



Original Article

Asosiasi Genotip Apolipoprotein E dengan Keluaran Pasien Pasca Stroke Iskemik

Everhardus Sebastian, Endang Kustiowati, Noorwijayahadi

Bagian/SMF Ilmu Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang : Gen Apolipoprotein E (ApoE) diduga mempunyai peranan dalam kepekaan kejadian dan keluaran stroke. ApoE berperan dalam plastisitas susunan saraf pusat dengan melindungi dan memperbaiki neuron secara langsung maupun melalui protein yang dibentuknya. Alel ApoE $\epsilon 4$ memiliki kadar kolesterol plasma yang lebih tinggi serta kurang efektif dalam memproteksi neuron dari proses inflamasi dibandingkan alel ApoE $\epsilon 2$ dan $\epsilon 3$. Hubungan antara genotip ApoE dan keluaran fungsional pada pasien stroke iskemik masih kontroversi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui adanya asosiasi antara alel genotip ApoE dan faktor risiko stroke dengan keluaran pada pasien pasca stroke iskemik.

Metode : penelitian belah lintang dari bulan April – Juni 2012 dengan pengambilan sampel secara konsekutif sebanyak 34 pasien pasca stroke iskemik di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan status neurologis dengan NIHSS, pemeriksaan laboratorium darah serta pemeriksaan genotip ApoE dengan metode PCR-RFLP. Analisis data menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan pengolahan data statistik.

Hasil : Tidak didapatkan asosiasi antara genotip ApoE dengan skor NIHSS. Terdapat asosiasi antara umur, kadar kolesterol total dengan skor NIHSS ($p < 0,05$)

Simpulan : Tidak didapatkan asosiasi antara genotip ApoE dengan keluaran pasien pasca stroke iskemik.

Kata kunci : Genotip ApoE, Skor NIHSS, Stroke Iskemik

The relationship between ApoE genotype and the functional outcome in patients with ischemic stroke

Abstract

Background : The Apolipoprotein E gene (ApoE) is suspected to have a role in susceptibility and stroke outcome. ApoE plays a role in the plasticity of the central nervous system by protecting and repairing neurons directly or through the protein formation. $\epsilon 4$ ApoE alleles have higher plasma cholesterol levels and less effective in protecting neurons from inflammatory processes compared to ApoE $\epsilon 3$ allele and $\epsilon 2$. The relationship between ApoE genotype and the functional outcome in patients with ischemic stroke is still controversial. The purpose of the study was to know the association between ApoE genotype and stroke risk factor with outcome in post ischemic stroke patients.

Methods : cross sectional study from April – June 2012 with consecutive sampling in post ischemic stroke patients at RSUP Dr. Kariadi Semarang. Performed on Examination of neurological status examination using NIHSS, laboratory examinations of blood, and ApoE genotyping by PCR-RFLP. Data analysis using univariate and bivariate analysis with statistical data processing.

Results : There were no associations between ApoE genotype with NIHSS score. There is an association between age, total cholesterol with NIHSS score ($p < 0.05$).

Conclusion : There were no associations between ApoE genotype with ischemic stroke patients post output.

Keywords : ApoE Genotype, NIHSS score, post ischemic stroke

PENDAHULUAN

Stroke adalah salah satu sindrom neurologi dengan ancaman terbesar menimbulkan kecacatan dalam kehidupan manusia.¹ Di Amerika Serikat stroke merupakan penyebab kematian urutan ketiga setelah penyakit jantung dan kanker.^{1,2} Setiap tahun terdapat hampir 700.000 kasus stroke dengan lebih dari

