

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke iskemik merupakan masalah kesehatan global yang menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang. Menurut laporan Global Burden of Disease tahun 2019, stroke menempati urutan kedua penyebab kematian di dunia dan urutan ketiga sebagai penyebab disabilitas. (Feigin et al., 2021a).

Prevalensi stroke di Indonesia menunjukkan peningkatan dari 7 per 1.000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 10,9 per 1.000 penduduk pada tahun 2018. Provinsi dengan prevalensi stroke tertinggi antara lain Sulawesi Selatan, DI Yogyakarta, dan Kepulauan Bangka Belitung. (Laporan Risesdas 2018 Nasional.Pdf, n.d.)

Stroke tetap menjadi penyebab utama morbiditas secara global, terutama karena dampaknya terhadap fungsi kognitif. Meskipun sebagian pasien dapat pulih dari gangguan fisik yang timbul akibat stroke, banyak yang tetap mengalami hambatan dalam menjalani kehidupan sehari-hari secara mandiri akibat adanya disfungsi kognitif. (Gottesman & Hillis, 2010a). Prevalensi yang dilaporkan berkisar antara 20% hingga 60%, tergantung pada waktu penilaian, instrumen pengukuran, serta karakteristik pasien yang diteliti. (Mijajlović et al., 2017; Rost et al., 2022a).

Salah satu aspek yang mulai mendapat perhatian dalam patofisiologi gangguan kognitif pascastroke (*post-stroke cognitive impairment/PSCI*) adalah keterlibatan sistem saraf otonom. Sistem ini memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis tubuh melalui regulasi denyut jantung, tekanan darah, dan perfusi otak. Setelah terjadinya stroke, khususnya yang melibatkan korteks insular, hipotalamus, atau batang otak, respons simpato-vagal menjadi tidak seimbang. Ketidakseimbangan ini memicu aktivasi simpatis berlebihan dan penurunan aktivitas parasimpatis, suatu kondisi yang dikenal sebagai *disautonomia* (Sykora et al., 2009; Xiong et al., 2023).

Hasil penelitian Suda dan rekan-rekannya tentang pasien pasca-stroke dengan menggunakan Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) pada hari kelima setelah onset stroke menunjukkan bahwa sebanyak 63% pasien mengalami gangguan kognitif dini, dengan skor MoCA rata-rata sebesar 22. (Suda et al., 2020).

Salah satu faktor yang saat ini mendapat perhatian dalam patofisiologi gangguan kognitif pasca-stroke adalah keterlibatan sistem saraf otonom, yang dapat dinilai melalui parameter *Heart rate variability* (HRV). (Shaffer & Ginsberg, 2017).

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa HRV yang rendah berhubungan dengan sejumlah kondisi kesehatan, termasuk penyakit kardiovaskular (Tsuji et al., 1996), gangguan psikologis, serta penurunan kognitif. (Thayer & Lane, 2009)

Selanjutnya, dalam sebuah meta-analisis oleh Cheng et al. (2022), ditemukan bahwa pasien dengan demensia atau gangguan neurokognitif lainnya memiliki HRV yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan individu sehat. Temuan ini mendukung pemahaman bahwa HRV dapat berfungsi sebagai biomarker

potensial disfungsi otonom pada pasien dengan gangguan neurokognitif, yang mungkin turut berkontribusi terhadap perkembangan atau progresi gangguan tersebut.(Cheng et al., 2022)

Beberapa penelitian HRV pada pasien pascastroke sebagai penanda prognostik didapatkan HRV yang menurun, baik pada *parameter time-domain* (mis. SDNN, RMSSD), *frequency-domain* (LF, HF, LF/HF), maupun metrik non-linear berkaitan dengan luaran fungsional yang lebih buruk, risiko komplikasi lebih tinggi, serta mortalitas yang meningkat.(Aftyka et al., 2023a; Lago et al., 2025)

Penelitian lain juga menunjukkan hubungan konsisten antara aktivitas parasimpatis (PNS) yang lebih tinggi dengan fungsi kognitif yang lebih baik, serta kemungkinan hubungan antara aktivitas simpatis (SNS) yang lebih tinggi dengan penurunan fungsi kognitif. Meskipun demikian, masih terdapat keterbatasan jumlah studi dan variasi dalam indeks HRV yang digunakan, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan validitas HRV sebagai biomarker definitif dalam menilai fungsi kognitif.(Nicolini et al., 2024a)

Meskipun studi mengenai hubungan antara HRV dan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik masih terbatas, bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa HRV yang rendah berkaitan dengan penurunan kognitif yang lebih signifikan. Hal ini menimbulkan pertanyaan penting mengenai kemungkinan peran HRV sebagai biomarker prediktif dan monitoring terhadap penurunan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut. Selain itu, HRV juga berpotensi menjadi target intervensi terapeutik dalam upaya meningkatkan luaran kognitif pasca-stroke.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan parameter HRV dengan fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut?

