

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR BDNF (BRAIN-DERIVED
NEUROTROPHIC FACTOR) SERUM DAN VEGF (VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR) SERUM TERHADAP FUNGSI
KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**



**Muhammad Ikbal
C155202009**

PEMBIMBING :

Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N (K), DFM
dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.N (K), FIPM, FINR, FINA
dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D.

PENGUJI :

Dr.dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N (K), M.neurosci., M.Applsc., FIPM
Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si., Sp.N (K)



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

HALAMAN PENGANTAR

ANALISIS HUBUNGAN KADAR BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) SERUM DAN VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR) SERUM TERHADAP FUNGSI KOGNITIF (MOCA- INA) PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis

Program Studi Neurologi

Muhammad Ikbāl
C155202009

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI PROGRAM
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
HASANUDDIN MAKASSAR
2024**



HALAMAN PENGESAHAN TESIS

ANALISIS HUBUNGAN KADAR BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR)
SERUM DAN VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR) SERUM
TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh :

Muhammad Ikbal
NIM : C155202009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 23 Desember 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Departemen Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



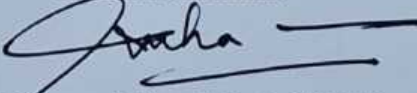
Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D., Sp.N (K), FIPM, FINR, FINA
NIP. 19620921 198811 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "**Analisis Hubungan Kadar BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Serum Dan Vegf (Vascular Endothelial Growth Factor) Serum Terhadap Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik Akut**" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM sebagai Pembimbing Utama dan dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 31 Desember 2024



MUHAMMAD IKBAL

NIM : C155202009



UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **ANALISIS HUBUNGAN KADAR BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) SERUM DAN VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR) SERUM TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak H. Lungge Kasim(Alm) dan Ibu Hj. Kamare (Almh), keluarga (Hj. Kasmawati Lungge dan dr. Haerul Anwar Lungge, Selviana S.E, dan Husnul Hidayat S.T) sebagai donatur dalam proses pendidikan atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nurussyariah Hammado M.App.Sci, M.Neu.Sci, Sp.S(K), FIPM sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Sdr. Ade, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini. Terima kasih kepada support System dr. Sitti Aulia Hidayat, para teman sejawat dan sahabat saya dr. Rani Kerinci, dr. Febrina Ramban dan dr. Maulida dan seluruh teman sejawat PPDS Neurologi yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya. Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.



Muhammad Ikbal. ANALISIS HUBUNGAN KADAR BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) SERUM DAN VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR) SERUM TERHADAP FUNGSI KOGNITIF (MOCA- INA) PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Stroke iskemik akut (SIA) menyebabkan kerusakan neuron dan mengaktifkan mekanisme perbaikan yang melibatkan biomarker utama, yaitu Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). VEGF memfasilitasi angiogenesis dan neuroproteksi tetapi dapat meningkatkan kerapuhan vaskular, sementara BDNF mendukung plastisitas sinaptik dan neurorestorasi. Kedua biomarker ini memiliki peran saling melengkapi dalam pemulihan kognitif, di mana BDNF secara langsung meningkatkan memori dan VEGF membantu perbaikan struktural. Penelitian ini menganalisis hubungan antara kadar VEGF dan BDNF serum dengan fungsi kognitif pada pasien SIA.

Metode: Studi cross-sectional ini melibatkan 61 pasien stroke iskemik akut dari RS Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo di Indonesia. Sampel darah dianalisis untuk BDNF dan VEGF menggunakan ELISA, dan fungsi kognitif dinilai menggunakan MoCA-Ina. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25, dengan uji korelasi Pearson atau Spearman berdasarkan normalitas data.

Hasil: Penelitian pada 61 pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa kadar BDNF dan VEGF bervariasi secara signifikan (13,58–379,79 ng/mL; 2,79–899,60 ng/mL). BDNF menunjukkan korelasi positif lemah tetapi tidak signifikan dengan skor MoCA-Ina ($\rho = 0,19-0,21$), sementara VEGF tidak menunjukkan korelasi signifikan. Usia menunjukkan korelasi negatif lemah ($\rho = -0,18$) dengan skor kognitif, menunjukkan nilai prediktif yang minimal.

Kesimpulan: Kadar BDNF dan VEGF tidak menunjukkan korelasi signifikan dengan perubahan kognitif pada stroke iskemik akut, menunjukkan bahwa efek neuroproteksi biomarker ini dipengaruhi oleh usia, komorbiditas, dan inflamasi, sehingga membatasi keandalannya sebagai biomarker tunggal untuk pemulihan kognitif.



Abstract.

Background and aim: Acute ischemic stroke (AIS) causes neuronal damage and activates repair mechanisms, involving key biomarkers Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). VEGF facilitates angiogenesis and neuroprotection but may increase vascular fragility, while BDNF supports synaptic plasticity and neurorestoration. Both biomarkers play complementary roles in cognitive recovery, with BDNF directly enhancing memory and VEGF aiding structural repair. This study explores the relationship between serum VEGF and BDNF levels and cognitive function in AIS patients.

Methods: This cross-sectional study involved 61 acute ischemic stroke patients from Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital in Indonesia. Blood samples were analyzed for BDNF and VEGF via ELISA, and cognitive function was assessed using MoCA-Ina. Data were processed in SPSS version 25, with correlations analyzed using Pearson's or Spearman's tests based on data normality.

Results: The study analyzed 61 acute ischemic stroke patients, showing BDNF and VEGF levels varied significantly (13.58–379.79 ng/mL; 2.79–899.60 ng/mL). BDNF showed weak, nonsignificant positive correlations with MoCA-Ina scores ($\rho = 0.19\text{--}0.21$), while VEGF showed no significant correlation. Age weakly correlated negatively ($\rho = -0.18$) with cognitive scores, indicating minimal predictive value.

Conclusions: BDNF and VEGF levels showed no significant correlation with cognitive changes in acute ischemic stroke, suggesting their neuroprotective effects are influenced by age, comorbidities, and inflammation, limiting their reliability as sole cognitive recovery biomarkers.

