

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

*Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio Value And
Cognitive Function In Acute Ischemic Stroke Patients*



**NURHAYATI A. Y. MAANAIYA
C155192002**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

HUBUNGAN ANTARA NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

NURHAYATI A. Y. MAANAIYA

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN ANTARA NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh:

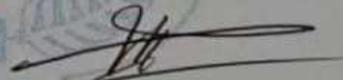
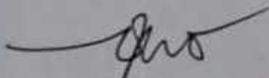
NURHAYATI A. Y. MAANAIYA
C155192002

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 **27 NOVEMBER 2023**
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

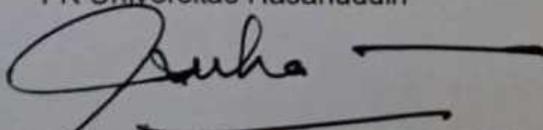


Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K)
NIP. 1962 1231 198903 2048

dr. Abdul Muis, Sp.S(K)
NIP. 19620827 198911 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.GK,Sp.PD,KGH,M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nurhayati A. Y. Maanaiya
No. Mahasiswa : C155192002
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan antara nilai rasio neutrofil limfosit dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut 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, 27 November 2023
Yang menyatakan

A 10,000 Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features a portrait of a man and the text '10000', 'METERAI TEMPEL', and '977AKX704 00189'.

Nurhayati A. Y. Maanaiya



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. dr. Nadra Maricar, 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. Beliau juga selalu memotivasi menyelesaikan tugas-tugas akademik dan penelitian secepatnya.
2. dr. Abdul Muis, Sp.S(K) selaku Pembimbing Pendamping yang banyak memberikan arahan dan masukan yang sangat berharga terhadap tersusunnya tesis ini.



. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK selaku Pembimbing
; selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis

menyusun tesis ini.

4. Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM selaku anggota dewan penguji meskipun dengan berbagai kesibukan beliau yang juga merupakan Ketua Program Studi Neurologi, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam menyusun tesis ini serta memotivasi penulis menyelesaikan penyusunan tesis secepatnya.
5. dr. Anastasi Juliana, Sp.S (K) selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi saran, gagasan dan masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
6. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K), Subsp. NRE sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan gagasan baru dan motivasi kepada penulis.
7. Para Supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni, M.Kes, Sp.S(K); dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, M; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes, dr. Liliana Tria Limoa,



Sp.S(K), dan dr. Gita Vita Soraya,Ph.D yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.

8. Para tenaga pendidik 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, RSUD 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 CRAN14LIS Januari 2020 yang banyak berbagi informasi, bantuan, motivasi dan dukungan selama masa pendidikan.
11. Kedua orang tua tercinta Ayah saya Hi. Ahmad Yusuf Maanaiya dan Ibunda Hj. Asma Ibrahim, S.Pd, kedua orang tua mertua tercinta bapak Hi. Wahyudin Haris Purwanto, SH dan ibu Hj. Rusmini AR, A.Md. Kep yang selalu memberikan doa, motivasi dan dukungan sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.
12. Suami tercinta dr. Jerry Kurnia Wahyudi, Sp.KFR yang dengan sabar terus mendoakan, mendukung, memotivasi, memberikan solusi, berbagai suka duka sehingga Penulis terus fokus dan bersemangat yelesaikan pendidikan neurologi.



13. Adik saya dr. Fadhillawatie A. Y. Maanaiya yang sama-sama berjuang mengenyam pendidikan spesialis di FK Unhas, tempat berbagi cerita suka duka, senantiasa mendoakan, mendukung dan memotivasi Peneliti menyelesaikan pendidikan.
14. Adik suami saya dr. Aryani Prawita Sari, Sp.P yang selalu mendoakan, memotivasi Peneliti menyelesaikan pendidikan.
15. Anak-anak saya Syakira Raihana Wahyudi dan Muhammad Fatih Wahyudi yang selalu menjadi penyemangat Penulis dalam menyelesaikan pendidikan neurologi tepat waktu.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
17. Penulis 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, 27 November 2023



Nurhayati A. Y. Maanaiya



Abstrak

NURHAYATI A. Y. MAANAIYA Hubungan antara nilai rasio neutrofil limfosit dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut (dibimbing Nadra Maricar, Abdul Muis, Muhammad Nasrum Massi, Muhammad Akbar, Anastasi Juliana)

Pendahuluan: Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal. Sekitar 1/3 pasien stroke mengalami PSCI (*Post Stroke Cognitive Impairment*). *Early cognitive impairment* pada stroke akut hanya mendapat sedikit perhatian meskipun cukup lazim.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut di Makassar.

Metode: Penelitian cross sectional pada pasien yang di diagnosis stroke iskemik akut berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (CT Scan Kepala tanpa kontras) hari 1-3 dari onset. Sampel penelitian berusia > 18 tahun dan ≤ 65 tahun, laki – laki maupun perempuan di rawat di ruang Perawatan RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RS Jejaring Pendidikan Neurologi Makassar, menandatangani informed consent. Sampel darah di ambil saat hari 1-3 dari onset dan fungsi kognitif dinilai dengan score MoCA-INA hari ketiga dari onset.

Hasil: Dari 102 subjek penelitian, 74 subjek (72.55%) mengalami gangguan kognitif dan 28 subjek (27.45%) tidak mengalami gangguan kognitif berdasarkan skor MoCA-INA pada stroke iskemik akut. Dari data RNL dan fungsi kognitif hari ketiga dari onset pada 70 subjek penelitian dilakukan analisis kurva ROC, didapatkan AUC RNL 93,3%, cut off RNL 2,25, sensitifitas 73,47%, spesifitas 100,0%. Subjek nilai RNL ≤ 2,25 sebanyak 34 subjek (48,6%) dimana 13 subjek (38,2%) mengalami gangguan fungsi kognitif dan 21 subjek (61,8%) normal. Subjek nilai RNL > 2,25 sebanyak 36 subjek (51,4%) dimana 36 subjek (100%) mengalami gangguan fungsi kognitif dan 0 subjek (100%) normal.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA-INA. Semakin tinggi nilai RNL, semakin rendah skor MoCA-INA.

Kata Kunci : Stroke, Rasio Neutrofil Limfosit (RNL), Fungsi Kognitif



Abstract

NURHAYATI A. Y. MAANAIYA Relationship between the neutrophil lymphocyte ratio value and cognitive function in acute ischemic stroke patients (supervised by Nadra Maricar, Abdul Muis, Muhammad Nasrum Massi, Muhammad Akbar, Anastasi Juliana).

Introduction: Ischemic stroke is an episode of neurological dysfunction caused by focal cerebral, spinal or retinal infarction. About 1/3 of stroke patients experience PSCI (Post Stroke Cognitive Impairment). Early cognitive impairment in acute stroke has received little attention even though it is quite common.

Objective: To determine the relationship between the Neutrophil Lymphocyte Ratio (RNL) value and cognitive function in acute ischemic stroke patients in Makassar.

Methods: Cross sectional study of patients diagnosed with acute ischemic stroke based on history, physical examination and supporting examination (head CT scan without contrast) days 1-3 from onset. The research sample was aged > 18 years and ≤ 65 years, both men and women were treated in the treatment room at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Hasanuddin University RSPTN, and Makassar Neurology Education Network Hospital, signed the informed consent. Blood samples were taken on days 1-3 of onset and cognitive function was assessed with the MoCA-INA score on the third day of onset.

Results: Of the 102 research subjects, 74 subjects (72.55%) experienced cognitive impairment and 28 subjects (27.45%) did not experience cognitive impairment based on the MoCA-INA score in acute ischemic stroke. From the RNL data and cognitive function on the third day from onset in 70 research subjects, ROC curve analysis was carried out, obtained AUC RNL 93.3%, cut off RNL 2.25, sensitivity 73.47%, specificity 100.0%. Subject RNL value ≤ 2.25 as many as 34 subjects (48.6%) of which 13 subjects (38.2%) experienced impaired cognitive function and 21 subjects (61.8%) were normal. There were 36 subjects with RNL values > 2.25 (51.4%) of which 36 subjects (100%) had impaired cognitive function and 0 subjects (100%) were normal.

Conclusion: There is a significant relationship between the Neutrophil Lymphocyte Ratio (RNL) value and cognitive function based on the MoCA-INA score. The higher the RNL value, the lower the MoCA-INA score.

Keywords: Stroke, Neutrophil Lymphocyte Ratio (RNL), Cognitive Function



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--------------------------------------|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)..... | iii |
| KATA PENGANTAR | v |
| ABSTRAK | ix |
| ABSTRACT..... | x |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR TABEL | xv |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 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..... | 9 |
| 2.1 Stroke Iskemik..... | 9 |



| | |
|---|----|
| 2.2 Fungsi Kognitif..... | 16 |
| 2.3 Gangguan Kognitif Pasca Stroke | 22 |
| 2.4 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) | 27 |
| 2.5 Hubungan Stroke Iskemik, RNL Dan Fungsi Kognitif..... | 34 |
| 2.6. Penilaian Dini Fungsi Kognitif Pada Stroke Akut..... | 43 |
| 2.7. Kerangka Teori..... | 45 |
| 2.8. Kerangka Konsep | 46 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN..... | 47 |
| 3.1 Desain Penelitian | 47 |
| 3.2 Waktu dan Tempat penelitian..... | 47 |
| 3.3 Populasi Penelitian..... | 47 |
| 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 49 |
| 3.5 Cara Kerja | 50 |
| 3.6. Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel..... | 51 |
| 3.7 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif | 51 |
| 3.8 Alur Penelitian | 56 |
| 3.9 Analisis data dan Uji Statistik | 56 |
| 3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan etik..... | 57 |
| -HASIL PENELITIAN | 58 |



| | |
|--|----|
| 4.1 Karakteristik subjek penelitian | 58 |
| 4.2 Distribusi Nilai RNL Masing- Masing Subjek Pada Hari 1, 2 Dan 3 Dari Onset Stroke Iskemik Akut..... | 61 |
| 4.3 Perbedaan Nilai Neutrofil, Limfosit, RNL Pada Hari 1 Dan 3 Dari Onset Stroke Iskemik Akut..... | 62 |
| 4.4 Analisis Kurva ROC..... | 62 |
| 4.4 Hubungan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Fungsi Kognitif Berdasarkan Skor Moca-Ina Pada Pasien Stroke Iskemik Akut..... | 64 |
| 4.5 Deskripsi Domain Kognitif Skor Moca-Ina Pada Pasien Stroke Iskemik Akut..... | 65 |
| BAB V PEMBAHASAN | 66 |
| BAB VI PENUTUP | 76 |
| 6.1 SIMPULAN..... | 76 |
| 6.2 SARAN | 77 |
| LAMPIRAN..... | 78 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 83 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Oklusi Pembuluh Darah Otak Akibat Trombus..... | 11 |
| Gambar 2. Rekrutmen dan aktivasi neutrofil pada stroke | 30 |
| Gambar 3. Perubahan imun serebral dan sistemik pada stroke akut... | 33 |
| Gambar 4. Kurva ROC hubungan RNL terhadap gangguan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA-INA | 63 |