1.3 Hipotesis Penelitian\

Terdapat hubungan yang signifikan antara parameter *Heart rate variability* (HRV) (meliputi SDNN, RMMSD, VLF, LF, HF, LF/HF , PNS indeks, SNS indeks) dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan antara parameter heart rate variabilitas dengan fungsi kognitif yang dinilai menggunakan Montreal Cognitif Assesment versi indonesia (MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik akut

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menilai fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut menggunakan MoCA-INA.
2. Mengukur HRV menggunakan parameter *time-domain* meliputi SDNN, RMMSD pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.
3. Mengukur HRV menggunakan parameter *frequency-domain meliputi VLF, HF, LF, LF/HF ratio* pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.

4. Mengukur HRV berdasarkan parameter aktivitas sistem saraf otonom (ANS) meliputi PNS indeks dan SNS indeks pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif.
5. Menganalisis perbandingan antar Parameter HRV pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa gangguan fungsi kognitif
6. Menganalisis korelasi antara HRV dan fungsi kognitif berdasarkan skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan memberikan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan kedokteran neurologi, untuk mengetahui adanya hubungan antara parameter *Heart rate variability* dengan fungsi kognitif pasien stroke iskemik

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini dapat menjadi referensi mengenai parameter heart rate variability untuk mengidentifikasi fungsi kognitif pada stroke iskemik akut.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait hubungan parameter *Heart rate variability* dengan fungsi kognitif pasien stroke iskemik.

1.6 Kajian Teori dan Kerangka Konsep

1.6.1 Kajian Teori

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dari penelitian ini.

1. Stroke Iskemik akut

Stroke iskemik akut merujuk pada fase awal kejadian stroke, biasanya dalam waktu kurang dari 7 hari sejak onset gejala. Pada fase ini, terjadi perubahan fisiologis yang kompleks, termasuk disfungsi otonom dan gangguan neuropsikologis seperti kognisi. (Donnan et al., 2008). Stroke iskemik dapat disebabkan oleh tiga mekanisme utama, yaitu trombosis, emboli, dan hipoperfusi otak.

Trombosis merupakan kondisi terbentuknya bekuan darah (trombus) yang menyebabkan obstruksi aliran darah secara lokal di dalam pembuluh darah otak. Konsep ini telah dijelaskan sejak abad ke-18 oleh Rudolf Virchow dalam triad Virchow, yang mencakup tiga faktor utama penyebab trombosis, yakni: kerusakan endotel, hiperkoagulabilitas, dan stasis aliran darah. Kombinasi dari ketiga faktor ini dapat menyebabkan terbentuknya trombosis arteri maupun vena. (Hidayat & Rasyid, 2017)

Emboli terjadi ketika suatu material, seperti fragmen trombus atau plak aterosklerotik, berpindah dari lokasi asal ke pembuluh darah otak dan menyebabkan oklusi. Oklusi akibat emboli dapat bersifat sementara atau berulang. Unsur utama dalam proses emboli meliputi asal emboli, jenis material yang menyumbat, dan lokasi oklusi. Sumber emboli umumnya berasal dari pembuluh darah besar seperti aorta,

arteri karotis, atau arteri vertebralis. Selain itu, emboli juga bisa berasal dari jantung, terutama pada kondisi seperti gangguan katup, adanya tumor intra-kardiak, atau kelainan septum seperti foramen ovale paten yang memungkinkan emboli melewati sistem vena ke arteri (emboli paradoksikal) dan menuju otak.(Hidayat & Rasyid, 2017)

Hipoperfusi sistemik merujuk pada penurunan aliran darah global ke otak yang disebabkan oleh menurunnya tekanan perfusi sistemik. Hal ini dapat terjadi akibat gangguan fungsi jantung seperti infark miokard, gagal jantung, atau aritmia, serta kondisi hipotensi berat akibat perdarahan atau dehidrasi. Berbeda dengan trombosis dan emboli yang bersifat fokal, hipoperfusi bersifat difus dan memengaruhi area bilateral otak secara bersamaan.(Caplan & Caplan, 2016)

Kerusakan akibat stroke iskemik terjadi karena hilangnya suplai oksigen dan glukosa ke jaringan otak, yang memicu berbagai mekanisme patofisiologis. Proses tersebut meliputi: (1) eksitotoksitas akibat pelepasan glutamat yang berlebihan, (2) stres oksidatif dan nitratif yang merusak membran sel, (3) respons inflamasi yang memperparah kerusakan jaringan, dan (4) apoptosis atau kematian sel terprogram. Mekanisme-mekanisme ini tidak hanya merusak neuron, tetapi juga sel glial dan endotel vaskular, yang secara kumulatif menyebabkan kerusakan jaringan saraf yang luas.(Campbell et al., 2019)

2. **Disfungsi Otonom pasca Stroke iskemik**

Stroke iskemik akut dapat menyebabkan disfungsi sistem saraf otonom melalui berbagai mekanisme patologis yang saling berkaitan dan kompleks. Gangguan ini umumnya ditandai oleh ketidakseimbangan antara aktivitas sistem saraf simpatis dan parasimpatis, yang sering kali tampak sebagai penurunan *Heart rate variability* (HRV) dan gangguan dalam regulasi hemodinamik.

