

HUBUNGAN ANTARA HENDAYA KOGNITIF DAN GENOTIPE APOE ϵ 4 TERHADAP KEMANDIRIAN LANSIA

ASSOCIATION BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND APOE ϵ 4 GENOTYPE WITH INDEPENDENCE IN ELDERLY

Eveline,* Yuda Turana,* Josephine Retno Widayanti*

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of cognitive impairment and disability increases with age. Severe cognitive impairment can lead to an inability to live independently and decrease ability in doing more complex daily life activities. The genotype of APOE ϵ 4 affects cognitive impairment and is associated with walking, motor skills, and disability functions. Elderly with APOE ϵ 4 will tend to experience inability to live independently.

Aim: To determine the relationship between cognitive impairment and APOE ϵ 4 genotype with independence in elderly.

Method: Cross sectional study in 210 elderly subjects ≥ 60 years, conducted from July to October 2015 as part of Atma Jaya Cognitive Aging Research. Cognitive impairment is observed when the score of Mini Mental State Examination (MMSE) is less than 24. The APOE ϵ 4 genotype was assessed using restriction fragment length polymorphism (RFLP). Independence was assessed by Instrumental Activity Daily Living (IADL).

Result: There were 29% participants had cognitive impairment, 3.3% required assistance in performing IADL, 24.6% had genotype APOE ϵ 4+. Subjects were unable to use telephones (35.2%), transportation (26.2%), and unable handling finances independently (14.3%). The results of analysis showed significant relationship between cognitive impairment with telephone usage and transportation. There were no correlation between APOE ϵ 4 and all variables of IADL.

Discussion: The presence of cognitive impairment is correlated with the ability in using telephones and transportation independently. There was no relationship found between APOE ϵ 4 with independence in elderly.

Keywords: Activity of daily living, APOE, cognitive, elderly

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi hendaya kognitif dan disabilitas meningkat sejalan bertambahnya usia. Hendaya kognitif yang berat dapat mengakibatkan ketidakmampuan untuk hidup mandiri dan penurunan kemampuan untuk melakukan kegiatan lebih kompleks dari kehidupan sehari-hari. Genotip APOE ϵ 4 berpengaruh terhadap hendaya kognitif dan berhubungan dengan fungsi berjalan, motorik, dan disabilitas. Lansia yang terdapat genotipe APOE ϵ 4 akan cenderung mengalami gangguan kemandirian.

Tujuan: Mengetahui hubungan hendaya kognitif dan genotipe APOE ϵ 4 terhadap kemandirian lansia.

Metode: Studi potong lintang pada 210 subjek lansia ≥ 60 tahun, dilakukan pada bulan Juli-Oktober 2015 sebagai bagian dari penelitian "Atma Jaya Cognitive Aging Research". Subjek dikategorikan memiliki hendaya kognitif bila nilai Mini Mental State Examination (MMSE) kurang dari 24. Penilaian genotipe APOE ϵ 4 menggunakan metode *restriction fragment length polymorphism* (RFLP). Kemandirian lansia dinilai menggunakan *Instrumental Activity of Daily Living* (IADL).

Hasil: Sebanyak 29% subjek mengalami hendaya kognitif, 3,3% subjek memerlukan bantuan dalam melakukan IADL, 24,6% subjek memiliki genotipe APOE ϵ 4+. Pada ranah kemandirian, subjek tidak mandiri dalam menggunakan telepon (35,2%), transportasi (26,2%), dan mengatur keuangan (14,3%). Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan antara hendaya kognitif dengan penggunaan telepon dan transportasi, serta tidak terdapat hubungan antara APOE ϵ 4 dengan ketiga ranah kemandirian lansia.

Diskusi: Adanya hendaya kognitif berhubungan dengan kemampuan menggunakan telepon dan penggunaan transportasi umum. Tidak terdapat hubungan antara genotipe APOE ϵ 4 terhadap kemandirian lansia.