80% kasus adalah stroke iskemik.² Data nasional stroke pada Riset Kesehatan Dasar 2007 menunjukkan angka kematian sebesar 15,4 %, menjadikan stroke sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia.¹ Berbagai penelitian telah dilakukan dan dikembangkan dalam upaya mencegah dan mengendalikan stroke melalui penyelidikan faktor-faktor risiko baik yang konvensional seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes,

merokok dan riwayat keluarga maupun penemuan faktor-faktor risiko yang baru. Penelitian-penelitian yang baru dikembangkan adalah penelitian mengenai pengaruh genetik pada penyakit-penyakit serebrovaskuler khususnya stroke. Saat ini telah diketahui bahwa polimorfisme genetik mempunyai peranan penting dalam kerentanan dan keluaran pada penyakit neurologis.³ Salah satu gen yang sering diteliti pada stroke iskemik adalah gen apolipoprotein E (ApoE).⁴

Apolipoprotein E (ApoE) merupakan protein yang dihasilkan oleh gen ApoE yang berperan dalam metabolisme dan transport lipid, dalam sistem saraf pusat ApoE juga berperan memelihara memperbaiki dan regenerasi saraf.³ Gen ApoE yang terletak pada lengan panjang kromosom 19 memiliki tiga alel tersering, yaitu epsilon $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, dan $\epsilon 4$, yang mengkode tiga isoform ApoE, yaitu E2, E3, dan E4.⁴ Ketiga alel tersebut menghasilkan enam genotip yaitu $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 2$.⁶ ApoE berfungsi sebagai mediator pengambilan lipid oleh jaringan dan mediator primer transport lipid di otak serta berhubungan dengan kadar lipoprotein serum.⁴⁻⁷

Berbagai penelitian terdahulu telah menunjukkan peran alel Gen ApoE pada penyakit aterosklerosis di jantung, cedera kepala maupun gangguan kognitif pada demensia alzheimer, namun penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut menunjukkan hasil yang berbeda terhadap peran gen ApoE pada penyakit stroke khususnya stroke iskemik. Penelitian Remy Couderc dan kawan-kawan menunjukkan fenotip ApoE merupakan prediktor independen pada penyakit stroke iskemik.⁸ Hal ini memperkuat penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Margaglioni dkk dan Mc Carron dkk, menunjukkan prevalensi alel $\epsilon 4$ lebih tinggi pada pasien stroke iskemik dibandingkan grup kontrol. Penelitian pada hewan percobaan yang dilakukan oleh Peidrahitia dkk dan Laskowitz dkk mempelajari peran ApoE pada keluaran stroke dengan menggunakan hewan tikus. Pada tikus yang mendapat perlakuan iskemia fokal dan reperfusi dengan oklusi sementara arteri cerebri media, tikus dengan defisiensi ApoE secara signifikan mempunyai volume infark yang lebih luas dibandingkan kontrol. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Horsburgh dkk, menunjukkan tikus dengan defisiensi ApoE terjadi peningkatan kerusakan neuron yang bermakna paska episode iskemia global dibandingkan tikus kontrol.⁹ Pada penelitian retrospektif yang dilakukan Basun dkk untuk melihat hubungan antara genotip ApoE dan insidens stroke tromboembolik didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara kejadian stroke dengan genotip ApoE, tetapi dijumpai lebih banyak pasien selamat dari stroke mempunyai frekuensi alel E3/E4 yang sedikit sehingga hasil penelitian ini mendukung hipotesis genotip ApoE tidak mempengaruhi risiko stroke namun berpengaruh terhadap pemulihannya. Mekanisme alel

Gen ApoE yang diduga mempengaruhi keluaran pasien stroke adalah melalui: berkurangnya integritas sitoskeleton, kerusakan oksidatif, bertambahnya udem dan rendahnya mobilisasi kolesterol dan lipid.¹⁰

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional. Rancangan penelitian belah lintang (*cross sectional*) dimana pengukuran variabel bebas dan terikat dilakukan pada waktu yang bersamaan. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah genotip APOE, variabel terikat adalah Skor NIHSS, dan variabel perancunya adalah usia, jenis kelamin, tekanan darah, kadar gula darah, merokok, kadar profil lipid, serta jumlah infark dan lokasi infark. Penelitian ini dilakukan pada bulan April - Juni 2012, tempat penelitian di Poli Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium Biologi Molekular Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Populasi penelitian adalah pasien laki-laki dan perempuan pasca stroke iskemik onset lebih dari 3 bulan, dibuktikan dengan pemeriksaan Skor Siriraj dan CT Scan otak saat pasien dirawat, serta pasien atau keluarga setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian dan menandatangani *inform consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien stroke ulang, pasien dengan migren hemiplegik familial dan ataksia episodik yang terkait dengan penyakit yang berhubungan dengan kromosom 19. Besar subyek dalam penelitian ini adalah 34 subyek.

