

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah gangguan akut perfusi atau vaskularisasi serebral. Sekitar 85% kasus stroke merupakan stroke iskemik dan sisanya stroke hemoragik. Stroke adalah penyebab utama kecacatan pada populasi dewasa di seluruh dunia (Khaku and Tadi, 2023). Di seluruh dunia, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua dan penyebab kecacatan nomor tiga (Feigin et al., 2022). Insiden stroke menurun, tetapi morbiditasnya meningkat. Karena angka harapan hidup meningkat, risiko stroke menjadi lebih tinggi. Secara global, setidaknya 5 juta orang meninggal karena stroke dan jutaan lainnya mengalami kecacatan (Khaku and Tadi, 2023). Di Indonesia, prevalensi stroke sebesar 10,9% atau sekitar 2.120.362 orang pada tahun 2018. Prevalensi stroke di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 3,9% dari tahun 2013 (*Laporan Riskesdas 2018 Nasional.Pdf*, n.d.).

Kejadian stroke sering kali memberikan dampak yang beragam, termasuk gangguan neurokognitif, yang secara signifikan berdampak pada kualitas hidup, peningkatan biaya perawatan kesehatan, hilangnya pendapatan dan hilangnya interaksi sosial bagi pasien (Baraka, Meda and Nyundo, 2023). Gangguan kognitif merupakan konsekuensi umum dari stroke dan memiliki implikasi terhadap fungsi dan kualitas hidup pasca stroke, termasuk kemampuan untuk mempertahankan pekerjaan, hidup mandiri, mempertahankan hubungan interpersonal dan mengemudikan kendaraan (El Hussein et al., 2023). Telah dikonfirmasi bahwa stroke dapat mengakibatkan gangguan kognitif. Namun, karena adanya kecacatan fisik yang berat, gangguan kognitif pasca stroke cenderung terabaikan. Di masa lalu, para peneliti mengidentifikasi demensia setelah stroke sebagai demensia vaskular. Namun tidak semua penderita stroke yang mengalami penurunan kognitif mencapai kriteria demensia tersebut (Sun, Tan and Yu, 2014).

Prevalensi gangguan kognitif pasca stroke bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti dan metode penilaian yang digunakan. Penelitian telah melaporkan bahwa gangguan kognitif dapat terjadi pada ~30–70% penderita stroke (Elendu et al., 2023). Sebanyak 61,7% pasien post stroke di Indonesia mengalami gangguan kognitif, menurut Riskesdas pada tahun 2013. Dua pertiga penderita stroke mengalami gangguan kognitif setelah serangan stroke. Gangguan kognitif dapat terjadi sejak fase akut, yaitu dalam 2 minggu pertama setelah stroke iskemik, dengan prevalensi sekitar 52 %. Pada 3 bulan, prevalensi menurun menjadi sekitar 35 % dan pada 12 bulan tetap sekitar 34 % (Liao et al., 2020). Hingga sepertiga pasien stroke dapat mengalami demensia dalam 5 tahun setelah stroke (Rost et al., 2022, El Hussein, 2023). Dalam penelitian multisenter besar yang dilakukan oleh Exalto dkk., prevalensi perempuan dan laki-laki umumnya sama, namun memiliki perbedaan pada domain yang terganggu dan mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia (Exalto et al., 2023). Studi oleh Suda dkk., pada tahun 2020 di Jepang menunjukkan bahwa gangguan kognitif dapat segera muncul setelah stroke iskemik pada hari kelima dengan prevalensi 63,3% dan berhubungan dengan penurunan fungsi kegiatan sehari-hari (Budiman, Thobari and Pinzon, 2022). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hingga 90% pasien dengan stroke iskemik memiliki disfungsi kognitif pada tes neuropsikologi pada periode akut (Yang et al., 2020).

Memahami hubungan antara stroke dan gangguan kognitif sangat penting untuk mengelola gejala secara efektif dan meningkatkan kualitas hidup penderita stroke. Defisit kognitif yang dialami oleh penderita stroke dapat berdampak besar terhadap fungsi sehari-hari, kemandirian, dan kesejahteraan pasien secara keseluruhan (Elendu et al., 2023). Referensi American Heart Association dalam artikel "Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke" menjelaskan bahwa gangguan kognitif setelah stroke iskemik terjadi akibat kombinasi

kerusakan langsung jaringan otak karena iskemia dan kerusakan jaringan sekitarnya akibat mekanisme inflamasi dan abnormalitas vaskular. Area kortikal (seperti lobus frontal dan temporal) dan subkortikal (materi putih) yang terkena akan mempengaruhi jenis gangguan kognitif, terutama fungsi eksekutif, memori, perhatian, dan bahasa. Gangguan ini berkisar dari ringan sampai berat dan sangat mempengaruhi kemampuan pasien dalam aktivitas sehari-hari. Diagnosis dini dan penilaian kognitif yang terstruktur sangat dianjurkan agar intervensi tepat sasaran dapat diberikan. (El Hussein, 2023)

Penilaian fungsi kognitif pasca stroke dan prognosis awal gangguan kognitif masih menjadi tantangan dalam banyak kasus dan kondisi klinis. Tes seperti Montreal Cognitive Assessment (MoCA) dan Mini-Mental State Examination (MMSE) telah digunakan dalam beberapa penelitian, alat ini dilaporkan efektif secara umum dalam skrining gangguan kognitif pasca stroke. Namun tes tersebut tidak sesuai untuk menilai banyak pasien stroke akut : gejala umum pasca stroke seperti paresthesia dan kelemahan ekstremitas atas, gangguan penglihatan, afasia, dan kelelahan umumnya menghalangi sejumlah besar pasien untuk melakukan penilaian dan skrining. Oleh karena itu, masih terdapat kebutuhan klinis akan metode yang layak untuk meningkatkan skrining, prognosis, atau deteksi gangguan kognitif pasca stroke; metode seperti itu harus dapat digunakan terlepas dari gejala stroke (Schleiger et al., 2017). Stroke dapat menyebabkan gangguan kognitif, baik dalam domain memori, perhatian, fungsi eksekutif, maupun bahasa. Namun, gangguan ini sering kali terabaikan, terutama pada pasien dengan defisit fisik berat atau afasia, karena fokus utama perawatan pasca stroke lebih sering tertuju pada pemulihan motorik. Kurangnya skrining kognitif sistematis dan terbatasnya alat penilaian yang dapat digunakan pada pasien dengan kecacatan berat turut memperparah underdiagnosis ini (El Hussein et al., 2023, Knapp et al., 2020). Perubahan aktifitas listrik otak dapat menjadi indikator penting dalam mengidentifikasi dan memonitor perubahan fungsi kognitif pasien setelah stroke (Liu et al., 2025).

Quantitative EEG (QEEG) dapat mendeteksi perubahan CBF dan metabolisme otak hanya dalam waktu 28 - 104 detik. Perubahan EEG terkait erat dengan CBF. Selain itu, QEEG mungkin bermanfaat untuk memprediksi tidak hanya prognosis jangka pendek, namun juga hasil fungsional jangka panjang pada 1 tahun setelah stroke (Asmedi et al., 2022). Penelitian terhadap 105 pasien stroke melaporkan bahwa mereka yang memiliki kekuatan theta “tinggi” memiliki insiden gangguan kognitif yang relatif lebih besar (dinilai melalui MoCA) dibandingkan mereka yang memiliki kekuatan theta lebih rendah (Song et al., 2015). Aktivitas theta yang meningkat pada kondisi istirahat (resting-state) secara konsisten dikaitkan dengan penurunan fungsi eksekutif, memori kerja, dan kecepatan pemrosesan pada berbagai gangguan neurologis, seperti stroke dan epilepsi (Tan et al., 2024, Aminov et al., 2017). Studi menunjukkan bahwa peningkatan theta di area prefrontal dan frontotemporal berhubungan dengan performa yang lebih buruk pada tugas-tugas eksekutif dan memori kerja (Hamedi et al., 2025, Aykan et al., 2025). Pada pasien stroke, peningkatan power theta akut di area prefrontal dalam 72 jam pertama setelah stroke berkorelasi negatif dengan skor MoCA 90 hari kemudian ($r = 0,50$, $p = 0,01$), menandakan bahwa semakin tinggi aktivitas theta, semakin rendah fungsi kognitif global (Aminov et al., 2017).

