

TESIS

HUBUNGAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM DENGAN TINGKAT GEJALA DEPRESI PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT

The Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels And The Level Of Depression Symptoms In Subacute Ischemic Stroke Patients



DERI LIDYA MINARTI

C155192012

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



HUBUNGAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM DENGAN TINGKAT GEJALA DEPRESI PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

DERI LIDYA MINARTI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM
DENGAN TINGKAT GEJALA DEPRESI PASIEN STROKE ISKEMIK SUBAKUT

Disusun dan diajukan oleh:

DERI LIDYA MINARTI
C155192012

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

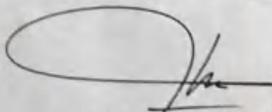
Pada tanggal **31 JANUARI 2024**

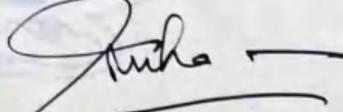
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

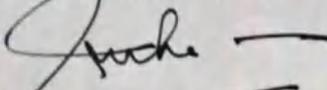
Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS
NIP. 19640502 199103 2 001


dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM
NIP. NIP. 19620921 198811 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 Rasylid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M. Kes
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Deri Lidya Minarti

No. Mahasiswa : C155192012

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 Tingkat Gejala Depresi Pasien Stroke Iskemik Subakut 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, 31 Januari 2024

Yang menyatakan

Yang menyatakan



Deri Lidya Minarti



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Hubungan Kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) Serum dengan Tingkat Gejala Depresi Pasien Stroke Iskemik Subakut. 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. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini, sekaligus Penasihat Akademik yang walaupun dengan kesibukannya namun dengan sabar selalu memberikan arahan, masukan, motivasi, dan sebagai sosok seorang Ibu yang selalu memberikan nasihat selama Penulis menjalankan pendidikan neurologi dan menyelesaikan penelitian ini.



2. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM selaku Pembimbing Pendamping yang juga menjadi sumber motivasi dan inspirasi Penulis yang tidak pernah lelah dalam memberikan arahan, motivasi dan masukan yang sangat bermanfaat selama Penulis menempuh pendidikan neurologi dan ketika menyelesaikan tesis ini.
3. Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes selaku Pembimbing yang selalu membantu memberikan analisa mendalam, gagasan dan solusi sehingga Penulis bisa memahami kelebihan maupun kekurangan tesis ini.
4. Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S (K) selaku anggota dewan penguji yang banyak memberikan pemahaman, masukan sekaligus motivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
5. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S (K)., FINS, FINA selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat terhadap tersusunnya tesis ini
6. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang ditengah kesibukannya, selalu memberikan nasihat dan motivasi kepada penulis.
7. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap Penulis sehingga Penulis memiliki keilmuan tentang Neurologi.
8. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan, Kak Ade dan seluruh aff di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah



sabar memberikan pelayanan kepada Penulis sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.

9. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, dan RSUD Haji, serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan tepat waktu.
10. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama CRAN14LIS (dr. Satrio Wicaksono, dr. Yohanis Lamerkabel, dr. Ngalsantaru Janstar Tarigan, dr. Nurhayati, dr. Halidah Amriyati, dr. Christantina Pradescha, dr. Irbab Hawari, dr. Evi Andriani Lestari, dr. A.Zuljumadi Adma, dr. Nur Yulikawaty Nasser, dr. Wiyasih, dr. Ilham, dr. Billi) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling memberi dukungan dalam suka maupun duka sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar, serta kepada kak Harli dan Masriadi yang banyak membantu sehingga penelitian ini bisa berjalan lancar.
11. Papa dr. H. Suyuti Arifin, Sp.S dan Mama Ir. Endang Tambing, SP,.MP selaku Orang Tua tercinta, serta kakak saya drg. Elfajriani Lestari dan adik saya Muhammad Ridho Leowirantho, SE dan Aditya Ananda yang senantiasa memberikan dukungan doa dan moril serta Bapak mertua H. Akhmad Ridha, SE dan Ibu mertua Hj. Asni langina, Apt selaku orang tua yang selalu memberikan doa dan



motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.

12. dr. Alif Ananta Akhmad Ridha selaku suami tercinta yang selalu sabar mendampingi baik di saat suka maupun duka, dan selalu memberikan dukungan serta doa, sehingga Penulis dapat menyelesaikan Pendidikan neurologi.

13. Arumi Elmira Ananta selaku anakku tercinta yang selalu memberikan keceriaan dan semangat disaat Penulis menjalani Pendidikan neurologi.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya. Penulis memohon maaf apabila selama penyusunan tesis maupun selama pendidikan neurologi terdapat kesalahan baik disengaja maupun yang tidak disengaja. Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia

Makassar, 31 Januari 2024

Deri Lidya Minarti



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

DERI LIDYA MINARTI. Hubungan Kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) Serum dengan Tingkat Gejala Depresi Pasien Stroke Iskemik Subakut. (dibimbing Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Susi Aulina, Ashari Bahar dan Irfan Idris).

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit neurologis utama di usia dewasa, berdasarkan tingginya angka kejadian, kegawatdaruratan, penyebab utama kecacatan, dan kematian. *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) berperan penting dalam melindungi saraf, plastisitas otak, terutama setelah kerusakan akibat stroke iskemik. Sehingga perlu dilakukan analisis hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat gejala depresi.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat gejala depresi berdasarkan skor *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)* pada pasien stroke iskemik subakut.

