

**TESIS**

**HUBUNGAN MEAN FLOW VELOCITY (MFV) DAN PULSATILITY INDEKS  
(PI) PADA ARTERI SEREBRI MEDIA DENGAN GANGGUAN FUNGSI  
KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

*Correlation between Mean Flow Velocity (MFV) and Pulsatility Index (PI) in  
the Middle Cerebral Artery with Cognitive Impairment in Ischemic Stroke*



**dr. Yohanis Lamerkabel  
C155192009**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**HUBUNGAN MEAN FLOW VELOCITY (MFV) DAN PULSATILITY INDEX (PI) PADA ARTERI CEREBRI MEDIA DENGAN GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK**

Disusun dan diajukan oleh:

**YOHANIS LAMERKABEL**  
**C155192009**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal **17 JANUARI 2024**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)  
NIP. 19621116 198803 1 006

Pembimbing Pendamping,

dr. Muh Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K)  
NIP. 19700710 200212 1 002

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Wakil Dekan Fakultas kedokteran  
Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
FK Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)  
NIP. 19700821 199903 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Yohanis Lamerkabel

No. Mahasiswa : C155192009

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Mean Flow Velocity (MFV) dan Pulsatility Indeks (PI) pada Arteri Cerebri Media dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pada Pasien Stroke Iskemik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 18 Januari 2024

Yang menyatakan



Yohanis Lamerkabel

## ABSTRAK

**YOHANIS LAMERKABEL** : *Hubungan Mean Flow Velocity (MFV) dan Pulsatility Indeks (PI) pada Arteri Cerebri Media dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Stroke Iskemik (dibimbing Yudy Goysal, Muhammad Iqbal Basri, Rina Masadah, Hasmawaty Basir, Audry Devisanty Wuysang):*

Background: Stroke causes 7.8 million deaths worldwide each year, constituting 13% of all causes of mortality. Cognitive impairment can be influenced by various factors, both individual and environmental. Transcranial Doppler (TCD) is an ultrasonography modality used to measure blood flow velocity in cerebral arteries. Mean Flow Velocity (MFV) represents the average speed of blood flow in cerebral vessels. Lower MFV is observed in patients with Vascular Cognitive Impairment, and Pulsatility Index (PI) serves as an indicator of cerebral vascular disease.

Objective: This study aims to investigate the relationship between Mean Flow Velocity (MFV) and cognitive function, as well as Pulsatility Index (PI) and cognitive function.

Methods: An analytical observational study with a cross-sectional design involving 46 ischemic stroke subjects meeting inclusion criteria. Subjects were categorized into groups: cognitive impairment (MoCA-INA <26) and non-cognitive impairment (MoCA-INA ≥26). Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment - Indonesian version (MoCA-INA). Transcranial Doppler (TCD) examination was conducted to measure MFV and PI in the middle cerebral artery.

Results: A significant relationship was found between MFV and cognitive impairment, both right MFV (p=0.003) and left MFV (p=0.000). A significant relationship was also observed between PI and cognitive function, both right PI (p=0.000) and left PI (p=0.000). ROC curve analysis revealed an area under the curve (AUC) of 0.887 for left MFV with a cutoff value of 45 cm/s, sensitivity of 95.65%, and specificity of 78.62%. For left PI, the AUC was 0.896 with a cutoff value of 1.23, sensitivity of 82.61%, and specificity of 100%.

Conclusion: In ischemic stroke with cognitive impairment, decreased MFV and increased PI were observed.

**Keywords:** *stroke, Mean Flow Velocity, Pulsatility Index, Cognitive impairment*

### Abstrak:

**Latar belakang:** Stroke menyebabkan 7,8 juta kematian di seluruh dunia tiap tahun, mencakup 13% dari seluruh penyebab kematian. Penurunan fungsi kognitif dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari individu maupun lingkungan, Transcranial Doppler (TCD) adalah modalitas ultrasonografi yang digunakan untuk mengukur kecepatan aliran darah dari arteri serebral. Mean Flow Velocity (MFV) adalah kecepatan rata-rata aliran darah di pembuluh darah otak. MFV lebih rendah pada pasien Vascular Cognitive impairment, Pulsatility Index (PI) merupakan penanda penyakit pembuluh darah otak.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Hubungan Mean Flow Velocity (MFV) dengan Fungsi kognitif dan Pulsatility indeks (PI) dengan fungsi kognitif.

**Metode:** Penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 46 subjek penelitian dengan stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dikategorikan ke dalam kelompok, gangguan fungsi kognitif (MoCa-INA <26) dan tanpa gangguan fungsi kognitif (MoCa-INA ≥26). Fungsi kognitif dinilai menggunakan *Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia* (Moca-INA). dilakukan pemeriksaan *Transcranial Doppler* (TCD) untuk mengukur MFV dan PI pada arteri cerebri media.

**Hasil:** Didapatkan hubungan yang bermakna antara MFV dengan gangguan fungsi kognitif, MFV kanan (p=0.003) dan MFV kiri (p=0,000), didapatkan hubungan yang bermakna antara PI dengan fungsi kognitif, PI kanan (p=0,000) dan PI kiri (p=0,000). Pada analisa kurva ROC ditemukan *area under the curve* (AUC) MFV kiri adalah 0,887 dengan nilai cut off 45cm/s dan sensitifitas 95,65 %, spesifitas 78,62%. PI kiri adalah 0,896 dengan nilai cut off 1,23 dan sensitifitas 82,61 %, spesifitas 100%.

**Kesimpulan** : Pada stroke iskemik dengan gangguan fungsi kognitif didapatkan MFV yang menurun dan PI yang meningkat.

**Kata Kunci** : *Stroke Iskemik, Mean Flow Velocity, Pulsatility Indeks, Gangguan Fungsi Kognitif*

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala Berkat kasih karunia, kasih sayang Serta penyertaannya, sehingga penulis dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan baik hingga menyelesaikan penelitian ini.

Selama ini penulis menyadari bahwa dalam melakukan penelitian akhir ini berkat bantuan berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis baik dalam hal tenaga, ide, maupun pemikiran, serta memberi bantuan moril maupun materil, oleh sebab itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang terlibat dalam menyelesaikan karya akhir ini. Baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama penulis ucapkan terima kasih kepada orang tua penulis, Ir Evergard Lamerkabel, Msi dan Christina de FRETES SPd (almh) dan kepada oma saya Sarah de FRETES (almh) yang tiada hentinya memberikan restu dan doa kepada penulis, dengan penuh kasih sayang dan kesabaran membimbing dan menuntun penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan spesialis saraf, terima kasih juga saya ucapkan kepada kakak beradik saya, Beni, Veky, Femmy, David, Agel (almh), Kiki, Gebby, serta Ansye, Petra, Louis, Leora, Tante Els, yang tiada henti-hentinya memberikan suport kepada saya dalam suka dan duka.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen-dosen pembimbing dan penguji sebagai pengganti orang tua penulis :

1. Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.S (K), selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik penulis yang selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama Penulis menjalankan penelitian ini, juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.
2. dr. Muh Iqbal Basri, Mkes, Sp.S (K), selaku Pembimbing pendamping yang terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat

berarti untuk menyelesaikan penelitian ini.

3. Dr. dr. Rina Masadah, Sp.PA(K), Mphil, DFM, selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini.
4. Dr. dr, Hasmawaty Basir, Sp.S (K), selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
5. Dr.dr, Audry Devisanty Wuysang, .M,Si, Sp.S (K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini
6. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas semua bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.
7. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraih cita-cita..
8. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.
9. Seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas, Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan Kak Ade yang dengan keramahannya dengan sabar memberikan pelayanan kepada kami selama pendidikan sehingga urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
10. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Unhas, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RS Islam Faisal, RS Haji, RSUD Kalabahi Alor, yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk melakukan proses pembelajaran di rumah sakit.
11. Teman-teman CRAN14LIS (dr. Satrio, dr. Jans, dr. Nuya, dr. Dede, dr Irbab, dr Descha, dr Zul, dr Lika, dr Evi, dr Wiwit, dr Deri, dr Ilham, dr Billi ) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan baik dalam susah dan senang, suka maupun duka. sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah

dan lancar.

12. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
13. Seluruh teman-teman Residen Neurologi FK UNHAS, yang telah banyak membantu penulis selama menempuh pendidikan dan banyak membantu dalam melaksanakan penelitian ini.
14. Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi.

