

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC  
FACTOR (BDNF) SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF  
PENDERITA STROKE ISKEMIK**

*The Relationship Of Brain-Derived Neurotrophic  
Factor (BDNF) Serum Levels With Cognitive Function In  
Ischemic Stroke Patients*



**A. ARSIDIN MAPPA MADENG**

**C155191002**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**HUBUNGAN KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC  
FACTOR (BDNF) SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF  
PENDERITA STROKE ISKEMIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**A. ARSIDIN MAPPA MADENG**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### HUBUNGAN KADAR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh

**A. ARSIDIN MAPPA MADENG**

**C155191002**

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 **7 JUNI 2023** dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

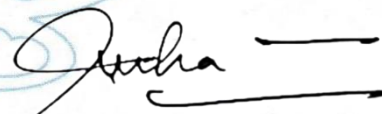
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



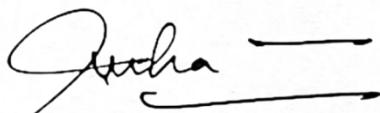
dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA  
NIP 197707192009121003

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP 196209211988111001

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : A.Arsidin Mappa Madeng

No. Mahasiswa : C155191002

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Dengan Fungsi Kognitif Penderita 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, 7 Juni 2023

Yang menyatakan

A 1000 Rupiah postage stamp is shown with a signature written over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPULENG RUPIAH', '1000', 'TEL. 25', 'METERAI TEMPEL', and 'AB256AJX67123456789'. The signature is in black ink and appears to be 'A. Arsidin Mappa Madeng'.

A. Arsidin Mappa Madeng

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan Tesis ini termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S (K)., FINS, FINA 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. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K), DFM selaku Pembimbing Pendamping walaupun dengan kesibukannya sebagai Ketua Program Studi Neurologi namun terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian secepatnya.

3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini terutama saat Penulis mengalami kebingungan.
4. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
5. dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA (K), Sp.S (K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini
6. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.
7. 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.
8. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
9. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Unhas, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI

Faisal, RS Haji yang telah mengizinkan untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit yang dipimpin dengan fasilitas yang diberikan sehingga Penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan tepat waktu.

10. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama SINAPS 2019 (dr. Ashaeryanto, dr. Ikhwan, dr. Deni Hansen, dr. Endy Suseno, dr. Inneke Magdalena, dr. Rahmi Gafur, dr. Melfa Irfaliza, dr. Nurmayasari, dr. Ulina Rahma Asri) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar serta kepada sahabat (dr. Deviyanty Syahmi, Sp.N, dr. Yulinda Mustafa, Sp.N, dr. Nurwapina Langga Wulaa) atas dukungan dan supportnya.
11. Bapak H. Andi Mappaamang, S.Sos dan Hj. Andi Damrana, SE selaku Orang Tua tercinta serta adik adik saya Andi Anggeraeny Mappa Madeng, S.ST, M.Kes dan dr. Andi Adriana Mappa Madeng, S.Ked yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi
12. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
13. dr. Resky Aprianti Pinni, S.Ked selaku Isteri yang telah sabar dan terus memberikan dorongan moril dan doa demi kesuksesan penulis
14. Andi Alike Hafidza Qurana dan Andi Qirania Maryam selaku anak yang kehadirannya selalu menjadi penyemangat bagi Penulis dalam menyusun penelitian dan menyelesaikan pendidikan.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 7 Juni 2023

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized cursive letters that appear to read 'A. Arsidin Mappa Madeng'.

A. Arsidin Mappa Madeng



## ABSTRAK

**A. ARSIDIN MAPPA MADENG.** *Hubungan Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum dengan Fungsi Kognitif Penderita Stroke Iskemik* (dibimbing Ashari Bahar, Muhammad Akbar, Andi Alfian Zainuddin, Andi Kurnia Bintang, dan Cahyono Kaelan).

**Pendahuluan:** Stroke merupakan penyakit neurologis utama di usia dewasa, berdasarkan tingginya angka kejadian, kegawatdaruratan, penyebab utama kecacatan, dan kematian. *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan salah satu *neurotrophin* golongan *neurotrophic*. BDNF terlibat dalam perkembangan sinapsis, platisitas sinapsis, dan fungsi kognitif dan meningkat pada stroke iskemik. Sehingga perlu dilakukan analisis antara kadar BDNF dengan fungsi kognitif.

**Tujuan:** Mengetahui Hubungan Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum dengan Fungsi Kognitif Penderita Stroke Iskemik.

**Metode:** Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan pada 64 orang pasien stroke iskemik dengan onset 15-30 hari dengan usia 18-70 tahun. Pasien dengan gangguan fungsi kortikal luhur sebelumnya, buta huruf, afasia, Alzheimer, Parkinson dan depresi merupakan kriteria eksklusi. Usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, lokasi infark, kadar BDNF dan fungsi kognitif merupakan variabel yang akan dianalisis.

**Hasil:** Tingkat pendidikan berpengaruh pada fungsi kognitif dan terdapat korelasi kuat positif bermakna antara kadar BDNF dengan fungsi kognitif. Kadar *cut off* BDNF  $\leq 1,3$  ng/mL memiliki sensitivitas 86,11% dan spesifitas 96,43% sebagai prediktor gangguan kognitif dan bermakna pada variabel memori, visuospasial dan eksekutif.

**Simpulan:** BDNF serum dapat diukur untuk memprediksi terjadinya gangguan fungsi kognitif.

**Kata kunci:** stroke iskemik, BDNF, fungsi kognitif.

## **ABSTRACT**

**A. ARSIDIN MAPPA MADENG.** *The Relationship Of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels With Cognitive Function In Ischemic Stroke Patients* (supervised by Ashari Bahar, Muhammad Akbar, Andi Alfian Zainuddin, Andi Kurnia Bintang, dan Cahyono Kaelan).

**Introduction:** *Stroke is a primary neurological disease in adulthood, based on the high incidence, emergency, main cause of disability, and death. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one neurotrophin group neurotrophic. BDNF is involved in synaptic development, synaptic plasticity, and cognitive function and is increased in ischemic stroke. So it is necessary to do an analysis of BDNF levels and cognitive function.*

**Aim:** *Analyze Of Relationship Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels With Cognitive Function In Ischemic Stroke Patients.*

**Methods:** *: Cross-sectional study was performed on 64 ischemic stroke patients with an onset of 15-30 days and aged 18-70 years. Patients with past impaired higher cortical function, illiteracy, aphasia, Alzheimer's, Parkinson's, and depression were excluded. Age, gender, education level, BDNF levels, infarct location, and cognitive function are the variables to be analyzed.*

**Result:** *between BDNF level and cognitive function. Cut-off level BDNF  $\leq 1.3$  ng/mL had a sensitivity of 86.11% and a specificity of 96.43% as a predictor of cognitive impairment and was significant in memory, visuospatial and executive variables.*

**Conclusion:** *Serum BDNF can be measured to predict the occurrence of impaired cognitive function.*

**Keywords:** *ischemic stroke, BDNF, cognitive function.*

## DAFTAR ISI

ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
PENDAHULUAN .....	1
1.1    LATAR BELAKANG .....	1
1.2    RUMUSAN MASALAH.....	7
1.3    HIPOTESIS PENELITIAN .....	7
1.4    TUJUAN PENELITIAN.....	7
1.4.1    Tujuan Umum.....	7
1.4.2    Tujuan Khusus .....	7
1.5    MANFAAT PENELITIAN.....	8
1.5.1    Manfaat di bidang ilmu pengetahuan.....	8
1.5.2    Manfaat dalam aplikasi klinis.....	8
1.5.3    Manfaat bagi pengembangan penelitian.....	8
TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1    STROKE ISKEMIK .....	9
2.1.1    PATOLOGI STROKE ISKEMIK DAN KEMATIAN JARINGAN .....	9
2.1.2    REAKSI IMUNOLOGI PADA STROKE .....	12
2.1.3    Sinyal inflamasi pada <i>early period</i> pasca-iskemik.....	13
2.1.4    Kematian sel iskemik mengatur tahapan imunitas bawaan dan adaptif	15
2.1.5    Resolusi pada inflamasi dan perbaikan jaringan.....	20