Keywords: Ischemic Stroke, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Neuronal Plasticity



DAFTAR ISI

1	DAFTAR ISI	i
2	DAFTAR TABEL	ii
3	DAFTAR GAMBAR	iii
4	BAB I PENDAHULUAN	1
1.1.	Latar belakang	1
1.2.	Tinjauan Pustaka	4
1.3.	Rumusan Masalah	13
1.4.	Hipotesis	13
1.5.	Tujuan penelitian	13
1.5.1	Tujuan umum	13
1.5.2	Tujuan khusus	14
1.6.	Manfaat penelitian	14
1.7.	Kerangka teori	15
1.8.	Kerangka konsep	16
1.9.	Variabel penelitian	16
	BAB II METODOLOGI PENELITIAN	17
2.1	Desain Penelitian	17
	DAFTAR PUSTAKA	23
	LAMPIRAN	30



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional.....	18
------------------------------------	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 9 Kerangka teori	15
Gambar 10 Kerangka konseptual	16
Gambar 11. Alur Penelitian.....	21



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

World Health Organization dan American Heart Association/American Stroke Association mendefinisikan stroke sebagai sindrom klinis akut berupa defisit neurologis fokal atau global akibat cedera pembuluh darah otak dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain berasal dari pembuluh darah sistem saraf pusat. Kematian sel/jaringan dapat terjadi apabila sebagian otak tidak mendapatkan pasokan darah yang membawa oksigen yang diperlukan oleh karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah yang diakibatkan oleh stroke (Kemenkes RI, 2018). Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab utama kecacatan secara global. Stroke memengaruhi individu dari segala usia, tetapi beban yang lebih tinggi terjadi pada populasi lanjut usia. Setiap tahun, sekitar 15 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke. Selain itu, terdapat sekitar 50 juta orang yang menjadi penyintas stroke dan hidup dengan tingkat kecacatan tertentu (World Health Organization, 2023).

Data stroke dari survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan tiap 5 tahun, terlihat bahwa prevalensi stroke di Indonesia mengalami kenaikan dari 1,5% pada Riskesdas 2007 menjadi 2,2% pada Riskesdas 2013 dan kemudian menjadi 2,8% pada Riskesdas 2018 dengan angka kematian akibat stroke sebesar 8,3%. Hal ini menunjukkan bahwa masalah stroke semakin meningkat di Indonesia. Faktor risiko, gejala, dan penanganan stroke hampir sama antara survei Riskesdas yang berbeda. Sebagian besar pasien stroke di Indonesia mendapatkan penanganan di rumah sakit. Namun, terdapat juga sejumlah pasien yang tidak mendapatkan penanganan yang adekuat atau terlambat mendapatkan penanganan yang memengaruhi mortalitas dan morbiditas pada pasien stroke (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Dalam studi RISKESDAS tahun 2019, prevalensi keseluruhan dari stroke adalah 10,9 per 1.000 (Kemenkes, 2019). Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, kemudian naik menjadi 2,19 triliun rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah (Venketasubramanian et al., 2022).

Stroke merupakan penyakit neurologis utama karena tingginya angka kejadian, penyebab utama kecacatan, dan kematian (Lanas & Seron, 2021). Angka kematian di Indonesia pada tahun 2010 sebesar 192/100.000 orang pertahun (Mijaya et al., 2019). Terutama stroke iskemik yang merupakan yang paling banyak. Stroke iskemik akut terjadi sekitar 3.29 juta kasus pada tahun 2019. Faktor risiko metabolik dan degeneratif (Anwar et al., 2020; Fan



stroke sekitar 10,95 per 1000 penduduk, meningkat dari 7 per 1000 penduduk pada tahun 2013, menjadikan stroke sebagai penyakit dengan beban biaya terbesar ketiga setelah penyakit jantung dan kanker (Tim Riskesdas, 2019).

Stroke sering mengakibatkan kondisi penurunan fungsi kognitif khususnya memori terutama mekanismenya pada kondisi stroke iskemik akut (Clarke, 2020; Cramer et al., 2023). Kondisi ini diakibatkan kematian neuron, inflamasi pada korteks dan keterkaitannya dengan lokasi lesi yang menyebabkan penurunan kualitas dan fungsi sinaptik selama proses stroke (Einstad et al., 2022; Rost et al., 2022). Setiap disfungsi kognitif yang terdeteksi dalam 3 bulan pertama setelah stroke, yang dikenal sebagai periode rehabilitasi pasca stroke, disebut sebagai *Post Stroke Cognitive Impairment* (PSCI), Prevalensi PSCI ini dapat bervariasi tergantung pada sampel pasien, kriteria diagnostik yang digunakan, dan demografi kelompok pasien yang diteliti, dengan beberapa penulis melaporkan kisaran 12-90%. (Tynterova et al., 2024).

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) merupakan neurotrofin neurotrofik yang menjadi substrat pada reseptor tirosin kinase. BDNF terlibat dalam perkembangan sinapsis, plastisitas sinapsis, dan fungsi kognitif yang berkaitan erat dengan fungsi kognitif yang meliputi pembentukan memori, proses belajar, dan perilaku (Colucci-D'Amato et al., 2020; Miranda et al., 2019; Pisani et al., 2023). BDNF yang meningkat pada kondisi stroke berkaitan dengan luaran kognitif pasien yang lebih baik pada pasien dengan stroke iskemik akut karena berperan dalam proses neurorestorasi pascastroke (Chen et al., 2018; Karantali et al., 2021; Kim et al., 2022; Setyopranoto et al., 2022).

BDNF berperan dalam neurorestorasi, neuroplastisitas, dan sinaptogenesis sehingga berkaitan dengan kemampuan kognitif. Kondisi ini mengindikasikan kadar BDNF yang cukup pada saat serangan berkaitan dengan pemulihan pascastroke yang lebih baik serta kembalinya fungsi memori dan lebih sedikitnya sequelae pascastroke (Ashcroft et al., 2022; Han et al., 2020; Houlton et al., 2019; Mojtavavi et al., 2021; Setyopranoto et al., 2022; Tuwar et al., 2023).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan glikoprotein dimer dengan efek yang beragam, seperti efek angiogenik dan neuroprotektif (Prodjohardjono et al., 2020). *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) merupakan sinyal angiogenesis dalam berbagai proses fisiologis maupun patologis. VEGF merupakan faktor pertumbuhan pembuluh darah. Secara patologis, substrat ini merupakan sinyal yang dikeluarkan dari sel yang terancam akibat kekurangan oksigen atau makanan ataupun dari sel maligna untuk kebutuhan kehidupan dan pembelahan sel (Apte et al., 2019). Pada kondisi stroke iskemik akut kadar VEGF



berkaitan erat dengan penurunan fungsi kognitif pascastroke (Prodjohardjono et al., 2020; Tian et al., 2023). Mekanisme ini berkaitan karena VEGF melibatkan kerusakan pada sawar darah korteks (Gorenjak et al., 2019; Hu et al., 2022; Tian et al., 2023;

stroke iskemik akut menyebabkan pelepasan sinyal angiogenesis terutama ekskresi VEGF. Kondisi ini disebabkan inflamasi

akibat jaringan hipoksik selama periode onset stroke iskemik akut. Potensi ini terjadi untuk menyelamatkan sel agar dapat mengusahakan nutrisi dan perluasan daerah infark (Hu et al., 2022; Zhang et al., 2020). VEGF memberikan efek pertumbuhan vaskular di sekitar daerah lesi sebagai bentuk perlindungan pada daerah iskemik meskipun dapat berdampak buruk karena iritasi korteks dan kebocoran darah dari vaskuler ke sawar darah otak (Moon et al., 2021).