Makassar, 17 Januari 2024

Penulis

Yohanis Lamerkabel

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
DAFTAR ISI .....	ii
DAFTAR GAMBAR .....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Hipotesis Penelitian.....	6
1.4 Tujuan Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	12
2.1 Stroke Iskemik.....	12
2.2 Gangguann fungsi kognitif.....	24
2.3. Faktor Resiko Gangguan Kognitif.....	29
2.4 Moca Ina.....	30
2.5. Mean flow velocity.....	31
2.6. Pulsatility index.....	33
2.7 Kerangka Teori.....	35
2.8 Kerangka konsep.....	36
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	37
3.1 Jenis Penelitian .....	37
3.2 Waktu dan Tempat penelitian.....	37
3.3 Populasi Penelitian.....	37
3.4 Sampel penelitian.....	37
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.6 Cara Pengumpulan Data.....	39

3.7 Variabel Penelitian .....	39
3.8 Definisi Operasional .....	40
3.9 Alur Penelitian .....	41
3.10 Analisis data dan Uji Statistik .....	43
3.11 Ijin Penelitian dan Kelayakan etik.....	44
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	45
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	45
4.2 Karakteristik MoCa-INA, Pulsatility Indeks dan Mean Flow Velocity.....	47
4.3 HUBUNGAN MFV DAN PI dengan Fungsi Kognitif.....	48
4.4. Nilai PI dan MFV Terhadap Fungsi Kognitif.....	49
4.4 Analisis Kurva ROC.....	51
BAB V PEMBAHASAN.....	54
5.1. FUNGSI KOGNITIF.....	55
5.2. Hubungan PI Arteri Cerebri Media dengan Gangguan Fungsi Kognitif .....	57
5.3 Hubungan PI Arteri Cerebri Media dengan Gangguan Fungsi Kognitif.....	58
5.4 Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB VI PENUTUP.....	61
6.1 Simpulan.....	61
6.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	66

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Autoregulasi pada stroke Iskemik.....	23
Gambar 2 Kerangka Teori.....	35
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 4. Alur Penelitian .....	42
Gambar 5. Kurva ROC hubungan PI terhadap gangguan fungsi kognitif .....	52
Gambar 6. Kurva ROC hubungan MFV terhadap gangguan fungsi kognitif .....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Etiologi lain penyebab stroke iskemik.....	15
Tabel 2. kriteria diagnosis VCI yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya .....	26
Tabel 3. Nilai normal, depth, accses window, flow direction dan Mean flow velocity dari setiap arteri intracranial. (Yuanmei P 2022) Nilai normal, depth, accses window, flow direction dan Mean flow velocity dari setiap arteri intracranial. ( <i>Yuanmei P 2022</i> ).....	33
Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian .....	46
Tabel 5. Karakteristik fungsi kognitif, Mean Flow Velocity (MFV) dan Pulsatility Index (PI).....	47
Tabel 6. Hubungan MFV dan PI dengan Fungsi Kognitif .....	48
Tabel 7. Nilai PI terhadap Fungsi Kognitif.....	49
Tabel 8. Nilai MFV terhadap Fungsi Kognitif .....	50
Tabel 9 Sensitifitas dan spesifitas PI dan MFV terhadap Fungsi Kognitif .....	52

## DAFTAR SINGKATAN

PI	: Pulsatility Indeks
MFV	: Mean Flow Velocity
MCA	: Arteri Cerebri Media
MCI	: Mild Cognitive Impairment
TCD	: Transcranial Doppler
MoCa-INA	: Montreal Cognitive Assesment-versi Indonesia
PSV	: Peak Sistolic Velocity
EDV	: End Diastolic Velocity
VaD	: Vascular Demensia
AD	: Alzheimer Demensia
WML	: White Mater Lesions
CBF	: Cerebral Blood Flow
VCI	: Vascular Cognitive Impairment
AC	: Autoregulasi Cerebral
MID	: Demensia Multi Infark
ME	: Microemboli

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Stroke adalah sindrom klinis berupa defisit neurologis fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, akibat penyakit pembuluh darah otak (*American Heart Association/American Stroke Association, 2013*). Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan mortalitas dan disabilitas yang tinggi. Stroke menyebabkan 7,8 juta kematian di seluruh dunia tiap tahun, mencakup 13% dari seluruh penyebab kematian. Berdasarkan *Global Burden of Disease*, di negara berkembang mortalitas stroke menempati urutan kedua setelah penyakit jantung, dan hampir sama dengan kematian akibat seluruh jenis kanker (*Mohr et al., 2011; Ropper et al., 2019*).

Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,8 per 1000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Kementrian Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan., 2018). Serupa dengan di seluruh dunia, stroke di Indonesia juga memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, menempati urutan pertama penyebab kematian pada penduduk diatas 5 tahun, atau 15,5% dari seluruh kematian (Kusuma and Venketatsubramanian, 2009). Selain menyebabkan kematian, stroke juga merupakan penyebab utama disabilitas dan menyumbang 3,6% dari total *Disability-adjusted Life Years (DALY)*. Pasien yang bertahan hidup setelah menderita stroke seringkali mengalami kesulitan untuk merawat diri sendiri, ataupun kembali beraktivitas seperti sediakala

(Caplan, 2016). Disabilitas yang ditimbulkan oleh stroke berkaitan dengan derajat keparahan dari stroke di awal perjalanan penyakit, dan tatalaksana awal yang adekuat (Mohr et al., 2011).

*American Heart Association/American Stroke Association* pada tahun 2016 melaporkan bahwa stroke iskemik memiliki persentase lebih tinggi dibandingkan stroke hemoragik, mencapai 87% (Aninditha and Wiratman, 2017). Faktor risiko stroke iskemik pada populasi Indonesia yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi, diikuti usia tua, dislipidemia, diabetes, penyakit jantung, merokok, kurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga, dan obesitas (Akbar et al., 2018).

Fungsi kognitif merupakan fungsi utama untuk memelihara peran dan interaksi yang adekuat dalam lingkungan sosial. Kemunduran fungsi kognitif selanjutnya akan mempengaruhi pola interaksi lansia dengan lingkungan tempat tinggal dengan anggota keluarga lain, juga pola aktivitas sosialnya sehingga akan menambah beban keluarga, lingkungan dan masyarakat (Wreksoatmodjo, 2014).

Penurunan fungsi kognitif dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari individu maupun lingkungan. Faktor individu meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, faktor genetik, dan riwayat penyakit. Sedangkan faktor lingkungan meliputi hubungan/keterlibatan sosial (social engagement) dan aktivitas, baik aktivitas fisik maupun aktivitas kognitif (Wreksoatmodjo, 2016).

Evaluasi fungsi kognitif pada penderita stroke merupakan hal yang penting karena dengan adanya gangguan pada satu atau beberapa domain fungsi kognitif yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan dan rehabilitasi. Gangguan pada domain bahasa, kemampuan abstrak dan delayed recall berhubungan dengan lokasi stroke di hemisfer sebelah kiri. Sedangkan lesi di kedua hemisfer berhubungan dengan penurunan fungsi di beberapa domain yaitu visuospasial dan fungsi kognitif, penamaan, atensi dan orientasi. Salah satu tes yang dapat digunakan pada penderita stroke untuk mengukur

fungsi kognitif adalah *Montreal Cognitive assesstment* (MoCA). MoCA dapat dikerjakan dalam waktu 10 menit dengan total skor 30 poin dan mencakup delapan macam domain fungsi kognitif yaitu memori, fungsi eksekutif, visuospasial, bahasa, atensi, konsentrasi, orientasi, kemampuan abstrak dan penamaan. Total skor MoCA berjumlah kurang dari 26 dianggap terdapat gangguan kognitif. Pada 90% kasus stroke.(Blackburn, 2013).

Penurunan fungsi kognitif meningkat pada pasien stroke dengan umur diatas 65 tahun. Sebanyak 47,3% penderita stroke mengalami gangguan kognitif setelah 3 bulan dari mulai terserang stroke pertamanya dan terdapat beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif tersebut antara lain usia tua, tingkat pendidikan rendah, riwayat diabetes mellitus dan silent infarcts. Gangguan kognitif berupa penurunan daya ingat atau disfungsi eksekutif dapat mengakibatkan seseorang kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari sehingga menurunkan kualitas hidup penderita (Jacquin, 2014).

Transcranial Doppler (TCD) adalah modalitas ultrasonografi yang digunakan untuk mengukur kecepatan aliran darah dari arteri serebral basal, menggunakan ultrasonografi frekuensi rendah (Aaslid et al. 1982,769-74), sedangkan Carotid Doppler Ultrasound (CDU) digunakan untuk menilai anatomi dan patologi arteri karotis ekstrakranial. Pemeriksaan Transcranial Doppler adalah pemeriksaan ultrasound dengan mengikuti prinsip dari Doppler effect, ketika gelombang suara (ditransmisikan oleh ultrasound) menyentuh objek yang bergerak maka gelombang yang dipantulkan akan mengalami perubahan frekuensi. ( Sushmita P et all 2014).