2.2	<i>BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)</i> .....	22
2.3	PERANAN BDNF.....	27
2.4	Gangguan Fungsi Kognitif Pada stroke Iskemik.....	30
2.4.1	Gangguan Fungsi Kognitif Pada Stroke Akut .....	30
2.4.2	Gangguan Fungsi Kognitif Pada Stroke Subakut.....	31
2.4.3	Gangguan Fungsi Kognitif Pasca Stroke .....	31
2.5.	MoCA-INA.....	37
2.6	KERANGKA TEORI.....	39
2.7	KERANGKA KONSEP .....	40
METODE PENELITIAN .....		41
3.1	DESAIN PENELITIAN.....	41
3.2	WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	41
3.3	POPULASI PENELITIAN.....	41
3.3.1	Sampel Penelitian.....	41
3.3.2	Cara Pengambilan Sampel .....	41
3.4	KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI .....	42
3.4.1	Kriteria Inklusi.....	42
3.4.2	Kriteria Eksklusi.....	42
3.5	PERKIRAAN BESAR SAMPEL .....	42
3.6	CARA PENGUMPULAN DATA .....	43
3.6.1	Alat & Bahan.....	43
3.6.2	Cara Kerja.....	43
3.7	VARIABEL PENELITIAN .....	46
3.8	DEFINISI OPERASIONAL.....	46
3.9	ALUR PENELITIAN.....	50
3.10	ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK.....	50

3.11 IJIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	51
BAB IV .....	52
4.1 HASIL PENELITIAN.....	52
BAB V .....	61
5.1 KADAR BDNF .....	61
5.2 SKOR MoCA-INA .....	62
5.3 HUBUNGAN LOKASI INFARK DENGAN MoCA-INA .....	63
5.4 HUBUNGAN KADAR BDNF DENGAN SKOR MoCA-INA.....	63
5.5 KETERBATASAN PENELITIAN .....	66
BAB VI .....	67
6.1 SIMPULAN .....	67
6.2 SARAN.....	67
DAFTAR PUSTAKA .....	68
LAMPIRAN.....	73

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mediator peradangan pasca-iskemik dan sel-sel yang memproduksinya. ....	19
Tabel 2. Kriteria diagnosis VCI yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya .....	33
Tabel 3. Karakteristik Demografi dan Klinis Subjek Penelitian .....	53
Tabel 4. Karakteristik Klinis MoCA-INA dan Kadar BDNF .....	54
Tabel 5. Hubungan Faktor Risiko terhadap MoCA-INA .....	55
Tabel 6. Hubungan kadar BDNF serum terhadap MoCA-INA .....	56
Tabel 7. Sensitivitas dan Spesifisitas kadar BDNF serum terhadap MoCA-INA .....	56
Tabel 8. Hubungan nilai Cut Off BDNF serum terhadap MoCA-INA .....	58
Tabel 9. Uji komparatif domain kognitif dengan kadar serum BDNF pada subjek gangguan kognitif .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peristiwa vaskular, perivaskular dan parenkim awal yang dipicu oleh iskemia dan reperfusi.....	14
Gambar 2. Kematian sel dan aktivasi pola reseptor pengenalan mengatur tahap kekebalan adaptif.....	16
Gambar 3. Peran sel T yang merugikan dan menguntungkan pada stroke .....	18
Gambar 4. Struktur protein dari BDNF .....	24
Gambar 5. Mekanisme Transduksi TrkB oleh BDNF yang melibatkan sinyal neurotropin pada pertumbuhan neuron .....	25
Gambar 6. Kurva ROC .....	57

## DAFTAR SINGKATAN

AMPA	: <i><math>\alpha</math>-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
DAMP	: <i>Danger Associated Molecular Pattern</i>
DC	: <i>Dendritic Cells</i>
DMT2	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra-Acetic Acid</i>
FcR	: <i>Fc-Reseptor</i>
GFAP	: <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
IF- $\gamma$	: <i>Interferon-gamma</i>
IL-	: <i>Interleukin</i>
MBP	: <i>Myelin Basic Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
MoCA-Ind	: <i>Montreal Cognitive Assessment Indonesia</i>
NIHSS	: <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PtdSer	: <i>Phosphatidylserin</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RTL	: <i>Recombinant T Cell Receptor Ligand</i>
SDO	: <i>Sawar Darah Otak</i>
SSP	: <i>Susunan Saraf Pusat</i>
TGF- $\beta$ 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta-1</i>



TH<sub>1</sub> : *T Helper 1*  
TH<sub>2</sub> : *T Helper 2*  
TLR : *Toll Like Reseptor*  
TNF : *Tumor Necrosis Factor*  
T-Reg : *T-Regulasi*  
UTP : *Uridine Trisphosphate*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke merupakan penyakit neurologis utama di usia dewasa, berdasarkan tingginya angka kejadian, kegawatdaruratan, penyebab utama kecacatan, dan kematian. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia terdapat peningkatan prevalensi stroke pada tahun 2013 hingga 2018, dari 7 menjadi 10,9 per 1000 penduduk (Riskesdas, 2018). Insidens penyakit stroke hemoragik di seluruh dunia adalah sebanyak 4,1 juta orang per tahun. Lebih dari setengah semua kematian akibat stroke, yaitu 51% disebabkan oleh stroke hemoragik (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).

Indonesia memiliki angka kematian stroke tertinggi pada tahun 2010 sebesar 193,3/100.000 orang pertahun. Riset Kesehatan Dasar Indonesia mengungkapkan bahwa prevalensi stroke di Indonesia adalah 12,1 per mil dengan jumlah tertinggi di Provinsi Sulawesi Utara (17,9%) diikuti oleh Provinsi Yogyakarta (16,9%) ( Setyopranoto et al., 2019). Berdasarkan laporan Riskesdas provinsi Sulawesi Selatan menyatakan bahwa prevalensi stroke di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu 10,6% dengan angka kejadian tertinggi pada kelompok umur  $\geq 75$  tahun (48,2%). (Tim Riskesdas, 2019)

Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark pada otak, medulla spinalis, dan retina,

berdasarkan pada bukti patologis, pencitraan, atau gejala klinis yang menetap lebih dari 24 jam atau diakhiri dengan kematian, tanpa penyebab selain vascular. (Sacco et al, 2013).

*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan salah satu dari empat *neurotrophin* yang termasuk kedalam golongan *neurotrophic*. BDNF terlibat dalam perkembangan sinapsis, plastisitas sinapsis, dan fungsi kognitif yang berkaitan erat dengan fungsi kognitif yang meliputi pembentukan memori, proses belajar, dan perilaku (Zoladz, 2010).

Selain BDNF, faktor lain yang termasuk dalam golongan *neurotrophic* ini yaitu *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin 3* (NT-3), dan *neurotrophin-4* (NT-4). BDNF tersebar luas di susunan saraf pusat (Teixeira et al., 2010) yang memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan *long term potentiation* (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik (Marosi and Mattson, 2013).

BDNF menjadi molekul kunci yang terlibat dalam perubahan yang berkaitan dengan pembelajaran dan memori. Ekspresi BDNF dapat menyebabkan variabilitas yang besar dalam tingkat BDNF pada subyek sehat. Perubahan ekspresi BDNF dikaitkan dengan penuaan normal dan patologis dan juga penyakit psikiatri, khususnya dalam struktur yang penting untuk proses memori seperti area *hippocampus* dan *parahippocampal*. Beberapa intervensi seperti olahraga atau pemberian

antidepresan meningkatkan ekspresi BDNF dalam kondisi normal dan patologis. Meskipun BDNF mungkin bukan biomarker yang valid untuk penyakit neurodegeneratif/neuropsikiatri karena disregulasi yang umum terjadi pada banyak kondisi patologis, BDNF dapat dianggap sebagai penanda yang secara khusus berhubungan dengan terjadinya dan/atau perkembangan gejala mnemonik yang umum untuk banyak kondisi patologis (Miranda et al., 2019).

BDNF memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup dan pertumbuhan neuron, berfungsi sebagai modulator neurotransmitter, dan berpartisipasi dalam plastisitas neuron, yang penting untuk pembelajaran dan memori. BDNF mengikat reseptor afinitas tinggi TrkB (tirosin kinase B) dan mengaktifkan kaskade transduksi sinyal (IRS1/2, PI3K, Akt). BDNF berperan penting untuk produksi CREB dan CBP, yang mengkode protein yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel (Murray and Holmes, 2011).