Metode: Studi *cross sectional* dilakukan pada bulan Oktober sampai Desember 2023 pada 41 subjek yang memenuhi kriteria. Kadar BDNF serum diukur menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Tingkat gejala depresi diukur menggunakan skor *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*. Data yang terkumpul kemudian dianalisis dengan menggunakan uji statistik.

Hasil: Terdapat hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut dengan nilai $p=0,000$ dan nilai $r=-0,573$.

Diskusi: BDNF memiliki korelasi negatif terhadap tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.

Simpulan: Semakin rendah kadar BDNF serum maka semakin berat tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.

Kata kunci: Stroke Iskemik Subakut; BDNF; Tingkat Gejala Depresi



ABSTRACT

DERI LIDYA MINARTI. *The Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels and the Level of Depression Symptoms in Subacute Ischemic Stroke Patients. (Supervised by Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Susi Aulina, Ashari Bahar, and Irfan Idris).*

Introduction: Stroke is a major neurological disease in adulthood, based on the high incidence, emergency, main cause of disability, and mortality. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) plays a crucial role in nerve protection, brain plasticity, especially after damage due to ischemic stroke. Therefore, an analysis of the relationship between BDNF serum levels and the level of depression symptoms is necessary.

Objective: To determine the relationship between BDNF serum levels and the level of depression symptoms was measured using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) scores in subacute ischemic stroke patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted from October to December 2023 on 41 subjects who met the criteria. Serum BDNF levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The level of depression symptoms was measured using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) scores. The collected data were then analyzed using statistical tests.

Result: There is a relationship between serum BDNF levels and the level of depression symptoms in subacute ischemic stroke patients with a p-value of 0.000 and an r-value of -0.573.

Discussion: BDNF has a negative correlation with the level of depression symptoms in subacute ischemic stroke patients.

Conclusion: The lower of serum BDNF levels, the more severe the level of depression symptoms in subacute ischemic stroke patients.

Keywords: Subacute Ischemic Stroke; BDNF; Level of Depression Symptoms



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Hipotesis Penelitian	6
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.4.1 Tujuan Umum	6
1.4.2 Tujuan Khusus	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
1.5.1 Hasil Manfaat di Bidang Ilmu Pengetahuan	7
1.5.2 Manfaat bagi Aplikasi Klinis.....	7
1.5.3 Manfaat bagi Pengembangan Penelitian	7
INJAUAN PUSTAKA	8



2.1	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)</i>	8
2.2	Stroke Iskemik	12
2.3	Patofisiologi Stroke Iskemik	13
2.4	Depresi Pada Stroke	16
2.4.1	Patofisiologi Depresi Pada Stroke	19
2.5	Peranan BDNF Terhadap Tingkat Depresi	24
2.6	<i>Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</i>	27
2.7	Kerangka Teori	29
2.8	Kerangka Konsep	30
BAB III METODE PENELITIAN		31
3.1	Desain Penelitian	31
3.1.1	Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.1.2	Populasi Penelitian	31
3.1.3	Sampel Penelitian	31
3.1.4	Cara Pengambilan Sampel	31
3.2	Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	32
3.2.1	Kriteria Inklusi	32
3.2.2	Kriteria Eksklusi	32
3.3	Perkiraan Besar Sampel	32
3.4	Cara Pengumpulan Data	33
3.4.1	Alat dan Bahan	33
3.4.2	Cara Kerja	33
5	Variabel Penelitian	34



3.6	Definisi Operasional	35
3.7	Alur Penelitian	37
3.8	Analisis Data Dan Uji Statistik	37
3.9	Ijin Penelitian Dan Kelayakan Etik	38
BAB IV HASIL PENELITIAN		39
4.1	Karakteristik Umum Subyek Penelitian	39
4.2	Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Tingkat Depresi	43
BAB V PEMBAHASAN		45
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian	45
5.2	Kadar BDNF Serum	51
5.3	Tingkat Depresi Menggunakan Skor HDRS	52
5.4	Hubungan Kadar BDNF Dengan Tingkat Depresi	53
5.5	Keterbatasan Penelitian	56
BAB VI PENUTUP		57
6.1	Kesimpulan	57
6.2	Saran	57
DAFTAR PUSTAKA		58
LAMPIRAN		64



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Umum Subyek Penelitian	40
Tabel 2. Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Faktor Risiko	42
Tabel 3. Sebaran Nilai Mean, Standar Deviasi, Median, Minimum, dan Maksimum Kadar BDNF serum dan skor HDRS	42
Tabel 4. Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Tingkat Depresi..	43
Tabel 5. Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Skor HDRS	44



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur protein dari BDNF	9
Gambar 2. Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Skor HDRS	44



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: <i>Adenosine Triphospate</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DSM	: <i>Diagnostic and Statistical of Mental Disorder</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra-Acetid Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
HDRS	: <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal</i>
IDO	: <i>Indoleamin Dioxygenase</i>
HUM RC	: <i>Human University Medical Research Centre</i>
IL-	: <i>Interleukin</i>
LTP	: <i>Long Term Potential</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TNFá	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
Trk-B	: <i>Tirosin receptor kinase-B</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Stroke masih menjadi salah satu masalah utama kesehatan, bukan hanya di Indonesia namun di dunia. World Health Organization (WHO) mencatat pada tahun 2020, terdapat 6,2 juta kematian yang disebabkan oleh stroke. Di Indonesia angka kejadian stroke meningkat dengan tajam. 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).