VEGF berperan dalam angiogenesis dan dapat dianggap sebagai kondisi fungsional. Kondisi VEGF yang terlalu reaktif justru berbahaya dan berkaitan dengan prognosis yang buruk pada kejadian stroke iskemik akut. Inflamasi yang lebih luas memberikan sinyal VEGF yang lebih besar. Kerusakan yang terjadi berhubungannya erat dengan ekskresi VEGF yang lebih banyak (Åberg et al., 2020; Nielsen et al., 2020; Prodjohardjono et al., 2020).

Fungsi kognitif pasien berkaitan dengan VEGF dapat terjadi akibat inflamasi dan pertumbuhan vaskular yang rapuh sehingga berkaitan dengan terjadinya transformasi hemoragik pada pasien dengan stroke iskemik akut. (Cui et al., 2021; Lasek-Bal et al., 2019; Scott et al., 2022; Seidkhani-Nahal et al., 2020).

BDNF pada pasien stroke berkaitan dengan kembalinya fungsi memori akibat fungsi neurorestorasi, neuroplastisitas dan sinaptogenesis. Kondisi ini menyebabkan kerusakan yang terjadi selama periode stroke dapat dipulihkan dengan aktivasi dan sekresi BDNF (Karantali et al., 2021; Park et al., 2020; Setyopranoto et al., 2022; Wang et al., 2019).

BDNF berperan dalam menginduksi faktor antiapoptotik, menghambat kematian neuronal dan mempertahankan kondisi kestabilannya. Selain itu, BDNF juga meningkatkan neurogenesis dan afinitas reseptor tirosin kinase sehingga menginduksi mitosis neuronal dan sifat sinaptogenesis mempertahankan memori (De Assis & Murawska-Ciałowicz, 2024; Eyileten et al., 2021).

VEGF berperan dalam pencegahan perluasan daerah infark dengan mengurangi kematian akibat iskemik dan memberikan sinyal *survival* pada neuron, mempertahankan koneksi neural, modulasi dan reduksi inflamasi dan *vascular repair* (Bing Chen et al., 2021; Cárdenas-Rivera et al., 2019; Yin et al., 2022). Tetapi efek VEGF dapat menjadi berbahaya jika inflamasi yang terjadi lebih besar karena memiliki efek tidak langsung pada terjadinya transformasi hemoragik. VEGF tidak berperan langsung pada fungsi memori tetapi kadar VEGF yang tepat berkorelasi dengan perbaikan kognitif dan memori dengan aktivitas neuroproteksi VEGF (Babkina et al., 2022; Hu et al., 2022; Lu et al., 2022; Tian et al., 2023).

Penurunan fungsi kognitif pada pasien stroke dapat diprediksi dengan berbagai parameter. Penggunaan parameter yang tepat berkaitan dengan lebih terarah beserta pengendalian faktor risiko yang dapat periode stroke.



kan menilai hubungan kadar BDNF dan VEGF terhadap fungsi Stroke Iskemik akut.

ca

Akut

American Heart Association/American Stroke Association manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah (American

Heart Association/American Stroke Association, 2013). Stroke akut adalah onset akut defisit neurologis fokal pada wilayah pembuluh darah yang memengaruhi otak, retina, atau medula spinalis akibat penyakit serebrovaskular yang mendasarinya (Hui, Tadi and Patti, 2024).

Secara global, 68% dari semua stroke disebabkan oleh iskemik dan 32% disebabkan oleh perdarahan (Chugh C, 2019). Faktor risiko stroke iskemik pada populasi Indonesia yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi, diikuti usia tua, dislipidemia, diabetes, penyakit jantung, merokok, kurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga, dan obesitas (Akbar et al., 2018).

Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemi otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik (Hui, Tadi and Patti, 2024).

Stroke iskemik dapat disebabkan oleh 3 mekanisme yaitu trombosis, emboli dan penurunan perfusi. Pada trombosis, proses obstruksi mencegah aliran darah ke otak. Faktor risiko paling umum yaitu terbentuknya plak aterosklerosis pada pembuluh darah besar, faktor lainnya termasuk vaskulitis dan diseksi arteri. Plak aterosklerosis terbentuk dari kelebihan jaringan fibrosa dan otot di sub intima serta penumpukan sel-sel lemak. Selanjutnya plak akan menjadi faktor risiko terjadinya agregasi platelet dan deposit fibrin, trombin, dan bekuan darah sehingga terbentuk trombus. Trombus terbagi 2 yaitu trombus arteri (terbentuk ketika ruptur plak aterosklerosis yang menyebabkan terpajannya sel subendotel dan materi prokoagulan dalam plak dengan darah yang memicu aktivasi dan agregasi platelet) dan trombus vena berkaitan dengan hiperkoagulabilitas plasma (Hui et al. 2024).

Stroke iskemik terjadi secara mendadak dalam hitungan menit setelah pasokan darah ke jaringan otak terganggu akibat kurangnya suplai darah ke otak, baik oleh bekuan darah yang terbentuk akibat fibrilasi atrium atau trombus yang terbentuk pada endapan lemak yang dikenal sebagai plak aterosklerotik. Area otak yang terkena sering disebut sebagai core iskemik. Dalam hal ini, sebagian besar sel mengalami kematian permanen sebelum efek agen neuroprotektif dapat bekerja. Di sekitar core iskemik terdapat area sel yang dapat diselamatkan yang dikenal sebagai penumbra iskemik, yang sering menjadi target intervensi terapeutik. Interaksi antara mekanisme molekuler dan seluler yang kompleks menghasilkan beberapa manifestasi fenotipik seperti hemiplegia, paraplegia, disartria, dan paresis. Manifestasi lain mungkin terjadi tergantung pada area otak yang pasokan darahnya terhambat. Mirip dengan banyak kondisi neurodegeneratif lainnya, stroke iskemik ditandai oleh berbagai perubahan dalam core iskemik yang terkena dan penumbra di sekitarnya. Perubahan makroskopis dan mikroskopis ini biasanya dikategorikan dalam lima istilah utama: Neuroinflamasi, Eksitotoksitas, Stres oksidatif, Apoptosis, dan Autofagi. Kematian



emik terjadi karena interaksi kompleks antara serangkaian ang independen namun saling memperkuat (Salaudeen et al.,

nitif pada Stroke Iskemik

merupakan fungsi utama untuk memelihara peran dan interaksi lingkungan sosial. Kemunduran fungsi kognitif selanjutnya akan interaksi lansia dengan lingkungan tempat tinggal dengan juga pola aktivitas sosialnya sehingga akan menambah beban keluarga, lingkungan dan masyarakat (Wreksuatmodjo, 2014). Penurunan fungsi kognitif dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari individu maupun