Perbedaan frekuensi antara gelombang yang dipancarkan dan dipantulkan, disebut sebagai "Doppler shift frequency,", sehingga didapatkan nilai Peak sistolic velocity (PSV), End diastolic velocity (EDV), Pulsatility index (PI) dan terpenting nilai Mean flow velocity

(MFV) karena secara fisiologi paling berkorelasi dengan aliran darah otak (Sushmita P et all 2014). Alat neurosonologis ini memberikan informasi hemodinamik dan struktural untuk mengidentifikasi dan memantau faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada Vascular Demensia (VaD) serta membantu memahami peran patologi hemodinamik pada VaD (*Navarro 2019*)

Pada VaD, temuan TCD berikut telah diamati secara konsisten dalam literatur: (1) penurunan MFV, (2) peningkatan PI, (3) gangguan respon vasomotor, dan, pada tingkat yang lebih rendah, (4) adanya sinyal mikroemboli (MES). Pada awal 1980-an, beberapa penelitian telah menggunakan TCD untuk memahami peran aliran darah otak pada demensia. Misalnya, hasil dari penelitian yang membandingkan pasien dengan Alzheimer Disease (AD) dan Demensia Multi-Infark (MID) dengan kontrol yang sehat menunjukkan penurunan MFV dan Peningkatan PI (Sabayan et al. al.2012,271-7). Selain itu, sebuah studi yang dilakukan oleh Biedert et al. pada tahun 1991 pada pasien dengan AD dengan MID menemukan nilai PI yang meningkat secara signifikan di antara pasien dengan MID dibandingkan dengan AD dan kontrol yang sehat. 75%) dari pasien MID ini menunjukkan penyakit pembuluh darah kecil dari pada infark tromboemboli (*Roher ct al. 2011, 445-55*).

Studi Rotterdam berbasis populasi tahun 2004 dengan 1.720 peserta, bertujuan untuk menetapkan distribusi frekuensi parameter TCD ini di kalangan lansia (Mok et al. 2012). menemukan bahwa End Diastolic, Peak Sistolic dan MFV serta reaktivitas vasomotor, menurun secara signifikan dengan bertambahnya usia hingga 90 tahun, sedangkan PI meningkat. PI juga tercatat meningkat pada pasien dengan demensia multi-infark dibandingkan dengan demensia Alzheimer (Mok et al. 2017). selanjutnya didukung oleh meta-analisis yang membandingkan MFV dan PI antara AD dan VaD dengan kontrol sehat, kemudian membandingkan parameter yang sama antara AD

dan VaD (2014, 1-114). Pasien dengan AD dan VaD memiliki kecepatan aliran rata-rata yang lebih rendah dan indeks pulsatilitas yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kontrol yang sehat, sementara pasien dengan AD memiliki indeks pulsatilitas yang lebih rendah dibanding pasien dengan VaD. (Maria A 2021)

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut, dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut

Apakah terdapat hubungan Mean flow velocity dan Pulsatility index dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik?

## **1.3. HIPOTESA PENELITIAN**

1. Mean Flow Velocity menurun pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif.
2. Pulsatility Index meningkat pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif

## **1.4. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

1. Mengetahui hubungan Mean flow velocity (MFV) pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif dibandingkan dengan Mean Flow Velocity pada pasien stroke iskemik tanpa gangguan kognitif
2. Mengetahui hubungan Pulsatility Index (PI) pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif dibandingkan dengan pasien stroke iskemik tanpa gangguan kognitif

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur MoCa-Ina pada pasien stroke iskemik
2. Menentukan nilai Mean Flow Velocity (MFV) pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif.

3. Menentukan nilai Mean Flow Velocity (MFV) pada pasien stroke iskemik tanpa gangguan kognitif
4. Menentukan nilai Pulsatiliti Index pada pasien stroke iskemik dengan gangguan kognitif
5. Menentukan nilai Pulsatiliti Index pada pasien stroke iskemik tanpa gangguan kognitif
6. Membandingkan Mean Flow Velocity dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
7. Membandingkan Pulsatility Index dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan Mean flow velocity dan Pulsatility index dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
- 1.5.2 Diharapkan dapat memberikan kontribusi tentang pentingnya pemeriksaan Mean flow velocity dan Pulsatility index untuk mengetahui gangguan fungsi kognitif yang objektif berkaitan dengan pasien stroke Iskemik.
- 1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait hubungan Mean flow velocity dan Pulsatility index dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien stoke iskemik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 STROKE ISKEMIK**

##### **2.1.1 Pendahuluan**

Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal (*American Heart Association/American Stroke Association, 2013*). Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering ditemukan, mencakup 87% dari seluruh stroke (Caplan, 2016). Stroke ini disebabkan oleh gangguan perfusi darah ke otak. Stroke harus dibedakan dengan istilah *Transient Ischemic Attack* (TIA). TIA awalnya didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologi akibat iskemia serebral fokal dengan durasi < 24 jam. Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa 30-50% pasien yang memenuhi kriteria definisi operasional TIA lama tersebut ternyata menunjukkan infark pada sekuens *diffusion weighted imaging*. Hal ini menyebabkan *American Heart Association* mengusulkan definisi baru TIA yaitu: Episode disfungsi neurologi transien yang disebabkan oleh iskemia fokal otak, medula spinalis atau retina tanpa adanya infark akut. Istilah *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND) juga merupakan istilah lama yang didefinisikan sebagai episode transien disfungsi neurologi yang berlangsung antara 24 jam hingga 7 hari, namun istilah ini tidak digunakan lagi karena hampir seluruh kejadian tersebut terbukti berkaitan dengan infark (Easton et al., 2009).

### 2.1.2 Klasifikasi Stroke Iskemik

Klasifikasi stroke iskemik yang banyak digunakan adalah klasifikasi *Bamford /Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) (Adams et al., 1993), yang membagi stroke menjadi lima subtipe berdasarkan etiologi, antara lain:

#### 1. Aterosklerosis pembuluh darah besar

Stroke jenis ini terjadi akibat terbentuknya plak aterosklerotik pada pembuluh darah sedang dan besar, baik intra maupun ekstrakranial, mulai dari arkus aorta hingga sirkulus wilisi. Plak aterosklerosis yang terbentuk kemudian menimbulkan stenosis lumen yang progresif, sehingga menyebabkan kegagalan perfusi jaringan otak, terutama jika aliran kolateral tidak mencukupi (Hauser and Josephson, 2017). Pada saat permukaan plak ruptur, akan terbentuk trombus yang menyebabkan oklusi akut pembuluh darah. Trombus tersebut dapat juga lepas dan menimbulkan emboli pada sirkulasi distal (Caplan, 2016; Hauser and Josephson, 2017).

#### 2. Kardioemboli

Gangguan aliran darah ke otak dapat disebabkan oleh materi emboli yang berasal dari tempat lain yang terlepas dan terbawa oleh aliran darah sehingga menyebabkan oklusi pada pembuluh darah otak. Stroke akibat materi embolus yang berasal jantung mencakup 15-30% dari seluruh stroke iskemik. Materi embolus berasal dari trombus intramural intrakardiak yang terbentuk akibat pengaruh beberapa penyakit jantung yang mendasari, seperti atrial fibrilasi, kardiomiopati dilatasi dengan fraksi ejeksi menurun, *valvular heart*

*disease*, endokarditis bakterial, maupun penyakit jantung lain (Brust, 2012).

Materi embolus dapat juga berasal dari sumber selain jantung, yaitu dari plak aterosklerotik arteri lain (arkus aorta, arteri karotis komunis, arteri vertebralis), atau berasal dari vena (*paradoxic emboli*). Thrombus yang berasal dari vena dapat mencapai pembuluh darah otak jika terdapat defek di jantung yang menyebabkan shunt aliran darah dari rongga jantung kanan ke kiri (*right to left shunt*), misalnya paten foramen ovale (Brust, 2012; Caplan, 2016; Hauser and Josephson, 2017). Embolus dapat juga berupa kumpulan bakteri (emboli septik) seperti pada kasus endokarditis bakterial, atau berupa sel neoplasma seperti pada kasus atrial myxoma (Brust, 2012; Hauser and Josephson, 2017).