BDNF diketahui memfasilitasi fungsi sinaps dan memengaruhi transmisi sinaps pada sinaps matur dan yang sedang berkembang. BDNF juga berperan untuk mempercepat transmisi sinaps eksitatori dan inhibitori pada sel hipokampus, dan memainkan peran penting pada proses plastisitas yang dipengaruhi oleh neurotrofin. BDNF juga berperan pada fungsi memori pada hipokampus serta juga berperan pada nyeri dan inflamasi. Inflamasi pada kandung kemih akan mengubah neuron aferen kandung kemih di *dorsal root* ganglion dan medulla spinalis sebagai

adaptasi dari plastisitas neuron yang diperantarai oleh BDNF (Murray and Holmes, 2011).

BDNF dan faktor pertumbuhan seperti insulin-1 memiliki mekanisme pensinyalan hilir serupa yang menggabungkan p-CAMK dan MAPK yang meningkatkan ekspresi gen pro-survival. Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak mengatur glukosa dan metabolisme energi dan mencegah kelelahan sel. Penurunan kadar BDNF berhubungan dengan penyakit neurodegeneratif dengan kehilangan saraf, seperti penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, multiple sclerosis dan penyakit Huntington. Dengan demikian, BDNF mungkin berguna dalam pencegahan dan pengelolaan beberapa penyakit termasuk diabetes mellitus (Bathina and Das, 2020).

BDNF diekspresikan pada sistem saraf pusat dan perifer mamalia dewasa, terutama di hipokampus dan korteks. Studi klinis telah menunjukkan bahwa kadar BDNF serum dan penurunan volume hipokampus lansia berkorelasi erat dengan gangguan memori dan gangguan neuropsikiatri. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa kadar BDNF yang rendah dapat menyebabkan volume hipokampus menurun yang diduga menyebabkan defisit memori spasial terkait dengan usia. BDNF berkorelasi dengan penyakit neurodegeneratif termasuk penyakit Alzheimer dan juga memiliki korelasi kuat dengan gangguan psikiatri lainnya dalam hal ini termasuk depresi (Zhang et al., 2012).

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 (Wreksuatmodjo, 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, MoCA dapat diselesaikan dalam kurun waktu dari 10 menit (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 risiko 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).

Hasil penelitian Fadhilah (2018) menunjukkan bahwa rerata kadar BDNF pada pasien stroke iskemik adalah  $6904,98 \pm 1820,48$ . Terdapat hubungan antara kadar BDNF dan depresi pasca stroke dimana pasien stroke iskemik dengan kadar BDNF  $\leq 7235,6$  secara signifikan 3,846 kali berisiko mengalami depresi pasca stroke dibandingkan pasien stroke iskemik dengan kadar BDNF  $> 7235,6$  (OR = 3,846 (CI95% 1,467 – 10,085);  $p = 0,011$ ). Kadar BDNF yang rendah pada saat onset akut stroke dapat menjadi prediktor terjadinya depresi pasca stroke 1 bulan setelah onset stroke.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

Terdapat hubungan antara kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan fungsi kognitif penderita stroke iskemik akut, semakin rendah kadar BDNF semakin terganggu fungsi kognitif.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan kadar serum *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dengan fungsi kognitif (skor MoCA-INA) penderita stroke iskemik.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum pada pasien stroke iskemik
- b. Mengukur fungsi kognitif (skor MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik
- c. Menetapkan hubungan antara kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dan fungsi kognitif (skor MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik



## **1.5. MANFAAT PENELITIAN**

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

### **1.5.1. Manfaat di bidang ilmu pengetahuan**

- 1) Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik
- 2) Sebagai bahan edukasi terhadap prognosis suatu penyakit

### **1.5.2. Manfaat dalam aplikasi klinis**

Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi terkait hubungan kadar BDNF dan fungsi kognitif penderita stroke iskemik.

### **1.5.3. Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 STROKE ISKEMIK**

Stroke menurut WHO adalah adanya tanda klinis fokal atau global yang terjadi mendadak, mengganggu fungsi serebral, dan berlangsung selama lebih dari 24 jam atau menimbulkan kematian, tanpa adanya penyebab selain vaskular (WHO, 2014). Stroke dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu stroke iskemik dan hemoragik (Caplan, 2015). Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark pada otak, medula spinalis, dan retina, berdasarkan pada bukti patologis, pencitraan, atau gejala klinis yang menetap lebih dari 24 jam atau diakhiri dengan kematian, tanpa penyebab selain vaskular (Sacco et al., 2013).

##### **2.1.1 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK DAN KEMATIAN JARINGAN**

Proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang mengakibatkan sel otak mengalami gangguan metabolisme, karena tidak mendapat suplai darah, oksigen dan energi (Aninditha and Wiratman, 2017) dan gangguan suplai darah otak menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki (Iadecola and Anrather, 2011). Bila proses ini berlanjut, akan terjadi iskemia jaringan otak yang menyebabkan kerusakan yang bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark. Empat faktor penting pada proses

patobiologi stroke adalah eksitotoksis, depolarisasi peri-infark, inflamasi, dan apoptosis. (Aninditha and Wiratman, 2017)

Kerusakan iskemik dihasilkan dari kaskade peristiwa seluler dan molekuler yang dipicu oleh kurangnya aliran darah secara tiba-tiba dan reperfusi berikutnya dari daerah iskemik (Iadecola and Anrather, 2011). Pada situasi tersebut akan terjadi metabolisme anaerob sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi laktat dan ion hidrogen, penurunan pH intrasel, penurunan fosfokreatin jaringan, dan peningkatan kadar fosfat organik. Metabolisme anaerob akan menyebabkan penurunan adenosine triphosphate (ATP) intrasel sehingga terjadi hambatan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan diikuti kerusakan progresif sistem pompa dan transpor yang membutuhkan energi ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, Ca ATPase). Hal ini mengakibatkan penumpukan ion kalsium intrasel, diikuti kerusakan mitokondria, membran sel, aktivasi beberapa sistem enzim, dan nekrosis. Kegagalan ionik dan overload kalsium intrasel akan menyebabkan depolarisasi anoksik. Proses selanjutnya akan terjadi penurunan pembentukan potensial sinaps oleh neuron korteks serebri dan timbul defisit neurologis (Sacco et al., 2013).

Gangguan energi akan mengganggu potensial membran sel neuron dan sel glia sehingga depolarisasi meningkat, kemudian melepaskan ion kalium dan glutamat. Glutamat akan bekerja pada reseptor N-Methyl D-Aspartat (NMDA) dan metabotropik kemudian meningkatkan kadar kalsium intrasel. Overaktivasi glutamat akan menyebabkan masuknya ion natrium dan klorida ke dalam neuron, yang diikuti oleh air sehingga terjadi edema

sel. Peningkatan kadar kalsium intrasel akan mengaktifasi proses enzimatik sitoplasmik seperti enzim proteolitik yang akan mendegradasi struktur protein sitoskeletal (misal aktin dan spektrin) dan protein matriks ekstraseluler (Iadecola and Anrather, 2011).

Pada daerah inti yang mengalami proses iskemia, sel mengalami depolarisasi anoksik tanpa pernah repolarisasi. Di perifer daerah iskemik, yang disebut penumbra iskemik, kerusakan saraf berkembang lebih lambat karena aliran darah yang timbul dari wilayah vaskular yang berdekatan (aliran kolateral) menjaga perfusi serebral di atas ambang batas kematian sel segera. Pada daerah penumbra, pengurangan aliran darah tidak cukup untuk menyebabkan kegagalan energi, dan neuron tetap hidup untuk jangka waktu yang lama setelah cedera, tetapi stres neuron sangat rentan terhadap kejadian patogen yang dapat mempengaruhi keseimbangan metabolisme yang rentan (Iadecola and Anrather, 2011). Sel di area penumbra dapat melakukan repolarisasi, namun dengan kebutuhan tenaga yang meningkat. Sel tersebut kemudian mengalami depolarisasi berulang, sebagai respon terhadap peningkatan ion kalium dan glutamat ekstrasel. Depolarisasi berulang ini yang disebut depolarisasi peri-infark. Proses ini terjadi berulang dengan frekuensi beberapa kali setiap jam selama 6-8 jam. Area infark akan semakin meluas seiring bertambahnya frekuensi depolarisasi. Aktivasi jalur sinyal intraseluler yang diaktifkan ion kalsium, peningkatan radikal bebas, dan proses hipoksia sendiri menjadi pencetus

ekspresi gen pro-inflamasi sehingga terjadi kaskade inflamasi dan apoptosis (Iadecola and Anrather, 2011).