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

Gangguan fungsi kognitif merupakan gangguan fungsi luhur otak berupa orientasi, perhatian, konsentrasi, daya ingat dan bahasa serta fungsi intelektual yang diperlihatkan dengan adanya gangguan dalam berhitung, bahasa, daya ingat semantik (kata-kata) dan pemecahan masalah. Gangguan fungsi kognitif erat kaitannya dengan fungsi otak karena kemampuan untuk berpikir akan dipengaruhi oleh otak. (Utami Dewi & Laksmidewi, 2024).

Gangguan kognitif pasca stroke iskemik dapat terjadi akibat langsung dari stroke iskemik itu sendiri atau merupakan interaksi dari stroke iskemik dan faktor-faktor risiko yang menyertainya, seperti seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, fibrilasi atrium, penyakit jantung koroner, hiperhomosisteinemia, usia dan predisposisi genetik (Harahap, 2020).

Di antara para penderita stroke, gangguan kognitif pasca stroke (post stroke cognitive impairment/PSCI) merupakan salah satu komplikasi yang umum terjadi setelah stroke. Sekitar 53,4% pasien pasca stroke menderita PSCI yang berkisar dari gangguan kognitif ringan hingga berat. Gangguan kognitif akan menyebabkan kecacatan yang parah dan meningkatkan biaya perawatan kesehatan setelah serangan stroke (Utami Dewi & Laksmidewi, 2024).

Saat terjadi stroke iskemik akut, dimana terjadi oklusi pembuluh darah otak, terjadi fenomena yaitu peningkatan konsentrasi berbagai sitokin, baik didalam cairan serebrospinal maupun sirkulasi darah. Homosistein mampu menginduksi terjadinya respon inflamasi sistemik, baik yang melibatkan sistem kekebalan alami maupun adaptif. Ternyata, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa homosistein, bersama-sama dengan mediator inflamasi dan kondisi stres oksidatif yang disebabkan, juga memiliki kemampuan untuk menyebabkan terjadinya disrupsi sawar darah otak, induksi respon inflamasi di sistem saraf pusat dan kematian sel-sel neuronal pada kondisi stroke iskemik akut. Kondisi hiperhomosisteinemia pada stroke iskemik secara patofisiologik berpotensi untuk menyebabkan terjadinya gangguan kognitif, baik secara independen maupun melalui interaksinya dengan faktor-faktor risiko vaskuler dan kejadian stroke iskemik itu sendiri. Karena bersifat toksik, homosistein yang mengalami translokasi di jaringan otak pada kondisi stroke iskemik mampu menginduksi terjadinya respon inflamasi berlebih dan kematian neuron, suatu proses yang mengarah pada kondisi neurodegenerasi. Proses neurodegeneratif pada struktur otak yang mengemban fungsi domain kognitif tertentu akan menyebabkan terganggunya fungsi dari domain kognitif tersebut (Harahap,

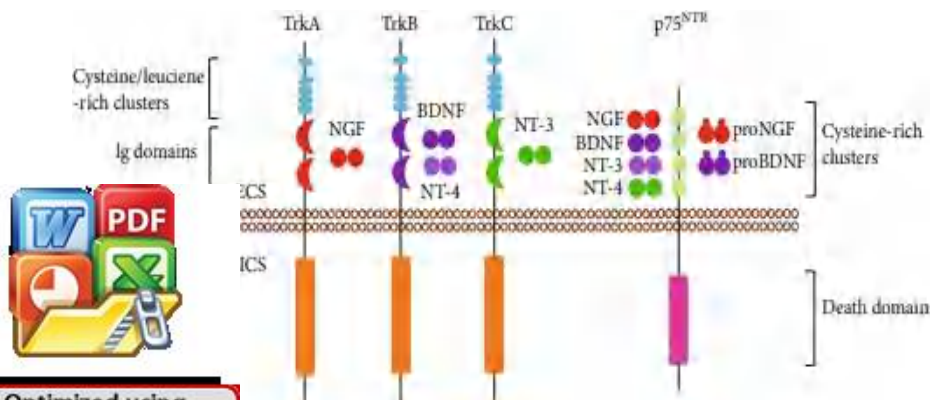


guan aliran darah otak juga berperan andil dalam patofisiologi regulation (CA) adalah mekanisme yang berfungsi untuk erebral blood flow (CBF) selama fluktuasi tekanan darah. menyebabkan CBF yang tidak stabil, yang berdampak buruk neurologis termasuk stroke iskemik (Wang *et al.*, 2022) darah juga memengaruhi pelepasan neurotransmitter penting glutamat, yang berperan dalam modulasi gelombang otak dan fungsi kognitif. Asetilkolin adalah neurotransmitter yang sangat penting untuk proses pembelajaran dan memori. Penurunan aliran darah ke area otak yang memproduksi

asetilkolin, seperti hipokampus dan korteks entorhinal, dapat mengurangi produksi dan pelepasan asetilkolin. Hal ini menyebabkan gangguan pada aktivitas gelombang otak alfa, yang umumnya berhubungan dengan keadaan relaksasi dan kesiapan mental. Tanpa asetilkolin yang cukup, kemampuan otak untuk melakukan tugas-tugas kognitif yang kompleks, seperti memori jangka pendek dan pemrosesan informasi, menjadi terhambat. Glutamat, di sisi lain, adalah neurotransmitter eksitatori utama di otak yang memainkan peran penting dalam plasticity sinaptik dan transmisi sinyal antara neuron. Penurunan aliran darah akibat stroke dapat menyebabkan iskemia, yang mengganggu keseimbangan ion di dalam dan di luar sel saraf. Kondisi ini memicu pelepasan glutamat secara berlebihan, yang dapat menyebabkan eksitotoksitas – kerusakan dan kematian neuron akibat stimulasi berlebihan oleh glutamat. Eksitotoksitas ini berkontribusi pada pembentukan gelombang otak theta dan delta yang tidak normal, yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, seperti perhatian, pemrosesan informasi, dan fungsi eksekutif (Bijikumar, 2018)