Analisis univariat untuk deskripsi seluruh data penelitian. Analisis bivariat untuk menguji hubungan genotip gen ApoE dengan skor NIHSS dilakukan uji *Chi-square* atau uji *Fisher's Exact* dengan tingkat kepercayaan 95%. Persetujuan penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran UNDIP/RSDK Semarang, dan seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

HASIL

Didapatkan sebanyak 34 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Genotip yang terbanyak dijumpai adalah alel $\epsilon 3/\epsilon 3$ (44,1%) yang kedua adalah alel $\epsilon 4/\epsilon 3$ (29,4%), diikuti alel $\epsilon 2/\epsilon 3$ (14,7%), terakhir alel $\epsilon 2/\epsilon 2$ dan $\epsilon 4/\epsilon 2$ (masing-masing 5,9%). Data umur subyek menunjukkan rerata umur subyek yang memiliki skor NIHSS sedang-berat adalah 64,83 (SD=7,73) tahun, sedangkan rerata umur subyek yang memiliki skor NIHSS ringan adalah 57,93 (SD=6,02) tahun. Didapatkan perbedaan umur yang bermakna antara subyek yang memiliki skor NIHSS ringan dengan subyek yang memiliki skor NIHSS sedang-berat ($p=0,021$). Subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan (82,4% vs 17,6%) baik yang mempunyai skor NIHSS ringan maupun sedang-berat. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin dengan

TABEL 1
Karakteristik umum subyek penelitian

Variabel	Skor NIHSS		<i>p</i>	Risk Estimate 95% CI
	Ringan n (%) Rerata ± SB n=28	Sedang-Berat n (%) Rerata ± SB n=6		
Umur	57,93 ± 6,024		64,83 ± 7,731	0,021 §
Jenis kelamin				
Laki-laki	24 (85,7)	3 (50,0)		0,086 ¥ 0,167 (0,024–1,135)
Perempuan	4 (14,3)	3 (50,0)		
Tingkat Pendidikan				
Tidak sekolah	0 (0,0)	1 (100)		
SD	0 (0,0)	1 (100)		
SLTP	3 (75,0)	1 (25,0)		
SLTA	15 (88,2)	2 (11,8)		
Sarjana	10 (90,9)	1 (9,1)		
Pekerjaan				
Pensiunan	14 (41,2)	4 (11,8)		
PNS	9 (26,5)	0 (0)		
Swasta	2 (5,9)	0 (0)		
Tidak bekerja	3 (8,8)	2 (5,9)		
Hipertensi				
Ya	24 (85,7)	4 (66,7)	0,281 ¥	0,333 (0,045–2,464)
Tidak	4 (14,3)	2 (33,3)		
Diabetes Mellitus				
Ya	9 (32,1)	2 (33,3)	1,000 ¥	1,056 (0,162–6,873)
Tidak	19 (67,9)	4 (66,7)		
Penyakit Jantung				
Ya	6 (21,4)	1 (16,7)	1,000 ¥	0,733 (0,071–7,530)
Tidak	22 (78,6)	5 (83,3)		
Merokok				
Ya	11 (39,3)	2 (33,3)	1,000 ¥	0,773 (0,120–4,959)
Tidak	17 (60,7)	4 (66,7)		
Dislipidemia				
Ya	19 (67,9)	5 (83,3)	0,644 ¥	1,364 (0,133–14,002)
Tidak	9 (32,1)	1 (16,7)		

skor NIHSS ($p=0,086$), $RP=0,167$ (0,024–1,135). Tingkat pendidikan sebagian besar subyek adalah SLTA dan diikuti Sarjana. Jenis pekerjaan terbanyak dari subyek adalah pensiunan dan diikuti PNS. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara faktor-faktor risiko

seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, merokok dan dislipidemia.