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



an yaitu 10,6% dengan angka kejadian tertinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun (48,2%). (Tim Riskesdas, 2019)

Depresi merupakan komplikasi stroke yang sering

terjadi, pada satu dari tiga pasien yang bertahan hidup. Depresi memperburuk gangguan pada stroke, meningkatkan ketidakberdayaan fisik pasien, semakin mengurangi kualitas hidup mereka, secara signifikan mengurangi efektivitas tindakan terapeutik dan rehabilitasi dan meningkatkan risiko kematian. Tidak ada hasil pasti mengenai prevalensi depresi pada stroke. Sebagian besar penelitian melaporkan prevalensi dari 30-50%, sekitar 30-40% pasien stroke iskemik yang dirawat di rumah sakit menderita depresi. Sekitar 44% pasien dengan lesi di korteks kiri mengalami depresi, sedangkan pasien dengan lesi di korteks kanan hanya 11% yang mengalami depresi. Adapun sejumlah penelitian menunjukkan perubahan neuroanatomikal dalam depresi, terutama di *cortex prefrontalis*, amigdala dan hippocampus (Murawska, 2021). Satu dari tiga pasien yang menderita stroke, melaporkan memiliki gejala depresi. Menurut data di Stroke Center dan Departemen Neurologi Universitas Ulsan Seoul Korea, bahwa prevalensi depresi pada stroke mulai dari 5 – 67%. Pada sebuah penelitian, depresi pada stroke sekitar 50% terjadi pada fase akut, hanya sekitar 12% terjadi setelah 1 tahun. Penelitian lainnya, prevalensi depresi mencapai 30% pada 3



pasca stroke. Adapun depresi pra-stroke menjadi faktor yang penting. Depresi pra-stroke sering disebut

sebagai faktor risiko depresi pasca-stroke (Taylor-Rowan et al., 2019). Tingginya prevalensi ini disebabkan oleh ketidakpuasan pasien dengan proses penyembuhan dan kemajuan luaran klinis. Depresi mengganggu proses penyembuhan dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi keparahan stroke, gangguan kesehatan dan angka kematian yang lebih tinggi (Syafrita, 2020)

Chang et al mendapatkan 45 pasien dengan stroke subakut dan menemukan kadar BDNF serum berkorelasi secara signifikan dan positif dengan menggunakan Geriatric Depression Scale (GDS). Tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar serum BDNF dengan tingkat keparahan depresi yang ditemukan (Chang, 2021).

Yang et al mempelajari 152 berturut-turut pasien stroke tanpa riwayat depresi dan kecemasan sebelumnya dan menemukan bahwa kadar serum BDNF yang rendah merupakan prediktor untuk terjadinya depresi pasca stroke dikemudian hari. Syafrita dkk mempelajari 72 pasien pasca stroke iskemik dan menemukan bahwa kadar BDNF serum pada fase akut stroke secara signifikan lebih rendah pada pasien depresi pasca stroke dibanding kan dengan pasien non

si pasca stroke (Yang and Shan, 2021; Syafrita 2020).

Diperkirakan 20-65% penderita stroke mengalami



depresi dikemudian hari. Gejala depresi pasien stroke penting mendapat perhatian karena dapat meningkatkan ketergantungan dan mortalitas pada penderita stroke. Seringkali perhatian tenaga medis dan keluarga hanya tertuju pada gangguan fisik semata sehingga gangguan depresi yang muncul pada penderita stroke sering terabaikan (Chang, 2021).

Stroke iskemik adalah penyakit multifaktorial kompleks yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Stroke menjadi peringkat pertama penyebab kematian di Indonesia dimana 87% diantaranya berasal dari stroke iskemik (Rasyid et al. 2022)

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan salah satu dari empat neurotrophin yang termasuk kedalam golongan neurotrophic. BDNF memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potential (LTP) (Murawska, 2021).

Perubahan ekspresi BDNF dikaitkan dengan penuaan normal dan patologis dan juga penyakit depresi. Meskipun BDNF mungkin bukan biomarker yang valid untuk depresi a disregulasi yang umum terjadi pada banyak kondisi ogis, 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). Studi klinis menunjukkan bahwa kadar BDNF serum dan perununan volume hipokampus berkorelasi erat dengan gangguan depresi. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa kadar BDNF berkorelasi dengan penyakit neurodegeneratif termasuk penyakit Alzheimer dan juga memiliki korelasi kuat dengan gangguan psikiatri lainnya dalam hal ini termasuk depresi. (Murawska, 2021).

BDNF adalah protein yang memainkan peran penting dalam neuroplastisitas setelah serangan stroke. BDNF akan menginduksi migrasi dan mitosis pasien stroke. Sejak hari pertama serangan stroke, BDNF sudah bisa terdeteksi dalam serum dan dapat digunakan untuk mengetahui hubungan BDNF dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut. Melihat masih adanya kontroversi mengenai peranan BDNF dengan tingkat depresi pada stroke membuat peneliti bermaksud untuk mengetahui hubungan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.



1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:
Apakah terdapat hubungan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut, semakin rendah kadar BDNF semakin berat tingkat depresi yang diderita.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar serum *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut .

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Mengukur kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum pada pasien dengan gejala depresi stroke iskemik subakut

Mengukur tingkat depresi menggunakan *Hamilton*



Depression Rating Scale (HDRS) pada pasien dengan gejala depresi stroke iskemik subakut

- 1.4.2.3 Menentukan hubungan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1.5.1 Hasil Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Memberikan wawasan para klinisi mengenai hubungan kadar *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.