### **2.1.2 REAKSI IMUNOLOGI PADA STROKE**

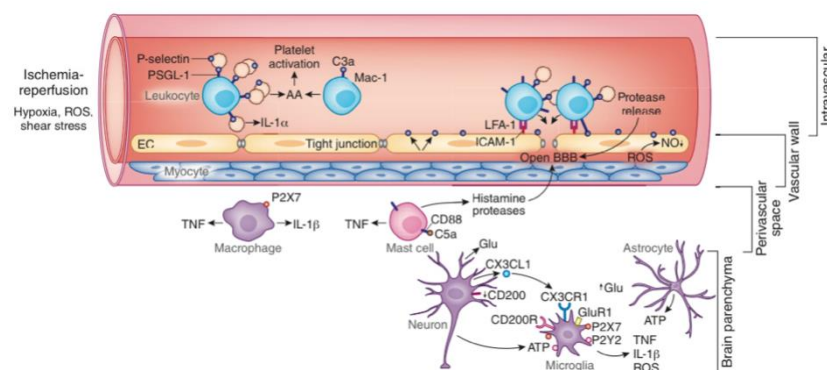
Inflamasi mempengaruhi otak setelah stroke, dan sel-sel sistem imun, seperti neutrofil dan makrofag, secara tradisional telah digunakan oleh ahli saraf dan ahli patologi forensik untuk menentukan perkiraan usia lesi serebrovaskular. Meskipun inflamasi umumnya dianggap hanya sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan, proses inflamasi telah semakin diakui sebagai kontributor utama patofisiologi penyakit serebrovaskular, terutama stroke yang disebabkan oleh oklusi arteri atau stroke iskemik. Bukti terbaru menunjukkan bahwa unsur-unsur sistem imun terlibat erat dalam semua tahap kaskade iskemik, dari peristiwa intravaskular akut yang dipicu oleh gangguan suplai darah ke proses parenkim yang menyebabkan kerusakan otak dan perbaikan jaringan berikutnya. Pada gilirannya, iskemik otak melalui sistem saraf otonom, memberikan efek supresif yang kuat pada organ limfoid yang memicu infeksi penyerta, penentu utama morbiditas dan mortalitas stroke. Oleh karena itu, sistem imun sangat terlibat dalam menentukan kejadian iskemik otak dan kelangsungan hidup manusia setelah stroke. Dengan demikian, isyarat molekuler yang dihasilkan oleh iskemia serebral mengaktifkan komponen imunitas bawaan, meningkatkan sinyal inflamasi dan berkontribusi pada kerusakan jaringan. Pada saat yang sama, proses ini merangsang respon imunitas adaptif yang berpotensi merusak yang

diarahkan pada antigen yang sebelumnya diasingkan di belakang sawar darah-otak (*Blood Brain Barrier/BBB*). Perkembangan terakhir ini memerlukan evaluasi ulang kontribusi inflamasi dan imunitas terhadap patofisiologi stroke (Iadecola and Anrather, 2011).

### **2.1.3 Sinyal inflamasi pada *early period* pasca-iskemik**

Inflamasi pasca-iskemik ditandai dengan urutan kejadian yang teratur yang melibatkan otak, pembuluh darah, darah yang bersirkulasi, dan organ limfoid. Inflamasi merupakan bagian integral dari rangkaian peristiwa yang dipicu oleh iskemia dan reperfusi. Proses inflamasi dimulai di kompartemen intravaskular segera setelah oklusi arteri, ketika hipoksia berikutnya, perubahan koagulasi, dan menyebabkan aktivasi komplemen, trombosit dan sel endotelial. Pembentukan intravaskular yang dihasilkan dari fibrin menjebak trombosit dan leukosit, menyebabkan oklusi mikrovaskular. Dalam beberapa menit setelah iskemia, molekul adhesi P-selectin ditranslokasikan ke membran permukaan trombosit dan sel endotel, dan sinyal proinflamasi dengan cepat dihasilkan (Tabel 1). Stres oksidatif dalam sel endotel mengurangi bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), yang merupakan vasodilator kuat dan penghambat agregasi trombosit dan adhesi leukosit. Hilangnya efek menguntungkan NO memperburuk penyumbatan intravaskular dan memperburuk gangguan iskemik dengan mengurangi aliran darah ke teritori iskemik. Selanjutnya, stres oksidatif menyebabkan penyempitan perisit, sel kontraktil yang menggantikan miosit di kapiler, menghasilkan lebih banyak oklusi mikrovaskular. Stres oksidatif

dan mediator inflamasi juga mengubah permeabilitas BBB, yang meningkatkan jumlah vesikel pinositotik dalam sitoplasma sel endotel, meningkatkan transpor transendotel. Protease diekspresikan dalam sel vaskular dan dilepaskan oleh leukosit, sedangkan *protein junctional* yang menutup sel endotel yang berdekatan diturunkan regulasinya, memfasilitasi ekstravasasi protein dan sel melalui jalur paraseluler. Di ruang perivaskular, iskemia dan reperfusi mengaktifkan makrofag perivaskular dan sel mast. Degranulasi sel mast melepaskan mediator vasoaktif, seperti histamin, protease dan *tumor necrosis factor* (TNF), sedangkan makrofag teraktivasi melepaskan sitokin proinflamasi. Mediator proinflamasi ini berkontribusi pada ekspresi endotel molekul adhesi dan kerusakan BBB yang mendorong infiltrasi leukosit (neutrofil, limfosit dan monosit).



**Gambar 1.** Peristiwa vaskular, perivaskular dan parenkim awal yang dipicu oleh iskemia dan reperfusi (Ladecola dan Anrather, 2011).

Setelah kematian neuron, hilangnya interaksi sel-ke-sel antara neuron dan mikroglia, juga meningkatkan sinyal inflamasi. Misalnya, CD200, protein permukaan yang diekspresikan dalam neuron, berinteraksi dengan reseptornya CD200R pada mikroglia. Gangguan interaksi ini

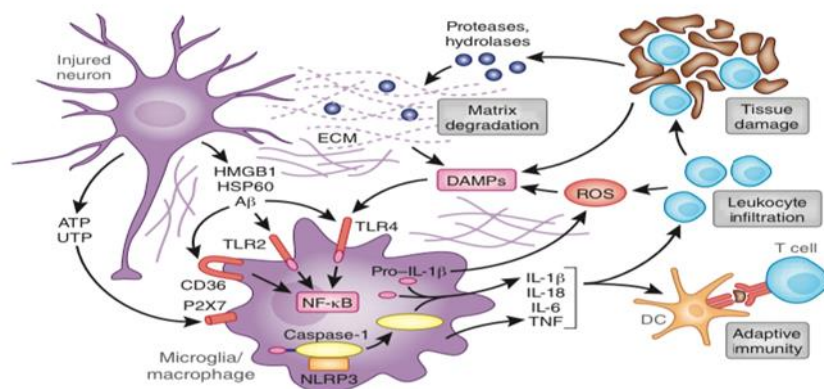
karena hilangnya CD200 pasca-iskemik dapat meningkatkan aktivasi mikroglial (Gambar. 1). Demikian pula, CX3CL1 (fractalkine), kemokin terikat permukaan sel yang secara konstitutif diekspresikan oleh neuron, menekan aktivasi mikroglial melalui reseptor mikroglialnya CX3CR1. Jadi, setelah cedera saraf, hilangnya CX3CL1 menghasilkan peningkatan aktivasi mikroglial pada beberapa model penyakit inflamasi. Selain itu, peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler mengaktifkan reseptor glutamat metabotropik pada mikroglia, yang mengarah ke fenotipe proinflamasi.