Dari hasil pemeriksaan kadar kolesterol pada tabel 2 terlihat genotip ApoE ϵ 4/2 memiliki kadar kolesterol yang tinggi dibandingkan genotip yang lain.

TABEL 2
Karakteristik Kadar Profil Lipid Menurut Genotip ApoE

Profil Lipid	ε 2/2 (n=2)	ε 2/3 (n=5)	ε 3/3 (n=15)	ε 4/2 (n=2)	ε 4/3 (n=10)	p
Kolesterol	150,0 ± 32,53	196,4 ± 34,17	189,8 ± 30,74	209,5 ± 85,56	182,0 ± 37,43	0,506*
LDR	98,5 ± 37,48	105,8 ± 17,31	119,9 ± 27,46	98,0 ± 7,07	117,2 ± 27,56	0,597*
Trigliserid	107,5 ± 28,99	123,2 ± 50,03	101,7 ± 31,95	116,0 ± 24,04	132,8 ± 48,71	0,442*
HDL	31,5 ± 0,71	49,8 ± 7,73	42,1 ± 6,71	41,0 ± 4,24	40,6 ± 6,84	0,033*

TABEL 3
Hasil analisis bivariat variabel faktor risiko dengan skor NIHSS

Profil Lipid	Skor NIHSS			p
	Korelasi (r)	r ²	r adjust.	
Umur	0,452*	0,205	0,180	0,007
Kolesterol total	0,271*	0,073	0,044	0,122
Trigliserida	-0,031*	0,001	0,030	0,861
LDL	0,364*	0,133	0,106	0,034
HDL	0,020*	0,000	-0,031	0,911
TD Sistolik	-0,050**	0,002	-0,029	0,777
TD Diastolik	0,117**	0,003	-0,028	0,511
Gula darah puasa	0,064**	0,014	-0,017	0,718
Gula darah 2 jam PP	-0,030**	0,003	-0,028	0,867

TABEL 4
Karakteristik Skor NIHSS genotip ApoE ε4 dan non ε4

Genotip ApoE	Skor NIHSS		p	Risk Estimate 95% CI
	Ringan n (%)	Sedang-Berat n (%)		
ε 4	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)	0,641 ¥	2,111
Non ε 4	19 (86,4 %)	3 (13,6 %)		(0,354–12,595)

Genotip ApoE ε 2/3 memiliki kadar HDL paling tinggi dibandingkan genotip yang lain yang bermakna secara statistik ($p=0,033$). Genotip ApoE ε 4/2 memiliki kadar kolesterol yang tinggi dibandingkan genotip yang lain. Genotip ApoE ε 2/3 memiliki kadar HDL paling tinggi dibandingkan genotip yang lain yang bermakna secara statistik ($p=0,033$). Rerata profil lipid pada kelompok genotip ApoE ε 4 dan non ε 4 berada dalam batas normal. Tidak didapatkan perbedaan bermakna profil lipid antara kedua kelompok.

Hasil analisis bivariat parameter fisik dan hasil laboratorium dengan skor NIHSS dengan menggunakan uji *Pearson* untuk data normal dan uji *Spearman rho* untuk data yang tidak normal, didapatkan hubungan yang bermakna antara umur ($p=0,007$) dan kadar LDL ($p=0,034$) dengan skor NIHSS. Umur dan kadar LDL dalam darah mempunyai korelasi positif dengan koefisien korelasi sebesar 0,452 dan 0,364.

Data pada tabel 4 didapatkan kelompok genotip ApoE non ε 4 sebagian besar memiliki skor NIHSS ringan.