1.5.2 Manfaat dalam aplikasi klinis

Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi terkait hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.

1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

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



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 **BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)**

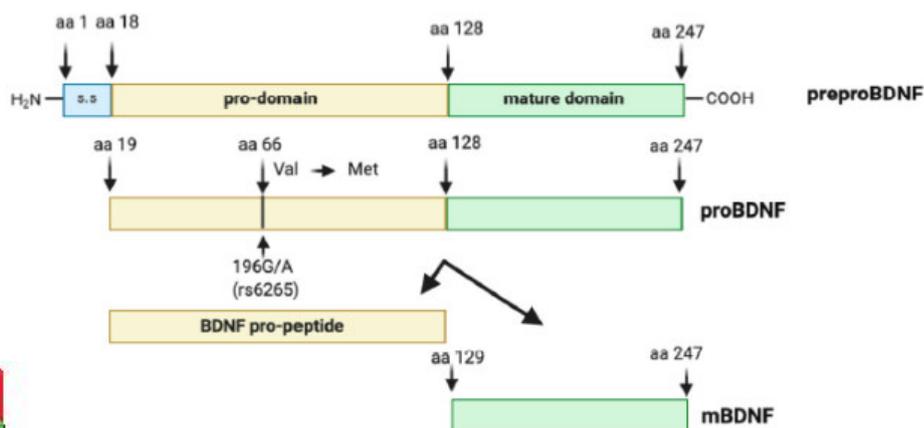
Brain derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan satu dari empat bagian neurotrophin yang termasuk kedalam golongan *neurotropic factor* selain dari *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin 3* (NT-3), dan *neurotrophin-4* (NT-4). *Brain derived neurotrophic factor* merupakan neurotrophin yang tersebar luas di susunan saraf pusat (Murawska, 2021). Kinerja neurotrophin ini bergantung pada ikatannya terhadap sistem reseptor transmembran, yakni famili reseptor tropomyosin related tyrosine kinase (Trk) dan reseptor neurotrophin p75 (Murawska, 2021). 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 (Syafrita, 2020). BDNF memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potential (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik (Syafrita, 2020).



Protein BDNF merupakan protein yang terdiri dari 247

asam amino, disintesis di reticulum endoplasma sebagai prepro BDNF (32-35 kDa). Prepro BDNF 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 (Zagrebel'sky, Bali'etti, 2018).



Gambar 1. 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 247 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. BDNF memiliki reseptor TrkB dan p75 yang menentukan suatu neuron dapat bertahan hidup atau sebaliknya terjadi apoptosis. BDNF-p75 mengaktifkan NFkB yang berperan dalam pematangan sistem saraf pusat (Mudjihartini, 2021)

BDNF secara langsung terlibat dalam regulasi transmisi sinaptik dan plastisitas sinaptik dependen aktivitas melalui mekanisme pre dan post sinaptik. 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 prepatokampus 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 (Syafrita, 2020).

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 berperan pada fungsi memori pada hipokampus, juga terhadap pada nyeri dan inflamasi. BDNF dapat melewati sawar darah otak di kedua arah dan variasi konsentrasi BDNF yang bersirkulasi berasal dari sel glia dari sistem saraf pusat. Selain oleh trombosit, BDNF juga diproduksi oleh sel T, monosit, dan sel endotelium (Murawska, 2021).

BDNF merupakan protein trofik turunan jaringan yang ditemukan banyak pada sistem saraf pusat. BDNF disintesis 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).

Sebuah studi klinis menunjukkan tingkat BDNF serum dan penurunan volume hipokampus sangat berkorelasi dengan gangguan depresi (Syafrita, 2020).

2.2 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, 2020). Stroke dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu stroke iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark pembuluh darah yang membatasi suplai darah ke otak berdasarkan pada bukti patologis, pencitraan, atau gejala klinis yang menetap lebih dari 24 jam atau diakhiri dengan kematian, tanpa penyebab selain vaskular (Jamal, 2021). Sekitar 60-80% dari semua stroke adalah stroke iskemik (Chugh, 2019).



2.3 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

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 dan gangguan suplai darah otak menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki (Chugh, 2019). Bila proses ini berlanjut, akan terjadi iskemik 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 (Chugh, 2019).

Infark adalah istilah medis untuk kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Di sekeliling area sel otak yang mengalami infark yang hanya mengalami gangguan metabolisme dan gangguan perfusi yang bersifat sementara disebut daerah penumbra. Daerah ini masih bisa diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera, sehingga mencegah kerusakan sel yang lebih luas, yang berarti mencegah kecacatan dan kematian.