### 3. Penyakit pembuluh darah kecil (*small vessel disease*)

Stroke lakunar merupakan stroke yang terjadi akibat oklusi pembuluh darah kecil, yaitu pembuluh darah dengan diameter 50-200 mikrometer. Infark yang timbul berukuran kecil, antara 3 mm hingga 1,5 cm (Ropper et al., 2019). Pembuluh darah yang terlibat adalah *penetrating artery* yang mensuplai aliran darah ke struktur dalam otak seperti kapsula interna, ganglia basalis, korona radiata, thalamus, dan batang otak. Mekanisme oklusi diduga akibat kerusakan endotel yang menyebabkan lipohialinosis atau mikroateroma. Hipertensi dan diabetes mellitus dalam jangka waktu lama merupakan penyebab utama proses ini (Brust, 2012; Caplan, 2016).

4. Stroke oleh etiologi lain.

Stroke akibat etiologi lain mencakup 5% dari seluruh stroke iskemik (Brust, 2012). Penyebab lain stroke iskemik dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1 Etiologi lain penyebab stroke iskemik**

(Hauser and Josephson, 2017; Ropper et al.,2019)

---

<b>Gangguan Hiperkoagulasi</b>	
Defisiensi Protein C	<i>Beta-Thalassemia</i>
Defisiensi Protein S	<i>Polycythemia vera</i>
Defisiensi Antitrombin III	<i>Systemic lupus erythematosus</i>
<i>Antiphospholipid syndrome</i>	Homosisteinemia
Mutasi Factor V Leiden	<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>
Mutasi Prothrombin G20210	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>
Keganasan sistemik	Disproteinememia
<i>Sickle cell anemia</i>	Kontrasepsi oral
Sindrom Nefrotik	
<i>Inflammatory bowel disease</i>	
<b>Trombosis Vena Serebral</b>	
<b>Fibromuscular dysplasia</b>	
<b>Vaskulitis</b>	
Vaskulitis sistemik [ <i>PAN, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), Arteritis Takayasu's Giant cell arteritis</i> ]	Meningitis (sifilis, tuberkulosis, fungal, bakteri)
Vaskulitis SSP primer	
<b>Kardiogenik</b>	
Kalsifikasi katup mitral	<i>Marantic endocarditis</i>
Atrial myxoma	<i>Libman-Sacks endocarditis</i>
Tumor intrakardiak	
<b>Vasospasm pada SAH</b>	<b>Eklampsia</b>
<b>Obat: Kokain, amphetamine</b>	
<b>Penyakit Moyamoya</b>	

---

## 5. Stroke dengan etiologi yang tidak diketahui

Klasifikasi ini digunakan untuk kasus stroke yang belum dilakukan pemeriksaan secara lengkap, sehingga etiologi stroke belum dapat diketahui secara pasti.

### 2.1.3 Patofisiologi

#### 2.1.3.1 Pembentukan Plak Aterosklerosis

Proses inisiasi terbentuknya plak aterosklerosis dimulai dengan akumulasi lipoprotein pada tunika intima pembuluh darah (Hauser and Josephson, 2017). Proses ini akan diakselerasi oleh keadaan hiperkolestolemia. Lipoprotein akan berikatan dengan matrix ekstraselular dari tunika intima, yaitu proteoglikan. Sekuestrasi lipoprotein di dalam tunika intima akan memisahkan lipoprotein dengan antioksidan di plasma, sehingga terjadi proses oksidasi, dan terbentuk hidrosiperoksida, lisofosfolipid, oxisterol, dan produk pecahan aldehidik dari asam lemak dan fosfolipid. Partikel lipoprotein yang teroksidasi ini akan memecetuskan respon inflamasi lokal yang memacu proses pembentukan plak selanjutnya.

Lipoprotein yang teroksidasi kemudian akan merangsang endotel untuk meningkatkan molekul adesi dan reseptor leukosit di permukaan endotel, yang menyebabkan monosit dan limfosit akan masuk dan menembus endotel hingga mencapai tunika intima. Berbagai sitokin seperti *interleukin-1* dan *Tumour Necrosis Factor- $\alpha$*  (*TNF- $\alpha$* ) yang dihasilkan sel imun akan semakin meningkatkan ekspresi molekul adesi tersebut (Hauser and Josephson, 2017). Di dalam tunika intima, sel monosit akan berubah menjadi makrofag. Makrofag kemudian akan melakukan endositosis partikel lipoprotein dan berubah menjadi sel foam. Sel foam

ini merupakan pembentuk *fatty streak*, prekursor dari plak aterosklerosis (Hauser and Josephson, 2017).

Apabila pembentukan sel foam melebihi pengeluarannya dari dinding pembuluh darah, akan terjadi akumulasi lipid dan terbentuk ateroma. Sel foam juga akan merangsang pembentukan sitokin (IL-1, TNF- $\alpha$ ) dan faktor pertumbuhan (*platelet derived growth factor*, *fibroblast growth factor*) yang memacu terbentuknya jaringan fibrosa dan migrasi serta proliferasi dari sel otot polos. Lesi ini kemudian akan membentuk plak aterosklerosis. Plak ini kemudian dapat mengalami kalsifikasi (Hauser and Josephson, 2017).

#### **2.1.3.2 Pembentukan Trombus**

Pembentukan trombus pada stroke pembuluh darah besar diawali oleh ruptur dari plak aterosklerosis, yang akan memaparkan komponen subendotelial, seperti kolagen, faktor Von Willebrand (vWF), fibronektin dan protein adesi lain, yang kemudian akan merangsang aktivasi platelet. Pada permukaan platelet, terdapat protein yang berfungsi sebagai reseptor kolagen dan menyebabkan adesi platelet ke endotel, yaitu Glikoprotein (GP) IV, GP VI, dan Integrin  $\alpha 2\beta 1$ . Pada kondisi *high shear rates*, adhesi platelet juga bergantung kepada interaksi antara GPIb dan vWF. Ikatan GPIb dan vWF bersifat reversibel dan tidak membentuk adhesi platelet yang kuat, namun dapat mendeselerasi platelet pada kondisi *high shear rate*, dan memfasilitasi ikatan platelet lain yang lebih kuat (De Meyer et al., 2016; Longo et al., 2011).

Proses selanjutnya adalah ikatan kolagen ke GP VI yang menginduksi aktivasi platelet (De Meyer et al., 2016).

Aktivasi platelet kemudian menyebabkan sintesis dan sekresi agonis platelet seperti Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), serotonin (5-HT) dan Adenosine Difosfat (ADP) yang akan berikatan dengan reseptor di platelet lain dan merangsang terjadinya agregasi platelet. Aktivasi platelet juga menyebabkan perubahan konformasional pada reseptor GPIIb/IIIa di platelet yang menyebabkan peningkatan afinitas reseptor tersebut terhadap fibrinogen, menghasilkan trombus yang stabil (De Meyer et al., 2016).

Aktivasi platelet juga akan mensekresi PolyP, yang kemudian mengaktivasi faktor koagulasi XII. Aktivasi faktor koagulasi ini akan memulai jalur koagulasi intrinsik (faktor V, VIII, IX, X, XI, XII) dan menghasilkan fibrin yang dapat menstabilkan trombus. Selain itu, aktivasi faktor XII juga akan mengaktifkan sistem kallikrein kinnin, yang akan menghasilkan bradikinin (Rawish et al., 2020). Aktivasi faktor koagulasi juga dapat terjadi melalui pelepasan *tissue Factor* (TF) oleh endotel yang cedera. TF akan merangsang terbentuknya kaskade pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan terbentuknya trombus (Caplan, 2016). Jalur akhir dari aktivasi faktor koagulasi adalah pembentukan fibrin dari fibrinogen. Proses ini terjadi setelah faktor II, yaitu protrombin dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yaitu trombin. Pada stroke kardioemboli, proses aktivasi oleh TF ini lebih dominan.

Manusia mempunyai sistem antikoagulan alami berupa protein C, protein S, dan antitrombin III. Defisiensi protein ini atau resistensi terhadap aktivasi protein ini (seperti pada mutasi faktor V Leiden) dapat menyebabkan keadaan hiperkoagulasi. Selain itu, tubuh juga mempunyai mekanisme untuk melisis bekuan darah yang terbentuk,

melalui *Tissue plasminogen activator* endogen yang akan mengaktifkan plasminogen menjadi bentuk aktifnya, yaitu plasmin. Plasmin merupakan enzim fibrinolitik yang poten (Caplan, 2016).

Trombus yang terbentuk dapat diklasifikasi ke dalam 3 jenis, yaitu (Caplan, 2016):

1. Trombus merah (*red thrombus*)

Terbentuk terutama dari komponen sel darah merah (sehingga berwarna kemerahan/*red thrombus*) dan fibrin. Trombus jenis ini terbentuk di daerah yang mengalami perlambatan atau stasis aliran darah dan diaktivasi oleh TF. Trombus ini tidak membutuhkan kerusakan dinding pembuluh darah atau tromboplastin jaringan. Trombus merah terutama ditemukan pada trombus vena atau stroke kardioemboli.