Skor NIHSS sedang-berat didapatkan sama banyak pada kedua kelompok yaitu masing-masing 3 subyek, namun kelompok genotip non ϵ 4 mempunyai prosentase yang lebih besar yaitu 25%. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok genotip ApoE ϵ 4 dan Non ϵ 4 ($p=0,641$).

PEMBAHASAN

Faktor demografis pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan jenis pekerjaan. Rerata subyek dengan skor NIHSS sedang-berat lebih tua dari rerata subyek dengan skor NIHSS ringan, pada uji statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara usia dengan skor NIHSS. Penelitian terdahulu melaporkan usia yang lebih muda berhubungan dengan keluaran fungsional stroke yang lebih baik dibandingkan usia tua.¹¹ Jumlah subyek dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan, dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin dengan keluaran stroke. Hal ini dapat disebabkan teknik pengambilan sampel yang menggunakan metode *consecutive sampling* berdasarkan pasien yang datang kontrol ke poliklinik dan memenuhi kriteria, tanpa memperhitungkan perbandingan jumlah subyek laki-laki dan perempuan.

Karakteristik beberapa faktor risiko stroke pada penelitian ini yaitu hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, merokok dan dislipidemia yang ditunjukkan pada parameter fisik serta hasil laboratorium menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara subyek dengan kelompok keluaran baik (skor NIHSS ringan) dengan keluaran buruk (skor NIHSS sedang-berat). Hal ini mungkin disebabkan oleh pengukuran dan pemeriksaan laboratorium diambil hanya satu kali saat subyek kontrol ke poliklinik, onset stroke yang telah melewati fase akut dan subyek masih mendapatkan pengobatan untuk pengendalian faktor risiko sehingga pengaruh faktor-faktor risiko stroke pada subyek pada penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan dalam mempengaruhi keluaran stroke.

Karakteristik genotip ApoE pada penelitian ini sama dengan populasi Asia pada umumnya, alel terbanyak adalah ϵ 3/3 (44,1) yang dianggap sebagai alel normal atau *wild type*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Eichner yang mendapatkan frekuensi alel ApoE terbanyak adalah alel ϵ 3/3 diikuti alel ϵ 4/3 dan alel ϵ 2/.¹² Penelitian ini tidak mendapatkan subyek dengan alel APOE ϵ 4/4. Penelitian Gofir dkk pada suku Jawa menemukan hasil yang sama, APOE ϵ 3 paling banyak ditemukan (80,39%), sedangkan karier ϵ 4 didapatkan pada 21,6% subyek, dan tidak ada subyek dengan alel ϵ 4/4.

Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan antara genotip APOE dengan keluaran pasca stroke iskemik. Penelitian Mc Carron dkk juga mendapatkan

tidak ada hubungan antara polimorfisme APOE terhadap keluaran pasien pasca stroke iskemik.¹³ Hal serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Treger dkk yang menyimpulkan alel APOE ϵ 4 berhubungan dengan peningkatan prevalensi afasia tetapi tidak mempengaruhi keluaran pasien pasca stroke iskemik.¹⁴ Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Gromadzka dkk yang menyimpulkan alel APOE ϵ 4 merupakan prediktor independen kematian pasien laki-laki pasca stroke iskemik.¹⁵ Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh metode penelitian yang berbeda, dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Gromadzka dkk meneliti 657 pasien stroke iskemik pada fase akut dengan perbandingan jumlah pasien laki-laki dan perempuan yang sebanding (326 laki-laki, 331 perempuan) yang dibagi menjadi 3 kelompok E2, E3 dan E4 dan diikuti sampai 1 tahun, penilaian keluaran fungsional stroke yang digunakan adalah Barthel Scale (BS) dan Oxford Handicap Scale Rankin (RS).¹⁵

Tidak terdapatnya hubungan antara genotip APOE dengan keluaran fungsional stroke pada penelitian ini kemungkinan disebabkan:

1. Jumlah subyek masing-masing genotip ApoE tidak proporsional, dimana didapatkan lebih banyak subyek dengan genotip ApoE non ϵ 4.
2. Tidak didapatkan subyek dengan alel genotip ApoE ϵ 4 homozigot.
3. Faktor risiko vaskuler relatif terkendali yang dapat mempengaruhi efek merugikan dari alel gen ApoE ϵ 4.
4. Penelitian ini tidak melakukan analisis terhadap penggunaan obat-obatan pencegahan faktor risiko vaskuler yang digunakan subyek.
5. Perbedaan metode penelitian yang kami lakukan dengan peneliti terdahulu.

SIMPULAN

Pasien pasca stroke iskemik pada penelitian ini sebagian besar memiliki genotip ApoE ϵ 3/3 (44,1 %) yang merupakan genotip normal pada populasi. Tidak didapatkan genotip ApoE ϵ 4/4 homozigot yang merupakan alel genotip dengan pengaruh yang buruk.

Penelitian ini menyimpulkan tidak terdapat asosiasi antara genotip ApoE dengan keluaran pasien pasca stroke iskemik. Terdapat asosiasi antara umur dan kadar kolesterol total dengan skor NIHSS, dimana semakin tua umur dan semakin tinggi kadar kolesterol maka semakin besar pula skor NIHSS.

Pemeriksaan gen maupun serum ApoE dapat dipertimbangkan dilakukan pada pasien stroke dengan kesulitan pengendalian faktor risiko profil lipid yang dapat disebabkan oleh pengaruh genotip ApoE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soertidewi L, Misbach J. Epidemiologi stroke. In *Stroke, Aspek diagnosis, patofisiologi, manajemen*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2011: 1-12,307.
2. Adams RD, Victor M. Cerebrovascular disease. In *Principles of Neurology*, 8ed. United States; 2005:661-740
3. Waters RJ, Nicoll JAR, Genetic influences on outcome following acute neurological insults. In *Curr opin crit care* 2005;11:105-10
4. Tamam Y, Tasdemir N, Toprak R, Tamam B, Iltumur K, Apolipoprotein E genotype in patients with cerebrovascular diseases and its effect on the disease outcome. *International journal of Neuroscience*. 2009; 119: 919-35.
5. Hagberg JM, Wilund KR, Ferrel RE. APOE gene and gene environment effects on plasma lipoprotein lipid levels. *Physiol Genomics* 2000;4:101-8.
6. Davignon J, Gregg RE and Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteroscler Thromb Vasc Biol* 1998;8;1-21.
7. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1985;37:268-82.
8. Couderc R, Maheux F, Baileal F, Fenelon G, Mary R, Fermerian J. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. A case control study. *Stroke*. 1993;24:661-664.
9. Laskowitz DT, Horsburg K, Roses AD. Apolipoprotein E and the CNS response to injury. Review article, *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 1998;18:465-71.
10. Mc Carron MO, Muir KW, Weir CJ, Dyker AG, Bone I, Nicoll JAR et al. The Apolipoprotein E e4 allele and outcome in Cerebrovascular disease. *Stroke* 1998;29:1882-87.
11. Masciochi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: relation of age, lesion location and initial neurologic deficit to functional outcome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(10):1255-57.
12. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A Huge review. *Am J Epidemiol* 2002;155:487-95.
13. McCarron MO, Muir KW, Nicoll JAR, Stewart J, Currie Y, Brown K et al. Prospective study of apolipoprotein E genotype and functional outcome following ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2000;57:1480-84.
14. Treger I, Froom P, Ring H, Friedman G. Association between ApoE4 and rehabilitation outcome in hospitalised ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Jul;84(7):973-6.
15. Gromadzka B, Baranska-Gieruszack M, Sarzynska-Dlugosz I, Cieselska A, Czlonkowska A. The POE polymorphism and 1-year outcome in ischemic stroke: genotype gender interaction. *Acta Neurol Scand*. 2007 Dec; 116(6):392-8.