DAFTAR TABEL

| | | |
|----------|--|----|
| Tabel 1. | Karakteristik Subjek Penelitian..... | 60 |
| Tabel 2. | Distribusi Nilai RNL Masing- Masing Subjek Pada Hari 1, 2 Dan 3 Dari Onset Stroke Iskemik Akut | 61 |
| Tabel 3. | Perbedaan Nilai Neutrofil, Limfosit, RNL Pada Hari 1 Dan 3 Dari Onset Stroke Iskemik Akut..... | 62 |
| Tabel 4. | Hubungan antara RNL dengan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut | 64 |
| Tabel 5. | Deksripsi domain kognitif skor MoCA – INA pada pasien stroke iskemik akut | 65 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-----------|---|
| RNL | : Rasio Neutrofil Limfosit |
| CSVD | : <i>Cerebral Small Vessel Disease</i> |
| ADL | : <i>Activity Daily Living</i> |
| MoCA- Ina | : <i>Montreal Cognitive Assesment</i> – versi Indonesia |
| MMSE | : <i>Mini Mental Scale Examination</i> |
| ATP | : <i>Adenosine Triphospate</i> |
| NMDA | : <i>N-Methyl-D-Aspartate</i> |
| AMPA | : <i>4-isoxazole propionic acid</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| RNS | : <i>Reactive Nitrogen Species</i> |
| RAGE | : <i>Receptor for advanced glycation end-products</i> |
| TLRs | : <i>Toll-Like Receptors</i> |
| IL- | : Interleukin- |
| TNF | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| ICAM- | : <i>Intercellular Adhesion Molecule</i> |
| VCAM- | : <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i> |
| DAMP | : <i>Damage Associated Molecular Pattern</i> |
| | : <i>C-reactive protein</i> |
| | : <i>TNF-related apoptosis inducing ligand</i> |



| | |
|-------|---|
| MCI | : <i>Mild Cognitive Impairment</i> |
| PSCI | : <i>Post Stroke Cognitive Impairment</i> |
| WML | : <i>White Mater Lesions</i> |
| CMB | : <i>Cerebral Microbleeds</i> |
| MMP-9 | : Matrix Metalloprotein 9 |
| NET | : <i>Neutrophil Extracellular Trap</i> |
| SDO | : Sawar Darah Otak |
| HPA | : Hipotalamus Pituitari Adrenal |



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Stroke menurut World Health Organization (WHO) didefinisikan sebagai tanda – tanda klinis yang terjadi secara cepat atau mendadak berupa defisit fokal (atau global) pada fungsi otak, dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. Stroke menjadi peringkat kedua penyebab kematian di dunia pada tahun 2016. Di Indonesia, stroke merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas sejak tahun 2013. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, angka kejadian stroke meningkat dari 7 per juta pada tahun 2013 menjadi 10,9 per juta pada tahun 2018. Insidens stroke iskemik di Indonesia antara tahun 2012 dan 2014 adalah 67 % dari keseluruhan stroke. (Salim Harris et al.,2022).

Fungsi kognitif sangat penting bagi manusia untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Fungsi ini terbagi dalam lima ranah (*domain*) besar, yaitu atensi, memori, visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif. Kelima fungsi ini tidak dapat berdiri sendiri melainkan saling berhubungan. Fungsi kognitif yang baik dapat meningkatkan kualitas hidup menjadi lebih baik. Kerusakan struktur dan fungsi otak yang disebabkan oleh bertambahnya usia, faktor risiko yang terjadi sepanjang kehidupan, seperti diabetes, hipertensi, dislipidemia, gangguan gizi,



penyakit pembuluh darah otak (seperti otak, jantung, ginjal, dan lain-lain), dan penyakit autoimun dapat menyebabkan penurunan dan gangguan fungsi kognitif (Adre Mayza et al., 2022).

Sekitar sepertiga pasien stroke mengalami gangguan kognitif pasca stroke. Ini adalah sindrom klinis yang ditandai dengan gangguan kognitif dimulai setelah stroke dan berlangsung hingga enam bulan (Shang, T. et al., 2022). Gangguan kognitif pasca stroke termasuk disfungsi fokal dari lesi stroke serta disfungsi global yang mungkin terkait dengan hipoperfusi, patologi vaskular dan degeneratif yang mendasarinya (Ihle-Hansen, 2012). Menurut data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, sebanyak 61, 7% pasien pasca stroke mengalami penurunan fungsi kognitif (Adre Mayza et al., 2022).

Neuropsikolog memberikan perhatian lebih terhadap gangguan fungsi kognitif pasca stroke atau demensia pada 3 -6 bulan dari onset atau jangka waktu yang lebih lama setelah onset stroke. Sedangkan, *early cognitive impairment* pada tahap akut atau awal stroke hanya mendapat sedikit perhatian meskipun cukup lazim (Li et al., 2020). Gangguan kognitif pasca stroke pada tahap akut stroke sering tidak diketahui oleh pasien dan keluarga pasien hingga terjadi kehilangan memori yang signifikan, waktu merespon yang lambat, dan munculnya gejala kejiwaan setelah gagal mencari pengobatan kognitif yang tepat (Shang, T. et al., 2022). Skrining untuk gangguan kognitif oleh pedoman American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) 2016 direkomendasikan untuk semua pasien stroke



sebelum pulang untuk Rehabilitasi dan Pemulihan Stroke Dewasa (Bugarski Ignjatovic et al., 2015).

Penelitian Li et al. (2020) memaparkan bahwa *early cognitive impairment* pada tahap akut stroke secara prospektif beresiko lebih tinggi terjadi disabilitas di antara pasien stroke iskemik akut di Shanghai dan juga memiliki tingkat kemandirian dalam *activity daily living* (ADL) yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan fungsi kognitif normal pada tahap akut. Penelitian tersebut melibatkan 185 pasien dengan stroke iskemik akut dimana 163 pasien (88,1%) mengalami gangguan fungsi kognitif pada tahap akut dan 22 pasien dengan fungsi kognitif normal (Li et al.,2020).

Inflamasi sistemik merupakan aspek penting dari gangguan kognitif pasca stroke. Inflamasi sistemik dapat menginduksi lingkungan proinflamasi di sistem saraf pusat sebelum terjadinya stroke iskemik, yang berpotensi memperburuk kerusakan kaskade molekuler pasca stroke. Penelitian Lee M et al (2021) memaparkan bahwa respon berlebihan dari sistem imun sistemik dapat berperan dalam patomekanisme gangguan kognitif pasca stroke. (Lee, M. et al.,2021). Neutrofil merupakan jenis leukosit pertama yang menginfiltrasi otak iskemik dalam waktu 30 menit hingga beberapa jam. Neutrofil muncul pada hari 1 hingga 3 kemudian hilang atau berkurang dengan cepat seiring berjalan waktu. Weston et al. melihat peningkatan infiltrasi neutrofil ke otak ri pertama, mencapai puncaknya pada hari ketiga, dan penurunan ri ketujuh setelah iskemik serebri (Jin, Yang and Li, 2010). Pada



penelitian Wei Cai, et al 2020 persentase neutrofil dalam darah tepi meningkat kurang dari 1 hari sampai hari kedua dari onset stroke, diikuti penurunan bertahap sampai hari ke 7 (Wei Cai, et al. 2020).

Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan parameter inflamasi sistemik dan disfungsi endotel yang didapatkan dari pemeriksaan hematologi rutin, dan relatif mudah didapat serta tersedia luas (Song et al., 2009). RNL merupakan parameter inflamasi gabungan, mengintegrasikan informasi dari dua subtype leukosit. Secara khusus, ini menghindari kerugian dari nilai absolut dari subtype leukosit tunggal, yang mungkin dipengaruhi oleh infeksi atau dehidrasi, dan memiliki signifikansi klinis yang lebih tinggi daripada parameter inflamasi independen lainnya. RNL dihitung dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit dalam jumlah darah lengkap. Rasio yang diperoleh berupa penggabungan informasi dari dua jalur imun komplementer yang berbeda yaitu neutrofil yang bertanggung jawab atas peradangan yang sedang berlangsung, dan limfosit yang mewakili jalur regulasi (Kara, S.P. et al., 2022; Liu, J.H. et al., 2020). Kedua jalur imun dapat melepaskan sitokin yang pada akhirnya dapat menghasilkan penyebaran *neuroinflammatory* yang terkait dengan gangguan kognitif (Carret-Rebillat et al., 2015; Kohman & Rhodes, 2013).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa peningkatan nilai RNL berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif. Tian L Shang et al. (2022)



efek dan nilai prediktif persentase neutrofil darah tepi dan rasio limfosit (RNL) fase akut stroke iskemik pada gangguan kognitif pasca di RS Pertama Universitas Jilin. Penelitian tersebut menunjukkan

persentase neutrofil dan RNL (pada fase akut stroke iskemik) lebih tinggi pada kelompok dengan gangguan kognitif pasca stroke dibandingkan kelompok yang tidak mengalami gangguan kognitif pasca stroke. RNL yang tinggi sangat terkait dengan fungsi eksekutif (Shang, T. et al., 2022). Penelitian Min Woo Lee et al. (2021) menunjukkan nilai RNL tinggi pada stadium akut stroke iskemik berkaitan dengan peningkatan resiko perkembangan gangguan kognitif pasca 3 bulan dari onset stroke (Lee, M. et al., 2021). Penelitian Lan Hou et al. (2022) di Boading Cina menunjukkan bahwa RNL pasien *Cerebral small vessel disease* (CSVD) dengan gangguan kognitif memiliki nilai lebih tinggi daripada pasien CSVD tanpa gangguan kognitif. RNL secara signifikan berkaitan dengan kemungkinan lebih tinggi terjadi gangguan kognitif (Hou, L. et al., 2022). Penelitian Fei Zha et al. (2022) di RS Second People,s Hefei menunjukkan nilai RNL secara signifikan lebih tinggi pada pasien PSCI (*Post Stroke Cognitive Impairment*) daripada pasien non-PSCI. RNL sebagai salah satu prediktor dapat memberikan informasi prognostik untuk deteksi dini PSCI (Fei Zha et al.,2022). Selanjutnya penelitian Min-Su Kim, et al. (2023) di Seoul, Korea Selatan menunjukkan nilai RNL yang lebih tinggi dikaitkan dengan hasil fungsional jangka pendek dan kognitif yang lebih buruk berdasarkan hasil skor K-MBI dan K-MMSE pada pasien stroke iskemik akut (Min-Su Kim, et al.,2023). Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk meneliti bagaimana



in antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut di Makassar.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif yang dinilai dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif yang dinilai dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut, semakin tinggi nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) semakin rendah skor MoCA-INA.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif yang dinilai dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Mengukur nilai neutrofil pada pasien stroke iskemik akut.