2. Trombus putih (*white thrombus*)

Terbentuk dari platelet dan fibrin. Terbentuk di daerah yang mengalami abnormalitas dinding arteri atau endotel, terutama di area dengan aliran darah yang tinggi. Trombus putih umumnya ditemukan pada stroke aterosklerosis pembuluh darah besar.

3. Deposit fibrin diseminata di pembuluh darah kecil

### 2.1.3.3 Kaskade Iskemia

Pada orang dewasa normal, berat otak manusia adalah sekitar 1400 gram atau 1/50 dari seluruh berat tubuh manusia dewasa. Meskipun hanya 1/50 dari berat tubuh, otak mendapat 20% dari seluruh aliran darah yang dipompa jantung. Hal ini menunjukkan betapa pentingnya aliran darah ke otak.

Saat mengalami stroke, otak akan kehilangan mekanisme autoregulasi, sehingga tekanan perfusi serebral akan bergantung terhadap tekanan darah sistemik. Hubungan ini dapat direpresentasikan dengan rumus: *Cerebral perfusion pressure (CPP) = Mean arterial pressure (MAP) – Intracranial pressure (ICP)*. CPP selanjutnya akan mempengaruhi aliran darah otak (*Cerebral blood Flow (CBF)*), sesuai dengan rumus  $CBF = CPP/SVR$  ( $SVR = systemic\ vascular\ resistance$ ). Apabila CBF pada suatu daerah di otak turun hingga berada di kisaran 12-23 ml/100 gr/menit, maka akan terjadi iskemia (Ropper et al., 2019). Pada keadaan iskemia, neuron akan kehilangan fungsinya, namun belum mengalami kematian sel, sehingga apabila aliran darah segera dikembalikan hingga normal, neuron akan kembali berfungsi. Apabila CBF turun hingga 6-7 ml/100gr/menit, maka akan timbul infark atau kematian sel, yang ditandai dengan peningkatan kalium ekstraseluler, peningkatan kalsium intraseluler, asidosis selular, dan gambaran histologi dari nekrosis (Ropper et al., 2019).

Pada keadaan iskemia, terjadi kaskade proses di tingkat seluler yang diawali oleh berkurangnya kadar oksigen dan glukosa intraseluler, yang akan menyebabkan berkurangnya produksi *adenosine trifosfat (ATP)*. Berkurangnya kadar ATP akan menyebabkan kegagalan

fungsi mitokondria, yang menyebabkan proses-proses untuk kelangsungan hidup sel akan terganggu (Deb et al., 2010). Proses berikutnya adalah kegagalan pompa ion Na/K ATPase, yang menyebabkan perubahan gradien ion pada membran sel neuron, dimana kalium intrasel akan berkurang, dan terjadi terjadi influks dari natrium, kalsium, dan klorida (Mohr et al., 2011; Ropper et al., 2019).

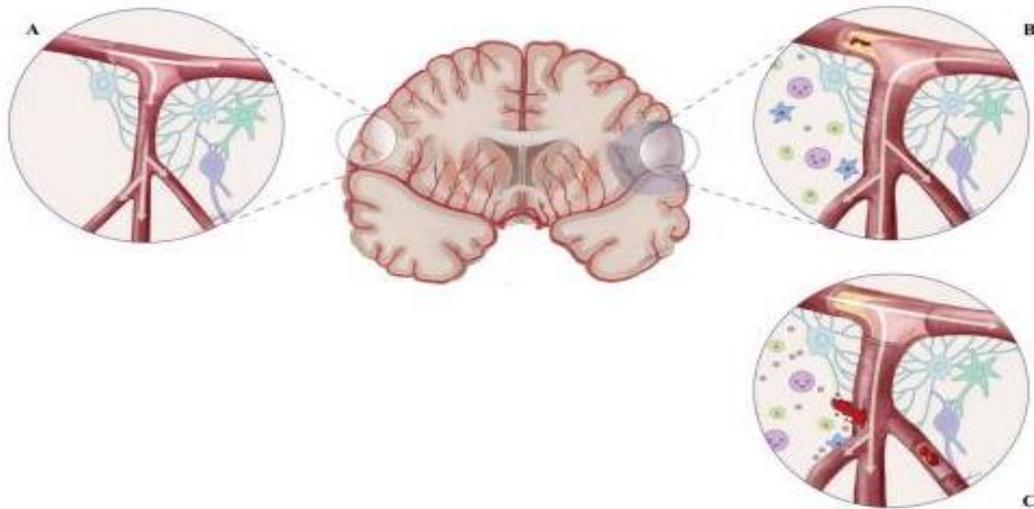
Influks ion tersebut berbahaya karena dua hal. Pertama, akan terjadi pemakaian ATP lebih lanjut untuk mempertahankan keseimbangan kalsium dan natrium. Kedua, influks tersebut akan mengaktivasi berbagai enzim (protease, lipase, nuklease) yang menghasilkan radikal bebas (*reactive oxygen species/ROS* dan *reactive Nitrogen Species/RNS*) yang akan merusak membran sel, materi genetik dan protein struktural neuron (Ropper et al., 2019). Proses ini apabila tidak ditangani, akan menyebabkan nekrosis terutama pada area pusat iskemia (*ischemic core*). Neuron di sekitar area iskemik juga dapat mengalami apoptosis (kematian sel terprogram) melalui ekspresi gen Bcl-2 dan p53 lebih awal, yang diikuti pelepasan molekul proapoptosis seperti sitokrom-c dan *apoptosis inducing factor* yang mengaktivasi kaskade caspase (Deb et al., 2010).

#### **2,1.3.4 Autoregulasi Cerebral**

Kebutuhan metabolisme otak sangat bergantung pada suplai darah, dengan adanya gangguan aliran darah, fungsi otak terganggu dalam hitungan detik dan kerusakan permanen akan terjadi dalam hitungan menit. Untuk mencegah kerusakan iskemik, sirkulasi serebral memiliki

sejumlah mekanisme perlindungan yang mengoptimalkan perfusi otak. Mekanisme dominan yang cenderung mempertahankan Cerebral blood flow (CBF) meskipun terjadi perubahan tekanan darah. Secara anatomi respon Autoregulasi cerebral (CA) terhadap perubahan tekanan darah yang terjadi pada berbagai arteri yang melibatkan pial arteri, arteriol intraserebral dan kapiler, CA terutama dipengaruhi melalui respon miogenik, dimana peningkatan transmural menyebabkan pelebaran pembuluh darah, peregangan otot polos pembuluh darah yang menyebabkan masuknya  $Ca^{2+}$  yang menginduksi kontraksi otot polos dan terjadi pengurangan diameter pembuluh darah dan mengembalikan CBF ke titik semula.

Perubahan utama selama terjadi stroke iskemik adalah gangguan aliran darah yang menyebabkan hipoperfusi serebral dan respon vasodilatasi serta proses inflamasi di area iskemik, meskipun ada upaya terjadinya peningkatan CBF dengan kolateral dan meningkatkan ekstraksi oksigen oleh sel, area penumbra yang terkena akan mengalami hilangnya fungsi membran dan menyebabkan kematian neuron. Jika area iskemik mengalami reperfusi, kerusakan sawar daeah otak, hilangnya mekanisme CA dan oklusi mikrovaskuler distal yang parsisten akan berkontribusi pada lesi reperfusi (Transformasi hemoragik) dan atau kurangnya perbaikan klinis meskipun terjadi pemulihan sirkulasi pembuluh darah. (Ricardo C et al 2021)



**Gambar 1 Autoregulasi pada stroke Iskemik**

(Ricardo c Nogueira 2021)

#### 2.1.4 Manifestasi Klinis

Karakteristik utama dari semua jenis stroke, sesuai dengan yang telah diutarakan adalah adanya defisit neurologis fokal atau global yang timbul mendadak. Defisit neurologis fokal pada stroke dapat berupa (Aninditha and Wiratman, 2017):

- Kelumpuhan sisi (hemiparesis) /kedua sisi, kelumpuhan satu ekstremitas (monoparesis), kelumpuhan otot-otot penggerak bola mata (oftalmoplegia), kelumpuhan otot-otot untuk proses menelan (disfagia), artikulasi (disartria), bicara (disfonia)
- Gangguan fungsi somatik sensoris satu sisi tubuh (hemihipestesi)
- Gangguan fungsi keseimbangan (ataksia serebelar), atau vertigo sentral
- Penurunan fungsi penghidu (hiposmia)

- Gangguan fungsi penglihatan, dapat berupa gangguan ketajaman penglihatan (penurunan visus/*sudden blindness*), atau defek lapangan pandang (skotoma, hemianopia)
- Gangguan fungsi pendengaran
- Gangguan fungsi kognitif, seperti: gangguan atensi, memori, bicara (afasia), gangguan mengerti pembicaraan, gangguan pengenalan ruang, dan sebagainya
- Gangguan global berupa gangguan kesadaran

## **2.2 GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF**

### **2.2.1 Gangguan Fungsi Kognitif Pada Stroke Akut**

Infark atau iskemia pada lokasi otak tertentu menyebabkan gangguan kognisi yang sesuai. Stroke pada hemisfer dominan menyebabkan gangguan berbahasa (afasia) dan apraksia. Pada hemisfer non dominan gangguan kognitif dapat berupa *neglect* (pengabaian) pada salah satu sisi obyek atau ruang. Gangguan kognisi tidak hanya terjadi pada infark di kortikal, namun dapat juga terjadi pada infark di subkorteks karena mengenai sirkuit-sirkuit yang ikut mengatur fungsi kognitif antar bagian-bagian di otak. Gangguan kognisi juga dapat terjadi sekunder akibat gangguan sensorik, visual dan motoric (*Gottesman and Hillis, 2010*).