1.2.3. Hubungan kadar BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) terhadap Gangguan Kognitif

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan satu dari empat bagian neurotrophin yang termasuk kedalam golongan neurotropic factor selain dari nerve growth factor (NGF), neurotrophin 3 (NT-3) dan neurotrophin-4 (NT-4). Brain derived neurotrophic factor merupakan neurotrophin yang tersebar luas di susunan saraf pusat (Teixeira et al., 2010). Kinerja neurotrophin ini bergantung pada ikatannya terhadap sistem reseptor transmembran, yakni famili reseptor tropomyosin related tyrosine kinase (Trk) dan reseptor neurotrophin p75 (Mitre). Protein dan mRNA BDNF banyak diekspresikan di hippocampus, cortex cerebri, amygdala, serta cerebellum. Akan tetapi, BDNF juga diekspresikan di jaringan lain seperti di jantung, ginjal, paru-paru, serta testis, meskipun tidak sebanyak di otak (Adachi). Brain derived neurotrophic factor memiliki beberapa fungsi, termasuk regulasi aksonal, pertumbuhan dendritik, berperan dalam pelepasan neurotransmitter, dan long term potentiation (LTP). Sesuai dengan fungsi tersebut, BDNF memiliki peran sebagai pengatur utama plastisitas sinaptik (Marosi and Mattson, 2013;Liu et al., 2020).



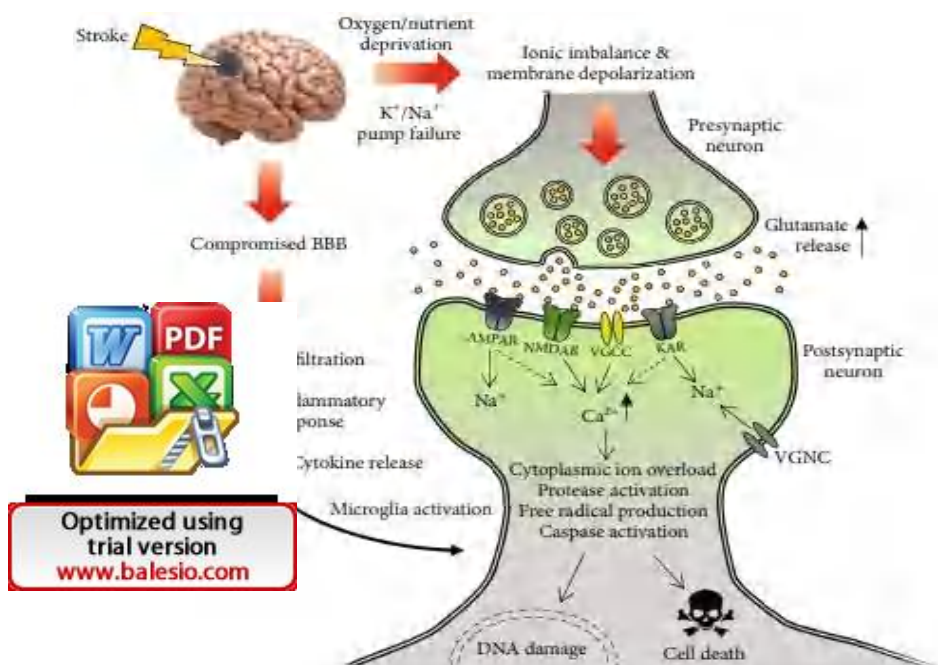
reseptor targetnya. NGF, BDNF/NT-4, dan NT-3 masing-masing berikatan dengan TrkA, TrkB, dan TrkC, dengan afinitas tinggi. Sementara neurotrophin ini semua juga dapat mengikat p75NTR dengan afinitas rendah, proneurotrofin proNGF dan proBDNF dapat

mengikat dan mengaktifkan reseptor p75NTR dengan afinitas tinggi (Liu et al., 2020).

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

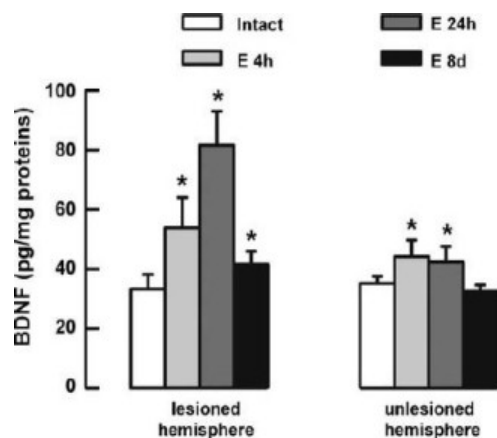
Faktor neurotropik BDNF adalah pengatur penting untuk pengembangan sirkuit otak, untuk jaringan sinaptik dan neuron plastisitas, serta untuk neuroregenerasi dan perlindungan saraf. Regulasi naik dan turunnya kadar BDNF dalam darah manusia dan jaringan dikaitkan dengan, misalnya, penyakit neurodegeneratif, neurologis, atau bahkan kardiovaskular. Faktor neurotropik BDNF memainkan peran penting untuk pengembangan sirkuit otak, pembentukan dan pemeliharaan morfologi neuron, arsitektur otak dan untuk sinapsis, serta plastisitas jaringan saraf. BDNF dapat disekresikan dari sel saraf tetapi juga dari yang lain sel lain seperti astrosit. (Brigadski & Leßmann, 2020).

Di otak, BDNF disekresikan oleh neuron glutamatergik, sel glial, seperti astrosit yang diisolasi dari korteks dan hipokampus, dan mikroglia. Selama embriogenesis, pensinyalan BDNF–TrkB mendorong diferensiasi sel progenitor kortikal dan kemudian memicu diferensiasi sel-sel progenitor kortikal menjadi neuron (neurogenesis). (Amato, Speranza, and Volpicelli 2020; Mitre, Mariga, and Chao 2016; Brigadski 2020). Beragam stimuli diketahui menginduksi pelepasan BDNF. Aktivitas listrik seperti depolarisasi berkepanjangan, stimulasi frekuensi tinggi, atau stimulasi *theta-burst* yang memicu pelepasan BDNF dalam perkembangan neuron. Ikatan nukleotida ekstraseluler, faktor proinflamasi atau neuropeptida ke reseptor yang sesuai telah terbukti menginduksi pelepasan BDNF dari astrosit dan mikroglia (Brigadski & Leßmann, 2020).