- 1.4.2.2. Mengukur nilai limfosit pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.3. Mengukur nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.4. Menilai fungsi kognitif dengan menghitung skor *Montreal Cognitive Assesment* – versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.5. Menetapkan hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif yang dinilai dengan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.5.2 Penelitian ini dapat membantu menilai gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut dengan melihat nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)



- 1.5.3 Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana baru untuk mengurangi gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut.
- 1.5.4 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait nilai Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan fungsi kognitif pada stroke iskemik akut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK

2.1.1. Pendahuluan

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. Berdasarkan etiologi, stroke diklasifikasikan sebagai : iskemik (87%) dan perdarahan (13%) (Salim Harris et al., 2022). Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal (*American Heart Association/American Stroke Association, 2013*).

2.1.2. Patofisiologi Stroke Iskemik

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 (Mohammad Kurniawan et al., 2022). Stroke iskemik dapat disebabkan oleh tiga mekanisme, yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di otak (Al Rasyid et al., 2022). Setelah terjadi



iskemik, neuron akan kekurangan oksigen dan energi sehingga akan efek yang merugikan pada proses-proses yang membutuhkan. Segera setelah iskemia, neuron gagal untuk mempertahankan

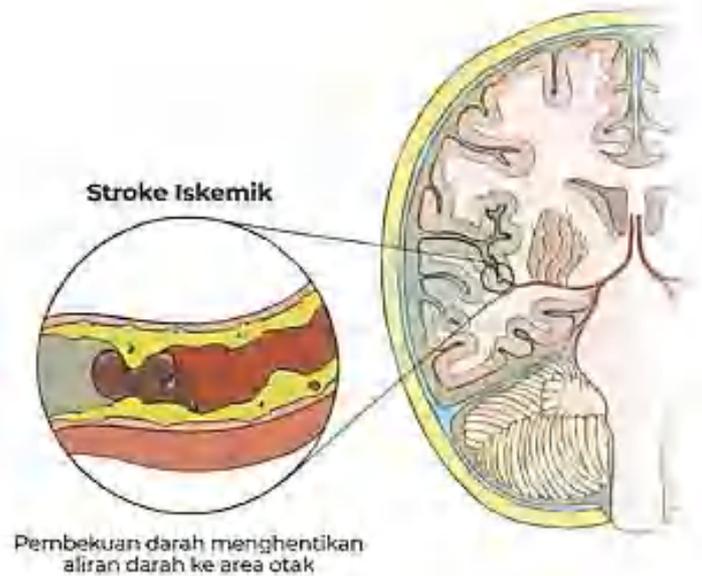
gradien ion transmembran dan homeostasisnya. Hal ini akan menyebabkan terjadinya proses yang mengarahkan pada terjadinya kematian sel, yaitu 1) proses eksitotoksisitas, 2) stres oksidatif dan nitratif, 3) inflamasi, dan 4) apoptosis. Semua proses ini dapat merusak neuron, glia, dan sel endotel, dan semuanya saling berhubungan yang mana akan berakhir pada destruksi neuronal (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).

2.1.2.1. Trombosis

Trombosis adalah obstruksi aliran darah yang disebabkan oklusi pembuluh darah oleh trombus dan plak aterosklerosis. Plak aterosklerotik terbentuk dari kelebihan jaringan fibrosa dan otot di subintima serta penumpukan lemak. Plak kemudian akan memancing platelet untuk menempel dan membentuk gumpalan yang terdiri dari deposit fibrin, trombin, dan klot, sehingga terbentuk trombus. Rudolph Virchow pada tahun 1700 mengemukakan tiga faktor yang dapat menimbulkan trombosis, yakni jejas endotel, hiperviskositas, dan gangguan aliran. Dari kombinasi ketiga faktor tersebut, terdapat dua jenis trombosis, yakni trombosis arteri dan trombosis vena. Trombosis arteri (trombus putih) terbentuk ketika ruptur plak aterosklerosis yang menyebabkan terpajannya sel subendotel dan materi prokoagulan dalam plak dengan darah, lalu memicu aktivasi dan



agregasi platelet. Di lain pihak, trombus vena (trombus merah) berkaitan dengan hiperkoagulabilitas plasma (Al Rasyid et al., 2022).



Gambar 1. Oklusi Pembuluh Darah Otak Akibat Trombus (Al Rasyid et al., 2022).

2.1.2.2. Emboli

Emboli adalah material yang berasal dari sumber lain dan menyumbat pembuluh darah. Sumbatan ini dapat bersifat transien (sementara) atau intermiten. Tiga komponen utama emboli adalah sumber emboli, material emboli, dan lokasi letak emboli menyumbat. Emboli merupakan campuran trombosit dan plak terfragmentasi yang berasal dari pembuluh darah yang lebih proksimal. Arteri besar, seperti aorta, karotis, vertebralis, dan vena sistemik merupakan sumber emboli yang sering. Emboli juga sering berasal



yang termasuk pada gangguan katup jantung atau tumor pada ruang Defek jantung pada septum arterial atau foramen ovale paten

dapat membentuk emboli ke pembuluh darah otak melalui pirau arteri-vena (emboli paradoksikal) (Al Rasyid et al., 2022).

2.1.2.3. Hipoperfusi

Iskemia otak juga dapat terjadi akibat kegagalan pompa jantung yang disebabkan oleh infark miokard atau aritmia dan hipotensi sistemik sebagai kegagalan sistem (hipoperfusi). Berkurangnya perfusi secara global mengganggu aliran otak secara difus dan bilateral. Perfusi rendah pada otak terutama terjadi di daerah perbatasan (*watershed area*) yang terletak pada daerah perifer teritori pembuluh darah besar (Al Rasyid et al., 2022).

2.1.2.4. Eksitotoksisitas

Pada tingkat seluler, iskemia menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP. Hal ini akan memberikan efek pada pompa Na^+/K^+ ATPase, sehingga terjadi depolarisasi membran plasma, melepaskan kalium ke ruang ekstraseluler, dan masuknya natrium ke dalam sel. Selain itu juga terjadi kegagalan pompa Ca^{2+} yang menyebabkan peningkatan dramatis konsentrasi kalsium intraseluler. Hal ini akan mengaktifkan protein penanda kematian sel, seperti *calcium dependent protease*, lipase, dan DNase yang akan menyebabkan terjadinya kematian sel.

Otak sangat rentan terjadi kerusakan akibat iskemia karena jaringan otak mengandung kadar glutamat yang tinggi dan banyak neuron di otak



aktifkan oleh reseptor glutamat. Glutamat memiliki peran yang dalam neurodegenerasi saat terjadinya stroke iskemik karena

glutamat berperan sebagai neurotransmitter eksitatorik neurotoksik melalui patogenesis eksitotoksitas. Aktivasi reseptor glutamat tipe *N-methyl-Daspartate* (NMDA) dan *a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) menyebabkan terjadinya depolarisasi membran, sehingga memfasilitasi terjadi influks kalsium ke dalam sel neuron, sehingga terjadi eksitotoksitas (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).

2.1.2.5. Stres Oksidatif dan Nitratif

Stress ini muncul saat terjadi produksi dari radikal bebas seperti *reactive oxygen/ nitrogen species* (ROS/ RNS) mengalahkan kemampuan sistem pertahanan antioksidan. Pada semua bentuk kerusakan akibat stroke, maka produksi radikal bebas akan meningkat, dan baik ROS maupun RNS terbukti menjadi mediator yang penting dalam terjadinya kerusakan jaringan pada stroke iskemik akut.

ROS memiliki efek seluler yang besar, menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian sel oleh proses yang meliputi kerusakan DNA, protein, peroksidase lemak, pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler, kerusakan struktural sitoskeletal, dan kemotaksis. ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan makromolekul seluler dan berkontribusi terhadap proses sinyalasi yang akan berakhir pada kematian sel apoptosis (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).



2.1.2.6. Inflamasi

Saat terjadi iskemia, beberapa agen menginisiasi proses inflamasi yang berperan dalam remodelling jaringan setelah kerusakan otak. Proses ini melibatkan beberapa tipe sel yang berbeda, seperti sitokin inflamasi dan reseptor set seperti *toll-like receptors* (TLRs). Produksi IL-1 meningkat setelah terjadi iskemia otak permanen maupun transien pada mikroglia, astrosit, dan neuron. Peningkatan influks kalsium terjadi karena efek dari IL-1, sehingga menyebabkan kematian sel neuron. IL-1 diketahui menaikkan efek inflamasi dengan menarik neutrophil dan terjadi adhesi dengannya. IL-1 juga dapat meningkatkan infiltrasi leukosit dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi, seperti E-selectin, ICAM-1, ICAM-2, dan VCAM-1 pada sel endotel yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak. Itu sebabnya pemberian rekombinan antagonis reseptor IL-1 dapat menurunkan nekrosis jaringan dan volume infark (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).