Transcranial Doppler (TCD) adalah metode non-invasif yang digunakan secara luas untuk mengukur parameter hemodinamik serebral secara real-time, seperti kecepatan aliran darah rata-rata (mean flow velocity/MFV) dan indeks pulsatilitas (pulsatility index/PI) pada arteri serebri anterior (ACA) dan media (MCA). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa perubahan pada parameter-parameter ini berkorelasi erat dengan fungsi kognitif, baik pada populasi sehat maupun pada pasien dengan gangguan kognitif, seperti mild cognitive impairment (MCI), demensia, dan stroke. (Fresnais et al., 2024, Xiao et al., 2022, Beishon et al., 2017). TCD memungkinkan pemantauan dinamis aliran darah otak selama aktivitas kognitif dan istirahat,

serta dapat digunakan untuk menilai reaktivitas vaskular serebral dan perubahan perfusi otak yang berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif (Monteiro et al., 2024, L. C. Beishon et al., 2018, Bleton et al., 2016). Peningkatan indeks resistivitas (RI) dan pulsatility index (PI) pada TCD berhubungan dengan rendahnya cadangan aliran koroner (CFR), peningkatan beban white matter hyperintensities (WMH), serta penurunan skor kognitif (Mini Mental State Examination dan Trail Making Test A). Temuan ini menunjukkan bahwa disfungsi mikrosirkulasi koroner dan serebral saling berkaitan dan berdampak pada hemodinamika otak serta gangguan kognitif (Mejia-Renteria et al., 2023). Pada pasien dengan penyakit vaskular otak subkortikal (subcortical ischemic vascular disease), peningkatan PI dan penurunan mean blood flow velocity (MBFv) pada TCD secara independen berhubungan dengan disfungsi eksekutif dan keparahan lesi white matter. Hal ini menegaskan peran disfungsi hemodinamik mikrovasular dalam patogenesis gangguan kognitif (Puglisi et al., 2018). Penurunan MFV dan peningkatan PI pada MCA dan ACA secara konsisten ditemukan pada pasien dengan MCI, demensia, dan gangguan kognitif lainnya dibandingkan dengan kontrol sehat. PI yang tinggi dan MFV yang rendah berhubungan dengan skor kognitif yang lebih rendah pada tes seperti MMSE dan MoCA (Fresnais et al., 2024, Vinciguerra et al., 2019, Lim et al., 2017). Studi lain menemukan bahwa PI MCA yang tinggi berhubungan dengan penurunan performa kognitif pada pasien dengan infark lakunar. PI yang meningkat mencerminkan resistensi vaskular yang lebih tinggi di distal arteri, yang sering terjadi pada penyakit pembuluh darah kecil (small vessel disease) dan berkontribusi pada gangguan kognitif di berbagai domain kognitif (Altmann et al., 2016). Studi kros sektional dengan memeriksa PI MCA penderita hipertensi dihubungkan dengan fungsi kognitif. Terdapat perbedaan yang signifikan antara MCA PI pada kedua kelompok: lebih tinggi pada kelompok gangguan kognitif dibandingkan kelompok normal ($p < 0,001$) sehingga PI MCA dapat digunakan sebagai prediktor gangguan kognitif pada pasien hipertensi (Harris et al., 2018).

Meskipun qEEG dan TCD telah banyak dikaji secara terpisah, studi yang mengevaluasi hubungan keduanya secara simultan dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik masih sangat terbatas. Padahal, kombinasi kedua modalitas ini berpotensi memberikan gambaran yang lebih holistik mengenai integritas neurofisiologis dan hemodinamik otak pasca stroke iskemik. Identifikasi biomarker multimodal berbasis qEEG dan TCD juga dapat membuka peluang intervensi dini untuk mencegah progresivitas gangguan kognitif.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara aktivitas theta qEEG dan parameter hemodinamik TCD (MFV dan PI) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik. Diharapkan hasil penelitian ini dapat mendukung penggunaan qEEG dan TCD sebagai biomarker non-invasif dalam mendeteksi dini gangguan kognitif pasca stroke iskemik.

1.2 Rumusan Masalah

- Apakah terdapat perbedaan gelombang theta qEEG pada subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif ?
- Apakah terdapat perbedaan Indeks Pulsatilitas (PI) arteri cerebri media (MCA) pada subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif ?
- Apakah terdapat perbedaan Mean Flow Velocity (MFV) arteri cerebri media (MCA) pada subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif ?
- Bagaimana korelasi antara aktivitas gelombang theta pada qEEG, indeks pulsatilitas (PI) dan mean flow velocity (MFV) arteri serebri media (MCA) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik?
- Apakah terdapat korelasi simultan aktivitas gelombang theta pada qEEG, indeks pulsatilitas (PI) dan mean flow velocity (MFV) arteri serebri media (MCA) dengan fungsi

kognitif pada pasien stroke iskemik?

1.3 Hipotesa Penelitian

- Hipotesis nol (H0): Tidak terdapat perbedaan dan korelasi yang signifikan antara aktivitas gelombang theta qEEG, indeks pulsilitas (PI), dan mean flow velocity (MFV) arteri serebri media dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
- Hipotesis alternatif (H1): Terdapat perbedaan dan korelasi yang signifikan antara aktivitas gelombang theta qEEG, indeks pulsilitas (PI), dan mean flow velocity (MFV) arteri serebri media dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik. Aktivitas gelombang theta qEEG dan Indeks Pulsilitas (PI) lebih tinggi pada gangguan fungsi kognitif, sedangkan Mean Flow Velocity (MFV) lebih rendah pada pasien gangguan fungsi kognitif. Semakin tinggi aktivitas gelombang theta semakin berat gangguan fungsi kognitif (semakin rendah nilai Moca-INA), semakin tinggi nilai indeks pulsilitas (PI) semakin berat gangguan fungsi kognitif (semakin rendah nilai Moca-INA) dan semakin rendah nilai mean flow velocity (MFV) semakin berat gangguan fungsi kognitif (semakin rendah nilai Moca-INA).

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara aktivitas gelombang theta qEEG, Indeks Pulsilitas (PI) dan Mean Flow Velocity (MFV) arteri cerebri media (MCA) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan gelombang theta qEEG subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif.
2. Membandingkan Indeks Pulsilitas (PI) arteri cerebri media (MCA) subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif.
3. Membandingkan Mean Flow Velocity (MFV) arteri cerebri media (MCA) subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif
4. Menilai korelasi antara gelombang theta qEEG, Indeks Pulsilitas (PI) dan Mean Flow Velocity (MFV) arteri cerebri media (MCA) dengan skor MoCA-INA pada subjek dengan dan tanpa gangguan kognitif.
5. Melakukan analisis integratif antara aktivitas gelombang theta qEEG, Indeks Pulsilitas (PI) dan Mean Flow Velocity (MFV) arteri cerebri media (MCA) terhadap skor MoCA-INA pada subjek dengan gangguan fungsi kognitif.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

- Memberikan kontribusi pada pengembangan ilmu neurologi, khususnya dalam pemahaman hubungan antara aktivitas listrik otak, hemodinamika serebral, dan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
- Memperkaya literatur tentang biomarker neurofisiologis dan hemodinamik terkait gangguan kognitif pasca stroke

1.5.2 Manfaat Aplikatif

- Membantu tenaga medis dalam menggunakan qEEG dan TCD sebagai alat bantu diagnostik dan monitoring fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.
- Mendukung pengembangan strategi rehabilitasi kognitif yang lebih tepat sasaran berdasarkan profil neurofisiologi dan hemodinamika pasien

1.5.3 Manfaat Metodologi

- Menjadi acuan dan referensi bagi penelitian selanjutnya yang ingin mengkaji korelasi multimodal antara aktivitas gelombang otak dan parameter hemodinamika serebral dalam pasien neurologi.
- Memberikan landasan metodologis untuk studi lanjutan dengan desain penelitian serupa untuk validasi dan pengembangan hasil

1.6 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1 Kerangka Teori

1. Stroke Iskemik

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019, mendefinisikan stroke sebagai 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. Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemi otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik.

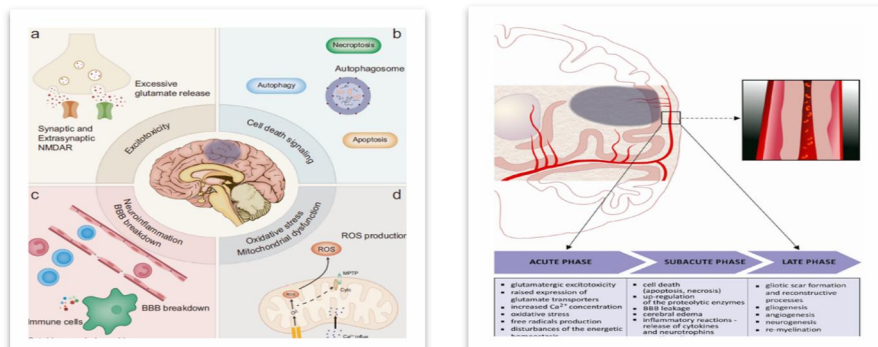
Sebagian besar stroke iskemik disebabkan oleh tromboemboli, dengan sumber emboli yang umum adalah aterosklerosis pada arteri besar (arkus aorta, arteri cervical, atau arteri intrakranial) dan penyakit jantung, terutama fibrilasi atrium. Penyebab stroke iskemik yang lain termasuk penyakit pembuluh darah kecil yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan diabetes mellitus. Penyebab yang lebih jarang namun cukup banyak ditemui pada pasien berusia muda antara lain diseksi arteri, vaskulitis, endokarditis, *patent foramen ovale* (PFO) dengan emboli paradoksikal (trombus vena memasuki sirkulasi sistemik dan serebral) serta berbagai gangguan hematologis (*antiphospholipid syndrome*, *polycythemia rubra vera*, trombositosis esensial) (Campbell et al., 2019; Campbell & Khatri, 2020).