### **2.2.2 Gangguan Fungsi Kognitif Pada Stroke Subakut**

Kebanyakan gangguan kognitif pasca stroke membaik setelah periode subakut (sampai 3 bulan setelah stroke) atau lebih awal. Pada fase subakut, proporsi gangguan kognitif berkisar antara 50-90%, tergantung populasi dan metode penelitian yang dipakai. Pada fase ini yang menentukan perkembangan fungsi kognitif adalah perbaikan sirkulasi serebral karena rekanalisasi spontan, neuroplastisitas, dan

adanya penyulit yang menyertai. Kebanyakan daerah penumbra mengalami reperfusi dalam waktu 3 bulan stroke. Setelah 3 bulan ukuran infark dan defisit kognitif cenderung stabil. Rehabilitasi juga ikut menentukan perbaikan kognitif pada fase ini (Gottesman and Hillis, 2010).

### **2.2.3 Gangguan Fungsi Kognitif Pasca Stroke**

Pemulihan fungsi kognitif pasca stroke bervariasi. Penelitian menunjukkan 83% pasien dengan defisit memori verbal, 78% pasien dengan gangguan konstruksi visuospasial dan defisit memori visual membaik dalam waktu 6 bulan, sedangkan domain kognitif lain kurang menunjukkan perbaikan.<sup>33</sup> Penelitian kohort lain menunjukkan gangguan atensi masih didapatkan pada 54% pasien setelah 1 tahun, sedangkan defisit fungsi eksekutif, bahasa, dan memori jangka panjang lebih sedikit frekuensinya. Penderita stroke dapat mengalami kemunduran kognitif progresif pasca periode akut walaupun tidak terdapat gambaran klinis stroke iskemik berulang. Pada umumnya terdapat komorbiditas pada penderita stroke seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemi, yang juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif. Stroke pertama juga meningkatkan risiko stroke berikutnya, baik yang menimbulkan manifestasi klinis maupun tidak (*silent brain infarction*) (Gottesman and Hillis, 2010). Penderita dengan infark multipel di otak secara signifikan mempunyai kinerja memori, kecepatan pemrosesan, dan fungsi eksekutif yang lebih buruk (Saczynski *et al.*, 2015). Gangguan fungsi kognitif pasca stroke dapat merupakan kelanjutan gangguan fungsi kognitif saat stroke akut, atau akibat tidak ter kendalinya faktor-faktor risiko stroke yang menyebabkan kelainan pembuluh darah (aterosklerosis, kekakuan arteri, disfungsi endotel), serta penyakit penyerta yang juga berpengaruh terhadap fungsi kognitif, seperti misalnya penyakit sistemik, gangguan organ (jantung, paru-paru, ginjal), penyakit Alzheimer, Parkinson, depresi (Pantoni *et al.*, 2012).

Jenis gangguan kognitif yang terjadi dapat berupa gangguan pada domain kognitif tunggal (atensi, bahasa, memori, visuospasial, atau fungsi eksekutif), atau gabungan di antaranya. Gangguan fungsi kognitif pada domain tunggal jarang terjadi, lebih sering berupa spektrum yang tergolong dalam gangguan fungsi kognitif vaskuler (*vascular cognitive impairment=VCI*) VCI sendiri belum dapat didefinisikan secara jelas, lebih berbagai gangguan kognitif yang ditimbulkan atau berhubungan dengan penyebab vaskuler. Belum terdapat pembagian VCI secara jelas, namun umumnya VCI diklasifikasikan menjadi 3 subtipe : (Xie *et al.*, 2013)

1. Demensi Vaskuler
2. VCI yang tidak memenuhi kriteria demensia (*vascular cognitive impairment no dementia=vcind*)
3. Penyakit Alzheimer dengan komponen vaskuler

**Tabel 2. kriteria diagnosis VCI yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya**

Sub tipe	Gambaran klinis
VCIND	Gangguan kognitif paling tidak pada 1 domain Aktivitas sehari-hari tidak terganggu Tidak termasuk dalam kriteria diagnosis demensia Kebanyakan individu dengan periode <i>plateau</i> yang panjang
Demensia Vaskuler	Demensia Gangguan memori ringan Lebih banyak gangguan dalam fungsi eksekutif Perjalanan penyakit berfluktuasi, progresif bertahap, dan/atau <i>stepwise</i>
Campuran Alzheimer	VCI dan Demensia Gangguan utama adalah memori Perjalanan penyakit tidak khas (eksaserbasi mendadak, fluktuasi, atau <i>plateau</i> ringan), mirip Alzheimer Perburukan gangguan kognitif lebih cepat daripada VCI atau Alzheimer saja

Usulan kriteria diagnosis VCI menurut (Xie *et al.*, 2013)

- A. Kriteria diagnosis untuk VCI *probable* meliputi semua hal berikut ini:
  - a. Gangguan kognitif
    1. Gangguan kognitif yang diperoleh dari data anamnesis, manifestasi klinis, dan tes neuropsikologi

2. Terdapatnya gangguan kognitif kortikal dan subkortikal, tapi terutama gangguan frontal dan subkortikal
  3. Gangguan kognitif paling tidak pada 1 domain, atau disfungsi eksekutif/ gangguan memori ditambah 1 tambahan gangguan kognitif lain, dengan distribusi gangguan yang tidak merata pada tahap awal
  4. Ada/tidak gangguan kemampuan sosial dan/atau aktivitas sehari-hari
  5. Ada/tidak gejala neuropsikis atau BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) (misalnya : ansietas, perubahan tidur, depresi, apati, agitasi, abnormalitas tingkah laku, dll)
- b. Bukti diagnosis klinis penyakit serebrovaskuler didapatkan dari :
1. Terdapatnya gejala dan/atau tanda pemeriksaan neurologis yang mengindikasikan adanya penyakit serebrovaskuler
  2. Terdapatnya paling tidak satu bukti pemeriksaan pencitraan neurologis, meliputi CT, CTA, MRI (T1W1, T2W1, MRA, FLAIR, dan gradient echo), TCD, SPECT
    - Infark pembuluh darah besar
    - Infark lakuner multipel (substansia alba, ganglia basalis, talamus, kapsula interna, batang otak, serebelum)
    - Infark tunggal di tempat strategis (hipokampus, girus angularis, girus cinguli, talamus, nukleus kaudatus, globus palidus, dan dasar otak bagian depan)
    - Perubahan substansia alba akibat vaskuler, terutama yang berlokasi di jaras frontal-subkortikal, khususnya di substansia alba profunda
    - Perdarahan intraserebral
    - Perdarahan subarakhnoid
    - Hipoperfusi atau hipometabolisme serebral kronis
    - Terdapatnya atrofi serebral yang berhubungan dengan vaskuler, dengan atrofi bersifat difus atau regional (misalnya atrofi temporal medial)