Penurunan suplai darah saat stroke iskemik, akan memicu eksitotoksisitas dan stres oksidatif pada neuron daerah penumbra. Kedua kaskade ini akan mengaktifkan mikroglia untuk melepas sitokin pro-inflamasi (*tumor necrosis factor [TNF- α]*, *interleukin-1beta [IL-1 \sim]*, *interleukin-6 [IL-6]*). Sitokin ini akan meningkatkan potensiasi inflamasi dengan merekrut dan menginfiltrasi neutrofil, monosit, dan sel T ke dalam lesi otak (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).



aat yang hampir bersamaan, kerusakan sel neural akan abkan pelepasan *damage associated molecular pattern* (DAMP)

seperti high mobility group protein B1, asam urat, heat shock protein, ATP, protein S100, heparan sulphate, DNA dan RNA, ke lingkungan ekstraseluler. DAMP kemudian akan menyebabkan aktivasi dari mikroglia dan endotel yang memicu timbulnya respon imun perifer (Caplan et al., 2017; Chamorro et al., 2012). Pada dua penelitian eksperimental pada tikus coba model stroke, stroke akan menginduksi respon inflamasi perifer yang mencapai puncak pada 4 jam, mendahului respon inflamasi di otak yang mencapai maksimal pada 24 jam onset stroke (Chapman et al., 2009; Offner et al., 2006). Proses inflamasi perifer ini dapat dinilai dengan beberapa marker antara lain *C-reactive protein* (CRP) maupun rasio neutrofil limfosit. CRP merupakan protein plasma yang berperan sebagai acute phase reactant. Pada kondisi inflamasi sistemik akut maupun kronis CRP akan disekresi oleh hati, dan juga diproduksi lokal pada plak aterosklerosis (Fay, 2010).

2.1.2.7. Apoptosis

Apoptosis terlibat dalam patogenesis stroke iskemik dan dikenal sebagai kematian sel terprogram. Stimulus intrinsik apoptosis diaktivasi oleh jalur sinyal mitokondria, sedangkan jalur ekstrinsik apoptosis merangsang reseptor tanda kematian pada permukaan sel seperti TNF- α , Fas (CD95/APO1), dan reseptor *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL). Sebagai respons dari terjadinya iskemia, pelepasan sitokrom c dari membran mitokondria berperan penting dalam inisiasi apoptosis.



an sitokrom c ini dapat menyebabkan terjadinya formasi *mitochondrial transition pore* (MTP). Jalur ekstrinsik apoptosis diinisiasi oleh

interaksi ligan-reseptor, yang dapat menginduksi aktivasi *caspase* terlepas dari adanya sitokrom c. Ligan dari famili TNF (yaitu FASL, TNF, LT-a, LT- β , CD40L, LIGHT, RANKL, dan TRAIL) akan berikatan dengan reseptor TNF, reseptor Fas (FasR), dan reseptor TRAIL yang akan mengaktifkan reseptor kematian. Ikatan ini menyebabkan teraktivasinya *caspase-8* dan *caspase-10*, yang pada akhirnya akan mengaktifasi efektor *caspase 3* menyebabkan permeabilisasi membran, kondensasi kromatin, fragmentasi DNA, dan kematian sel (Mohammad Kurniawan et al., 2022; Khoshnam SE et al. 2017).

2.2. FUNGSI KOGNITIF

Kognitif adalah istilah psikologis yang meliputi proses belajar, memori, atensi, persepsi, bahasa, kecerdasan dan penalaran. Fenomena kognitif pada dasarnya adalah proses psikologis internal yang bila dilihat dari sudut pandang eksperimental, harus disimpulkan dari perubahan nyata dalam perilaku organisme. *Behavior* atau perilaku dapat didefinisikan sebagai apa yang dilakukan atau merupakan produk dari proses sensorik, motorik, dan integratif sistem saraf. Perilaku spesifik, yang diukur dengan kinerja dalam satu atau lebih tugas perilaku, mencerminkan keadaan fungsi sistem saraf tertentu (Bushnell, Driscoll, 2015). Fungsi kognitif terbagi menjadi lima ranah (domain) besar yang saling berhubungan dan tidak dapat berdiri



yaitu atensi, memori, visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif, (Amli, 2022).

Penurunan dan gangguan fungsi kognitif dapat terjadi karena kerusakan struktur dan fungsi otak disebabkan oleh bertambahnya usia, faktor-faktor risiko yang terjadi sepanjang kehidupan, seperti penyakit hipertensi, diabetes, dislipidemia, gangguan gizi, penyakit pembuluh darah otak (otak, jantung, ginjal, dan lain), dan penyakit autoimun. Gangguan kognitif seringkali diklasifikasikan sebagai gangguan kognitif demensia dan gangguan kognitif non-demensia (*mild cognitive impairment/ MCI*). MCI didefinisikan sebagai penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah (domain) kognitif sebanyak 1-1,5 standar deviasi di bawah usianya tanpa adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari. Kondisi ini merupakan transisi antara kondisi normal dengan patologis (stadium simptomatik predemensia). Demensia diartikan sebagai penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah kognitif dan disertai adanya gangguan fungsi sosial dan kehidupan sehari-hari (Yetty Ramli, 2022).

2.2.1. Atensi

Atensi merupakan peningkatan aktivitas kegiatan otak berupa pemilahan dan kategorisasi rangsangan yang diterima. Atensi juga didefinisikan sebagai persiapan fisiologis untuk bertindak atau bereaksi dan proses mempertahankan aktivitas di dalam mencapai sasaran (Adre Mayza et al., 2022). Atensi mengacu pada suatu hipotesis dimana sistem saraf menangkap dan mengatur input sensorik dan menghasilkan perilaku terkoordinasi. Variasi atensi dapat dikotomikan dengan mudah menjadi perhatian untuk mempertahankan perhatian dari waktu ke waktu dan



kemampuan untuk memperhatikan rangsangan diskriminatif tertentu secara selektif sambil menyaring rangsangan lain (Bushnell, Driscoll, 2015).

Atensi mewakili interaksi yang kompleks antara limbik, neokortikal, dan fungsi aktivasi asendens. Kerusakan pada salah satu area otak yang cukup luas tersebut mengakibatkan gangguan kewaspadaan. Sedangkan kerusakan pada ARAS akan menyebabkan perubahan status kesadaran. Selain itu gangguan atensi atau inatensi juga disebabkan oleh lesi di talamus, kapsula interna posterior, dan struktur subkortikal lainnya (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

2.2.2. Memori

Memori didefinisikan sebagai proses pengambilan, penyimpanan, dan pemunculan kembali informasi yang telah terekam sesaat atau dalam waktu yang lama. Secara garis besar, memori terbagi berdasarkan durasi tersimpannya informasi menjadi memori jangka pendek (*shortterm memory*) dan memori jangka panjang (*longterm memory*). Memori jangka pendek disebut sebagai memori primer. Informasi pada memori ini memiliki durasi singkat dengan kapasitas yang terbatas. Istilah "memori jangka pendek" pada klinis adalah mengingat atau pemanggilan kembali informasi baru yang diterima dalam jangka pendek, dalam 5 sampai 30 menit hingga beberapa hari. Memori jangka pendek memiliki makna yang sama dengan memori kerja (*working memory*), yaitu memori yang bertanggung jawab



mengingat kembali hal-hal kecil terkait verbal maupun spasial. Hal ini akan pada memori jangka pendek, komponen atensi akan lebih berperan daripada komponen lainnya. Memori jangka panjang

disebut sebagai memori sekunder. Memori jangka panjang menyimpan informasi dalam area penyimpanan di otak secara permanen dan memiliki kapasitas yang tidak terbatas. Hal ini memungkinkan informasi dalam memori jangka panjang dapat tetap diingat, walaupun telah beberapa menit bahkan tahun setelah informasi tersebut didapatkan (Adre Mayza et al., 2022).

Tiga area yang sangat berperan dalam anatomi memori secara umum, yaitu lobus temporal medial, diensefalon dan basal forebrain. Ketiga area ini terhubung oleh beberapa jaras termasuk forniks dan girus cinguli. Bersama dengan sistem limbik, struktur ini membentuk sirkuit Papez (Diatri Nari Lastri et al., 2018).

2.2.3. Visuospasial

Kemampuan visuospasial didefinisikan sebagai kemampuan pengenalan bagian-bagian tubuh, dan kesadaran posisi tubuh terhadap ruang pada kedua belahan otak (Adre Mayza et al., 2022). Pada pemrosesan stimulus visual, informasi yang ditangkap oleh retina dihantarkan melalui nervus optikus ke korteks visual primer melalui korpus genikulatum lateralis. Sebagai tambahan, sebagian informasi visual diproyeksikan ke kolikulus superior yang dapat membantu orientasi visual terhadap pergerakan di dalam lapang pandang tersebut (Diatri Nari Lastri et al., 2018).



2.2.4. Bahasa

Bahasa didefinisikan sebagai proses *encoding* dan *decoding* dari elemen-elemen semantik dan sintaksis yang digunakan dalam memproduksi dan memahami pemikiran atau ide yang dimiliki seseorang. Fungsi bahasa diperankan oleh kedua hemisfer otak. Area pada hemisfer sinistra yang memiliki peran penting dalam fungsi pemahaman dan pembentukan bahasa adalah area lobus temporal posterior-superior (area Wernicke). Defisit pada area ini menyebabkan gangguan pada proses *encoding* bahasa yang digunakan untuk berbicara dan menulis. Area lain yang berperan penting pada hemisfer sinistra adalah lobus frontal inferior (area Broca) dan area sekitarnya. Lesi pada daerah ini akan menyebabkan distorsi bahasa yang digunakan, gangguan motorik berupa suara yang terbata-bata, dan tata bahasa yang tidak sesuai. Lesi daerah ini tidak menimbulkan gangguan pada pemahaman bahasa lisan maupun tulisan. Hemisfer dekstra berperan dalam fungsi bahasa, walaupun tidak dominan. Hemisfer ini bertanggung jawab dalam pemahaman kata-kata sederhana terutama kata benda, tetapi tidak disertai dengan kemampuan motorik bahasa (Adre Mayza et al., 2022).

2.2.5. Fungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif berkaitan dengan kemampuan kognitif yang lebih kompleks. Secara sederhana, Funahashi menyimpulkan bahwa fungsi eksekutif merupakan gabungan berbagai proses perilaku yang memiliki arti yang jelas. Fungsi eksekutif adalah sistem yang diregulasi dan dikendalikan oleh dirinya sendiri dalam mengatur perilaku seseorang dan terdiri



atas kemampuan perencanaan, pengambilan keputusan, menentukan tujuan utama, penahanan diri, pengawasan diri, evaluasi diri, penyelesaian masalah serta inisiasi, dan kesadaran diri. Ranah ini memiliki beberapa peran penting yang terbagi dalam dua kategori, yaitu kognisi dan perilaku. Dalam kategori kognisi fungsi eksekutif berperan dalam kemampuan berpikir (*thinking*) tentang pengaturan waktu, *working memory*, organisasi, metakognisi, dan perencanaan/ prioritas. Pada kategori perilaku, fungsi eksekutif berperan penting dalam bersikap (*doing*) yang mengatur fleksibilitas, pengaturan emosi, perhatian berkelanjutan (*sustained attention*), inisiasi tugas (*task initiation*), pengontrolan impuls, dan pengarahan tujuan (*goal-directed persistence*) (Adre Mayza et al., 2022).