#### **2.1.4 Kematian sel iskemik mengatur tahapan imunitas bawaan dan adaptif**

Kaskade iskemik yang berlangsung, kematian sel mengarah ke fase baru dari respon inflamasi. Sel-sel yang hampir mati dan mati melepaskan 'sinyal bahaya' yang mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Beberapa dari sinyal ini, seperti nukleotida ATP dan UTP. Pelepasan nukleotida (ATP, UTP) dari sel yang cedera, termasuk neuron, mengaktifkan reseptor purinerjik pada mikroglia dan makrofag dan menyebabkan produksi sitokin proinflamasi. Meskipun sebagian besar sitokin ini diinduksi secara transkripsi, IL-1b dan IL-18 diproses dari propeptidanya oleh aktivitas *interleukin-1-converting enzyme* (ICE; caspase 1). ICE terdapat dalam kompleks multiprotein (NLRP3, atau *inflammasome*) dan diaktifkan oleh reseptor mikroglial P2X7 akibat jumlah ATP parenkim yang tinggi. Kematian sel iskemik menyebabkan pembentukan DAMP (*danger-associated*



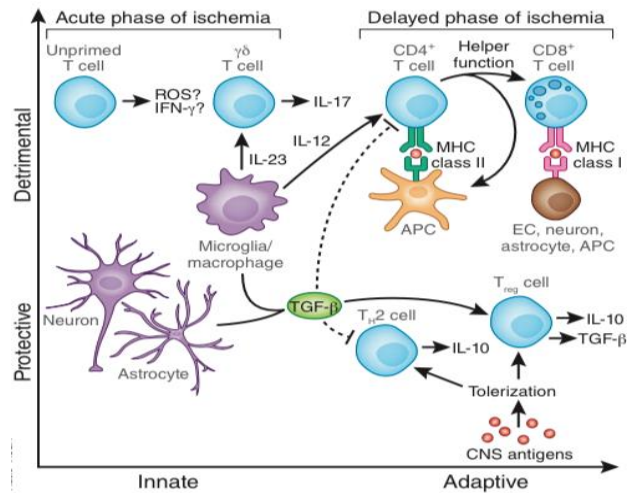
*molecular pattern molecules*), yang mengaktifkan TLR (*Toll-like receptors*), terutama TLR2 dan TLR4. DAMP dilepaskan oleh iskemia termasuk kelompok mobilitas tinggi protein B1, protein pengikat DNA intraseluler yang dilepaskan setelah cedera seluler, antara lain *heat shock protein 60* (HSP60) dan *b-amiloid* (Ab).



**Gambar 2.** Kematian sel dan aktivasi pola reseptor pengenalan yang mengatur tahap kekebalan adaptif (Ladecola dan Anrather, 2011).

TLR, dalam ikatan dengan reseptor pengangkut seperti CD36, upregulasi ekspresi gen proinflamasi melalui faktor transkripsi NF-κB (*nuclear Factor*). DAMP juga berasal dari pemecahan matriks oleh enzim lirik yang dilepaskan dari sel-sel mati dan oleh aksi ROS pada lipid. Produksi sitokin dan aktivasi komplemen yang dihasilkan dari peristiwa ini menyebabkan peningkatan infiltrasi leukosit dan meningkatkan kerusakan jaringan, yang, pada gilirannya, menghasilkan lebih banyak DAMP. Antigen yang timbul oleh kerusakan jaringan ditangkap oleh ke sel T untuk mengatur tingkat imunitas adaptif.

Pada fase akut iskemia serebral, sel T yang tidak diprioritaskan berkontribusi pada kerusakan jaringan dengan cara yang tidak bergantung pada antigen (imunitas bawaan), mungkin melalui IFN-gamma dan ROS. sel  $\gamma\delta$ T, diaktifkan oleh IL-23 yang dilepaskan dari mikroglia dan makrofag, menghasilkan sitokin pro inflamasi yaitu IL-17 yang bersifat sitotoksik dan berkontribusi pada cedera otak iskemik akut. Namun, sel T juga bisa menjadi pelindung. TGF- $\beta$  yang diproduksi oleh neuron, glia, atau mikroglia dan makrofag mendorong perkembangan sel Treg yang mensekresi sitokin pelindung yaitu IL-10 dan TGF- $\beta$  serta menghambat respons  $T_H1$  pada tahap akhir iskemia serebral,. Sel Treg bersifat protektif pada model iskemia serebral. Induksi toleransi mukosa dengan antigen SSP menghasilkan respon adaptif, yang mengarah pada pembentukan sel  $T_H2$  autoreaktif yang memproduksi IL-10 dan sel Treg yang memproduksi IL-10 dan TGF- $\beta$  sangat protektif pada stroke eksperimental. Meskipun tidak ada bukti bahwa imunitas adaptif berkontribusi terhadap cedera otak iskemik akut, berminggu-minggu dan berbulan-bulan setelah stroke, sel T  $CD4+$  dan  $CD8+$  yang autoreaktif menargetkan antigen SSP dapat berkembang. Kematian sel yang diakibatkannya dapat berperan dalam menunda kerusakan otak dan atrofi yang terjadi setelah stroke.



**Gambar 3.** Peran sel T yang merugikan dan menguntungkan pada stroke (Ladecola dan Anrather, 2011)

Terlepas dari bukti yang mendukung respons autoimun terhadap pasca-iskemik otak, ada inkonsistensi dengan hipotesis bahwa imunitas adaptif klasik berkontribusi pada cedera otak iskemik. Profil temporal keterlibatan sel T dalam kerusakan otak tidak konsisten dengan konsep imunitas adaptif yang baik.

Dengan demikian, efek perlindungan yang diamati pada tikus yang kekurangan limfosit atau diberikan dengan memblokir jalur sel T pasca iskemik ke dalam iskemik otak terjadi 24-48 jam setelah iskemia, sedangkan respons adaptif memerlukan interval 7-10 hari dari presentasi antigen hingga ekspansi klonal sel T autoreaktif dan serangan imun pada organ target.

**Tabel 1.** Mediator peradangan pasca-iskemik dan sel-sel yang memproduksinya (Ladecola dan Anrather., 2011).

Inisiasi <i>Nontranscriptional</i> (cell <i>type</i> )	Amplifikasi <i>Transcriptional</i> (cell <i>type</i> )	Resolusi <i>Transcriptional</i> (cell <i>type</i> )
<i>Adhesion molecules</i> P-selectin (EC, PLT)	<i>Adhesion molecules</i> ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, E-selectin, Mac-1, VLA-1,(EC, Leuk, PVM, MG, AG)	<i>Growth factors</i> BDNF, EPO, FGF, G-CSF, GDNF, HB-EGF, IGF-1, NGF, VEGF (MG, AG, PVM, Macr, EC, Neu)
Sitokin IL-1b (MG, PVM, MC) IL-1a (PLT) TNF (MC)	Sitokin IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-20, TNF (EC, PVM, MG, AG, Neu)	Sitokin TGF-b, IL-10, IL-17, IL-23, (T cells, MG, Macr, AG)
Kemokin CCL5 (RANTES), CXCL4, CXCL7 (PLT) CX3CL1 (Fractalkine) (Neu)	Kemokin CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CXCL2/3 (MIP2), CXCL8 (IL-8) (EC, PVM, MG, AG, Neu)	
<i>Proteases</i> Elastase, MMP-8, MMP-9, MT6-MMP (Leuk) Clotting factors (Circ) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<i>Proteases</i> MMP2, MMP9 (EC, Leuk) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<i>Proteases</i> MMP-9 (AG, Neu) Complement (Circ, EC, AG, Neu)
<i>Small molecules</i> Prostanoids, leukotrienes (EC,PLT,MG, Neu) ATP (Circ, Neu) Radicals (EC, PLT, Leuk, PVM, MG, Neu)	<i>Other</i> iNOS (MG, Leuk, EC) COX-2 (Neu, MG, Leuk, EC) LOX (Neu, Leuk) PTGES (Neu, MG, Leuk, EC) NADPH oxidase (MG, Leuk)	<i>Small molecules</i> Cyclopentenones prostaglandins Lipoxins Docosanoids (resolvins, protectins)

AG, astroglia; Circ, plasma; EC, endothelial cells; Leuk, leukocytes; Macr, macrophages; MC, mast cells; MG, microglia; Neu, neurons; PLT, platelets; PVM, perivascular macrophages. BDNF, brain-derived growth factor; COX-2, cyclooxygenase-2; EPO, erythropoietin; FGF, fibroblast growth factor; G-CSF, granulocyte colony–stimulating factor; GDNF, glial cell–derived neurotrophic factor; HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor; LOX, lipoxygenase; Mac-1, macrophage-1 antigen; MIP, macrophage inflammatory protein; NGF, nerve growth factor; PTGES, prostaglandin E2 synthase-1; RANTES, regulated upon activation, normally T-expressed, and presumably secreted; VCAM-1, vascular adhesion molecule 1; VLA-1, very late activation antigen-1.