Kata kunci: APOE, *Instrumental Activity of Daily Living*, kognitif, lansia

*Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. **Korespondensi:** yudaturana@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Seiring dengan bertambahnya usia, penduduk lanjut usia (lansia) mengalami beberapa masalah pada faktor kesehatan. Prevalensi hendaya kognitif termasuk demensia meningkat sejalan bertambahnya usia, kurang dari 3% terjadi pada kelompok usia 65-70 tahun, dan lebih dari 25% terjadi pada kelompok usia 85 tahun ke atas.¹⁻²

Hendaya kognitif yang berat dapat mengakibatkan ketidakmampuan untuk hidup mandiri.³ Beberapa studi melaporkan bahwa usia lanjut yang mengalami kesulitan melakukan pergerakan fisik atau tidak aktif, akan terjadi perbedaan dalam jumlah skor fungsi kognitifnya.⁴ Faktor gaya hidup dan berbagai penyakit seperti diabetes, depresi, merokok, hipertensi, kolestrol, kurangnya olahraga, dan kurangnya kegiatan sosial juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perubahan kognitif.³ Faktor lain yang berpengaruh terhadap fungsi kognitif termasuk faktor sosiodemografi seperti usia, jenis kelamin, pendidikan, dan pendapatan, menguatkan hasil studi yang dilakukan di negara-negara berpenghasilan tinggi dan menengah.⁵

Orang dengan hendaya kognitif yang progresif juga mengalami penurunan kemampuan untuk melakukan kegiatan lebih kompleks dari kehidupan sehari-hari, seperti belanja secara mandiri atau mengatur keuangan.⁶ Penelitian yang dilakukan Wilson dkk menunjukkan bahwa meskipun fungsi kognitif yang baik berhubungan dengan lansia yang mandiri, tetapi fungsi kognitif yang buruk belum tentu berkorelasi dengan penurunan pada kemandirian lansia. Asumsi bahwa tes fungsi kognitif dapat menilai kapasitas kemandirian seseorang tidak selalu sesuai dengan pengamatan bahwa lansia yang mengalami hendaya kognitif tetap dapat mengurus diri mereka secara mandiri.⁷

APOE merupakan protein yang berperan terhadap penyimpanan, transportasi dan metabolisme kolesterol pada saat perbaikan dan remodeling membran sel di otak.⁸ APOE merupakan transporter lemak, APOE dengan alele $\epsilon 4$ merupakan transporter yang buruk, sehingga akan mengakibatkan pengendapan b-amyloid yang akan memengaruhi komunikasi sel saraf dan mengganggu fungsi otak.⁹ Genotip APOE $\epsilon 4$ juga berpengaruh terhadap hendaya kognitif.¹⁰

Studi Burchman dkk menunjukkan bahwa APOE $\epsilon 4$ berhubungan dengan fungsi berjalan, motorik, dan disabilitas.¹¹ Oleh karena itu, peneliti berasumsi bahwa pada lansia yang memiliki genotipe APOE $\epsilon 4$ cenderung mengalami gangguan kemandirian.

Beberapa ranah kemandirian yang sering dihubungkan dengan fungsi kognitif adalah penggunaan telepon, penggunaan transportasi umum, dan masalah mengatur keuangan sendiri. Namun masih sedikit penelitian yang menghubungkan hendaya kognitif dan genotipe APOE $\epsilon 4$ dengan ketiga ranah kemandirian lansia.

TUJUAN

Penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara hendaya kognitif dan genotipe APOE $\epsilon 4$ dengan ranah kemandirian pada lansia.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif-analitik dengan desain studi potong lintang di Kelurahan Cideng, Kecamatan Gambir, Jakarta Pusat pada bulan Juli hingga Oktober 2015 sebagai bagian dari penelitian "*Atma Jaya Cognitive Aging Research*". Kriteria inklusi adalah lansia berusia ≥ 60 tahun, mampu membaca dan menulis, dan bersedia diwawancarai. Adapun kriteria eksklusi antara lain riwayat trauma kepala, infeksi radang otak, tumor kepala, atau gangguan pendengaran berdasarkan anamnesis terstruktur.

Variabel yang dinilai adalah kemandirian lansia, genotipe APOE, dan hendaya kognitif. Hendaya kognitif dinilai menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE) dan dinyatakan terdapat hendaya jika skor kurang dari 24. Ranah kemandirian lansia berdasarkan *Lawton Instrumental Activity of Daily Living* (IADL) untuk mengetahui kemampuan penggunaan telepon, transportasi, dan pengaturan keuangan. Instrumen ini terdiri dari 8 ranah yang masing-masing mempunyai nilai 0 (tidak mampu) dan 1 (mampu) dalam mengerjakan tugas yang sesuai. Jumlah akhir skor menentukan kemampuan subjek, semakin tinggi maka semakin baik kemampuannya. Adapun pemeriksaan APOE $\epsilon 4$ dilakukan dengan pengambilan darah untuk kemudian diukur dengan metode *restriction fragment length polymorphism* (RFLP).