Kapasitas pengetahuan umum yang dimiliki diatur oleh korteks serebri nonspesifik khususnya daerah posterior. Sedangkan kemampuan kalkulasi diperankan oleh korteks serebri dan area subkortikal non-spesifik terutama pada hemisfer dominan, girus angularis kiri dan fisura interparietalis di lobus parietal. Untuk kemampuan abstraksi, diatur oleh lobus frontal sisi medial dan lateral kiri yang kemungkinan besar melibatkan area abstraksi umum di girus frontal inferior dan girus temporal media. Kemampuan pengambilan keputusan membutuhkan area yang luas di korteks serebri nonspesifik. Kemampuan ini akan terganggu pada lesi luas bilateral, lesi luas hemisfer kanan dan lesi di daerah posterior. Pengecualian untuk penilaian sosial, yang sangat dipengaruhi oleh lobus frontal (Diatri Nari Lastrri et al., 2018).



2.3. GANGGUAN KOGNITIF PASCA STROKE

Gangguan Kognitif Pasca Stroke (*Post stroke cognitive impairment- PSCI*) didefinisikan sebagai terjadinya segala jenis kemunduran kognitif setelah stroke, mulai dari gangguan ringan hingga demensia (Lim J et al., 2021). PSCI terjadi pada 60% penderita stroke tahun pertama dengan tingkat keparahan dari ringan hingga berat. Tingkat keparahan lebih tinggi terlihat segera setelah stroke. Terdapat 20 % individu PSCI ringan kembali pulih sepenuhnya dengan tingkat pemulihan tertinggi terlihat segera setelah stroke. Perbaikan gangguan kognitif lebih sering tidak kembali seperti sebelum mengalami stroke. Sekitar 44% individu mengalami gangguan kognisi global 2- 6 bulan setelah stroke. Namun, sebagian besar penderita stroke memiliki gangguan kognitif yang tidak cukup untuk memenuhi kriteria diagnostik demensia tetapi masih memengaruhi kualitas hidup. (Nada El Hussein et al., 2023).

Gangguan kognitif setelah kejadian stroke akut umumnya disebabkan oleh cedera langsung pada struktur otak yang penting untuk fungsi kognitif (misalnya, lesi fokal strategis yang melibatkan daerah eloquent seperti talamus atau ganglia basal), gangguan struktur dan koneksi fungsional di otak (misalnya, lesi besar, lesi multipel pada struktur *gray matter* atau lesi yang sebagian besar berdampak pada *white matter*), dan disfungsi otak global karena peradangan akut, neurotoksisitas, dan gangguan metabolisme (Natalia S. Rost et al., 2022) Beberapa bulan setelah stroke, dipengaruhi oleh lokasi stroke, gangguan kognitif sebelumnya, ssel disease, komorbid, karakteristik sosiokultural (misalnya, status



sosial ekonomi) dan demografis (misalnya, usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan). Usia merupakan faktor risiko tidak hnetanya pada stroke tetapi juga penurunan kognitif. Prevalensi penurunan kognitif setelah stroke akan meningkat secara eksponensial seiring bertambah usia setelah 65 tahun. Tingkat pendidikan juga dapat mempengaruhi ekspresi gangguan kognitif karena pasien yang memiliki tingkat pendidikan lebih tinggi dapat meningkatkan toleransi penurunan kognitif (Nada El Hussein et al., 2023; Sun J, et al., 2014). Lokasi stroke telah dikaitkan dengan jenis defisit kognitif tetapi tidak dapat memprediksi gangguan kognitif secara sempurna. Defisit kognitif klasik dan paling terkenal terjadi pada stroke akut adalah afasia yang mempengaruhi sekitar 15-25% dari semua pasien stroke. Lesi kortikal pada hemisfer dominan (sisi kiri pada kebanyakan kasus) dapat menyebabkan afasia, apraksia dan agnosia. Lesi kortikal pada hemisfer kanan sering dapat menyebabkan fenomena inatensi dan neglect, gangguan visuospasial dan mengurangi wawasan dalam situasinya sendiri. Defisit kognitif global pasca stroke termasuk gangguan memori, gangguan konsentrasi, penurunan kecepatan dan perhatian psikomotorik, penurunan fungsi eksekutif dan kelelahan umum. Karakteristik profil kognitif dari penyakit iskemik vaskular subkortikal meliputi gangguan dini atensi dan fungsi eksekutif, dengan perlambatan kinerja motorik dan pemrosesan informasi (Ihle-Hansen, 2012)

Gangguan kognitif yang lebih tinggi pada domain visuospasial, atensi, eksekutif terkait dengan *canonical vascular cognitive impairment* (VCI) terdeteksi pada skrining PSCI. Oleh karena itu, PSCI sering



digabungkan dengan VCI. Beberapa peneliti menggunakan istilah *early* dan *late (delayed)* PSCID (*Post stroke cognitive impairment dementia*) untuk membedakan defisit kognitif yang terdeteksi pada periode *immediate* post stroke dengan yang berkembang selama beberapa bulan berikutnya. Kriteria VCI mencakup spektrum gangguan kognitif yang terkait dengan semua bentuk cedera otak vaskular serebral. (Natalia S. Rost et al., 2022)

Prevalensi demensia pasca stroke meningkat kemungkinan karena penurunan angka kematian akibat stroke dan meningkatnya harapan hidup. Stroke menggandakan risiko terjadi demensia (Ihle-Hansen, 2012).

2.3.1. Patofisiologi Gangguan Kognitif Pasca Stroke

Mekanisme PSCI masih belum diketahui jelas. Sejumlah besar literatur telah melaporkan bahwa gangguan kognitif atau demensia terkait dengan faktor inflamasi. Akumulasi *evidence* melaporkan sitokin inflamasi termasuk IL-6, IL-10, CRP, MCP-1, ICAM-1, dan TNF- α , berperan penting dalam perkembangan penurunan kognitif pasca stroke. Satu studi melaporkan bahwa RNL faktor inflamasi perifer berkorelasi positif dengan sitokin inflamasi. Ketika terjadi iskemia, sel respon inflamasi awal direkrut ke daerah iskemik. Neutrofil menginfiltrasi jaringan iskemik dalam beberapa jam setelah stroke dan mencapai puncaknya pada 48 jam. Neutrofil menginduksi mediator proinflamasi, termasuk IL-6, *tumor necrosis factor* alpha, dan matrix-metalloproteinase-9. Kaskade inflamasi ini menyebabkan kerusakan sawar darah otak dan kolagen basal laminar yang menginduksi mikroglia ke dalam pembuluh darah otak menghasilkan fagositosis *ic end feet*. Kebocoran halus SDO pada tahap awal stroke atau



gangguan SDO di area hipokampus pada lansia dapat membuat SDO di daerah tertentu lebih rentan terhadap peradangan sistemik setelah stroke. Kaskade inflamasi ini pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan ukuran infark, kerusakan pada *white matter* terkait dengan perkembangan gangguan kognitif. Selain itu, sekresi inflamasi akut seperti *reactive oxygen species* dan enzim proteolitik yang diproduksi oleh neutrofil dapat memperburuk proses ini lebih lanjut. Sebaliknya, subtipe neuroprotektif limfosit menurun sebagai respons terhadap kortikosteroid yang diinduksi stres, menyebabkan hasil yang buruk setelah stroke iskemik. Dengan demikian, pasien dengan tingkat penanda inflamasi awal yang tinggi lebih rentan terhadap cedera iskemik pada domain spesifik. (Min-Su Kim, et al.2023; Fei Zha, et al.2022)

Suatu studi mendukung infark di area strategis memiliki peran penting dalam mekanisme PSCI. Szaboet et al. memaparkan lesi pada hipokampus menyebabkan gangguan memori persisten yang dianggap sebagai konsekuensi dari iskemia arteri serebral posterior. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa infark pada hipokampus kiri akan merusak memori verbal jangka panjang sedangkan pada hipokampus kanan dapat menyebabkan defisit memori nonverbal jangka panjang. Li et al. melakukan penelitian pada model oklusi arteri serebri media dan memberi kesan bahwa peningkatan neurotransmisi GABAergik dan penurunan aktivitas *extracellular regulated protein kinase* (ERK) ada pada hippocampus dan dengan demikian berkontribusi pada gangguan kognitif setelah kemik. *White mater lesions* (WML) dan stroke lakunar merupakan



prediktor penurunan kognitif dan berkorelasi dengan tingkat gangguan kognitif. WML merupakan kerusakan iskemik subklinis parenkim serebral akibat *small cerebrovascular disease*. Stroke lakunar sering dikaitkan dengan WML dan disebabkan oleh kerusakan iskemik *small cerebrovascular disease*. Satu penelitian menunjukkan bahwa infark lakunar di thalamus dikaitkan dengan skor MMSE yang lebih rendah, infark di putamen/ pallidum menurunkan fungsi memori. Penelitian lain menunjukkan bahwa WML dan infark lakunar merusak fungsi kognitif, terutama kecepatan psikomotorik, fungsi eksekutif, dan fungsi kognitif global. *Cerebral microbleeds* (CMB) dikenal sebagai penanda *small vascular disease* seperti subkortikal *small vascular disease* (terkait hipertensi) dan *cerebral amyloid angiopathy* (CAA). Ada *evidence* yang menunjukkan bahwa CMB terkait dengan gangguan kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Werring et al. pertama memberi kesan adanya hubungan antara CMB dan defisit kognitif. Pasien dengan CMB menunjukkan disfungsi eksekutif yang terganggu lebih sering daripada pasien tanpa CMB. Dan penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa CMB berhubungan dengan gangguan frontal-eksekutif pada *follow up* setelah 5,7 tahun (Sun J, et al., 2014).