### 2.1.5 Resolusi pada inflamasi dan perbaikan jaringan

Inflamasi pasca-iskemik adalah *self-limiting process* yang akhirnya mereda dan mempersiapkan daerah untuk reorganisasi struktural dan fungsional otak yang cedera. Faktor-faktor yang mengatur resolusi inflamasi dan pembentukan kembali homeostasis jaringan masih kurang dipahami, terutama di otak. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa resolusi inflamasi bukanlah proses pasif karena kelelahan signal; sebaliknya, ini diatur oleh interaksi sejumlah besar mediator yang secara aktif menekan respon inflamasi. Langkah-langkah utama dalam proses ini termasuk pengangkatan sel-sel mati, pengembangan lingkungan anti-inflamasi dan pembentukan faktor-faktor prosurvival yang mendorong rekonstruksi dan perbaikan jaringan.

Proses pembersihan sel-sel mati dilakukan oleh mikroglia dan infiltrasi makrofag. Mikroglia dan infiltrasi makrofag merupakan fagosit utama yang membuang sel-sel mati dan debris jaringan setelah stroke, sebuah proses yang diatur oleh sinyal *'find me' and 'eat me'*. Sinyal *Find-me* termasuk purin (UTP, ATP) yang dilepaskan dari sel yang cedera dan kemokin, menarik mikroglia dan makrofag melalui reseptor P2Y2 ke tempat cedera. Sel-sel fagosit ini kemudian disajikan dengan sinyal-sinyal *eat-me* termasuk UDP, yang bekerja pada reseptor P2Y6 untuk merangsang fagositosis mikroglial, dan fosfatidilserin (PtdSer), yang ditranslokasikan ke selebaran luar membran plasma sel apoptosis yang terkait dengan sel-sel yang akan mati atau mati (Gambar.4). Protein pengikat PtdSer yang terlibat

dalam pembersihan sel-sel mati termasuk *milk fat globule epidermal growth factor 8* pada mikroglia dan imunoglobulin sel T dan *mucin domain-containing molecule 4* (TIM4) pada makrofag. Imunoglobulin diarahkan terhadap antigen SSP, yang muncul setelah stroke, juga dapat mempromosikan fagositosis dengan melibatkan reseptor Fc (FcR) pada sel fagosit. Fagositosis mempromosikan sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  dan IL-10 adalah sitokin imunoregulator pleiotropik yang memiliki peran penting dalam pengembangan lingkungan anti-inflamasi yang terkait dengan perbaikan jaringan, yang pada gilirannya menekan presentasi antigen, mendorong pembentukan Treg, menghambat ekspresi molekul adhesi dalam sel endotel dan produksi sitokin proinflamasi. TGF- $\beta$  dan IL-10 juga bersifat neuroprotektif dan dapat memfasilitasi proses perbaikan otak. Oleh karena itu, produksi TGF- $\beta$  dan IL-10 pasca-iskemik dapat memfasilitasi perbaikan jaringan dengan mempromosikan resolusi inflamasi dan memberikan efek sitoprotektif langsung pada sel-sel yang masih hidup di daerah iskemik. Selain itu, lipoksin, resolvin dan protectins, metabolit asam arakidonat dan asam lemak omega-3 yang berperan aktif dalam resolusi peradangan pada organ lain, juga dapat berkontribusi untuk menekan peradangan pasca-iskemik. *Growth factor* dan MMP yang diproduksi oleh sel endotel, neuron, astrosit, oligodendrosit, dan mikroglia adalah molekul kunci yang mendorong reorganisasi dan perbaikan jaringan.

Produksi *growth factors* pasca-iskemik membantu membentuk lingkungan yang menguntungkan bagi *sprouting* neuron, neurogenesis,

angiogenesis, gliogenesis, dan reorganisasi matriks. Sel-sel inflamasi, serta neuron dan astrosit, mampu menghasilkan berbagai macam *growth factors* (Tabel 1). Misalnya, mikroglia diperlukan untuk ekspresi penuh *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), faktor kunci dalam *sprouting* neuron pasca-iskemik, sedangkan astrosit reaktif diperlukan untuk pemulihan fungsional setelah stroke. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang sangat penting untuk angiogenesis pasca-iskemik, diproduksi oleh astrosit reaktif, dan aksinya mungkin memerlukan neutrofil *matrix metalloproteinases* (MMPs), menunjukkan hubungan antara sel inflamasi dan angiogenesis. Tetapi pemberian VEGF lebih awal setelah iskemia atau dalam dosis berlebihan dapat meningkatkan kerusakan. Peran sinyal pemulihan inflamasi di otak juga telah disorot oleh penelitian di mana transkriptom dari neuron yang *sprouting* menunjukkan keterlibatan molekul MHC kelas I dan subunit komplemen.

Bukti ini menunjukkan bahwa sel-sel sistem kekebalan memiliki peran mendasar dalam semua fase pemulihan otak pasca-iskemik. Tetapi data terbatas yang tersedia hanya memberikan gambaran sekilas tentang rangkaian peristiwa yang kompleks yang membangun kembali homeostasis struktural dan fungsional otak setelah stroke (Ladecola dan Anrather, 2011).

## **2.2 BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)**

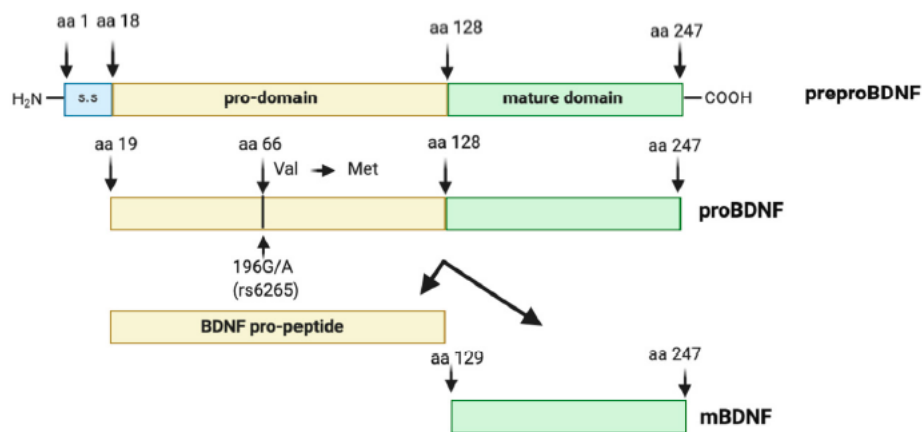
*Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan satu dari empat bagian neurotrophin yang termasuk kedalam golongan *neurotropic factor* selain dari *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin 3* (NT-3) dan

*neurotrophin-4 (NT-4)*. *Brain derived neurotrophic factor* merupakan neurotrophin yang tersebar luas di susunan saraf pusat (Teixeira et al., 2010). Kinerja neurotrophin ini bergantung pada ikatannya terhadap sistem reseptor transmembran, yakni famili reseptor *tropomyosin related tyrosine kinase* (Trk) dan reseptor neurotrophin p75 (Mitre). Protein dan mRNA BDNF banyak diekspresikan di hippocampus, cortex cerebri, amygdala, serta cerebellum. Akan tetapi, BDNF juga diekspresikan di jaringan lain seperti di jantung, ginjal, paru-paru, serta testis, meskipun tidak sebanyak di otak (Adachi). Brain derived neurotrophic factor memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potentiation (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik (Marosi and Mattson, 2013).