Namun jika penumbra tidak dapat diselamatkan, maka akan menjadi daerah infark. Infark tersebut bukan saja



disebabkan oleh sumbatan, tetapi juga akibat proses inflamasi, gangguan sawar darah otak (SDO) atau (*blood brain barrier*/BBB), zat neurotoksik akibat hipoksia, dan menurunnya aliran darah mikrosirkulasi kolateral. (Rasyid et al, 2022)

Mekanisme yang multiple seperti eksitotoksik, respon mitokondria, pelepasan radikal bebas, reaksi inflamasi, aktivasi sel glia (mikroglia dan astrosit) mengakibatkan kematian neuron, tetapi beberapa jalur ini juga berperan dalam penyembuhan. Faktor yang mempengaruhi perbaikan maupun kerusakan neuron adalah keseimbangan antara faktor yang merugikan dan menguntungkan. Inflamasi pada awalnya akan mengakibatkan kerusakan sel neuron/jaringan dengan melepaskan sitokin dan radikal bebas, tetapi juga berefek memperbaiki sel neuron dengan cara remodeling sinaptik. Sel glia juga berperan ganda, saat fase penyembuhan adalah memperbaiki sawar darah otak, menstimuli angiogenesis dan sinaptogenesis, tetapi juga saat pembentukan jaringan parut mencegah plastisitas neuron (Rasyid et al, 2022)

Iskemik serebri diakibatkan oleh defisiensi glukose dan oksigen, sehingga neuron tidak mampu memelihara keseimbangan ion dalam keadaan normal. Depolarisasi dari



neuron ini akan mengakibatkan pelepasan glutamat yang berlebihan. Glutamat adalah neurotransmiter utama eksitotoksik. Dalam jumlah kecil glutamat diperlukan untuk fungsi neuron, seperti transmisi signaling. Bila jumlahnya berlebihan akan mengakibatkan toksik pada sel neuron yang disebut eksitotoksik (Rasyid et al, 2022).

Penurunan aliran darah ke otak akan mengakibatkan menurunnya pembentukan energi (ATP). Berkurangnya ATP akan mengakibatkan terganggunya fungsi pompa ion seperti Na-K-ATP ase, yang merupakan transport ion utama di otak untuk menjaga konsentrasi ion K^+ (155 mmol/l) yang tinggi di intra seluler dan konsentrasi ion Na (12 mmol) yang rendah d intraseluler. Hilangnya fungsi pompa ion akan mengakibatkan terganggunya gradien ion transmembran, sehingga Na dan Ca masuk kedalam sel dalam jumlah yang berlebihan sehingga terjadi depolarisasi membran, terbukanya voltage-sensitive ion channel dan mengakibatkan kaskade kematian sel. (Adnyana, 2020)

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 (Adnyana, 2020).

2.4 DEPRESI PADA STROKE

Depresi adalah suatu keadaan mood atau suasana hati yang menurun yang biasanya ditandai dengan kesedihan, perasaan putus asa, dan tidak bersemangat. Depresi dalam banyak gejala menunjukkan rasa kesedihan yang mendalam hingga hilangnya gairah hidup, kemurungan yang mengikuti kehilangan simpati, rasa bersalah, menarik diri, dan gejala somatik seperti gangguan makan dan tidur, dimana terdapat batasan-batasan, yaitu: tidak adanya gangguan menilai realitas, kepribadian yang tetap utuh, dan perilaku dapat terganggu tetapi dalam batas-batas normal (Arosio, 2021). Menurut *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM V), depresi pada stroke adalah suatu suasana hati yang menurun yang ditandai dengan kesedihan, perasaan putus asa, tidak



bersemangat dan menimbulkan distress yang signifikan selama kurang lebih 2 minggu atau lebih (Jong S, 2020).

Depresi merupakan komplikasi stroke yang sering terjadi, pada satu dari tiga pasien yang bertahan hidup. Depresi memperburuk gangguan pasca stroke, meningkatkan ketidakberdayaan fisik pasien, semakin mengurangi kualitas hidup mereka, secara signifikan mengurangi efektivitas tindakan terapeutik dan rehabilitasi dan meningkatkan risiko kematian. Sekitar 30-40% pasien stroke iskemik yang dirawat di rumah sakit menderita depresi. Sekitar 44% pasien dengan lesi di korteks kiri mengalami depresi, sedangkan pasien dengan lesi di korteks kanan hanya 11% yang mengalami depresi. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa depresi berkaitan erat dengan proses plastisitas saraf abnormal yang terjadi di korteks prefrontal, dan sistem limbik seperti hipokampus dan amigdala (Yang, 2020).

Depresi pada stroke merupakan konsekuensi penting, yang berdampak negatif terhadap luaran stroke. Patogenesis depresi pada stroke cukup rumit, dengan beberapa mekanisme neurobiologis khusus, yang melibatkan faktor neuroanatomi, neuron, dan biokimia serta neurogenesis yang berinteraksi dengan cara yang



kompleks. Banyak penelitian menunjukkan bahwa lesi di area kritis seperti lobus frontal kiri dan ganglia basalis atau akumulasi lesi serebral yang tidak terlihat dapat mengganggu jalur pengendalian suasana hati, sehingga menyebabkan depresi. Aktivasi sistem kekebalan tubuh setelah stroke menghasilkan lebih banyak sitokin yang meningkatkan eksitotoksitas glutamat, mengakibatkan lebih banyak kematian sel di area kritis dan pembesaran infark, bersama dengan hiperkortisolisme yang disebabkan stress atau peradangan setelah stroke dapat menurunkan transporter serotonin intraseluler, merupakan kuncinya perubahan biokimia depresi pada stroke. Interaksi antara sitokin, glukokortikoid dan neurotropin menghasilkan penurunan neurogenesis hipokampus yang telah terbukti penting untuk pengendalian suasana hati. Hipotesis neurotropin mengemukakan bahwa depresi berkembang akibat gangguan neurogenesis di otak yang mengatur emosi. Gangguan neurogenesis merupakan respon terhadap ekspresi BDNF apabila terjadi masalah plastisitas neuron (Castrayaitun, 2021).