2.3.2. Gangguan Fungsi Kognitif Pada Fase Akut Stroke Iskemik

Gangguan kognitif adalah konsekuensi yang sering diabaikan pada fase akut stroke iskemik. Adanya gangguan kognitif setelah stroke dapat mempengaruhi hasil fungsional yang buruk seperti tingkat kecacatan lebih tinggi, biaya perawatan yang lebih tinggi, dan kebutuhan institusionalisasi fasilitas perawatan jangka panjang, kekambuhan



stroke, dan kematian. Pasien dengan gangguan kognitif pada fase akut stroke iskemik memiliki tingkat kemandirian ADL lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan fungsi kognitif normal. Lebih dari dua pertiga pasien stroke pada fase akut dan 69,8-96% pasien 3-6 bulan dari onset mengalami gangguan kognitif. Gangguan kognitif pada fase akut stroke iskemik terkait dengan lokalisasi lesi dan tingkat keparahan stroke. Pasien dengan tingkat kecacatan fungsional lebih tinggi dan stroke yang lebih parah menunjukkan gangguan kognitif yang lebih nyata, baik dalam fase akut maupun selama masa *follow up*. Penelitian Bugarski et al. menunjukkan bahwa kelompok pasien dalam fase akut stroke iskemik mengalami penurunan efisiensi kognitif secara umum di semua domain kognitif. Penelitian Planton et al menemukan bahwa pasien dengan stroke iskemik yang dianggap asimtomatik karena hasil fungsional baik memiliki defisit di beberapa domain kognitif, yang berdampak negatif pada saat kembali ke aktivitas sehari-hari. Penelitian ini juga menemukan penurunan efisiensi di beberapa domain kognitif pada pasien dengan pemulihan yang baik. Penurunan umum dalam efisiensi kognitif di semua domain menunjukkan kerentanan besar fungsi kognitif terhadap fase akut stroke iskemik (Li, J., Wang. et al., 2020; Ignjatovic, V.B. et al., 2015).

2.4. RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL)



Rasio neutrofil limfosit (RNL) dihitung sebagai *simple ratio* antara neutrofil dan limfosit dalam darah tepi. Ini merupakan biomarker yang menghubungkan dua sistem imun yaitu respons imun bawaan

(neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit). RNL dinilai dengan membagi *absolute neutrophil counts* dengan *absolute lymphocyte counts*, parameter yang dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin. Hal ini menjadikan RNL sebagai marker inflamasi sistemik dan disfungsi endotel yang relatif mudah didapat, non-invasif, dan tidak mahal (Buonacera et al., 2022).

2.4.1 Neutrofil Terhadap Stroke Iskemik

Neutrofil bertanggung jawab sebagai lini pertama respon imun tubuh melawan patogen yang menyerang, melalui mekanisme yang berbeda, termasuk kemotaksis, fagositosis, pelepasan reactive oxygen species (ROS), protein granular dan produksi serta pelepasan sitokin. Neutrofil juga memainkan peran pengaturan penting dalam imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama systemic inflammatory response (SIRS). Kenaikan jumlah neutrofil *isolated* yang mengakibatkan peningkatan RNL dapat diamati pada beberapa kondisi seperti infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma berat, kanker, komplikasi pasca operasi dan setiap kondisi kerusakan jaringan yang mengaktifkan SIRS. Hal ini dikarenakan fase hiperdinamik pada awal infeksi merupakan karakteristik keadaan proinflamasi, dimediasi oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya (Strecker et al., 2016; Buonacera et al., 2022).

Neutrofil adalah jenis leukosit yang pertama menginfiltrasi otak yang " dalam waktu 30 menit hingga beberapa jam. Mereka muncul lebih " pada hari 1 hingga 3) dan kemudian hilang atau berkurang dengan " seiring berjalan waktu. Namun, infiltrasi neutrofil dapat berlangsung



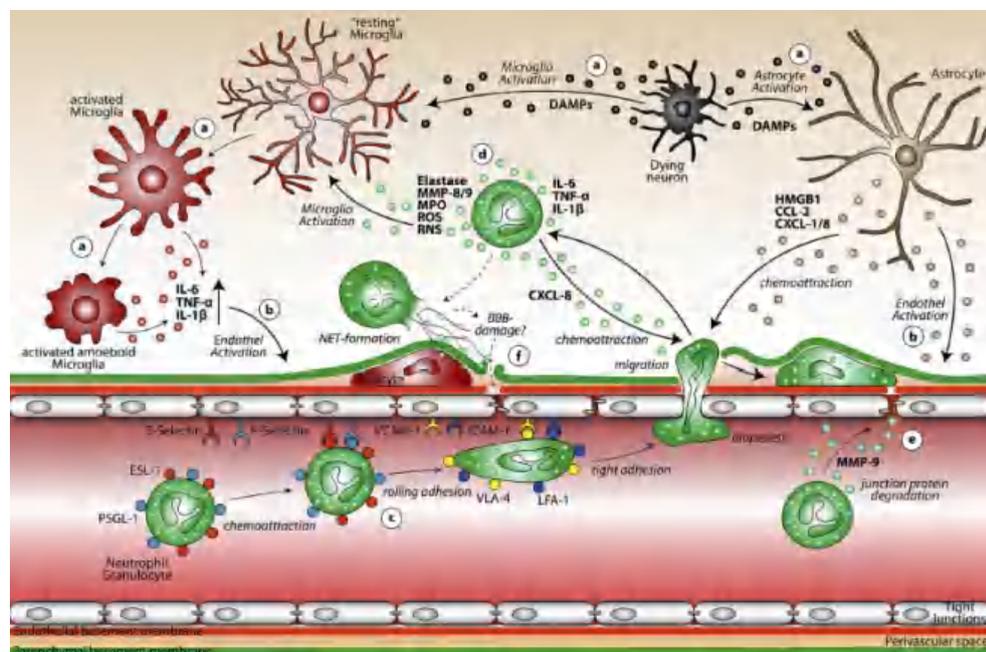
lebih dari tiga hari pada otak yang iskemik. Setelah tiga hari, sebagian besar tertutup oleh akumulasi makrofag atau mikroglia yang teraktivasi di area inflamasi. Weston et al. melihat peningkatan infiltrasi neutrofil ke otak pada hari pertama, mencapai puncaknya pada hari ketiga, dan penurunan pada hari ketujuh setelah iskemik serebri (Jin, Yang and Li, 2010; Buonacera et al., 2022). Pada penelitian Wei Cai, et al 2020 persentase neutrofil dalam darah tepi meningkat kurang dari 1 hari sampai hari kedua dari onset, diikuti penurunan bertahap sampai hari ke 7 (Wei Cai, et al. 2020).

Cedera iskemia akan melepaskan sitokin, kemokin, dan DAMP yang menyebabkan aktivasi mikroglia. Aktivasi mikroglia kemudian menginduksi ekspresi faktor inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang kemudian akan mengaktifkan platelet, sel endotel, dan sel imun lain termasuk neutrofil. Salah satu sel imun yang pertama kali merespon cedera iskemia adalah neutrofil. Aktivasi endotel diikuti presentasi molekul adhesi pada dinding pembuluh darah dan mencetuskan infiltrasi sistem imun sistemik ke jaringan otak iskemia melalui kemokin. Selanjutnya neutrofil mengalami kemoatraksi, adhesi, dan diapedesis (migrasi) melalui sawar darah otak menuju parenkim otak yang mengalami iskemia. Protein yang berperan dalam proses atraksi dan infiltrasi neutrofil antara lain Selectin, ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, Mac-1, dan VLA-4. Meskipun aktivitas fagosit neutrofil dapat membantu menghilangkan debris nekrotik dan merangsang pemulihan jaringan, namun sifat neutrofil yang destruktif dapat abkan kerusakan jaringan otak kolateral, disrupsi sawar darah otak jgut, dan edema serebri. Neutrofil di parenkim otak mengeluarkan



sejumlah kemokin, enzim, ROS, dan RNS, yang dapat menyebabkan neurotoksisitas dan meningkatkan inflamasi. Selain itu, neutrofil mensekresi protease, seperti Matrix Metalloprotein 9 (MMP-9) dan menghasilkan neutrophil extracellular trap (NET), yang membuat sawar darah otak menjadi lebih rusak. (De Meyer et al., 2016; Strecker et al., 2016).

Proses inflamasi yang timbul tidak hanya bersifat lokal, namun menginduksi proses inflamasi sistemik dan peningkatan neutrofil di sirkulasi. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa respon inflamasi perifer mencapai puncak pada 4 jam setelah onset stroke, mendahului inflamasi di otak yang terjadi 24 jam setelah iskemia. Perbedaan waktu ini menunjukkan bahwa terjadi migrasi neutrofil di perifer, terutama di bone marrow dan limpa menuju tempat inflamasi di otak (Strecker et al., 2016).



2. Rekrutmen dan aktivasi neutrofil pada stroke (Strecker et al.,



Pada gambar 2, (a) Neuron yang mengalami iskemia akan melepaskan DAMP yang mengaktifkan TLR di mikroglia dan astrosit. (b) Kemokin glial mencetuskan aktivasi endotel, yang mempresentasikan Selectin dan molekul adhesi pada lumen pembuluh darah. (c) Neutrofil di sirkulasi akan ditangkap oleh Selectin yang mengenali ligand pada neutrofil. Neutrofil kemudian akan menempel pada dinding pembuluh darah, mengalami rolling dan kemudian mengalami migrasi melalui endotel ke parenkim. (d) di tempat infark, neutrofil melepaskan enzim, ROS, RNS, kemokin yang menyebabkan inflamasi lebih lanjut dan kemoatraksi/aktivasi sel imun. (e) & (f) Pelepasan protease seperti MMP-9 akan menyebabkan kerusakan sawar darah otak lebih lanjut, serta pembentukan NETosis (Strecker et al., 2016).

2.4.2 Limfosit Terhadap Stroke Iskemik

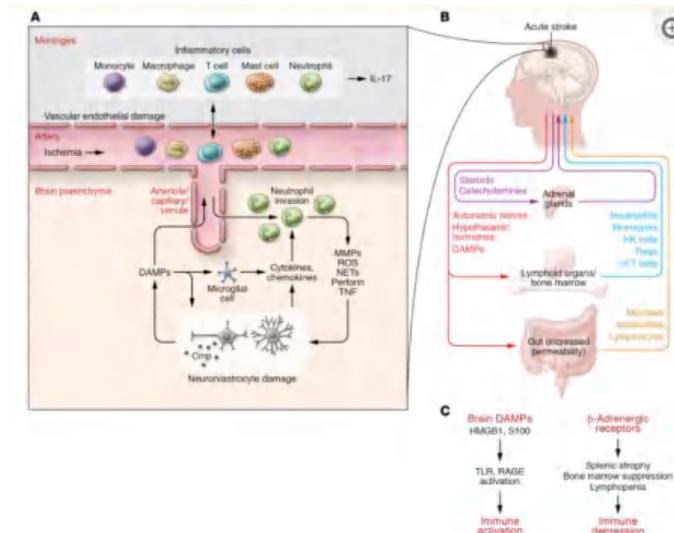
Limfosit adalah leukosit yang paling kecil dan memiliki jumlah paling banyak kedua setelah neutrofil. Mayoritas limfosit terdapat dalam limpa, jaringan limfatikus, dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit ditemukan beredar dalam sirkulasi. Sel ini bermigrasi ke daerah inflamasi pada tahap awal dan akhir proses inflamasi. Imunitas adaptif timbul lebih lambat daripada imunitas bawaan. Limfosit T merupakan subpopulasi yang berperan dalam proses infark serebri. Pada fase awal stroke, limfosit T tidak dapat menembus sawar darah otak. Invasi limfosit ke parenkim otak diregulasi oleh interaksi *leukocyte expressed very late antigen 4* dengan lial *vascular adhesion molecule 1*. Ekstravasasi limfosit ke n difasilitasi oleh stress oksidatif, protease yang diekspresikan di



sel vaskular dan mediator inflamasi lain yang mempengaruhi permeabilitas sawar darah otak. Sekitar 30% pasien stroke iskemik akut akan mengalami stroke induced immunodepression syndrome (SIID). SIID diduga merupakan respon adaptif untuk membatasi inflamasi yang diinduksi iskemia di otak, namun hal tersebut juga dapat menyebabkan kerentanan terhadap infeksi sistemik, yang ditandai dengan limfositopenia (Chamorro et al., 2012; Costantino L, et al. 2020).