Stroke iskemik akut terjadi akibat oklusi vaskular sekunder karena penyakit thromboemboli. Iskemik menyebabkan hipoksia seluler dan penurunan *adenosine triphosphate* (ATP). Tanpa ATP, sel tidak memiliki energi untuk menjaga homeostasis gradien ion membran sel dan proses depolarisasi. Oklusi vaskular akut menghasilkan area iskemik sesuai teritori vaskularisasi dari pembuluh darah yang mengalami oklusi. Aliran darah lokal terbatas pada aliran residual di sumber arteri utama ditambah suplai vaskular kolateral jika ada. Area otak dengan *cerebral blood flow* (CBF) kurang dari 10 mL/100 gr jaringan/ menit disebut sebagai inti infark (*ischemic core*). Neuron-neuron pada area ini dianggap mati dalam hitungan menit sejak onset stroke. Area otak yang mengalami penurunan minimal CBF < 25 mL/ 100 g jaringan/ menit disebut sebagai penumbra iskemik

(*ischemic penumbra*). Neuron-neuron pada area penumbra iskemik dapat tepat bertahan hidup untuk beberapa jam karena perfusi yang minimal. (Budianto Pepi et al., 2021).

Pada level seluler, neuron yang iskemik menjadi terdepolarisasi karena penurunan ATP dan kegagalan sistem transport ion pada membran sel. Gangguan metabolisme seluler akibat stroke juga mengganggu pompa ion Na-K pada membrane, menyebabkan peningkatan ion Na⁺ intraseluler yang kemudian akan menyebabkan peningkatan kadar air intraseluler. Pembengkakan sel ini disebut sebagai edema sitotoksik dan dapat terjadi sangat cepat sejak terjadinya iskemik jaringan otak. Iskemik cerebral juga mengganggu fungsi normal perpindahan ion Na-Ca pada plasma membran. Proses influks kalsium menyebabkan terjadinya pelepasan neurotransmitter, meliputi glutamat yang kemudian mengaktifkan *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan reseptor eksitatorik lainnya pada neuron. Influks ion-ion positif ini menyebabkan neuron terdepolarisasi, dan influks kalsium lebih lanjut terus berlangsung, semakin banyak pelepasan neurotransmitter glutamat, dan proses awal jejas iskemik berlangsung. Influks masif dan kontinu ion Ca²⁺ ke dalam sel akan mengaktifkan berbagai enzim degradatif, yang menyebabkan proses destruksi membran sel dan struktur esensial neuron lainnya. Radikal bebas, asam arakidonat, nitrit oksida juga dihasilkan oleh proses ini dan menyebabkan kerusakan neuron lebih lanjut.

Iskemik juga secara langsung menyebabkan disfungsi vaskularisasi cerebral dengan kerusakan *Blood Brain Barrier* (BBB) dalam kurun waktu 4-6 jam setelah infark. Setelah kerusakan BBB, protein dan air mengisi spatium ekstraseluler dan menyebabkan edema vasogenik. Proses ini akan memperparah kondisi edema serebral dan menimbulkan efek desak ruang (*space-occupying lesion*) dengan puncak pada hari ke 3 hingga 5, dan umumnya akan terjadi perbaikan beberapa minggu karena proses reabsorpsi air dan protein. Dalam hitungan jam hingga hari setelah stroke, gen spesifik akan teraktivasi menyebabkan pembentukan sitokin yang memperparah proses inflamasi dan gangguan mikrosirkulasi. (Budianto Pepi et al., 2021)



Gambar 1. Patofisiologi Stroke Iskemik (A) Jalur yang terkait dengan patofisiologi stroke iskemik (Qin et al., 2022). B. Proses patofisiologis yang berkembang selama stroke iskemik (Steliga, et al., 2020)

Gambar 1 menjelaskan tentang jalur yang terjadi pada stroke iskemik. a. Eksitotoksitasitas pada stroke iskemik, di mana glutamat dilepaskan secara berlebihan dan NMDAR sinaptik dan ekstra-sinaptik terlibat; b. Jalur penanda kematian sel, yang terutama melibatkan autofagi, apoptosis dan nekroptosis pada stroke iskemik; c. Peradangan saraf dan kerusakan sawar darah otak pada stroke iskemik; d. Stres oksidatif, yang terutama ditandai dengan produksi ROS dan disfungsi mitokondria yang melibatkan masuknya Ca²⁺ ke dalam

mitokondria pada stroke iskemik

Dampak stroke iskemik dimulai dari proses yang terjadi dalam urutan waktu yang ditentukan secara rinci. Penurunan aliran darah otak menyebabkan berkurangnya oksigen dan glukosa yang dikirim ke jaringan otak. Hal ini memulai serangkaian proses biokimia yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Salah satu konsekuensi paling awal dari proses ini adalah perubahan glikolisis oksidatif menjadi jalur anaerobik yang kurang efektif, diikuti dengan penurunan produksi ATP dan peningkatan konsentrasi laktat. Hal ini mengakibatkan penurunan semua proses metabolisme yang bergantung pada energi dan disfungsi pompa ion yang menyebabkan perubahan konsentrasi ion (yaitu penurunan kadar K^+ intraseluler dan peningkatan kadar Cl^- , Na^+ , dan Ca^{2+}). Hal ini pada waktunya akan berkontribusi terhadap influks cairan dan terjadinya edema otak (Steliga et al., 2020).

Depolarisasi membran sel saraf menyebabkan pelepasan glutamat dalam jumlah yang berlebihan dan memicu eksitotoksitas glutamatergik. Efek stimulasi glutamat, dengan mengubah konsentrasi Ca^{2+} dan aktivasi enzim (misalnya protease, lipase, fosfatase, dan endonuklease), menyebabkan kerusakan sel lebih lanjut. Hal ini disertai dengan terjadinya stres oksidatif yang disertai dengan peningkatan produksi oksigen bebas dan radikal nitrogen. Konsekuensi lebih lanjut dari proses ini adalah memicu respons inflamasi dan pelepasan sitokin proinflamasi dan kemokin yang efeknya merusak semua elemen unit neurovaskular. Pada pembuluh darah otak, peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan kerusakan sel endotel terjadi, disertai dengan peningkatan regulasi mekanisme trombotik. Proses ini disertai dengan kematian sel apoptosis dan nekrotik, yang bergantung pada lamanya penurunan aliran darah otak, tingkat gangguan metabolisme energi, dan lokalisasi sel (di dalam inti infark atau penumbra) (Steliga et al., 2020).

Penurunan aliran darah otak dan berkurangnya ketersediaan oksigen dan glukosa memulai proses fase akut (hingga 24 jam sejak timbulnya iskemia) di proses stroke iskemik, yaitu eksitotoksitas glutamatergik, peningkatan kadar Ca^{2+} , dan glikolisis anaerobik, yang menyebabkan berkurangnya efisiensi metabolisme energi. Fase subakut ditandai dengan terjadinya berbagai bentuk kematian sel, disintegrasi dan kebocoran sawar darah-otak, serta inisiasi respon inflamasi yang diikuti dengan pelepasan mediator yang memperburuk efek kerusakan primer. Pada fase ini, proses reparatif yang dihasilkan dari proliferasi dan diferensiasi sel akan mendominasi, yang terlihat dari pemulihan populasi sel secara intensif, angiogenesis, dan re-myelination. Berbeda dengan fase sebelumnya, mulai satu minggu dari awal iskemia, proses yang dimulai mengarah pada penurunan efek destruktif dari pengurangan aliran darah otak melalui produksi gliosis reaktif dan scar gliotik, yang memungkinkan demarkasi inti infark yang nekrotik dari jaringan utuh di sekitarnya (Steliga et al., 2020).

2. Kognitif

Kognisi berasal dari Bahasa latin "cognition" yang berarti berpikir menurut Pincus dan Tucker hal ini menunjukkan bahwa seseorang mengetahui dan menyadari keadaan sekitarnya yang diperoleh dari sejumlah fungsi kompleks yang diantaranya orientasi waktu, tempat, dan orang, memori, kemampuan aritmatika, berpikir abstrak, kemampuan untuk focus, berpikir logis dan fungsi eksekutif. (Pincus & Tuxker 2023).

Fungsi kognitif merupakan modal utama manusia dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Fungsi ini terbagi menjadi lima ranah (domain) besar, yaitu atensi, memori, visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif, yang tidak dapat berdiri sendiri melainkan saling berhubungan. Penurunan dan gangguan fungsi kognitif dapat terjadi karena kerusakan struktur dan fungsi otak disebabkan oleh bertambahnya usia, faktor-faktor risiko yang terjadi sepanjang kehidupan,

seperti penyakit hipertensi, diabetes, dislipidemia, gangguan gizi, penyakit pembuluh darah otak (otak, jantung, ginjal, dan lain-lain), dan penyakit autoimun (Mayza A et al., 2022).