Glutamat berperan dalam perkembangan neuron, trasmisi sinap eksitotori dan plasitisitas. Glutamat akan terakumulasi di sinap segera setelah iskemi, akan segera mengaktifkan reseptor glutamat yang menyebabkan toksik terhadap neuron. Glutamat mengaktifkan 3 reseptor yaitu reseptor ionotropik *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA), *α -amino-3-hydroxy-5 methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) dan respetor kainate. Semua reseptor glutamat terlibat dalam eksitotoksik, dan respetor NMDA adalah yang paling penting. Reseptor NMDA tergantung dari kadar Ca^{+} ekstraseluler yang akan masuk ke intra seluler melalui *receptor gate ion channel*. Reseptor AMPA sangat tidak permiabel terahdap Ca^{2+} . Ion Ca^{+} masuk secara tidak langsung memalui *voltaged-gated Ca^{2+} channels*, *Ca^{2+} permeable acid-sensing ion channels*. Meningkatnya jumlah Ca^{2+} akan memicu terjadinya reaksi yang bersifat fatal. Pada otak yang matur reseptor NMDA yang berlokasi di sinap sebagian besar terdiri dari NR2A, sedangkan yang ekstra sinaps sebagian besar NR2B. Stimuli reseptor NMDA di sinaps akan mengekspresikan protein pro-survival seperti BDNF, sedangkan stimuli reseptor NMDA ekstra sinaps akan mengekspresikan protein pro-apoptosis (Brigadski & Leßmann, 2020) (Liu et al., 2020).

Stroke iskemik unilateral meningkatkan produksi BDNF di kedua hemisfer otak meskipun lebih banyak ditemukan, lebih intens dan lebih lama efeknya pada hemisphere yang mengalami lesi. Meskipun demikian perubahan dalam sintesis BDNF masih kurang diteliti setelah terjadinya stroke terutama kaitannya dengan lesi ipsilateral. Namun demikian terjadi peningkatan produksi BDNF di area kontralateral lesi, yang dibuktikan dengan adanya peningkatan mRNA BDNF di kontralateral hippocampus setelah iskemia otak fokal. (Bejot et al. 2011). Dalam 4 jam pertama stroke, terjadi peningkatan produksi BDNF terutama disebabkan oleh upregulasi BDNF oleh neuron yang terletak di dalam dan di sekitar lesi. Terdapat peran dominan dari sel endotel (mikrovessel di dalam lesi) dan sel mikroglia (di sekitar lesi). Pada tahap stroke yang lebih lanjut, produksi BDNF yang banyak akan lebih melibatkan neuron dan astrosit.



Gambar 1. Efek stroke terhadap produksi BDNF. Kadar BDNF diukur pada hemisfer non lesi (intak) dan hemisfer lesi (jam ke-4, jam ke-24 dan hari ke 8). (Bejot et al. 2011)

Tabel 1. Lokasi BDNF selular pada hemisfer yang mengalami lesi. (Bejot et al.2011)

	BDNF staining			
	Before stroke	After stroke		
	(n=5)	4 h (n=3)	24 h (n=3)	8 d (n=4)
Neurons	+			
Around lesion		+++	+++	++
Within lesion		++	0	0
Ependymal cells	+	++	++	+
Endothelial cells	—	+	+++	—
Microglial cells	—	—	+++	—
Astrocytes	—	—	—	+++

BDNF staining before and after (4h, 24 h, 8 d) brain embolization, *n* = number of rats. (0) no surviving neuron, (—) no, (+) mild, (++) moderate, (+++) intense BDNF staining.

Pada stroke akut, BDNF dapat melewati sawar darah otak, sebagai akibat kerusakan sawar darah otak. Sehingga hal ini kemudian menyebabkan setiap perubahan substansial dalam BDNF ekstraseluler di susunan saraf pusat akan tercermin oleh perubahan BDNF plasma. Dalam 4 hari ketika dilakukan pengambilan sampel darah, tidak terjadi adanya peningkatan secara signifikan BDNF setelah terjadi stroke iskemik pada manusia, meskipun terjadi kerusakan sawar darah otak (Di Lazzaro et al. 2007).

BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) adalah protein yang memainkan peran penting dalam neuroplastisitas setelah serangan stroke. BDNF akan menginduksi migrasi dan mitosis sel saraf untuk memicu perbaikan fungsi motorik pasien setelah stroke. hari pertama serangan stroke, BDNF sudah bisa terdeteksi dalam serum dan dapat digunakan untuk memprediksi stroke hasil fungsional pasien. (Astuti et al., 2020)

BDNF terlibat dalam kelangsungan hidup neuron, sinapsis plastisitas, angiogenesis, serta pertumbuhan neurit di sistem saraf perifer dan pusat. Baik intravena dan infus BDNF intraventrikular mengurangi ukuran infark dan menunjukkan manfaat pelindung saraf dalam model stroke eksperimental studi.



: bukti bahwa BDNF terkait dengan berbagai penyakit penelitian pada manusia, penurunan kadar BDNF serum telah pasien stroke iskemik akut pasien dan dikaitkan dengan hasil k serta ketergantungan yang lebih besar (Astuti et al., 2020).

menunjukkan bahwa penurunan kadar BDNF setelah 4 hari an dengan hasil yang buruk pada pasien stroke akut pasien tian sel selesai dalam 5 hari setelah stroke, dan BDNF akan

menyebabkan neuroplastisitas selama waktu ini. Selanjutnya, serum BDNF yang lebih rendah akan mengganggu neuroregenerasi dan dapat menyebabkan hasil yang buruk pada akut pasien stroke iskemik (Setyopranoto et al., 2022).

Ada beberapa mekanisme yang diusulkan untuk menjelaskan mengapa BDNF dikaitkan dengan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke. Pertama, BDNF dapat meningkatkan angiogenesis, neurogenesis, dan meningkatkan perbaikan otak. BDNF memainkan peran penting dalam pengaturan dan pemeliharaan plastisitas sinaptik. Plastisitas sinaptik sangat penting untuk mempertahankan fungsi kognitif normal dan melemahkan ketahanan otak untuk pulih dari cedera iskemik (Setyopranoto et al., 2022).

1.2.4. Hubungan VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) terhadap Stroke Iskemik

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan glikoprotein dimer dengan efek yang beragam, seperti efek angiogenik dan neuroprotektif (Prodjohardjono et al., 2020). *Vascular Endothelial Growth Factor* adalah salah satu biomarker yang dapat dideteksi 2-4 jam setelah onset stroke dan dapat bertahan setidaknya selama 28 hari, VEGF bertanggung jawab atas proses angiogenesis setelah kejadian iskemik (Geiseler and Morland, 2018). *Vascular Endothelial Growth Factor* mencapai kadar tertinggi dalam serum pada hari ke 7 setelah stroke (Prodjohardjono et al., 2020).