Dua mekanisme yang mendasari SIID adalah overaktivasi dari sistem adrenergik dan melalui aksis hipotalamus pituitari adrenal (HPA). Pada stroke iskemik akut akan terjadi aktivitas dari sistem saraf adrenergik yang akan menyebabkan sel imunitas perifer mengalami perubahan fenotipe dari dominan respon Th1 yang bersifat proinflamasi menjadi dominan respon Th2 yang bersifat anti-inflamasi. Selain itu, sel hepatic invariant natural killer T cell (iNKT) akan menurunkan kadar IFN γ dan meningkatkan IL-10 yang bersifat antiinflamasi, serta terjadi pelepasan asetilkolin di limfa yang akan menurunkan produksi TNF dan meningkatkan IL-10 dari monosit. Aktivasi sistem adrenergik juga akan dideteksi oleh pusat otonom di hipotalamus, dan mengaktifkan aksis HPA yang menyebabkan pelepasan glukokortikoid. Mekanisme ini dapat membatasi respon inflamasi di otak, namun meningkatkan risiko infeksi seperti pneumonia dan infeksi saluran kemih (Chamorro et al., 2012; Costantino L, et al. 2020).





Gambar 3. Perubahan imun serebral dan sistemik pada stroke akut

(Costantino L, et al. 2020)

(A) Setelah iskemia, sel darah putih yang bersirkulasi menempel pada endotel serebral dan ekstrasvasi ke otak dan meninges. Bukti terbaru mengimplikasikan sumsum tulang tengkorak sebagai sumber sel inflamasi meningeal (101). Iskemia serebral juga merusak sel-sel otak, yang melepaskan DAMP. DAMP mengaktifkan reseptor imun bawaan pada mikroglia dan sel lain, yang menyebabkan pelepasan sitokin dan kemokin, yang, pada gilirannya, mendorong masuknya neutrofil tambahan. Neutrofil merusak otak dengan memproduksi ROS, metalloproteases (MMPs), perforin, sitokin, dan NET. Aktivasi kaskade komplemen (Cmp) juga merusak sel-sel otak. (B) Kerusakan otak memicu respons neurohumoral (melalui aksis hipotalamus hipofisis dan sistem saraf otonom), yang mengarah pada aktivasi kelenjar adrenal dan sekresi glukokortikoid dan

min. DAMP yang diturunkan dari otak keluar ke dalam sirkulasi dan taktifkan kekebalan sistemik, memobilisasi sel kekebalan bawaan



membentuk organ limfoid dan usus. Peningkatan permeabilitas usus dapat melepaskan bakteri dan metabolitnya ke dalam sirkulasi. (C) DAMP mengaktifkan imunitas sistemik melalui reseptor pengenalan pola, termasuk TLR dan RAGE, pada sel imun. Fase aktivasi ini diikuti oleh imunodepresi, terutama disebabkan oleh efek sistemik β -adrenoreseptor, yang meningkatkan kecenderungan infeksi pasca-stroke. (Costantino L, et al. 2020)

2.5. HUBUNGAN STROKE ISKEMIK, RNL DAN FUNGSI KOGNITIF

Keadaan iskemia akan mengaktifasi mikrogliia, kemudian mengaktifkan proses kaskade yang menyebabkan respon inflamasi sistemik maupun lokal. Neutrofil merupakan salah satu sel yang pertama kali menginfiltrasi otak (30 menit hingga beberapa jam, mencapai puncak pada 24-72 jam) dan mengalami peningkatan pada awal fase stroke (Song et al., 2019).

Pada fase akut stroke, selain aktifasi respon inflamasi, terjadi refleksi immunosupresi sistemik, yang dimediasi oleh pelepasan glukokortikoid oleh aksis hipotalamus pituitary adrenal (HPA). Respon ini berguna untuk membatasi kerusakan akibat inflamasi sentral yang berlebihan. Respon ini dapat menyebabkan penurunan limfosit, terutama sel T dan natural killer cell. Ketidakseimbangan antara inflamasi sentral yang dicetuskan akibat



an immunosupresi inflamasi perifer tersebut yang diduga berkaitan peningkatan RNL (Song et al., 2019). Inflamasi dan respon imun dalam patogenesis stroke iskemik akut. Sebelum timbul penyakit,

respon imun yang abnormal dapat menginduksi inflamasi di dalam dan di sekitar dinding pembuluh darah, memicu trombosis, mengubah reaktivitas vaskular, dan memicu aterosklerosis. Dalam beberapa jam setelah serangan stroke iskemik, jumlah neutrofil darah tepi meningkat secara eksponensial dan jumlah limfosit menurun secara eksponensial. Neutrofil mendestruksi sawar darah otak (SDO) dengan memproduksi reactive oxygen species (ROS) dan mensintesis sitokin, kemokin, molekul adhesi antar sel. Mereka mengalami degranulasi untuk menghasilkan mieloperoksidase (MPO) dan *neutrofil elastase* (NE) yang dapat memperburuk kerusakan pada unit neurovaskular melalui lingkaran setan antara inflamasi dan destruksi SDO (Shang, T. et al., 2022).

Inflamasi sistemik telah dilaporkan berperan penting dalam terjadinya gangguan fungsi kognitif. Proses inflamasi sistem saraf pusat dan sistemik dapat bertindak sebagai perantara terjadinya gangguan fungsi kognitif melalui cedera neuron dan myelin serta menghambat angiogenik dan mekanisme lainnya pada tahap awal neurodegenerasi. Rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL) merupakan indikator inflamasi sistemik yang berguna untuk skrining gangguan fungsi kognitif. Pada penelitian Kalelioglu et al, 2017 pasien dengan gangguan fungsi kognitif mengalami peningkatan RNL dibandingkan dengan kontrol yang sehat. RNL memiliki beberapa keunggulan dalam mengindikasi inflamasi sistemik. Pertama, RNL lebih kecil kemungkinan dipengaruhi oleh ketidakseimbangan cairan, seperti

di, daripada jumlah absolut dari masing-masing jenis sel darah putih. Kedua, RNL mencerminkan dua jalur imun komplementer dimana



neutrofil bertanggung jawab atas peradangan nonspesifik dengan fagositik dan apoptosis, sedangkan limfosit mewakili respons imun spesifik. Kedua *pathway* imun ini dapat melepaskan sitokin yang akhirnya menyebabkan penyebaran *neuroinflammatory* yang terkait dengan defisit kognitif (Liu, J. H. et al., 2020).

Penelitian Hou, L. et al. (2022) memfokuskan pada hubungan antara RNL darah dan risiko gangguan kognitif pada pasien *cerebral small vessel disease* (CSVD), dimana pasien dengan gangguan kognitif menunjukkan nilai RNL relatif tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa gangguan kognitif. RNL secara signifikan berkorelasi positif dengan gangguan kognitif. Pada pasien CSVD dengan RNL $\geq 1,89$, risiko gangguan kognitif tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan RNL $< 1,89$ (Hou, L. et al., 2022). Pada penelitian Shang, T. et al. (2022), persentase neutrofil (0,66) dan RNL (2,65) lebih tinggi pada kelompok PSCI dibandingkan kelompok PSNCI (*Post stroke non cognitive impairment*) (0,62, 2,14). Semakin tinggi RNL, semakin tinggi kejadian PSCI dan semakin parah gangguan fungsi eksekutif. Temuan ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik dapat memainkan peran kunci dalam patogenesis PSCI pada fase akut stroke iskemik. Sebuah penelitian di Korea juga menemukan bahwa RNL pada fase akut stroke secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko PSCI pada 3 bulan dan nilai tertinggi RNL $\geq 3,80$ meningkatkan risiko PSCI



3,26 kali lipat dibandingkan nilai terendah ($\leq 1,57$). Sebuah penelitian di Cina tentang populasi gangguan kognitif ringan (*mild cognitive*

impairment - MCI) mengungkapkan bahwa RNL secara signifikan lebih tinggi pada kelompok MCI daripada kelompok dengan fungsi kognitif normal, dengan subjek yang memiliki $RNL \geq 2,07$ dengan peningkatan risiko hampir enam kali lipat dibandingkan mereka yang memiliki $RNL < 2,07$. Meskipun RNL memiliki ambang diagnostik yang berbeda untuk gangguan kognitif, hubungan yang relatif konsisten antara RNL dan gangguan kognitif telah membuktikan kebenaran dan inflamasi sistemik memainkan peran penting dalam patogenesis gangguan kognitif (Shang, T. et al., 2022). Planton et al menemukan bahwa pasien dengan stroke iskemik yang dianggap asimtomatik karena hasil fungsional yang baik memiliki defisit di beberapa domain kognitif, yang berdampak negatif saat kembali beraktivitas sehari-hari. Penelitian ini juga menemukan penurunan efisiensi di beberapa domain kognitif pada pasien dengan pemulihan yang baik. Penurunan umum dalam efisiensi kognitif di semua domain yang dipelajari menunjukkan kerentanan besar fungsi kognitif terhadap fase akut stroke iskemik. Temuan ini membantah kepercayaan umum bahwa stroke yang tidak menyebabkan gangguan fungsional serius, yaitu fisik, kecacatan dan yang intensitasnya tidak dinyatakan dengan skor tinggi pada skala klinis penilaian keparahan stroke tidak terkait dengan gangguan kognitif yang signifikan.