3. Gangguan Fungsi Kognitif pada Stroke Iskemik

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). Gangguan kognitif merupakan komplikasi yang sangat umum pada pasien stroke iskemik dan dapat muncul pada berbagai fase setelah kejadian stroke. Bukti dari berbagai studi menunjukkan bahwa gangguan kognitif dapat terjadi segera dalam beberapa hari hingga minggu pertama (fase akut), tetap tinggi pada 3 bulan (fase subakut), dan dapat menetap atau muncul baru hingga 12 bulan atau lebih setelah stroke (fase kronis). Prevalensi gangguan kognitif pada 2 minggu pertama pasca stroke dilaporkan sekitar 52%, menurun menjadi sekitar 35% pada 3 bulan, dan tetap sekitar 34% pada 12 bulan. Selain itu, gangguan kognitif dapat bersifat dinamis, di mana sebagian pasien mengalami perbaikan, sementara sebagian lainnya mengalami penurunan fungsi kognitif baru pada fase subakut atau kronis (X Liao et al., 2020). Faktor risiko yang berperan meliputi usia lanjut, tingkat pendidikan rendah, riwayat stroke sebelumnya, diabetes, merokok, dislipidemia dan depresi meningkatkan risiko gangguan kognitif. (Rost et al., 2022, Guo J. et al., 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 patofisiologi berpotensi untuk menyebabkan terjadinya gangguan kognitif, baik secara independen maupun melalui interaksinya dengan faktor-faktor risiko vaskular 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, 2020)

Patofisiologi gangguan kognitif pascastroke bersifat kompleks dan melibatkan berbagai mekanisme yang berkontribusi terhadap gangguan struktur dan fungsi otak antara lain : (Elendu C et al., 2023):

Infark serebral dan kaskade iskemik, merupakan penyebab sebagian besar kasus stroke. Terjadi ketika ada penyumbatan aliran darah ke wilayah otak tertentu yang menyebabkan kerusakan jaringan dan kekurangan oksigen serta glukosa sehingga memicu serangkaian kejadian patologis. Kaskade iskemik melibatkan eksitotoksitas, stres oksidatif, peradangan, dan apoptosis, yang menyebabkan kematian sel saraf dan kerusakan jaringan.

Faktor pembuluh darah, hipertensi, diabetes melitus, dan aterosklerosis berkontribusi terhadap patofisiologi gangguan kognitif pada stroke. Faktor risiko ini menyebabkan disfungsi endotel, remodeling pembuluh darah, berkurangnya aliran darah otak, mengganggu pengiriman nutrisi dan oksigen ke daerah otak, dan menyebabkan hipoperfusi

otak. Hipoperfusi serebral kronis berkontribusi terhadap lesi *white matter*, mikroinfark, dan penyakit pembuluh darah kecil yang berhubungan dengan gangguan kognitif.

Peradangan saraf, sebagai respon terhadap iskemia serebral, proses inflamasi diaktifkan di dalam otak. Mikroglia dan astrosit yang teraktivasi melepaskan sitokin proinflamasi, seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *interleukin-6* (IL-6). Peradangan saraf memperburuk kerusakan saraf, mengganggu koneksi sinaptik, dan berkontribusi terhadap degenerasi saraf, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan kognitif.

Kerusakan *white matter*, stroke iskemik dapat merusak *white matter* yang menyebabkan gangguan kognitif secara signifikan. Cedera aksonal, demielinasi, dan gangguan saluran materi putih mengganggu konektivitas dan komunikasi saraf. Lesi *white matter*, seperti leukoaraiosis dan infark lacunar, sering ditemukan pada gangguan kognitif pascastroke dan berkontribusi terhadap disfungsi eksekutif, defisit pemrosesan informasi, dan memperlambat kecepatan kognitif.

Degenerasi saraf dan akumulasi protein, stroke dapat memicu proses neurodegeneratif, termasuk akumulasi agregat protein abnormal seperti plak amiloid-beta (A β) dan *tau tangles*, serupa dengan yang diamati pada penyakit Alzheimer (AD).

Gangguan sistem neurotransmitter, stroke dapat mengganggu berbagai sistem neurotransmitter, menyebabkan ketidakseimbangan yang berkontribusi terhadap gangguan kognitif. Pengurangan asetilkolin, neurotransmitter utama yang terlibat dalam pembelajaran dan memori, biasanya terjadi setelah stroke dan berkontribusi terhadap defisit kognitif. Perubahan pada neurotransmitter lain, termasuk dopamin, serotonin, dan norepinefrin, juga dapat berdampak pada fungsi kognitif.

Komplikasi sekunder, Kejang, infeksi, depresi, dan kecemasan pascastroke dapat menyebabkan kerusakan saraf dan memperburuk fungsi kognitif

Lebih lanjut, gangguan aliran darah otak juga berperan andil dalam patofisiologi PSCI (Post Stroke Cognitive Impairment). Autoregulasi serebral adalah mekanisme yang berfungsi untuk menjaga stabilitas Cerebral blood flow (CBF) selama fluktuasi tekanan darah. Gangguan autoregulasi serebral dapat menyebabkan CBF yang tidak stabil, yang berdampak buruk pada luaran penyakit neurologis termasuk stroke iskemik (Wang et al., 2022).

Faktor risiko vaskular secara signifikan berkontribusi terhadap penurunan kognitif setelah stroke. Hipertensi, diabetes mellitus, AF, dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko stroke dan gangguan kognitif. Faktor risiko ini berkontribusi terhadap patologi pembuluh darah yang dapat merusak struktur otak, mengganggu aliran darah otak, dan menyebabkan defisit kognitif. Usia, tingkat pendidikan, dan gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya juga dikaitkan dengan risiko penurunan kognitif setelah stroke. Usia yang lebih tua dan tingkat pendidikan yang lebih rendah secara konsisten dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terjadinya gangguan kognitif pasca stroke. Selain itu, mekanisme yang mendasarinya, termasuk hipoperfusi serebral, kerusakan *white matter*, dan peradangan saraf, berkontribusi terhadap gangguan kognitif pada penderita stroke (Elendu et al., 2023)

4. Transcranial Doppler (TCD)

Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) adalah metode non-invasif yang menggunakan gelombang ultrasonik untuk menilai kecepatan aliran darah di pembuluh arteri otak secara real-time. TCD memberikan informasi fisiologis yang melengkapi pencitraan anatomi dari modalitas lain, dapat dilakukan di samping tempat tidur pasien,

relatif murah, dan memungkinkan pemantauan berulang dalam situasi akut. Ultrasonografi Transcranial Doppler (TCD). TCD sangat berguna untuk menilai status hemodinamik sirkulasi serebral, mendeteksi stenosis atau oklusi, serta memantau rekanalisasi pembuluh darah. TCD mengikuti prinsip dasar dari efek Doppler. Menurut prinsip ini, ketika gelombang suara ditransmisikan oleh gelombang ultrasonografi yang dipancarkan dari probe Doppler ditransmisikan melalui tengkorak dan dipantulkan jika menyentuh objek yang bergerak (eritrosit) di dalam pembuluh intraserebral. Perbedaan frekuensi antara gelombang yang dipancarkan dan dipantulkan, disebut sebagai "Doppler shift frequency," sehingga didapatkan nilai Peak sistolic velocity (PSV), End diastolic velocity (EDV), Pulsatility index (PI) dan terpenting nilai Mean flow velocity (MFV) karena secara fisiologi paling berkorelasi dengan aliran darah otak (Ali, 2021).

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

Indeks pulsilitas (PI) dihitung dengan menggunakan rasio perbedaan kecepatan aliran sistolik puncak (PSV) dan akhir diastolik (EDV) dan kecepatan aliran rata-rata (MFV) yaitu $PI = (PSV - EDV) / MFV$. Studi kohort baru-baru ini menunjukkan bahwa PI basal yang lebih tinggi dari MCA kiri dapat berkorelasi dengan perkembangan selanjutnya dari MCI menjadi AD (Chung et al. 2017), tetapi mereka tidak membandingkan PI basal dengan pasien sehat kognitif. (Valeria B et al 2020).