Dilakukan uji statistik berupa deskriptif untuk melihat gambaran karakteristik lansia dan uji analitik (*Chi-square* dan Mann-Whitney) untuk melihat hubungan variabel independen terhadap variabel dependen dengan menggunakan SPSS 22.0.

HASIL

Didapatkan 210 subjek yang mayoritas perempuan (68%) dengan rerata usia $68,23 \pm 7,24$ tahun. Sebanyak 62,4% lansia berpendidikan kurang dari sembilan tahun, 29% mengalami hendaya kognitif, dan 24,6% memiliki genotipe APOE $\epsilon 4$ (Tabel 1). Dari masing-masing ranah kemandirian IADL, diperoleh lansia yang tidak mandiri dalam menggunakan telepon (35,2%), transportasi (26,2%), dan mengatur keuangan (14,3%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek (n=210)

Variabel	n %
Usia, tahun (rerata \pm SD)	68,23 \pm 7,24
Pendidikan	
• < 9 tahun	124 (41)
• \geq 9 tahun	86 (59)
Bantuan Keuangan	
• Tidak ada	26 (12,4)
• Ada	184 (87,6)
Hendaya Kognitif	
• Ya	61 (29)
• Tidak	149 (71)
Menggunakan Telepon	
• Tidak Mampu	74 (35,2)
• Mampu	136 (64,8)
Penggunaan Transportasi	
• Tidak Mampu	55 (26,2)
• Mampu	155 (73,8)
Mengatur Keuangan	
• Tidak Mampu	30 (14,3)
• Mampu	180 (85,7)
APOE $\epsilon 4$ (n=191)	
• Positif	47 (24,6)
• Negatif	144 (75,4)

Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya hubungan antara usia dengan penggunaan telepon ($p=0,004$, RO=2,962) dan transportasi ($p=0,033$, RO=2,355). Pendidikan juga berhubungan dengan penggunaan telepon ($p=0,000$, RO=3,943) dan transportasi (nilai $p=0,000$, RO=3,979). Hasil analisis bivariat

menunjukkan adanya hubungan antara hendaya kognitif dengan penggunaan telepon ($p=0,000$, RO=3,797) dan transportasi ($p=0,024$, RO=2,213). Sementara kemampuan dalam mengatur keuangan tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap hendaya kognitif (nilai $p=0,664$). Genotip APOE $\epsilon 4$ tidak berhubungan dengan ketiga ranah kemandirian lansia (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan lansia dengan pendidikan di bawah sembilan tahun berpeluang 3,9 kali lebih besar untuk tidak mandiri dalam menggunakan telepon dan transportasi. Hal ini sesuai dengan Marella dkk dan Islam dkk bahwa prevalensi disabilitas lebih tinggi pada subjek yang tidak memiliki pendidikan dibandingkan dengan mereka yang memiliki setidaknya tingkat pendidikan menengah.¹²⁻¹³ Studi yang dilakukan Anshah dkk terhadap populasi masyarakat Singapura mengenai pendidikan dan disabilitas menunjukkan bahwa pendidikan tinggi memiliki tiga efek utama, yaitu angka kematian lebih rendah, insidensi disabilitas fungsional yang lebih rendah, dan pemulihan disabilitas fungsional yang lebih tinggi.¹⁴

Penurunan fungsi kognitif dapat menurunkan tingkat kemandirian. Penelitian ini menunjukkan bahwa hendaya kognitif berhubungan signifikan terhadap kemandirian, terutama dalam hal penggunaan telepon dan transportasi. Lansia dengan hendaya kognitif memiliki faktor risiko 3,8 kali lebih besar untuk tidak mandiri dalam menggunakan telepon.