- Lesi-lesi vaskuler yang sulit diidentifikasi
- c. Hubungan waktu antara penyakit serebrovaskuler/faktor risiko vaskuler dengan gangguan kognitif bersifat pilihan, manifestasi, atau kesimpulan dari satu atau lebih kondisi berikut:
1. VCI mungkin terjadi sebelum, selama, atau setelah onset penyakit serebrovaskuler, menetap dalam beberapa bulan, bahkan lebih dari 6 bulan
  2. Onset penyakit serebrovaskuler tiba-tiba atau perlahan, diikuti oleh perjalanan penyakit yang berfluktuasi, *stepwise*, atau progresif bertahap
  3. Terdapatnya bukti laboratorium tentang penyakit serebrovaskuler/faktor risiko vaskuler, yang beralasan dipertimbangkan sebagai etiologi kondisi yang berhubungan
  4. Terapi efektif dapat menunda, meningkatkan, bahkan mengembalikan gejala-gejala kognitif
- B. Gambaran klinis yang mungkin mendukung diagnosis VCI *probable* meliputi
- a. Disfungsi eksekutif (misalnya inisiasi, perencanaan, organisasi, dan pentahapan)
  - b. Adanya gambaran awal kelumpuhan pseudobulber, gangguan gait, tremor, inkontinesia urine, atau kejang
  - c. Gangguan kognitif tanpa defisit neurologis fokal, bukti penyakit serebrovaskuler diperoleh dari CT kepala atau MRI (misalnya infark tersamar), atau riwayat TIA, atau hanya diperoleh dari bukti laboratorium mengenai faktor risiko vaskuler
- C. Dengan eksklusi penyebab lain seperti depresi, delirium, dan gangguan kognitif, gambaran klinis yang mungkin mendukung diagnosis VCI *possible* meliputi :

- a. Terdapatnya gangguan kognitif dan tanda defisit neurologis fokal, namun tanpa penemuan penyakit serebrovaskuler pada pencitraanneurologis
  - b. Terdapatnya gangguan kognitif, namun tanpa gejala dan tanda deficit neurologis fokal, demikian juga pencitraan neurologis, hanya terdapat bukti laboratorium tentang faktor risiko vaskuler
  - c. Terdapatnya *probable* VCI dalam jangka pendek, tidak lebih dari satu bulan
- D. VCI diperkirakan *definite* jika didapatkan :
- a. Bukti klinis penyakit sesuai dengan usulan kriteria diagnosis VCI *probable*
  - b. Bukti histopatologis penyakit berdasarkan biopsi atau penemuan post mortem
    1. Tipe murni: dibutuhkan bukti histopatologis tentang jejas serebrovaskuler saja; atau
    2. Tipe campuran: dibutuhkan bukti histopatologis kekusutan neurofibril dan plak senilis, serta jejas serebrovaskuler

## **2.3. FAKTOR RESIKO GANGGUAN KOGNITIF**

### **2.3.1. Usia**

Merupakan salah satu factor resiko utama gangguan fungsi kognitif. Secara umum, semakin tua usia seseorang, maka semakin tinggi kemungkinan untuk mengalami gangguan kognitif. Berbagai study tentang proses penuaan otak menyebutkan degenerasi otak mulai pada usia 50 tahun dan meningkat seiringpertambahan usia. Shunkar mendapatkan volume dan berat otak berkurang sekitar 5% diusia 40 tahun dan pengurangan semakin besar setelah usia 70 tahun. Penurunan ini sejalan dengan pengurangan fungsi kognitif. Penurun terjadi terutama pada korteks prefrontal, sehingga dapat mengganggu fungsi kognitif, khususnya fungsi eksekutif ( Mayza a 2017 )

### 2.3.2. Jenis Kelamin

Tidak terdapat perbedaan insidensi demensia akibat semua penyebab antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Beberapa study besar tidak menemukan perbedaan insidensi alzheimer disease dan demensia vascular di kalangan laki-laki dan perempuan (wresostatmodjo BR, 2014)

### 2.3.3. Tingkat Pendidikan

Pendidikan rendah dinilai berhubungan dengan peningkatan prevalensi demensia, sedangkan pendidikan tinggi akan memperlambat timbulnya onset demensia, geaves dkk mendapatkan orang yang berpendidikan tinggi mempunyai kapasitas otak yang jauh lebih besar dengan jumlah sinaps yang banyak jika dibandingkan dengan berpendidikan rendah ( Mayza A 2017)

## 2.4 MoCA-Ina

Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia (MoCA-Ina) merupakan alat pemeriksaan yang bertujuan untuk menilai fungsi kognitif terutama pada daya ingat jarak pendek. MoCA-Ina digunakan untuk mengetahui adanya mild cognitive impairment. MoCA-Ina terdiri dari 30 poin untuk menilai beberapa domain kognitif yaitu : (Panentu and Irfan, 2013)

1. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail-making B* (1 poin), *phonemic fluency test* (1 poin), dan *two item verbal abstraction* (1 poin)
2. Visuospasial : dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin)
3. Bahasa : menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), dan kelancaran bahasa (1 poin)

4. Delayed recall : menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
5. Atensi : menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *digit forward* (1 poin), dan *backward* (1 poin)
6. Abstraksi : menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
7. Orientasi : menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat, dan kota (masing-masing 1 poin)

MoCA direkomendasikan oleh Alzheimer Society untuk menilai keluhan kognitif secara objektif dalam pengaturan klinis. Skor MoCA-INA yang rendah menunjukkan tingkat severitas yang tinggi pada fungsi kognitif pasien dengan stroke iskemik akut. Batas awal yang disarankan untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah skor kurang dari 26 (*Dautzenberg, et al, 2020*).

## 2.5. MEAN FLOW VELOCITY (MFV)

Ultrasonografi Transcranial Doppler (TCD) mengikuti prinsip dasar dari efek Doppler. Menurut prinsip ini, ketika gelombang suara ditransmisikan oleh gelombang ultrasonografi yang dipancarkan dari probe Doppler ditransmisikan melalui tengkorak dan dipantulkan jika menyentuh objek yang bergerak (eritrosit) di dalam pembuluh intraserebral. Perbedaan frekuensi antara gelombang yang dipancarkan dan dipantulkan, disebut sebagai "Doppler shift frequency", sehingga didapatkan nilai Peak systolic velocity (PSV), End diastolic velocity (EDV), Pulsatility index (PI) dan terpenting nilai Mean flow velocity (MFV) karena secara fisiologi paling berkorelasi dengan aliran darah otak ( Sushmita P et al 2014).

MFV adalah ukuran kecepatan rata-rata aliran darah di pembuluh darah otak. Mean Blood Flow Velocity ( MBFV ) lebih rendah pada pasien Vascular Cognitive impairment-Non Dimensia dibandingkan pada orang normal, itu tidak secara independen

memprediksi gangguan kognitif, mungkin hanya mencerminkan perubahan hemodinamik serebral pada tahap ini. Penurunan MBFV mungkin disebabkan oleh hipoperfusi sekunder akibat sklerosis arteri. (Luisa V et al 2018)

Gangguan aliran darah otak dapat menyebabkan hipoksia dan iskemia, yang dapat merusak jaringan otak dan mempengaruhi fungsi kognitif. MFV dapat mencerminkan keadaan pembuluh darah otak, seperti pembuluh darah yang sempit atau tersumbat akibat aterosklerosis, inflamasi, atau gangguan vaskular lainnya (Hayden White, 2006). Perubahan struktural dan fungsional pada pembuluh darah otak dapat mengganggu aliran darah yang normal dan menyebabkan penurunan MFV. Hal ini dapat berdampak negatif pada fungsi kognitif. (Sushmita P et al 2014).

Valeria B et al 2020 Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata MCA MFV lebih rendah pada pasien dengan gangguan kognitif dan rata-rata PI lebih tinggi pada pasien demensia dibandingkan pada pasien yang sehat secara kognitif. Gangguan aliran darah otak dan penurunan MFV sering kali terkait dengan faktor risiko vaskular seperti tekanan darah tinggi, diabetes, hiperkolesterolemia, merokok, dan gaya hidup yang tidak sehat. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah otak dan menyebabkan penurunan MFV serta peningkatan risiko gangguan kognitif. Nilai MFV untuk MCA kiri proksimal dan arteri basilar di seluruh empat kelompok status kognitif. MFV lebih rendah pada status kognitif dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ), kecuali untuk aMCI pasien. Tidak ada perbedaan antara basilar MFV atau PI gangguan kognitif dan kelompok kontrol. nilai 39,1 cm/s untuk MCA MFV menjadi prediksi gangguan kognitif. Temuan menarik dalam penelitian ini adalah bahwa MCA MFV kurang dari 39,1 cm/s dapat menjadi

indikator gangguan kognitif dan dapat menambah informasi dalam penelitian selanjutnya (*Valeria B et al 2020*)

Randolph S et al (2020) dalam studi gangguan kognitif berkorelasi dengan MFV oleh TCD dibawah ambang batas, dimana pada MFV > 45 tidak menunjukkan perubahan dalam fungsi kognitif, sedangkan MFV<45 mengidentifikasikan ambang hemodinamik untuk penurunan fungsi kognitif..