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

Nilai normal, depth, accses window, flow direction dan Mean flow velocity dari setiap arteri intracranial dapat dilihat pada table di bawah ini (Yuanmei P 2022) :

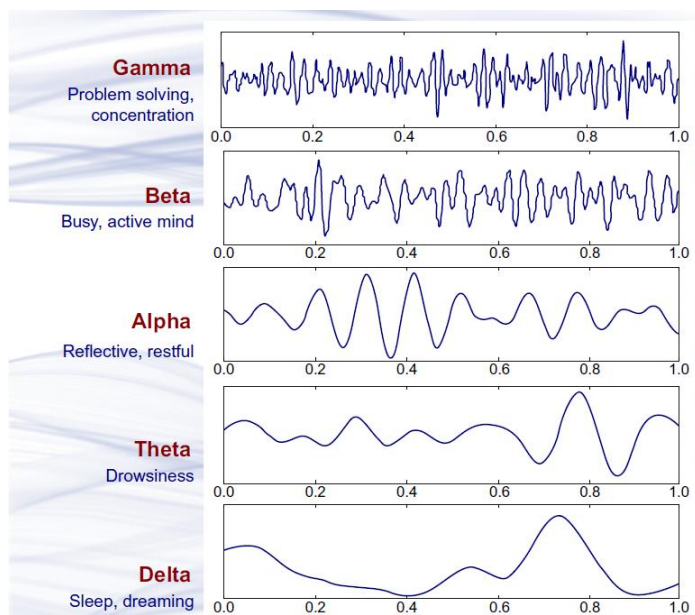
Tabel 1. Nilai Normal MFV arteri intracranial

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

BA	Suboccipital	80-100	Away	41 +/- 10
VA	Suboccipital	60-80	Away	38 +/- 10

5. Gelombang Otak Theta

Gelombang otak adalah tegangan listrik yang beresilasi di otak yang hanya berukuran sepersejuta volt. Sampel gelombang otak untuk berbagai bentuk gelombang ditunjukkan pada gambar 2. Berbagai wilayah otak tidak memancarkan frekuensi gelombang otak yang sama secara bersamaan. Sinyal EEG antar elektroda yang dipasang di kulit kepala terdiri dari banyak gelombang dengan karakteristik berbeda-beda. Pola gelombang otak bersifat unik pada setiap individu (Abhang, Gawali and Mehrotra, 2016). Aktivitas listrik di otak bergantung pada jenis aktivitas yang dilakukan seseorang. Misalnya, gelombang otak orang yang sedang membaca sangat berbeda dengan orang yang sedang bersantai. Gelombang/irama otak ini diklasifikasikan dalam lima kategori, dan memberikan informasi tentang kesehatan dan keadaan pikiran seseorang (Abhang, Gawali and Mehrotra, 2016)



Gambar 2. Frekuensi gelombang otak Gamma, Beta, Alpha, Theta dan Delta (Abhang, Gawali and Mehrotra, 2016).

Gelombang Theta dengan rentang frekuensi gelombang adalah 4Hz hingga 7Hz. Gelombang θ terekam melintasi wilayah temporal dan parietal kulit kepala dengan rentang amplitudo $5 \mu\text{V}$ hingga $10 \mu\text{V}$ (Al-Qazzaz et al., 2014). Dua jenis θ ditemukan pada orang dewasa berdasarkan aktivitasnya; tipe pertama menunjukkan distribusi yang luas di kulit kepala dan berhubungan dengan penurunan kewaspadaan, kantuk, gangguan kognitif, dan demensia, sedangkan tipe kedua disebut frontal midline theta karena didistribusikan di dalam garis tengah frontal dan dihasilkan oleh anterior cingulate cortex, yang merupakan wilayah terbesar dengan korelasi positif antara kepadatan arus theta dan metabolisme

glukosa (Al-Qazzaz et al., 2014). Interaksi antara neuron inhibisi dan eksitasi hipokampus, dimodulasi oleh kolinergik dan GABA. Dalam keadaan optimal, theta membantu kreativitas, hubungan emosional, intuisi dan relaksasi. Gelombang theta memiliki manfaat membantu meningkatkan intuisi, memori, kreativitas, juga terlibat dalam tidur restoratif (Abhang, Gawali and Mehrotra, 2016; Buskila, Bellot-Saez and Morley, 2019).

6. Gelombang Otak Theta pada Stroke dan Fungsi Kognitif

Pada tingkat aliran darah sekitar 20 ml/100 g per menit, aktivitas elektroensefalografi (EEG) akan terpengaruh. Laju metabolisme oksigen otak juga mulai menurun ketika CBF berkurang di bawah 20 ml/100 g per menit. Pada tingkat di bawah 10 ml/100 g per menit, membran dan fungsi sel sangat terpengaruh. Neuron tidak dapat bertahan lama pada aliran darah di bawah 5 ml/100 g per menit. Cedera iskemik adalah dampak dari tingkat kerusakan dan durasi penurunan aliran darah, yang dikompensasi oleh sirkulasi kolateral dan juga dipengaruhi oleh toleransi iskemik atau kapasitas jaringan otak tertentu untuk bertahan dari cedera (Caplan dan Liebskind, 2016)

Penurunan aliran darah juga memengaruhi pelepasan neurotransmitter penting seperti asetilkolin dan 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 alpha, 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 eksitotoksisitas – kerusakan dan kematian neuron akibat stimulasi berlebihan oleh glutamat. Eksitotoksisitas 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 (Nikosia N. et al., 2024).

Gelombang otak pada gangguan kognitif akibat vaskular ditandai dengan adanya pengurangan kekuatan osilasi alpha (posterior), peningkatan aktivitas gelombang lambat (anterior), sehingga mengurangi koherensi EEG dari osilasi alpha di frontoparietal. QEEG pada stroke memiliki kelainan gelombang otak yang khas. Terjadi peningkatan delta-alpha ratio (DAR) dan indeks asimetri alpha. Pemantauan gelombang stroke dilakukan pada F3, F7, F4, dan F8, berdasarkan penempatan elektroda. Pada individu dengan gangguan kognitif pasca-stroke, gambaran QEEG menunjukkan perubahan signifikan dalam aktivitas gelombang otak, khususnya pada gelombang delta, rasio DTABR dan DAR (Mayza A, 2019).

Ketika aliran darah otak (CBF) turun saat terjadi iskemia, kelainan seperti penurunan frekuensi yang cepat akan terjadi. Gangguan, termasuk perlambatan (peningkatan rasio delta ke alpha, DAR atau peningkatan rasio (delta + theta) / (alpha + beta), DTABR) dan perubahan simetri otak, sudah terbentuk di fase akut stroke. Spektrum daya mulai kembali normal dalam 3 bulan pertama setelah stroke, tetapi EEG kuantitatif (qEEG) masih dapat menunjukkan kelainan, seperti gangguan simetri, yang bertahan melewati titik pemulihan

motorik yang baik. penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa indeks qEEG seperti DAR dapat digunakan untuk diagnosis stroke iskemik dan prediksi hasil klinis (Wilkinson et al., 2020)

7. Pemeriksaan Fungsi Kognitif (Moca-Ina)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) pertama kali diperkenalkan di Kanada oleh dr. Ziad Nasreddine pada tahun 1996, Modifikasi dan validasi ke dalam versi Indonesia pada tahun 2009. MoCA adalah sebuah alat screening yang dikembangkan khusus untuk mendeteksi MCI dan memerlukan waktu sekitar 10 menit dalam penggunaan-nya. MoCA memiliki sensitivitas 80% hingga 100% dan spesifisitas 50% hingga 76% untuk mendeteksi MCI. Mini Mental State Examination (MMSE) memiliki sensitivitas 45% hingga 60% dan spesifisitas 65% hingga 90% untuk mendeteksi MCI menggunakan titik potong 27 atau 28 (lebih rendah skor menunjukkan fungsi kognitif yang lebih buruk) (Langa and Levine, 2014).

Penurunan kognitif lebih awal setelah stroke berdampak buruk pada prognosis. Zietemann dkk. menegaskan bahwa penurunan skor MoCA selama 7 hari pertama setelah stroke berkorelasi dengan peningkatan risiko kematian dalam tiga tahun, gangguan fungsional dan gangguan kognitif. sedangkan Li dkk. menemukan bahwa gangguan kognitif dalam 7 hari setelah stroke dikaitkan dengan risiko kecacatan yang lebih tinggi dan aktivitas sehari-hari yang buruk dalam enam bulan (Droś et al. 2023)

MoCA menilai beberapa ranah kognitif termasuk fungsi eksekutif, fungsi visuospasial, perhatian dan konsentrasi, memori, bahasa, perhitungan dan orientasi. MoCA versi Indonesia, yaitu MoCA-INA telah dikembangkan dan divalidasi di Indonesia sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining kognitif. Penilaian dengan instrumen MoCA memerlukan waktu 10-30 menit dan memiliki skor penuh 30 dengan cut off skor sebesar 26 yang berarti skor ≤ 25 menunjukkan adanya penurunan fungsi kognitif. Beberapa studi mencatat nilai cutoff <21 untuk pasien dengan kecurigaan MCI dan <17 pada penyakit Alzheimer (Prawiroharjo P, 2017).