Secara umum VEGF adalah protein sinyal yang diproduksi oleh banyak sel yang merangsang pembentukan pembuluh darah. Merupakan glikoprotein homodimer 36-46 kDa dengan empat isoform (VEGF121, VEGF165, VEGF189, dan VEGF206), dimana VEGF165 adalah bentuk yang paling aktif. Fungsi angiogenik utama VEGF termasuk mempromosikan kelangsungan hidup sel endotel, menginduksi proliferasi serta meningkatkan migrasi dan invasi. Untuk lebih spesifik, VEGF adalah *sub-family growth factors* yang diturunkan dari trombosit berdasarkan *cystine-knot growth factors*. VEGF menjadi protein pensinyalan penting yang terlibat dalam vaskulogenesis (pembentukan de novo dari sistem vaskuler embrionik) dan angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya). Hal tersebut adalah bagian dari mekanisme sistem pengembalian suplai oksigen ke jaringan ketika sirkulasi darah tidak memadai seperti dalam kondisi hipoksia (Otilia et al., 2011; Palmer and Clegg, 2014).

Pada stroke iskemik, pembuluh darah kolateral membuka jalur alternatif untuk aliran darah arteri dan merupakan lini pertahanan pertama setelah iskemik jaringan. Sumber aliran darah kolateral dari sirkulasi otak meliputi pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial. Sirkulasi kolateral yang adekuat sangat membantu



ngkat keparahan stroke dan respons terapi. Proteksi sirkulasi urangi cedera otak iskemik dan memiliki peran yang signifikan iskemik. Tekanan gesek aliran darah, inflamasi dan faktor akan faktor utama yang memediasi pertumbuhan pembuluh ng dimediasi oleh VEGF mendorong pembentukan pembuluh er dan mendorong angiogenesis (Chen et al., 2021).

VEGF dianggap sebagai jenis faktor neurotropik yang diinduksi hipoksia, yang memiliki efek neurotropik dan neuroprotektif di sistem saraf pusat dan perifer. Ini dapat menginduksi VEGF pada gangguan sistem saraf pusat dan bekerja dengan manajemen *in vitro* langsung pada beberapa sel saraf (termasuk saraf otonom, saraf sensorik dan dopaminergik, hipokampus, cerebellum dan neuron kortikal). Setelah stroke, VEGF endogen meningkat dalam jaringan otak iskemik dan memainkan peran neuroproteksi dalam proses patofisiologis. VEGF eksogen, melalui transfer gen secara langsung ke dalam otak tikus atau melalui ekspresi berlebih dapat mengurangi infark otak iskemik dan kematian neuron hipoksia. (Prodjohardjono et al., 2020).

Mekanisme neuroproteksi VEGF meliputi: (1) mengatur pensinyalan jalur fosfatidilinositol 3'-kinase (PI3K)/Akt/NF-KB, menghambat aktivitas caspase-3 dan mengurangi apoptosis neuronal; (2) menghambat aliran keluar kanal kalium searah dan meningkatkan *ischemia-induced protein tyrosine phosphorylation* kanal kalium Kv1.2 dengan mengaktifkan jalur PI3K; dan (3) meningkatkan sel prekursor saraf di daerah subventrikular setelah stroke. *Vascular Endothelial Growth Factor* memiliki peran yang sangat penting karena merupakan mitogen yang paling penting dalam proses angiogenesis. *Vascular Endothelial Growth Factor* ke VEGFR-1 (Flt-1) dan VEGFR-2 (Flk-1) pada permukaan sel endothel mengaktifkan tirosin kinase intraseluler, memicu berbagai sinyal hilir dan mendorong angiogenesis. (Prodjohardjono et al., 2020).

VEGF bertindak sebagai faktor neuroprotektif endogen. Pada kondisi kritis untuk sel neuronal (hipoksia, kekurangan glukosa, stres oksidatif) VEGF menjadi suatu mediator reaksi molekular multipel yang memicu inhibisi dari kematian sel terprogram (apoptosis) dan stimulasi neurogenesis. Selanjutnya, VEGF bekerja sebagai neuroprotektif secara tidak langsung melalui beberapa mekanisme seperti stimulasi angiogenesis, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak terhadap glukosa, aktivasi antioksidan (Góra-Kupilas and Joško, 2005).

Stroke menginduksi angiogenesis dan neurogenesis, dua proses yang saling berhubungan. Kedua proses ini telah diamati pada otak pasien yang selamat beberapa hari sampai minggu setelah stroke serebral dan diperoleh hasil yang berkorelasi positif antara kepadatan pembuluh kecil dan kelangsungan hidup pasien. Terjadi peningkatan sintesis faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, FGF-2, PDGF dan reseptornya. Molekul-molekul tersebut meningkat dalam beberapa jam setelah onset dan berkorelasi dengan pertumbuhan pembuluh darah di daerah penumbra. Faktor pro-angiogenik lain yang juga diekspresikan setelah proses iskemik yaitu sitokin pro inflamasi (IL-1 beta, TNF-alfa), nitric oxide (NO), dan faktor-



(TGF-beta, FGF). Pemberian VEGF dan modulasi VEGFR-1 neurogenesis maupun angiogenesis setelah serangan iskemik (Prodjohardjono et al., 2020).

MoCA-INA (Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia)

MoCA-INA (Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia) merupakan alat bertujuan untuk menilai fungsi kognitif terutama pada daya ingat. MoCA-INA digunakan untuk mengetahui adanya mild cognitive

impairment. MoCA-INA terdiri dari 30 poin untuk menilai beberapa domain kognitif yaitu (Panentu and Irfan, 2013):

1. Fungsi eksekutif: dinilai dengan trail-making B (1 poin), phonemic fluency test (1 poin), dan two item verbal abstraction (1 poin)
2. Visuospasial: dinilai dengan clock drawing test (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin)
3. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), dan kelancaran bahasa (1 poin)
4. Delayed recall: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
5. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), digit forward (1 poin), dan backward (1 poin)
6. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
7. Orientasi: menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat, dan kota (masing-masing 1 poin)

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

1.3. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah kadar BDNF serum berpengaruh pada fungsi kognitif pada pasien Stroke Iskemik Akut ?
2. Apakah kadar VEGF serum berpengaruh pada fungsi Kognitif pada pasien Stroke Iskemik Akut ?