| Penelitian | Jumlah Subjek | Nilai RNL | | Hasil | Kesimpulan |
|---------------------------------|---------------|---|-----------------------|--|---|
| | | PSCI | Non PSCI | | |
| Minwoo Lee, et al., 2021 | 345 | 3,9 ± 3.0 p =0,002 Q1 ≤1,57 (14,5%) Q2 1.58-2.01 (14,5%) Q3 2,02-2,55 (20,3%) Q4 2,56-3,79 (17,4%) Q5 ≥3,80 (17,4%) | 2,7 ± 1,7 p =0,002 | <ul style="list-style-type: none"> • RNL saat masuk onset stroke akut secara independen terkait dengan peningkatan risiko PSCI. • RNL kuintil tertinggi (RNL≥3,80) dikaitkan dengan peningkatan risiko PSCI 3,26 kali lipat. • Respon berlebihan dari sistem kekebalan sistemik | RNL pada fase akut stroke iskemik secara independen terkait dengan PSCI pada 3 bulan post stroke. |



| | | | | | |
|--------------------------------|-----|---|---|--|---|
| | | | | <p>berperan dalam patomekanisme PSCI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok PSCI memiliki RNL yang jauh lebih tinggi daripada non PSCI. | |
| ShangTian ling et al., 2022 | 454 | <p>2,65</p> <p>$p < 0.05$</p> <p>Q1 $\leq 1,62$ (47,2%)</p> <p>Q2 1,63-2,08 (47,3%)</p> <p>Q3 2,09-2,72 (55,3%)</p> <p>Q4 2,73-4,04 (62,9%)</p> <p>Q5 $\geq 4,05$ (65,9%)</p> | <p>2,14</p> <p>$P < 0.05$</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Presentase neutrofil dan RNL lebih tinggi pada kelompok PSCI dibandingkan kelompok non PSCI • Setiap peningkatan 0,01 persentase neutrofil dikaitkan dengan | <ul style="list-style-type: none"> • Presentase neutrofil dan RNL pada AIS secara independen terkait dengan PSCI. • Presentase neutrofil dan RNL pada fase akut stroke iskemik memberikan nilai |



| | | | | | |
|-----------------------------|-----|--|--|---|---|
| | | | | <p>peningkatan 1,025 kali lipat kemungkinan PSCI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setiap peningkatan usia 1 tahun, risiko berkembangnya PSCI adalah 1,038–1,046 kali lebih tinggi. | diagnostik tertentu untuk PSCI. |
| Lan Hou, et al.,2022 | 147 | $\geq 1,89$ (56,8%) $< 1,89$ (30,3%) <p>$p = 0,003$</p> | $\geq 1,89$ (43,2%) $< 1,89$ (69,7%) <p>$p = 0,003$</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Subyek dengan RNL $\geq 1,89$ menunjukkan kemungkinan gangguan kognitif yang lebih tinggi dibandingkan dengan RNL $< 1,89$ (OR: 3,38, 95% CI: 1,62–7,07). • Pasien CSVD RNL $\geq 1,89$, risiko gangguan kognitif tiga | Korelasi ditemukan antara RNL dan gangguan kognitif pada pasien CSVD dimana nilai RNL lebih tinggi memiliki peningkatan risiko gangguan kognitif. |



| | | | | | |
|------------------------------|-----|-------------------------|-------------------------|---|---|
| | | | | kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan RNL <1,89. | |
| Fei Zha, et al., 2022 | 367 | 2,73 ± 1,26 p <0,001 | 2,14 ± 0,80 p <0,001 | RNL secara signifikan lebih tinggi pada pasien PSCI daripada pasien non-PSCI (p < 0,001). | <ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan RNL saat masuk dikaitkan dengan PSCI. • RNL sebagai salah satu prediktor yang dapat memberikan informasi prognostik deteksi dini PSCI. |
| , et al., | 201 | >2,71 | <1,84 ref | Kelompok RNL tertinggi (RNL > 2,71) memiliki risiko lebih | RNL yang lebih tinggi berhubungan dengan |



| | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|
| | | Crude OR (95% CI) 2.40 (1.07–5.35, p = 0.033) Adjusted OR (95% CI) 3.26 (1.13–9.45, p = 0.029) | | tinggi secara signifikan skor K-MMSE (P=0,029) dibanding kelompok nilai RNL bawah (RNL < 1,84). | kognitif jangka pendek yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut. |
|--|--|---|--|--|---|



2.6. PENILAIAN DINI FUNGSI KOGNITIF PADA STROKE AKUT

Evaluasi dini fungsi kognitif saat stroke akut dilakukan untuk menentukan adanya defisit mengingat bahwa rehabilitasi dini dan tepat dapat meningkatkan kemungkinan pasien untuk kembali bekerja dan meningkatkan kualitas hidup. Namun, evaluasi kognitif bukanlah bagian dari penilaian rutin dalam stroke akut dan item yang menilai fungsi kognitif kurang terwakili dalam skala stroke akut yang paling banyak digunakan (Suda satoshi et al., 2020).

Mini-Mental State Examination (MMSE) awalnya dirancang untuk menyaring demensia tipe Alzheimer. Saat ini, MMSE paling banyak digunakan untuk menilai berbagai gangguan kognitif. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dikembangkan untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan dengan sensitivitas yang lebih tinggi. Penilaian ini telah menunjukkan keunggulan tes ulang yang tinggi, konsistensi internal yang baik, dan kekuatan dalam mendeteksi fungsi eksekutif yang tidak dinilai oleh MMSE (Suda satoshi et al., 2020).

Empat domain kognitif dapat dibandingkan dengan MMSE dan MoCA adalah atensi, bahasa, daya ingat, dan orientasi. Perbedaan terbesar antara MMSE dan MoCA adalah daya ingat dan bahasa. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada *mild cognitive impairment* (MCI).

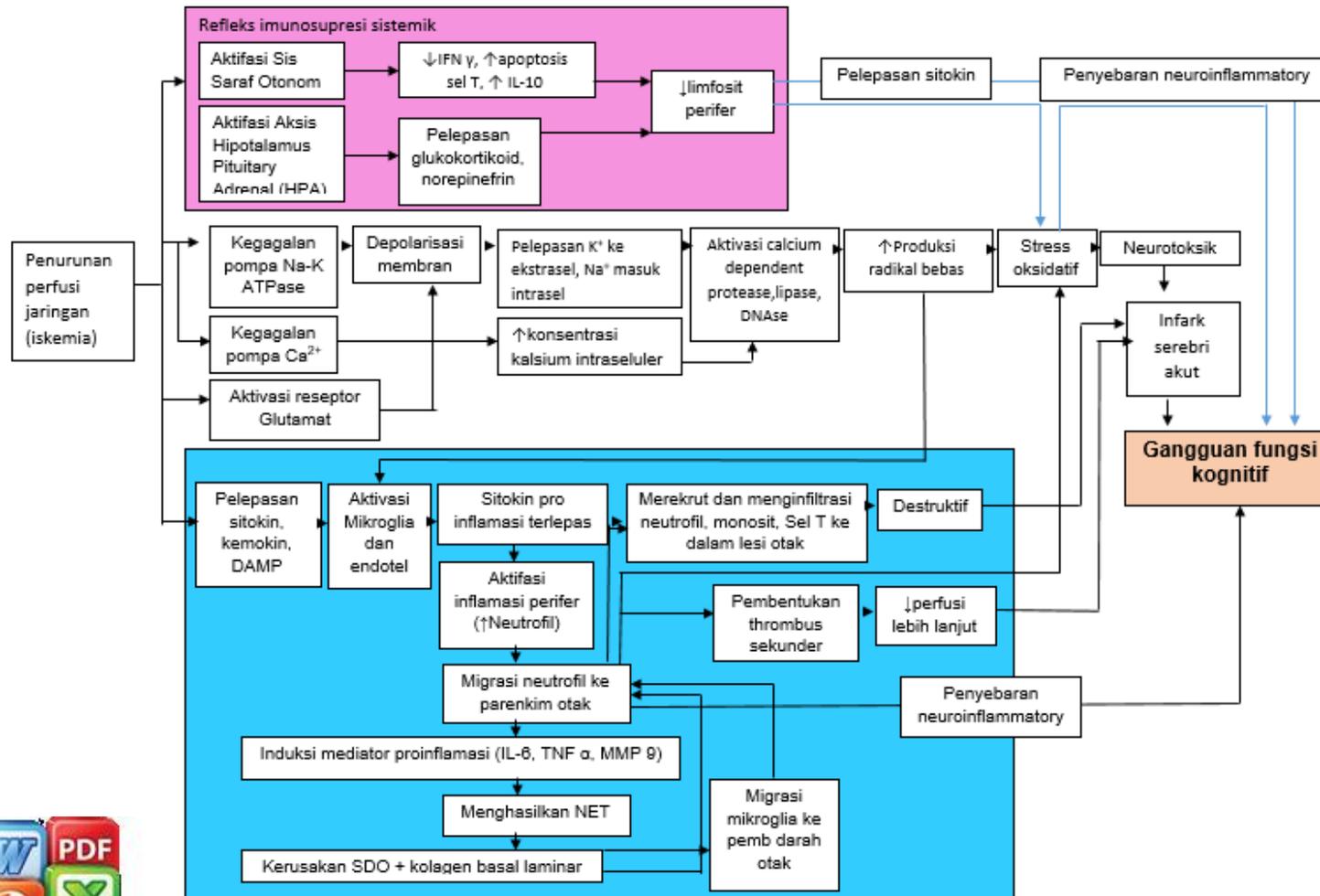
Pemeriksaan MOCA mencakup domain kognitif multiple, terdiri dari memori, fungsi eksekutif, visuospasial, kalkulasi, abstraksi, atensi, konsentrasi, dan orientasi. Tes ini lebih sensitif dalam mendeteksi MCI dan demensia



Alzheimer ringan dibanding MMSE. MoCA juga lebih sensitif untuk mendeteksi gangguan kognisi ringan pasca stroke karena memiliki subtes fungsi eksekutif dan visuospasial. Walaupun MMSE merupakan assessment kognisi yang paling banyak dipakai sampai saat ini tetapi MMSE memiliki kelemahan yaitu tidak terdapatnya subtes fungsi eksekutif , sehingga pemeriksaan ini kurang sensitif untuk mendeteksi gangguan kognisi ringan pasca stroke, dimana fungsi eksekutif merupakan domain kognitif yang paling sering terdampak (Anam and Yustiani Dikot, 2020) .



2.7. KERANGKA TEORI



2.8. KERANGKA KONSEP