Terdapat beberapa poin penilaian hasil MoCA-Ina diantaranya: Pemeriksaan visuospatial eksekutif (5 poin) yaitu, peserta disuruh mengikuti urutan angka dan juga peserta diminta menggambar benda/kubus dan jam. Selanjutnya penamaan, di mana peserta diminta menyebutkan nama benda yang ada di gambar (3 poin). Adapun untuk uji memori peserta diminta mengulang beberapa kata yang dimintakan dan dilakukan 2 kali dengan jangka waktu 5 menit. Untuk uji atensi (6 poin), peserta diminta membaca daftar angka, mengetuk tangan setiap kali huruf A muncul pada huruf-huruf yang dibacakan. Bahasa (3 poin): mengulangi 2 kalimat yang sudah disiapkan. Menyebutkan sebanyak mungkin kata yang dimulai dengan huruf F (minimal 11 kata). Uji Abstraksi (2 poin) dilakukan dengan menyebutkan kemiripan benda seperti pisang-jeruk-buah, kereta-sepeda. Uji Delayed recall (5 poin) dilakukan dengan cara, peserta harus mengingat kata-kata yang disebutkan tanpa mendapat petunjuk. Pada uji Orientasi (6 poin) responden diminta menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (Luthfiana, 2019)

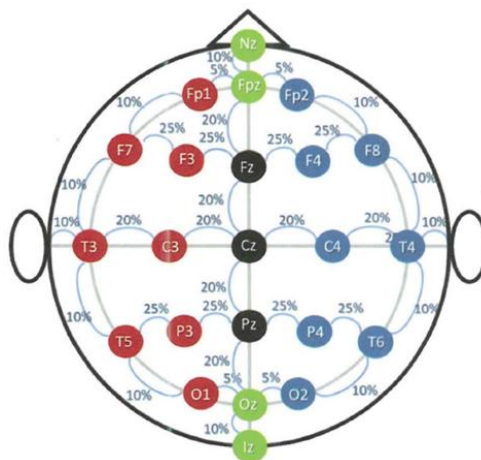
8. Quantitative EEG (qEEG)

Sejak tahun 1929, ketika Hans Berger mencatat elektrensefalogram (EEG) pertama, bidang elektrofisiologi otak telah mengalami kemajuan yang signifikan. Pengamatan Berger terbatas pada domain waktu, namun ia menyarankan bahwa analisis frekuensi akan

meningkatkan interpretasi sinyal EEG di masa depan. EEG digital memberikan banyak keuntungan, seperti pemilihan fitur penting yang mudah untuk perolehan EEG yang benar, kemungkinan memodifikasi sensitivitas parameter dan rentang frekuensi untuk menganalisis hanya bagian tertentu dari sinyal EEG, interpretasi yang lebih tepat dan spesifik. QEEG adalah analisis EEG modern dan melibatkan perekaman sinyal EEG digital yang diproses, diubah, dan dianalisis menggunakan algoritma matematika yang kompleks. QEEG menghadirkan teknik baru ekstraksi fitur sinyal EEG : analisis pita frekuensi tertentu dan kompleksitas sinyal analisis konektivitas, dan analisis jaringan (Popa et al., 2020)

American Academy of Neurology (AAN) dan American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) menyatakan bahwa QEEG dapat melengkapi EEG konvensional dalam situasi berikut: skrining bangkitan pada epilepsi, skrining bangkitan epilepsi pada pasien berisiko yang dirawat di rumah sakit, ke Intensive Care Unit (ICU), penilaian prabedah pada epilepsi yang resistan terhadap obat, deteksi komplikasi intrakranial intraoperatif akut, evaluasi pasien dengan gejala penyakit serebrovaskular, penilaian keparahan demensia dan ensefalopati serta EEG rawat jalan (Popa et al., 2020).

Data QEEG didapatkan dari 19 elektroda pada lokasi kulit kepala sesuai sistem International 10-20. Setelah data diperoleh, teknisi QEEG membersihkan artefak dari data yang berasal dari gerakan otot, kedipan mata, elektrokardiogram dan faktor-faktor merusak lainnya. Akhirnya, data yang diolah diproses oleh perangkat lunak database normatif QEEG. Peta kode warna dan data dicetak dalam format digital. Dalam penyisipan warna, sejumlah peta otak ditampilkan. Setiap lingkaran mewakili kepala. Setiap periode atau titik di kepala mewakili salah satu dari sistem internasional 10-20 pada lokasi kulit kepala (Demos, 2019)



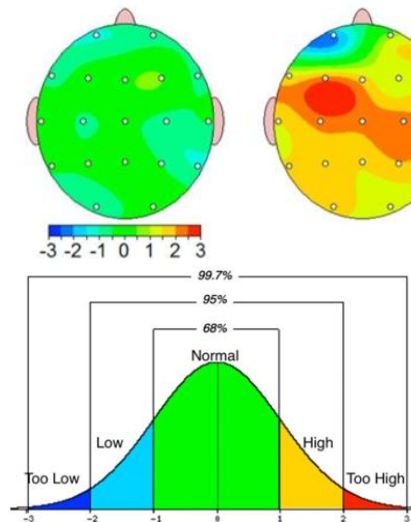
Gambar 3. Peletakan 19 elektroda EEG dengan sistem 10-20

Dalam banyak hal, peta otak dengan kode warna dapat dipahami dengan cukup jelas. Peta ini dapat mengidentifikasi area otak yang normal maupun berada di luar batasan 'normal'. Namun, interpretasi peta yang akurat membutuhkan pemahaman tentang terminologi peta. Berikut ini adalah beberapa istilah umum yang digunakan

Power vs. Amplitude, Absolute vs. Relative. Istilah amplitudo dan power dapat disederhanakan sebagai berikut, amplitudo disajikan dalam microvolt / hertz, sedangkan power dalam microvolts squared. Data mentah EEG diukur dalam amplitudo. Pada software database normatif QEEG dikonversi menjadi power. Pengukuran absolut mencerminkan apa yang secara langsung dibawah sensor, tanpa mempertimbangkan karakteristik fisik tengkorak (Demos, 2019). Relative power adalah daya absolut dalam satu pita frekuensi

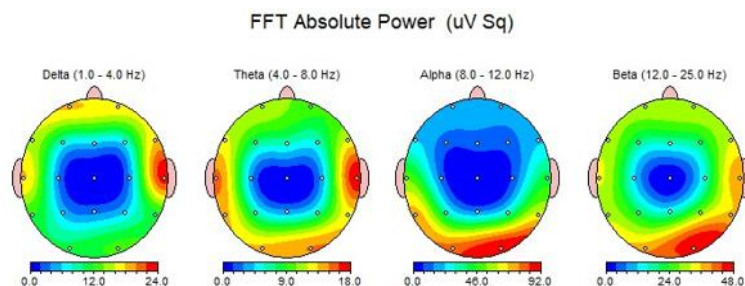
dibandingkan dengan daya total di semua frekuensi. Dengan demikian, relative power mencerminkan hubungan antara pita frekuensi, karena perubahan pada satu pita frekuensi akan mempengaruhi pita frekuensi lainnya. Sedangkan daya absolut ideal dalam pita frekuensi tertentu yang tidak tergantung pada yang lain (Wang et al., 2013)

Brain mapping bergantung pada basis data yang disusun menurut kelompok usia. Kurva distribusi normal didefinisikan oleh berbagai property matematis termasuk standar deviasi. Subjek sering memberikan variasi satu atau lebih standar deviasi dari normal berkenaan dengan kekuatan, koherensi, dan asimetri dalam satu atau lebih daerah korteks serebral. NeuroGuide (software qEEG) menunjukkan perbedaan dengan standar deviasi (SD) atau Z-score (Demos 2019).

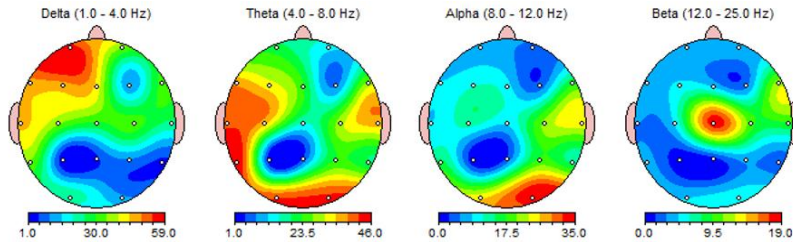


Gambar 4. Z-Score

Hasil QEEG ditampilkan sebagai nilai Z, yang merupakan standar deviasi dari mean dan rentang dari -3 hingga +3. Misalnya, skor Z dari 2 berarti bahwa hasilnya adalah 2 standar deviasi lebih tinggi dari nilai normal. Sebuah skor Z 0 mewakili nilai normal dan kode warna hijau, warna merah dan biru pada peta menunjukkan aktivitas gelombang otak ekstrim yaitu 3 SD di atas atau di bawah nilai normal. Hal ini penting untuk mengetahui bahwa pada aktivitas gelombang otak, lebih tidak berarti lebih baik. (Zepek, 2019)



(a)