1.4. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut, semakin tinggi kadar BDNF semakin baik fungsi kognitif
2. Terdapat hubungan antara kadar VEGF dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut, semakin tinggi kadar VEGF semakin baik fungsi kognitif

1.5. Tujuan penelitian

1.5.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar BDNF dan VEGF Serum terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut.

1.5.2 Tujuan khusus



r BDNF serum pada pasien stroke iskemik akut.

r VEGF serum pada pasien stroke iskemik akut

si kognitif pasien stroke iskemik akut dengan skor MoCA-INA

ubungan antara kadar BDNF serum terhadap fungsi kognitif emik akut

ubungan antara kadar VEGF serum terhadap fungsi kognitif pasien ut

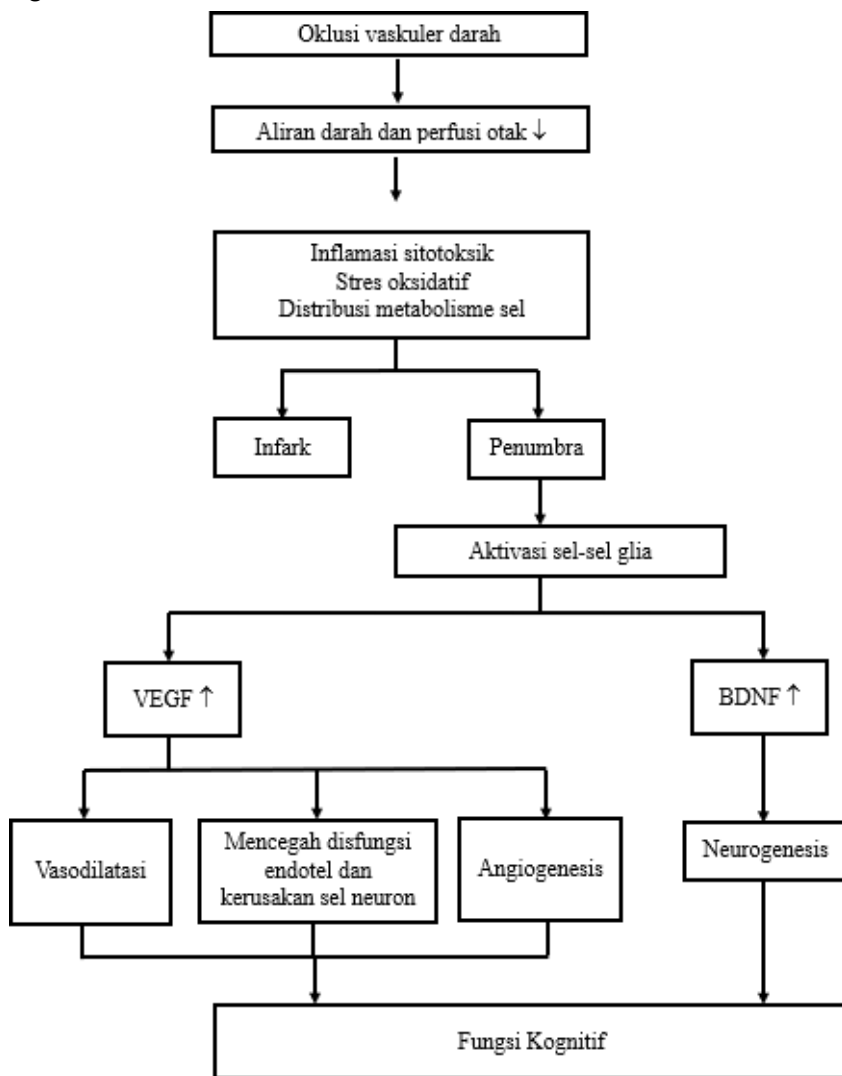
1.6. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1. Manfaat Ilmu pengetahuan
 - a. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut
 - b. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) terhadap fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut
 - c. Sebagai bahan edukasi terhadap prognosis suatu penyakit
2. Manfaat klinis
Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi terkait hubungan kadar BDNF dan VEGF terhadap fungsi kognitif penderita stroke iskemik akut
3. Manfaat penelitian
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.



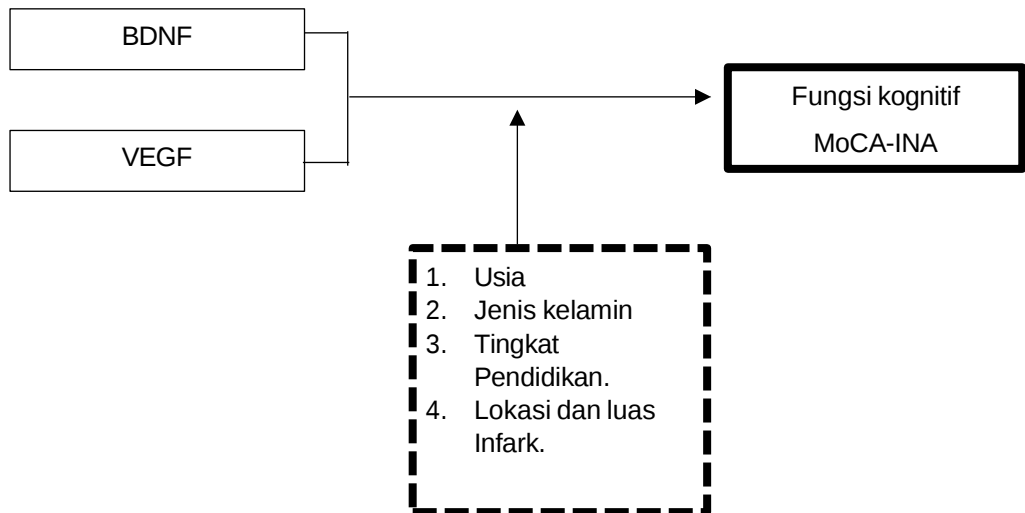
1.7. Kerangka teori



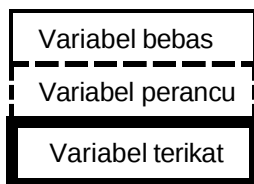
Gambar 2 Kerangka teori



1.8. Kerangka konsep



Keterangan :



Gambar 3 Kerangka konseptual

1.9. Variabel penelitian

1. Variabel bebas
Variabel bebas yang dinilai pada penelitian ini adalah BDNF. VEGF.
2. Variabel terikat
Variabel terikat dinilai adalah luaran kognitif pasien dengan stroke iskemik akut menggunakan MoCA-INA.
3. Variabel Perancu
Variabel Perancu yang dinilai adalah Usia, Jenis Kelamin, Tingkat Pendidikan, Lokasi