Demikian pula lansia yang memiliki hendaya kognitif memiliki faktor risiko 2,2 kali lebih besar dalam ketidakmampuan menggunakan transportasi umum. Hal ini sejalan dengan Barberger-Gateau dkk yang menunjukkan hubungan yang kuat antara penggunaan transportasi terhadap fungsi kognitif.¹⁵ Dalam melakukan perjalanan dengan menggunakan transportasi umum, diperlukan perencanaan, organisasi, dan inisiatif yang melibatkan fungsi kognitif lansia terutama fungsi eksekutif. Faktor lain yang memengaruhi kemandirian lansia adalah faktor aktivitas dan kegiatan rutin yang dilakukan. Diketahui bahwa kegiatan yang rutin dapat meningkatkan kualitas hidup dan mencegah perkembangan penyakit termasuk hendaya kognitif.¹⁶

Tabel 2. Hubungan antara Usia, Pendidikan, Hendaya Kognitif, dan APOE ε4 terhadap Ketidakmampuan dalam Ketiga Ranah Kemandirian

Variabel	Ketidakmampuan Penggunaan						Ketidakmampuan Mengatur Keuangan		p	RO (IK)		
	Telepon		p	RO (IK)	Transportasi		p	RO (IK)				
	n	%			n	%					n	%
Usia (Mean±SD)	70,3 ±8,1		0,009*	-	70,7 ±8,2		0,010*	-	71,4 ±8,0		0,023*	-
Pendidikan												
• < 9 tahun	46	53,5	0,000	3,943	36	41,9	0,000	3,979	17	19,8	0,091	0,896
• ≥ 9 tahun	28	22,6		(2,170-7,165)	19	15,3		(2,078-7,621)	13	10,5		(0,794-1,012)
Hendaya Kognitif												
• Ya	35	57,4	0,000	3,797	23	37,7	0,024	2,213	10	16,4	0,733	0,966
• Tidak	39	26,2		(2,032-7,095)	32	21,5		(1,157-4,234)	20	13,4		(0,850-1,097)
APOE ε4 (n=191)												
• Positif	18	38,3	0,721	0,955	13	27,7	1,000	0,994	11	23,4	0,063	2,444
• Negatif	49	34		(0,802-1,137)	40	27,8		(0,476-2,075)	16	11,1		(1,043-5,731)

Uji *Chi-square*; *Uji Mann-Whitney; RO= rasio Odds; IK=interval kepercayaan.

Studi meta-analisis oleh Lindbergh dkk terhadap 106 studi mengenai aktivitas fungsional pada penderita hendaya kognitif ringan menunjukkan bahwa hendaya kognitif ringan memiliki hubungan yang signifikan dalam kegiatan kompleks sehari-hari.¹⁷ Hal ini dapat dikaitkan dengan aktivitas dopamin otak dan perubahan substansi alba periventrikular yang menyebabkan menurunnya kecepatan reaksi psikomotor yang diyakini mendasari banyak perubahan neurokognitif, terutama tugas yang melibatkan kecepatan perseptual, atensi, dan memori. Selain itu, perubahan fungsi psikomotor dapat dikaitkan dengan perubahan dalam kegiatan sehari-hari.¹⁸

Mengatur keuangan merupakan kegiatan yang memerlukan perencanaan dan organisasi. Lansia dengan hendaya kognitif memiliki kemampuan mengatur keuangannya lebih rendah.¹⁹ Dalam penelitian ini, kemampuan mengatur keuangan tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap usia, pendidikan, dan hendaya kognitif. Hal ini dipengaruhi oleh jumlah lansia yang terganggu jauh lebih sedikit dibandingkan dengan lansia yang mandiri. Populasi lansia pada penelitian ini sebagian besar lansia yang mendapatkan bantuan keuangan dari keluarga.

Adanya genotip APOE ε4 merupakan faktor risiko terhadap penyakit di otak termasuk penyakit

Alzheimer.²⁰ Namun hubungan antara APOE ε4 dan fungsi kognitif masih kontroversial.^{10,21-23} Berbeda dengan Verghese dkk yang menunjukkan hubungan APOE ε4 dengan penurunan fungsi berjalan dan disabilitas lansia, penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara APOE ε4 terhadap kemandirian lansia.²⁴

Keterbatasan penelitian ini adalah studi potong lintang sehingga tidak dapat menjelaskan hubungan sebab akibat.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara hendaya kognitif dengan kemandirian lansia, namun tidak ditemukan hubungan antara APOE ε4 dan kemandirian lansia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gure TR, Langa KM, Fisher GG, Piette JD, Plassman BL. Functional limitations in older adults who have cognitive impairment without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [serial online]. 2013;26(2):78-85. Tersedia dari: PMC.
2. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, dkk. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* [serial online]. 2009 [diunduh 29 Oktober 2015];66(12):1447-55. Tersedia dari: PupMed.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy brain initiative. Centers for Disease Control and Prevention [serial online]. 2017 [diunduh 17 Juli