2.4.1 PATOFISIOLOGI DEPRESI PADA STROKE

Beberapa hipotesis yang berhubungan dengan patofisiologi depresi pada stroke adalah hipotesis lokasi lesi, ukuran infark, depresi vaskular, faktor biokimia, dan neurogenesis (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Adapun hipotesis lokasi lesi bahwa lesi di hemisfer kiri khususnya di regio frontal kiri dan ganglia basalis secara signifikan berhubungan dengan depresi. Stroke dengan kerusakan di white matter, di ekstremitas anterior dari capsula interna terbukti meningkatkan risiko depresi, mungkin karena merusak sirkuit frontal-subkortikal (Yang, 2020).

Studi Tang dkk, pada 591 pasien didapatkan adanya infark di frontal subcortical circuits berhubungan dengan depresi pada stroke. Adapun teori lobus frontal kiri, yang mendukung hipotesis lesi ini. Tang dkk, menunjukkan hubungan yang kuat antara depresi pada stroke dan infark di capsula interna sisi kiri, dan pallidum. Feng dkk, menunjukkan infark di limbic-cortical-striatal-pallidal thalamic circuits, khususnya pada area left medial prefrontal cortex, berhubungan dengan depresi pada stroke. Dalam studi kohort berbasis MRI, 163 pasien stroke di China, menunjukkan bahwa pasien depresi pada stroke



memiliki infark lebih sering di lobus frontal, lobus temporal dan kapsula interna (Feng, 2019); (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Berdasarkan hipotesis ukuran infark, karakteristik hipotesis ini berhubungan dengan tingkat keparahan depresi pada stroke. Infark luas menyebabkan kerusakan berat pada area yang memodulasi perilaku emosional dan perubahan biokimia. Defisit neurologis berat akibat infark luas adanya hubungan antara ukuran infark dan depresi pada stroke. Dapat menjadi faktor psikologis yang terkait dengan pathogenesis depresi pada stroke. Beberapa penelitian di RS Universitas Zhejiang, China adanya hubungan ukuran infark dengan depresi pada stroke. Dalam studi kohort di China menunjukkan volume infark akut lebih besar terjadinya depresi pada stroke. Hubungan depresi pada stroke dengan ukuran infark yang luas lebih mendukung pathogenesis terjadinya depresi pada stroke (Feng, 2019); (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019)

Adapun hipotesis depresi vascular, adanya lesi silent yang mengganggu jalur cortico-striato-pallido- talamo-kortikal menimbulkan gejala depresi berhubungan dengan akumulasi patologi vaskuler otak. Studi Kim dkk, menjelaskan 133 pasien stroke dengan hiperintens white



matter yang berat berhubungan dengan *delayed depression*. Studi ini menjelaskan bahwa gejala depresi disebabkan oleh akumulasi lesi serebral lebih besar daripada serangan strokenya (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019)

Pada hipotesis neurotransmitter, lesi serebral menyebabkan terputusnya proyeksi ascending dari midbrain dan batang otak, melewati thalamus dan basal ganglia dan mencapai korteks frontal, menyebabkan penurunan bioavailabilitas biogenic amin termasuk serotonin (5-HT), dopamine, dan norepinefrin, sehingga menimbulkan gejala depresi. Gao dkk, mengamati penurunan konsentrasi serotonin plasma dan liquor cerebrospinal (LCS) pada pasien depresi pada stroke dan kadar 5-hydroxytryptamine/5-HT dan messenger ribonucleotide acid (mRNA) hippocampus pada model tikus dengan depresi pada stroke lebih rendah. Lesi iskemik yang mengganggu akson ascending mengandung biogenic amin dari batang otak ke korteks serebri menyebabkan penurunan ketersediaan biogenic amin di struktur limbik lobus frontal dan temporal serta basal ganglia. Teori monoamin menyatakan bahwa depresi berhubungan dengan kadar monoamin yang rendah. Serabut



serotonergik dan noradrenergik yang berasal dari nuklei batang otak dan menginervasi sistem limbik, korteks prefrontal dan struktur lainnya berhubungan dengan regulasi mood. Perubahan sistem dopaminergik mesolimbik apabila terputus oleh lesi stroke dapat menimbulkan depresi (Feng, 2019); (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Pada hipotesis disfungsi Imun, terjadi kerusakan jaringan dan kematian sel merupakan jembatan antara inflamasi dan depresi setelah stroke. Pada model hewan depresi, terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti $IL1\beta$ dan $TNF\alpha$ hippocampus dan striatum yang merupakan area kritis kelainan mood dan dapat meningkatkan ukuran infark serta pembentukan edema. Sitokin inflamasi berperan penting pada pengaturan kematian sel, termasuk apoptosis dan nekrosis, khususnya pada area rentan seperti hipokampus. Meningkatnya kematian sel akibat perluasan infark serebri berhubungan langsung dengan gejala depresi. (Feng, 2019); (Singh Rena, Pandhi Abhi, 2019).

Pada hipotesis neurogenesis menerangkan peranan kritis neuron hipokampus dalam kontrol mood. Hipokampus sangat rentan terhadap sitokin, yang dapat mengurangi neurogenesis hipokampus, sedangkan plastisitas dan



pengaturan neurogenesis penting untuk kontrol mood. Hipotesis ini menunjukkan bahwa kadar *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF) yang rendah menyebabkan penurunan neurogenesis pada hippocampus sehingga menimbulkan gejala depresi pada stroke (Feng, 2019); (Singh Rena, Pandhi Abhi 2019).