**Tabel 3. Nilai normal, depth, acces window, flow direction dan Mean flow velocity dari setiap arteri intracranial. (Yuanmei P 2022) Nilai normal, depth, acces window, flow direction dan Mean flow velocity dari setiap arteri intracranial. (Yuanmei P 2022)**

Arteri	Window	Depth (mm)	Direction	MFV (cm/s)
MCA	Transtemporal	45-60	Toward	55 +/- 12
ACA	Transtemporal	60-85	Away	50 +/- 11
ICA	Transorbital	60-80	Bidirectional	45 +/-15
OA	Transorbital	40-60	Toward	55 +/- 12
PCA	Transtemporal	50-70	Bidirectional	40 +/-10
BA	Suboccipital	80-100	Away	41 +/- 10
VA	Suboccipital	60-80	Away	38 +/- 10

## 2.6. PULSATILITY INDEX

Pulsatility Index (PI) merupakan penanda penyakit pembuluh darah kecil, tingkat keparahan perubahan hemodinamik yang terdeteksi oleh TCD mungkin juga mencerminkan tingkat keparahan *White Matter Lesion (WML)*. Dengan demikian, peningkatan nilai PI dihasilkan secara independen dari faktor lain dalam WML yang lebih luas pada MRI otak. Demikianpula, PI

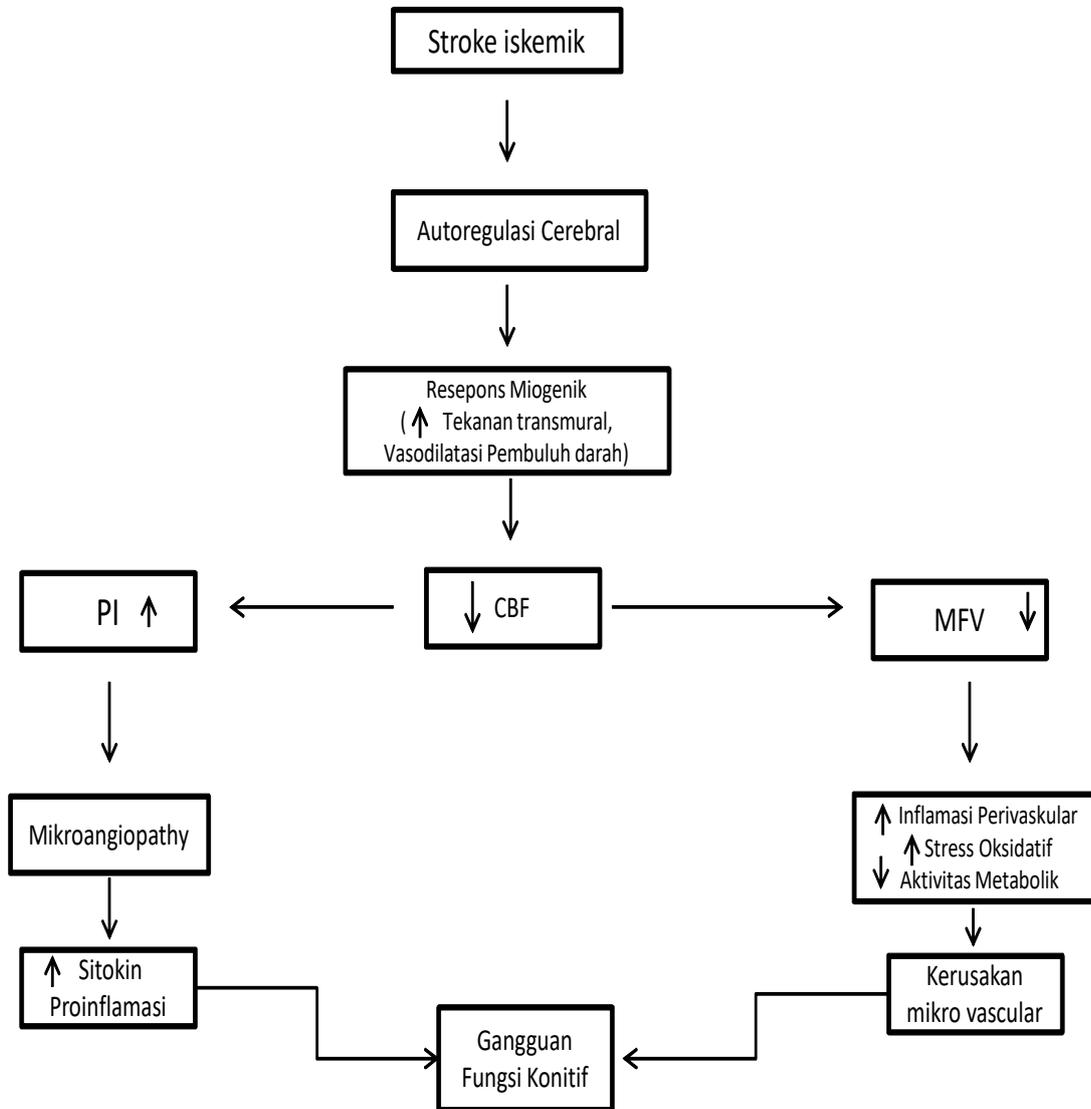
adalah prediktor kinerja kognitif yang lebih buruk (*Luisa V et al 2018*)

Indeks pulsatilitas (PI) dihitung dengan menggunakan rasio perbedaan kecepatan aliran sistolik puncak (PSV) dan akhir diastolik (EDV) dan kecepatan aliran rata-rata (MFV) yaitu  $PI = (PSV-EDV)/MFV$ .

Studi kohort baru-baru ini menunjukkan bahwa PI basal yang lebih tinggi dari MCA kiri dapat berkorelasi dengan perkembangan selanjutnya dari MCI menjadi AD (*Chung et al. 2017*), tetapi mereka tidak membandingkan PI basal dengan pasien sehat kognitif. (*Valeria B et al 2020*).

Pulsatility index (PI) Resistansi aliran biasanya dinilai dengan PI, dihitung dengan mengurangi EDV dari PSV dan membagi nilainya dengan MFV. Ini adalah parameter TCD yang paling sering digunakan untuk menentukan resistansi rendah. PI tidak bergantung pada sudut insonasi, tidak memiliki satuan, dan nilai lebih dari 1,2 menunjukkan resistensi tinggi. (*Maria A 2021*)

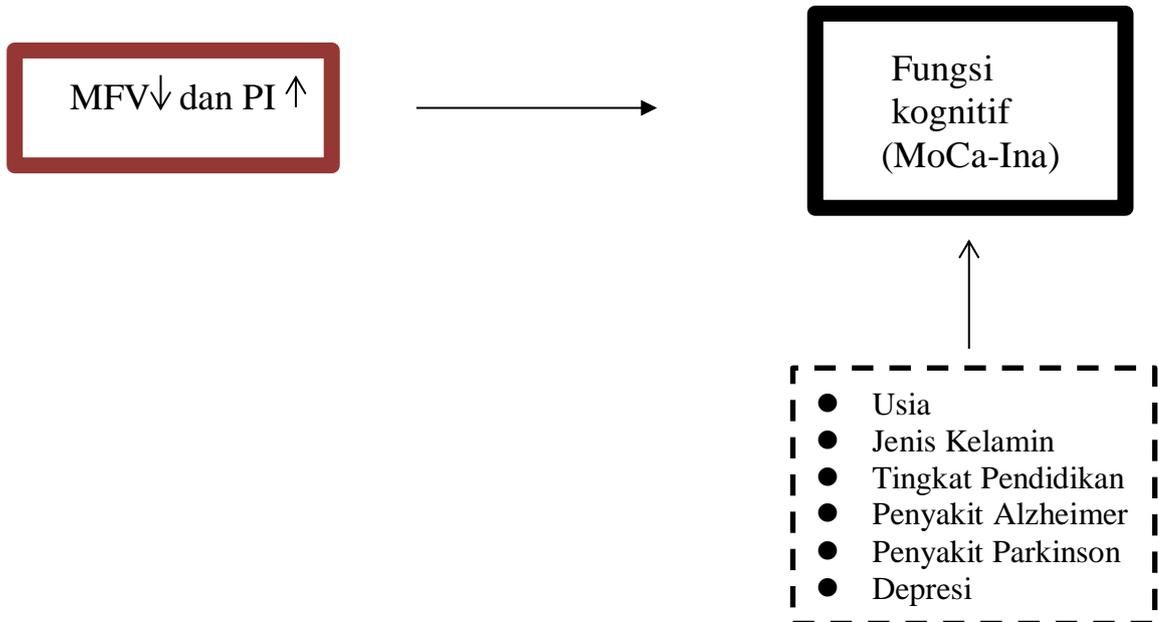
## 2.7. KERANGKA TEORI



Gambar 2 Kerangka Teori

## 2.8. KERANGKA KONSEP

Stroke Iskemik



Gambar 3. Kerangka Konsep

