* Switzerland: WHO Press.2007
12. Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, van Bezeij T, van den Aardweg JG, Groet E, Kylstra WA, Schmand B. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke. *SLEEP* 2015;38(9):1431-37.
13. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, dkk. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res.*2004;13(1):79-86 .
14. Beebe, D.W. & Gozal, D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal Sleep Research.* 2002;11(6):1-16.
15. Aloia, M.S., Arnedt, J.T., Davis, J.D., Riggs, R.L. dan Byrd, D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society.*2004;10(5):772-85.