Gen BDNF terdiri dari delapan exon 5' (exon I-VIII) dan satu exon 3' (exon IX) yang mengkode protein BDNF baik pada manusia dan hewan pengerat (Adachi). Protein BDNF merupakan protein yang terdiri dari 247 asam amino, disintesis di retikulum endoplasma sebagai preproBDNF (32-35 kDa). preproBDNF terdiri dari tiga sekuens: signal sequence (s.s), pro-domain, serta domain dewasa. Selama translokasi ke apparatus Golgi, signal sequence kemudian dipotong sehingga terbentuk isoform proBDNF (28-32kDa) dan kemudian dipotong menjadi isoform matur (mBDNF; 13 kDa) (D'Amato, 2020).



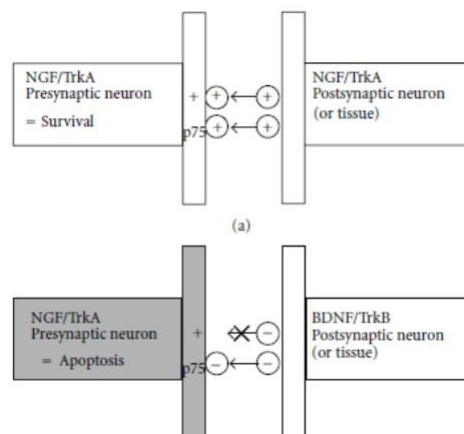
BDNF ditemukan bersirkulasi dalam dua bentuk yang berbeda: 1) BDNF yang terikat di platelet, serta 2) BDNF yang bersirkulasi bebas di dalam plasma. Kontribusi BDNF plasma terhadap kadar BDNF total jauh lebih rendah dibandingkan kontribusi BDNF serum, yang memiliki ~100-200 kali lebih banyak BDNF. Namun, sejumlah kecil BDNF yang tidak terikat ini menggambarkan bioavailabilitas BDNF yang bisa berikatan dengan reseptor TrkB atau p75 (Zagrebelsky, Balietti, 2018).



**Gambar 4.** Struktur protein dari BDNF (D'Amato, 2020)

BDNF pertama kali ditemukan oleh Barde et al (1982) yang mendapatkan dari purifikasi neuron di otak mamalia. Protein ini merupakan protein berukuran kecil dengan berat 12,3 kDa. BDNF terdiri dari prekursor 252 asam amino dengan bentuk matur terdiri dari 119 residu asam amino. BDNF dihasilkan pada jumlah yang tinggi di hipokampus, kemudian korteks serebri, serebelum. BDNF juga ditemukan pada medulla spinalis. Sumber BDNF di luar dari system saraf pusat ditemukan di jantung dan paru hewan coba pada kadar yang rendah serta platelet manusia (Murray and Holmes, 2011).

BDNF secara langsung terlibat dalam regulasi transmisi sinaptik dan plastisitas sinaptik dependen aktivitas melalui mekanisme pre dan postsinaptik. Menurut data dari WHO (2014), BDNF meningkatkan kadar subunit reseptor NMDA pada membran plasma sel hipokampus. Estrogen mempromosikan plastisitas hipokampus dan pada tikus yang diovariectomi hilangnya estrogen menyebabkan penurunan reorganisasi sitoskeleton pada dendritik hipokampus dan menurunkan LTP. Pemberian BDNF terhadap preparat hipokampus menyebabkan restorasi dari polimerisasi aktin dendritik dan stabilitas LTP pada tikus tersebut. BDNF terlibat dalam perdagangan subunit reseptor NMDA terhadap membran dan meningkatkan potensi terhadap influks kalsium. Potensial aksi retrograd juga mempengaruhi influks kalsium dengan membuka kanal voltase dependen kalsium. Mekanisme tersebut mendukung LTP dan plastisitas sinaps. (Murray et al, 2011)



**Gambar 5.** Mekanisme Transduksi TrkB oleh BDNF yang melibatkan sinyal neurotropin pada pertumbuhan neuron (Murray et al., 2011)

BDNF diketahui memfasilitasi fungsi sinaps dan memengaruhi transmisi sinaps pada sinaps matur dan yang sedang berkembang. BDNF juga berperan untuk mempercepat transmisi sinaps eksitatori dan inhibitori pada sel hipokampus, dan memainkan peran penting pada proses plastisitas yang dipengaruhi oleh neurotrofin. BDNF juga berperan pada fungsi memori pada hipokampus. BDNF juga berperan pada nyeri dan inflamasi. Inflamasi pada kandung kemih akan mengubah neuron aferen kandung kemih di dorsal root ganglion dan medulla spinalis sebagai adaptasi dari plastisitas neuron yang diperantarai oleh BDNF (Murray and Holmes, 2011).

BDNF merupakan protein trofik turunan jaringan yang ditemukan banyak pada sistem saraf pusat. BDNF disintesis di ganglia dorsal kecil sampai medium dan disimpan pada vesikel sinaptik inti padat. BDNF memainkan peran penting dalam fungsi normal neuron sensori. BDNF juga disekresikan dari urotelium. BDNF berikatan dengan reseptor TrkB yang terdapat pada urotelium dan serabut aferen kandung kemih (Wróbel et al., 2017).

Hasil penelitian membuktikan bahwa neurotrofin adalah mediator molekul penting terhadap struktur dan fungsi neuroplastisitas yang mampu melindungi neuron terhadap berbagai kerusakan otak (Pittenger and Duman, 2008) Beberapa bukti baru menunjukkan bahwa tipe latihan pembelajaran pada tikus dewasa mampu menstimulasi tidak hanya BDNF, tetapi juga seluruh metabolisme BDNF termasuk reseptornya, TrkB.

Pemberian BDNF dapat menangkal pengaruh neurotoksik  $\beta$ -amyloid baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, yang telah banyak diketahui sebagai pembawa penyakit Alzheimer.

### **2.3 PERANAN BDNF**

BDNF merupakan suatu protein yang mempunyai peran sentral plastisitas cortical yang mempengaruhi perbaikan perilaku pasca stroke. Kadar BDNF dipengaruhi oleh umur (Porter and O'Connor, 2022). BDNF mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan, perkembangan, dan kelangsungan hidup sel saraf. Peningkatan fungsi kognitif dimediasi oleh BDNF. BDNF berperan dalam plastisitas saraf serta penting dalam eksitabilitas saraf dan khususnya dalam proses belajar dan daya ingat (Wahyuni *et al.*, 2018).

BDNF memegang peran utama pada komponen modulasi plastisitas neuronal pada saat perkembangan saraf dan pada fase dewasa maupun penuaan. Selain itu, BDNF juga berperan pada pembentukan dan stabilisasi sinaps, percabangan dendritik, serta modulasi neurotransmitter eksitatorik serta inhibitorik (Beretta, Giacobbo, 2014).

Pada otak, BDNF aktif dalam hipokampus, korteks, dan otak depan yang memiliki fungsi dalam proses berpikir dan ingatan jangka panjang. Selain di otak, BDNF juga terekspresi pada retina, motor neuron, ginjal, air liur, dan prostat (Mandel *et al.*, 2009). BDNF berperan pada neuron sistem saraf pusat untuk mendukung keberadaan neuron, membantu pertumbuhan dan diferensiasi neuron baru, meningkatkan sinaptogenesis,

berperan dalam neurogenesis, serta mampu melindungi *Neural Stem Cells* (NSC) dan *Neural Precursor Cells* (NPC) (Pansri et al., 2021).

Tikus yang lahir tanpa kemampuan untuk membuat BDNF menderita cacat perkembangan pada otak dan sistem saraf sensorik, dan biasanya segera mati setelah kelahiran. Hal ini menunjukkan bahwa BDNF memainkan peran penting dalam perkembangan saraf normal (Kucera et al., 1995).

BDNF mampu meningkatkan sinaptogenesis, yang merupakan proses perakitan sinapsis baru dan pembongkaran sinapsis lama oleh  $\beta$ -adducin. Adducins adalah protein membran-skeletal yang menutupi ujung filamen aktin dan meningkatkan penyatuan filamen aktin dengan spektrin maupun protein sitoskeleton lainnya. Hal ini menciptakan jaringan sitoskeleton yang stabil dan kokoh. Aktin memiliki berbagai peran dalam fungsi sinaptik (Bednarek and Caroni, 2011). Pada neuron pra-sinaptik, aktin terlibat dalam pembentukan vesikula sinaptik dan pemulihan vesikel setelah pelepasan neurotransmitter (Matsuoka, Li and Bennett, 2000).