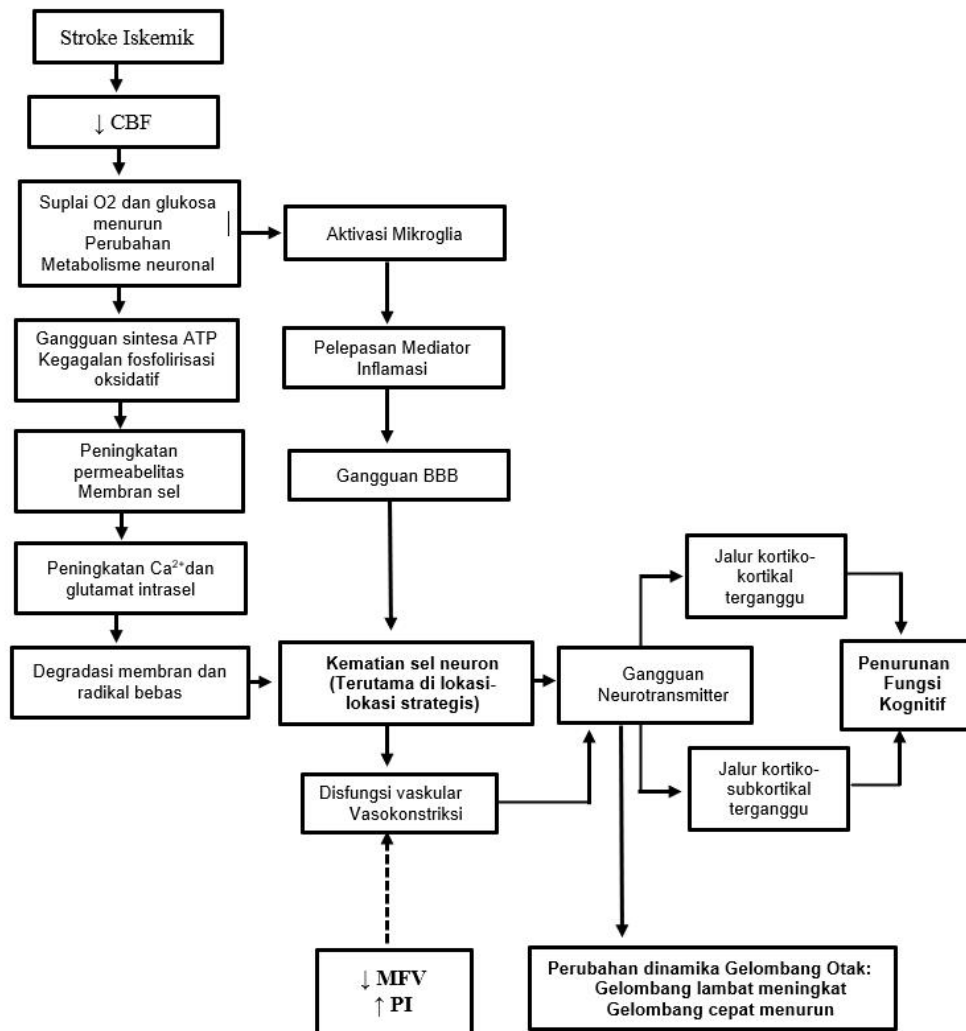
(b)

Gambar 5. (a) absolute power stroke iskemik akut tanpa gangguan kognitif. (b) Absolute power stroke iskemik akut dengan gangguan kognitif

QEEG tersedia secara luas, non-invasif, relatif murah, dan hampir bebas dari kontraindikasi. Selain itu, tidak seperti tes kognitif seperti MoCA, semua pasien dapat dinilai dengan EEG, terlepas dari tingkat keparahan gejala, dan EEG tidak terpengaruh oleh efek seperti halnya tes pena dan kertas. Hasil dari sejumlah penelitian secara kolektif menunjukkan bahwa tindakan QEEG dapat menginformasikan prognosis hasil fungsional umum dari stroke (Schleiger et al., 2017).

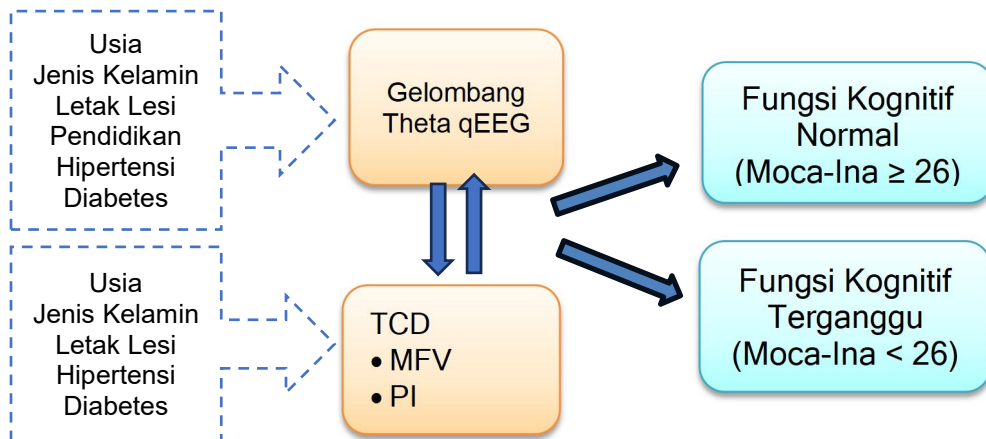
Beberapa penelitian juga menghubungkan parameter qEEG dengan beberapa penyakit neurodegeneratif seperti Penyakit Alzheimer, demensia vaskular. Pada penyakit Penyakit Alzheimer terdapat peningkatan absolute power delta dan teta, penurunan absolute power alpha, dan penurunan koherensi interhemisferik alpha dan beta di daerah front (Fonseca et al., 2011). Peningkatan absolute power teta dan penurunan absolute power alpha juga dihubungkan dengan berat ringannya demensia vascular. Terdapat korelasi yang signifikan antara indeks QEEG yang diperoleh sebelum pada stroke fase akut dan hasil kognitif. Secara khusus, ukuran hasil ini berkorelasi positif dengan daya alpha relatif (rata-rata di seluruh 19 elektroda) dan negatif dengan delta-alpha ratio (DAR; rata-rata pada empat elektroda frontal) (Schleiger et al., 2017).

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dari penelitian:



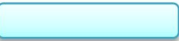
Gambar 6. Bagan Kerangka Teori

1.6.2 Kerangka Konsep



Gambar 7. Bagan Kerangka Konsep

Keterangan:

Variabel bebas (Independen)	:	
Variabel tergantung (Dependen)	:	
Variabel Perancu	:	

BAB II METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain cross sectional

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit jejaring pada bulan Juni 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.3 Populasi

2.3.1 Populasi Target

Populasi target adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yang berobat dan dirawat inap selama kurun waktu penelitian di Provinsi Sulawesi Selatan.

2.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua penderita stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien stroke iskemik dengan onset 7 hari – 3 bulan dan merupakan stroke serangan pertama.
2. Berusia 18– 65 tahun
3. Memiliki tingkat pendidikan minimal 9 tahun (setara Sekolah Menengah Pertama)
4. Subjek kooperatif, bisa baca tulis dan bersedia dikutsertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan bersedia sebagai sampel penelitian

2.4.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan penurunan tingkat kesadaran
2. Pasien dengan afasia
3. Pasien dengan demensia sebelumnya
4. Pasien memiliki riwayat epilepsi, infeksi otak, tumor otak, atrial fibrilasi dan trauma kepala
5. Pasien memiliki riwayat gangguan psikiatri dan atau mengkonsumsi obat psikotropika

2.5 Perkiraan Besar Sampel

Rumus besaran sampel yang digunakan untuk penelitian korelatif:

$$\begin{aligned}
 N &= \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{\left\{0.5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right] \right\}^2} + 3 \\
 &= \frac{(1,96 + 1,64)^2}{\left\{0.5 \ln \left[\frac{1+0,5}{1-0,5} \right] \right\}^2} + 3
 \end{aligned}$$

$$= \frac{12.96}{0.3017} + 3$$

$$= 46$$

Perkiraan besar sampel adalah 46

Keterangan :

n = jumlah sampel

$Z\alpha$ = deviasi baku alfa = 1,96 pada $\alpha = 5\%$

$Z\beta$ = deviasi baku beta = 1,64 pada $\beta = 10\%$

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,5

2.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian ditentukan dengan cara consecutive sampling yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Sampel diambil dari populasi penelitian berdasarkan urutan masuknya ke Rumah Sakit (Consecutive sampling) dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