- 2017]. Tersedia dari: Centers for Disease Control and Prevention.
4. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui YL, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walked. *Arch Intern Med* [serial online]. 2001 [diunduh 20 Juli 2015];161(14):1703-8. Tersedia dari: JAMA.
 5. Scazufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [serial online]. 2009 [diunduh 20 Juli 2015];259(1):8-15. Tersedia dari: ResearchGate.
 6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* [serial online]. 1984 [diunduh 20 Juli 2015];34(7):939-44. Tersedia dari: Neurologi.
 7. Loen MW. Risk factors associated with dependency in the instrumental activities of daily living in a group of noninstitutionalized elderly. *University of Minnesota*. 1991;52(05):2502.
 8. Titus AM, Revest P, Shortland P. *The Nervous system, basic science and clinical conditions*. New York: Elseiver; 2007. h. 277-82.
 9. Ringman JM, Coppola G. New genes and new insights from old genes: update on Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(2):358-71.
 10. Toledo JB, Da X, Weiner MW, Wolk DA, Xie SX, Arnold SE, dkk. CSF Apo-E levels associate with cognitive decline and MRI changes. *Acta Neuropathol Heidelberg*. 2014;127(5):621-32.
 11. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Beck TL, Kelly JF, Bennett DA. Apolipoprotein E ϵ 4 allele is associated with more rapid motor decline in older persons. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(1):63-9.
 12. Marella M, Huq NL, Devine A, Baker SM, Quaiyum MA, Keffe JE. Prevalence and correlates of disability in Bogra district of Bangladesh using the rapid assessment of disability survey. *BMC Public Health*. 2015;15(1):867.
 13. Islam FMA, Bhowmik JL, Islam SZ, Renzaho AM, Hiller JE. Factors associated with disability in rural Bangladesh: Bangladesh Population-Based Diabetes and Eye Study (BPDES). *PLoS One San Franc* [serial online]. 2016 [diunduh tanggal 27 Juni 2017];11(12). Tersedia dari: ProQuest.
 14. Ansah JP, Malhotra R, Lew N, Chiu CT, Chan A, Bayer S, dkk. Projection of young-old and old-old with functional disability: does accounting for the changing educational composition of the elderly population make a difference? *PLoS One San Franc* [serial online]. 2015 [diunduh 27 Juni 2017];10(5):e0126471. Tersedia dari: ProQuest.
 15. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(4):456-62.
 16. Gligoroska JP, Mancevska S, Dejanova B, Petrovska S, Todorovska L, Petrova V, dkk. Influence of the physical activity on the cognitive functions with people depending on their age. *Medical Archive* [serial online]. 2012 [diunduh 20 Desember 2016];66(4):271. Tersedia dari: ProQuest.
 17. Lindbergh CA, Dishman RK, Miller LS. Functional disability in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev N Y*. 2016;26(2):129-59.
 18. Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, dkk. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*. Edisi ke-7. McGraw Hill Professional; 2016. h. 1-2304.
 19. Wadley VG, Harrell LE, Marson DC. Self- and informant report of financial abilities in patients with Alzheimer's disease: reliable and valid? *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1621-6.
 20. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2011;10(3):241-52.
 21. Agarwal R, Talwar P, Kushwaha S, Tripathi C, Kukreti R. Effect of apolipoprotein E (APO E) polymorphism on leptin in Alzheimer's disease. *Ann Indian Acad Neurol Mumbai*. 2015;18(3):320-6.
 22. Shin M, Kweon S, Choi J, Lee Y, Nam H, Park K, dkk. The effect of an APOE polymorphism on cognitive function depends on age. *J Neurol Heidelberg*. 2014;261(1):66-72.
 23. Christensen H, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Mack HA, Mather KA, dkk. The association of APOE genotype and cognitive decline in interaction with risk factors in a 65-69 year old community sample. *BMC Geriatr*. 2008;8(1):14.
 24. Verghese J, Holtzer R, Wang C, Katz MJ, Barzilai N, Lipton RB. Role of APOE genotype in gait decline and disability in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(11):1395-401.