Diagnostik depresi pada stroke menggunakan kriteria *Diagnostic and Statistical of Mental Disorder* (DSM V). Berdasarkan kriteria depresi menurut DSM V, disebut depresi mayor jika terdapat lebih atau sama dengan lima gejala dan depresi minor jika terdapat dua gejala depresi dan menetap kurang lebih 2 minggu, dan menimbulkan distress yang signifikan atau gangguan sosial, pekerjaan, dan area fungsional lainnya serta tidak disebabkan oleh efek fisiologi langsung. Adapun kriteria depresi mayor berupa mood depresi sepanjang hari, hampir setiap hari; secara nyata terdapat penurunan minat atas seluruh atau hampir seluruh rasa senang, aktivitas harian, hampir setiap hari; kehilangan atau peningkatan berat badan yang nyata tanpa usaha khusus; sulit tidur atau tidur berlebihan hampir setiap hari; agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (teramati oleh orang lain, bukan semata-mata perasaan gelisah atau perlambatan yang subyektif);



kelelahan atau kehilangan energi hampir setiap hari; perasaan tak berguna atau rasa bersalah yang mencolok; penurunan kemampuan untuk berpikir atau konsentrasi, atau penuh keragu-raguan, hampir setiap hari; pikiran berulang tentang kematian (bukan sekedar takut mati), pikiran berulang tentang ide bunuh diri dengan atau tanpa rencana yang jelas, atau ada usaha bunuh diri atau rencana melakukan bunuh diri yang jelas (Watt, 2019).

2.5 PERANAN BDNF TERHADAP TINGKAT DEPRESI

BDNF merupakan neurotrophin utama yang di ekspresikan pada sistem saraf pusat dan perifer yang berperan pada neuroplastisitas, dan fungsi hipokampus (Starosta and Cicho, 2022). BDNF memiliki afinitas pada tyrosine kinase reseptor B, memiliki efek pada pertumbuhan neuron. BDNF terlibat dalam synaptogenesis antara motor neuron dan serabut afferent dalam spinal cord (Starosta and Cicho, 2022). Pada pasien stroke iskemik dengan gejala depresi mengalami penurunan kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) di hipokampus dan cortex.

Pada hipotesis neurogenesis menunjukkan bahwa kadar *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF) yang



rendah menyebabkan penurunan neurogenesis pada hippocampus sehingga menimbulkan gejala depresi pada stroke (Singh Rena, Pandhi Abhi 2019). Regulasi plastisitas, ketahanan, dan pembentukan saraf (neurogenesis) dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan saraf yaitu BDNF (Starosta dan Cicho, 2022).

Menurut hipotesis neurogenesis, depresi sebagian besar disebabkan oleh gangguan pertumbuhan saraf di otak dan gangguan kemampuan otak untuk mendorong neurogenesis adalah akar penyebab depresi. Sejumlah penelitian mendukung hipotesis bahwa neuron baru di hipokampus memainkan peranan penting dalam pengendalian suasana hati. Peneliti telah menemukan bahwa pasien dengan depresi mengalami neurogenesis dan volume hipokampus yang lebih rendah. Studi pada manusia juga melaporkan adanya penurunan ekspresi BDNF di hipokampus dan korteks prefrontal pada pasien dengan depresi berat (Rana, 2020).

Penurunan kadar BDNF dan berkurangnya dukungan neurotrofik memiliki kaitan yang erat dengan stres. Hal ini menyebabkan perubahan struktural atrofik di hipokampus dan bagian lain seperti korteks frontalis medialis dan singulus anterior. Peran penting hipocampus adalah pada



ingatan kontekstual dan regulasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (PHA), kemudian singulus anterior berperan dalam integrasi rangsang emosi, sementara korteks frontalis medialis juga berperan dalam ingatan, belajar dan emosi. Berkurangnya volume pada struktur hipokampus akan bertambah sesuai lama sakit dan jumlah waktu ketika depresi yang terjadi tidak diobati. Hilangnya aktivitas neurotrofik berkaitan dengan terjadinya depresi, dimana pada depresi mayor terjadi pengurangan 5-10% volume hipokampus (Rana, 2020); (Starosta and Cicho, 2022).

Hipokampus merupakan struktur otak yang berkaitan dengan timbulnya depresi. Hipokampus mengontrol memori dan pembelajaran serta pemrosesan emosional terhadap efek stress (Miyaniishi, 2021). Stressor psikososial juga berpotensi mempengaruhi girus dentata sebagai tempat pembentukan neuron baru dalam hipokampus. Hal tersebut mengurangi neurogenesis dan mengubah morfologi neuron, sehingga mengakibatkan pengurangan volume hipokampus hingga sekitar 20%. Semakin lama depresi semakin berat derajat atrofi yang terjadi. Plastisitas neuron di hipokampus diubah oleh stress yang meningkatkan risiko depresi (Miyaniishi, 2021).



Penelitian di China pada 363 subyek, Zeng Y-Y (2021) meneliti depresi awal dan luaran klinis selama 5 tahun pasien pasca stroke dengan depresi. Berdasarkan penelitian ini, depresi awal pada fase akut stroke secara signifikan tidak berhubungan dengan risiko depresi 5 tahun kemudian. Pasien yang dinilai pada bulan ke-1 setelah stroke, dilaporkan prevalensinya mencapai 35.3% dengan menggunakan skala penilaian depresi *Hamilton*. Namun insiden setelah 5 tahun kemudian di *follow up* didapatkan hanya sebesar 7,2%. Penelitian ini juga mengemukakan bahwa prevalensi depresi di antara pasien stroke di populasi barat dan Asia Timur berkisar antara 30-50%.