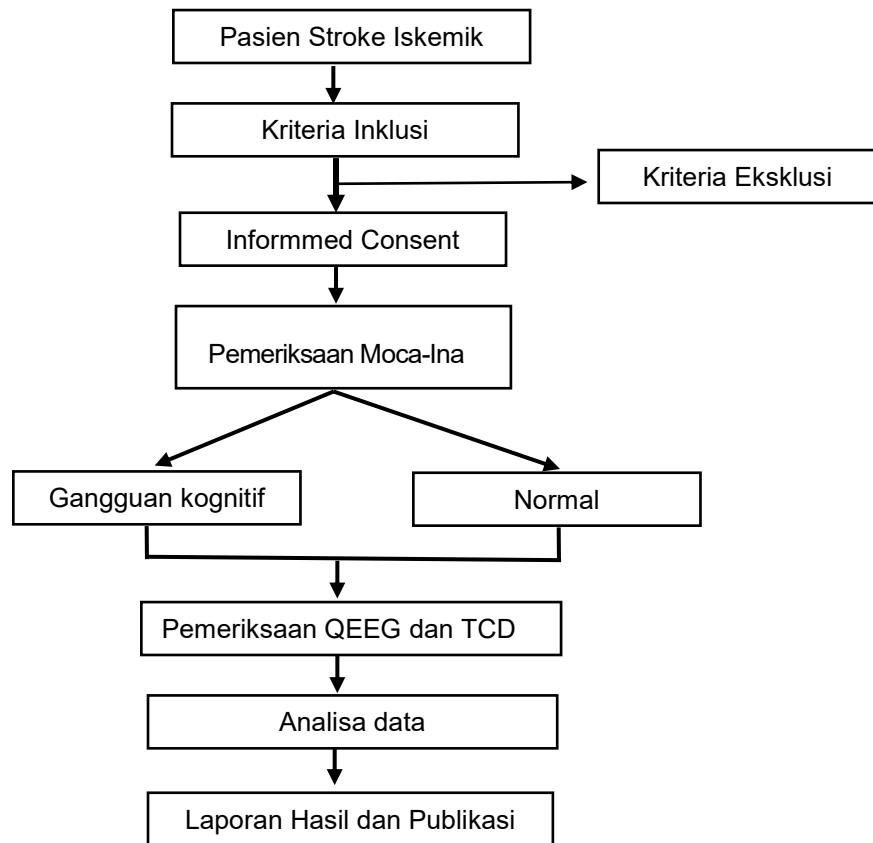
2.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat/Cara Ukur	Skala Ukur
1	Stroke Iskemik	Stroke iskemik merupakan gangguan fungsi serebral fokal yang disebabkan karena kondisi kekurangan suplai darah ke otak. Stroke iskemik didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (CT Scan/MRI kepala). Merupakan fase stroke onset >7 hari – 3 bulan (subakut).	Ct Scan Kepala/ MRI Kepala	Nominal
2	Gangguan Fungsi Kognitif	Fungsi kognitif mencakup pikiran yang termasuk pada proses pengetahuan, perhatian, ingatan, penilaian dan evaluasi, logika dan pemecahan masalah serta pengambilan keputusan, pemahaman, produksi bahasa, dan lainnya. Gangguan Fungsi kognitif pada penelitian ini ditentukan menggunakan MOCA-INA dengan skor < 26	MoCA-INA	Nominal
3	Aktivitas Gelombang Theta	Aktivitas Gelombang Theta merupakan gelombang otak yang terdeteksi pada 4-7 Hz pada pemeriksaan EEG pada saat resting state (keadaan istirahat, mata tertutup tetapi tidak tidur). Pada penelitian ini gelombang theta yang dinilai berasal dari elektroda F3/F4/T3/T4/P3/P4	Qeeg dengan menilai FFT absolute power dan relative power	Ratio

4	<i>Pulsatility Index</i>	<i>Pulsatility Index</i> didefinisikan sebagai selisih antara kecepatan aliran sistolik puncak dan kecepatan aliran diastolik minimum, dibagi dengan kecepatan rata-rata yang tercatat sepanjang siklus jantung yang diperoleh dari hasil pemeriksaan Transcranial doppler. Nilai normal 0,6-1,1. Meningkat jika >1,2 menurun jika <0,6.	Alat TCD (<i>Transcranial Doppler</i>)	Ratio
5	Mean Flow Velocity	Mean Flow Velocity (MFV) adalah kecepatan aliran rata-rata darah yang diperoleh dari hasil pemeriksaan alat Transcranial doppler. Nilai normal jika 43-67cm/s dan meningkat jika >67 cm/s.	Alat TCD (<i>Transcranial Doppler</i>)	Ratio
6	MoCA-INA	Alat ukur kognitif terstandarisasi berupa kuesioner yang sudah diadaptasi ke dalam bahasa Indonesia. MoCA-INA menilai berbagai domain kognitif dengan skor total maksimum 30 poin yang meliputi domain visuospasial, eksekutif, penamaan, memori, atensi, bahasa, abstraksi, delayed recall, dan orientasi dengan nilai normal > 26	MoCA-INA	Nominal
7	Usia	Usia saat dilakukan wawancara (18-65 tahun). Melihat usia yang tercatat berdasarkan KTP sampel	KTP	Ratio
8	Tingkat Pendidikan	Lama pendidikan formal yang ditempuh subjek, dihitung dari jumlah tahun sekolah dasar hingga jenjang pendidikan terakhir yang diselesaikan.	Anamnesis (Ya/Tidak)	Ratio
9	Gangguan Kesadaran	Gangguan kesadaran adalah kondisi saat pasien mengalami penurunan kesadaran, yang diukur dengan skor GCS < 15	Skor GCS	Ratio
10	Afasia	Gangguan fungsi berbahasa, secara umum gangguan tersebut akan berhubungan dengan kelancaran bicara/fluensi (fluency), repetisi/pengulangan, pemahaman, dan penamaan	Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis	Nominal
11	Demensia	Apabila pasien pernah terdiagnosis demensia pada anamnesis atau riwayat medis atau memiliki hasil pemeriksaan penunjang yang mendukung diagnosis tersebut	Ya/Tidak	Nominal
12	Riwayat Kejang/ Epilepsi	Apabila pasien pernah terdiagnosis kejang atau epilepsi pada anamnesis atau riwayat medis atau memiliki hasil pemeriksaan penunjang yang mendukung diagnosis tersebut.	Ya/Tidak	Nominal
13	Infeksi Otak	Infeksi Otak adalah infeksi intracranial yang dapat dilihat dari pemeriksaan imaging.	Rekam Medis	Nominal
14	Tumor Otak	Tumor otak adalah kondisi tumbuhnya jaringan abnormal di otak yang dilihat dari pemeriksaan imaging.	Rekam Medis	Nominal
15	Atrial Fibrilasi	Atrial Fibrilasi adalah penyakit gangguan irama jantung, data diperoleh dari dignosa TS Kardiologi dan obat-obatan yang dikonsumsi.	Rekam Medis	Nominal
16	Trauma Kepala	Trauma kepala adalah kelainan pada struktur kepala akibat trauma yang dilihat dari pemeriksaan imaging.	Rekam Medis	Nominal
17	Gangguan Psikiatri	Gangguan psikiatri lainnya adalah pola perilaku / mental yang secara klinis bermakna berhubungan dengan distress atau penderitaan dan menimbulkan gangguan pada satu atau lebih fungsi pribadi manusia yang dapat disingkirkan dengan menggunakan anamnesis.	Rekam Medis	Nominal
18	Obat Psikotropika	Obat Psikotropika adalah obat yang digunakan untuk mengatasi beberapa penyakit mental dan dapat menurunkan fungsi kerja otak. Alat ukur: rekam medis	Rekam medis	Nominal

Alur Penelitian



2.8 Cara Kerja Penelitian

2.8.1 Alat dan Bahan

1. Alat pemeriksaan neurologi (palu reflex dan pen light)
2. Alat yang digunakan adalah Electroencephalogram merk Cadwell Easy III, Neuroguide deluxe QEEG, elektroda, electrode paste merk Ten20 Conductive, kapas alcohol
3. Alat TCD (Transcranial Doppler Ultrasound System) Model TC-9000P AO5M585P
4. Lembar skrining MoCA-Ina
5. Alat tulis

2.8.2 Cara Kerja

1. Anamnesa identitas subjek. Mencatat identitas sampel meliputi nama, alamat lengkap, jenis kelamin, umur/tanggal lahir, pendidikan, nomor telp/HP, tanggal pemeriksaan.
2. Melakukan Pemeriksaan fisik umum Neurologis
3. Apabila subjek memenuhi syarat dalam kriteria inklusi dan eksklusi, maka dilanjutkan dengan melakukan inform consent
4. Jika subjek bersedia mengikuti penelitian, maka subjek diminta menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti prosedur penelitian.
5. Peneliti melakukan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina

6. Peneliti melakukan pemeriksaan QEEG dengan cara subjek dalam posisi berbaring dan diinstruksikan untuk rileks. Dipasangkan elektroda berdasarkan sistem internasional 10-20, digunakan elektroda 19 channel, pengukuran dimulai apabila elektroda telah menunjukkan impedans < 10 Ohm, dengan filter low cut 0,53 Hz dan high cut 70 Hz, notch filter ON, menggunakan Cadwell Easy III 19 Channel, dilakukan dengan total perekaman selama 5 menit dengan mata tertutup, pasien tidak tidur.
7. Data perekaman EEG dirubah dalam bentuk EDF, kemudian dianalisa dengan menggunakan software NeuroGuide Deluxe QEEG.
8. Peneliti melakukan pemeriksaan TCD pada Midle Cerebral Arteri (MCA) kiri dan kanan melalui jendela temporal dengan keladalam 54-56 mm.
9. Data qEEG dan TCD dirubah dalam bentuk Excel.
10. Melakukan analisis data dengan menggunakan aplikasi Graphpad prism versi 9.

2.9 Analisa Data Dan Uji Statistik

Data yang terkumpul diolah melalui Analisa statistik menggunakan program GrapPad prism versi 9. Analisis data untuk komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok adalah uji T-independen bila sebaran data normal. Bila sebaran data tidak normal, uji yang digunakan adalah uji Mann whitney dan variabel kategorikal digunakan Chi-square, dengan batas kemaknaan ($p < 0.05$). Untuk mengetahui korelasi antara parameter qEEG, MFV dan PI dengan MoCA Ina, kami melakukan analisis bivariat menggunakan korelasi Spearman, dengan batas kemaknaan ($p < 0.05$).

2.10 Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta surat pernyataan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Setiap subyek yang ikut serta dalam penelitian ini :

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud, tujuan, dan kegunaan penelitian, termasuk risiko yang dapat terjadi.
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak. Kepada pasien atau keluarga pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan dan surat *informed consent*.
3. Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan standar yang sama dan selalu mengindahkan etik yang berlaku kepada setiap pasien sampel.