Input sensorik dari rangsangan lingkungan diinisiasi oleh korteks sebelum sampai ke hipokampus melalui jalur aferen. Ekspresi BDNF diperkuat secara bermakna oleh pengayaan lingkungan untuk meningkatkan proses kognitif. Pengaruh lingkungan dapat meningkatkan sinaptogenesis, dendritogenesis, dan neurogenesis yang menyebabkan peningkatan kinerja pada berbagai tugas pembelajaran dan memori. BDNF memediasi lebih banyak jalur yang terlibat dalam proses pengayaan-

pengayaan ini dibandingkan molekul lain dan sangat diatur oleh aktivitas kalsium, sehingga sangat sensitif terhadap aktivitas neuron (Miranda et al, 2019). BDNF juga diperlukan untuk pemeliharaan noradrenergik dan serotonergik pada otak tikus usia lanjut (Luellen, Bianco and Schneider, 2007).

BDNF berperan penting dalam neurogenesis, dapat melindungi dan menghambat kerusakan jalur pada NSC dan NPC yang berfungsi dalam respons neurogenik untuk meningkatkan kemampuan hidup sel (Numakawa, Odaka, dan Adachi, 2017). Penelitian in vivo terbaru menunjukkan fungsi BDNF yang mampu meningkatkan ketahanan neuron sensorik saraf tepi selama perkembangan otak (Bathina and Das, 2020).

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran BDNF terhadap neuroinflamasi, penuaan, gangguan psikiatri, serta kelainan neurodegeneratif (Giacobbo et al., 2018). Peran BDNF terhadap neuroinflamasi berkaitan erat terhadap kemampuannya untuk menginduksi -dan terinduksi oleh- faktor inflamasi *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B), salah satu faktor transkripsi yang menginduksi beberapa gen pro- serta anti-apoptotik yang nantinya berguna terhadap proliferasi neuronal, pertahanan, serta respon inflamasi (Giacobbo et al., 2018) Selain perannya terhadap inflamasi neuronal, BDNF juga memiliki fungsi yang signifikan pada pasien lansia yang aktif, baik secara kognitif, fisik, maupun sosial. Studi pada model hewan melaporkan peningkatan kadar BDNF otak ketika hewan yang berusia tua diberikan protokol seperti aktivitas fisik (Marlatt et al., 2012).

Pada kasus-kasus neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, kadar mRNA dan protein BDNF di struktur kognitif seperti hippocampus dan korteks frontalis pada Alzheimer serta substantia nigra pada Parkinson ditemukan menurun (Giacobbo et al., 2018) Penurunan kadar BDNF serum dan plasma pada kasus gangguan psikiatri seperti gangguan anxietas, bipolar, depresi, serta skizofrenia juga terlihat di beberapa penelitian (Chen, S, et al., 2017).

## **2.4 Gangguan Fungsi Kognitif Pada stroke Iskemik**

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama, tidak hanya akibat disfungsi motorik, namun juga gangguan fungsi kognitif yang sering terjadi pada stroke. Gangguan kognitif berfluktuasi sesuai fase stroke. Gangguan kognitif pada fase akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain sebagai respon sekunder infark. Pada fase subakut dan pasca stroke, factor diluar stroke yang ikut mempengaruhi antara lain suhu, kejadian kejang, komorbiditas, serta faktor genetik (Gottesman and Hillis, 2010).

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

Infark atau iskemia pada lokasi otak tertentu menyebabkan gangguan kognitif 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 kognitif 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 kognitif juga dapat terjadi sekunder akibat gangguan sensorik, visual dan motorik (Gottesman and Hillis, 2010).

#### **2.4.2 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).

#### **2.4.3 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. 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 mempengaruhi 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 terkendalinya 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. Demensia 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 VCI dan Alzheimer	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, dan lain-lain)
- 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 pencitraan neurologis

- 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

## 2.5. MoCA-INA

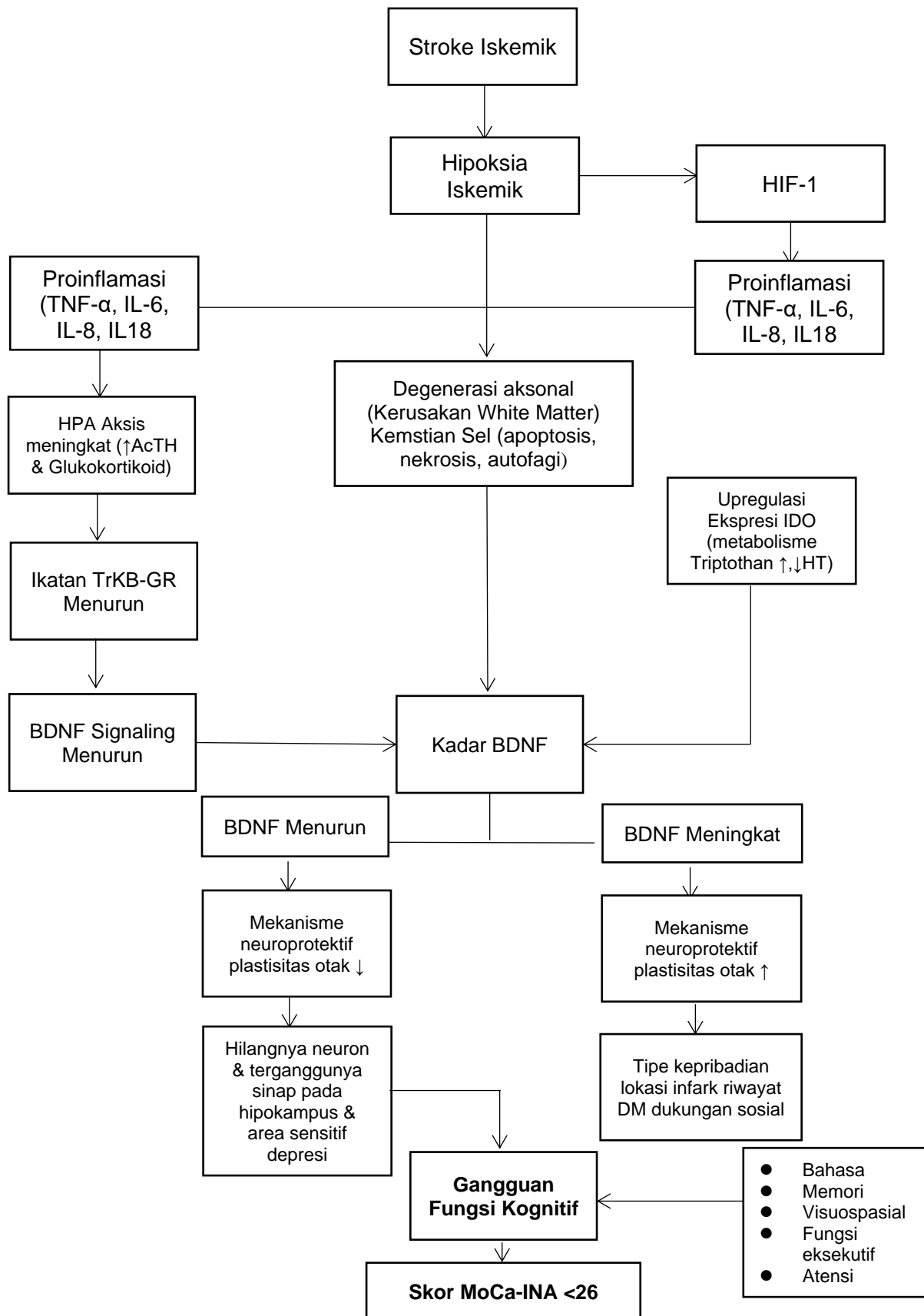
*Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (MoCA-INA) merupakan alat pemeriksaan yang bertujuan untuk menilai fungsi kognitif terutama pada daya ingat jarak pendek. MoCA-INA digunakan untuk mengetahui adanya *mild cognitive impairment*. MoCA-INA terdiri dari 30 poin untuk menilai beberapa domain 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 menggambar 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).

## 2.6 KERANGKA TEORI





## 2.7 KERANGKA KONSEP