2.6 HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HDRS)

HDRS adalah rating skala yang pertama dikembangkan untuk mengukur beratnya gejala depresi dan merupakan salah satu dari berbagai instrument untuk menilai depresi. Penelitian yang membandingkan HDRS dengan skor depresi lain didapatkan konsistensi karena dinilai oleh pemeriksa. *Hamilton Depression Rating Scale* terdiri dari 24 item pernyataan dengan fokus primer : *mood* depresi, perasaan bersalah, bunuh diri, insomnia-inisial, insomnia-middle, insomnia-tertunda, minat dan pekerjaan,



retardasi, agitasi, ansietas-psikologis, ansietas-somatik, gejala somatis-gastrointestinal, gejala somatis-umum, gejala genitalia, hipokondriasis kehilangan berat badan, pendekatan/pemahaman (Carrozzino et al. 2020).

Catatan :

Skor HDRS 0-7 : Tidak Depresi

Skor HDRS 8-13 : Depresi Ringan

Skor HDRS 14-18 : Depresi Sedang

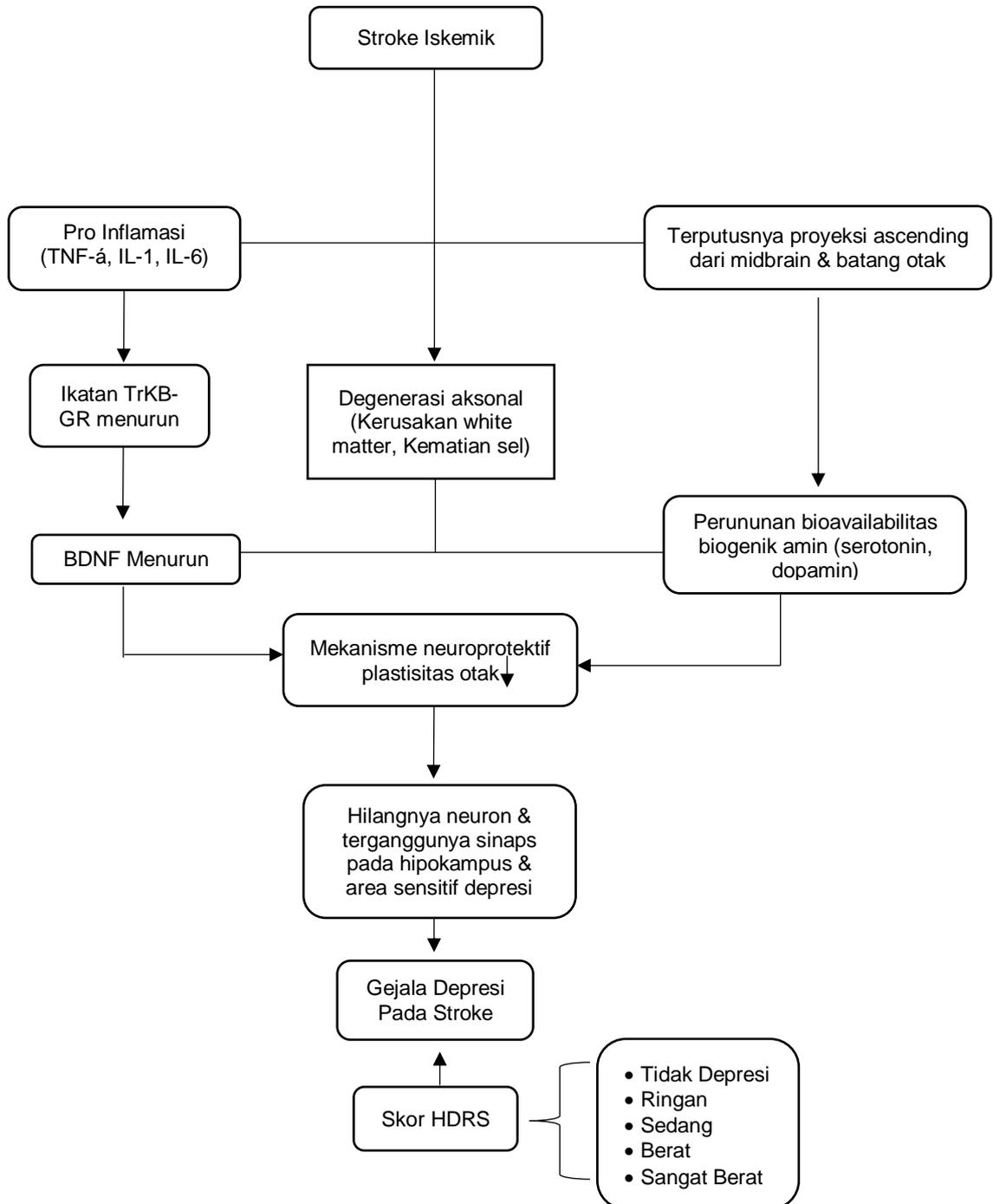
Skor HDRS 19-23 : Depresi Berat

Skor HDRS > 23 : Depresi Sangat Berat



Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.7 KERANGKA TEORI



2.8 KERANGKA KONSEP