Beberapa struktur otak berperan penting dalam mengatur fungsi otonom, antara lain korteks insular, batang otak, hipotalamus, dan korteks prefrontal. Lesi pada area-area ini dapat mengganggu integrasi sinyal otonom pusat, terutama yang melibatkan jalur antara korteks prefrontal, amigdala, dan nukleus *tractus solitarius* (NTS) di batang otak.(Oppenheimer et al., 1992; Sykora et al., 2009).

Pada fase akut stroke, terjadi overaktivasi sistem simpatis yang ditandai dengan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, dan pelepasan katekolamin (adrenalin dan noradrenalin). Respons ini dipicu oleh stres akut akibat kerusakan otak dan aktivasi hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis). Aktivasi simpatis berlebihan ini memperberat kerusakan sistem saraf otonom dan berpotensi menyebabkan komplikasi kardiovaskular seperti aritmia dan infark miokard.(Xiong et al., 2018)

Selain aktivasi simpatis, stroke juga memicu respons inflamasi sistemik yang ditandai oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6). Sitokin-sitokin ini dapat memengaruhi fungsi barorefleks serta mengganggu modulasi aktivitas otonom. Di samping itu, stres oksidatif yang diinduksi oleh proses iskemia dan reperfusi juga berdampak

negatif terhadap neuron dan sel glia yang terlibat dalam regulasi sistem saraf otonom. Kerusakan pada pusat vegetatif di medula oblongata dan disfungsi baroreseptor lebih lanjut memperburuk ketidakseimbangan otonom. (Chamorro et al., 2016)

Stroke juga berdampak pada sistem neurokardiak, yaitu jaringan jalur komunikasi antara otak dan jantung. Lesi pada jalur kortikal dan subkortikal yang terlibat dalam pengaturan fungsi jantung mengganggu keseimbangan antara aktivitas vagal (parasimpatis) dan simpatis. Ketidakseimbangan ini berkontribusi pada penurunan HRV, yang mencerminkan penurunan fleksibilitas dan kapasitas adaptasi sistem kardiovaskular. Aktivitas simpatis yang dominan akan menurunkan ambang terhadap aritmia dan meningkatkan risiko mortalitas kardiak pada pasien pasca-stroke. (Hilz & Dütsch, 2006)

3. **Heart rate variability (HRV)**

HRV dianggap sebagai indikator non-invasif dari keseimbangan aktivitas antara sistem saraf simpatis (SNS) dan parasimpatis (PNS), dua cabang utama sistem saraf otonom. Aktivitas simpatis mendominasi saat tubuh menghadapi stres atau aktivitas fisik, sedangkan aktivitas parasimpatis meningkat saat tubuh beristirahat dan relaksasi. Oleh karena itu, HRV memberikan gambaran tentang seberapa baik sistem saraf dapat beradaptasi terhadap tuntutan lingkungan internal maupun eksternal.

Variabilitas denyut jantung yang tinggi menunjukkan bahwa jantung mampu menyesuaikan secara fleksibel terhadap stres atau perubahan lingkungan, yang merupakan tanda regulasi otonom yang baik dan kondisi fisiologis yang sehat. Sebaliknya, HRV yang rendah menunjukkan respons adaptif tubuh yang buruk dan sering dikaitkan dengan stres kronis, kelelahan, gangguan sistem saraf otonom, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, gangguan kognitif, dan kematian dini, khususnya pada pasien dengan kondisi medis seperti stroke.

4. **Parameter HRV**

HRV dapat dianalisis melalui beberapa pendekatan, yaitu analisis domain waktu (time domain), domain frekuensi (frequency domain), dan metode non-linear.

a. **Parameter Time Domain**

Analisis domain waktu menggunakan pengukuran statistik langsung dari variasi RR interval. Beberapa parameter utama antara lain: Shaffer & Ginsberg, 2017)

- SDNN (*Standard Deviation of NN intervals*)
- RMSSD (*Root Mean Square of Successive Differences*)
- NN50 dan pNN50

b. **Parameter Frequency Domain**

Analisis domain frekuensi mengidentifikasi komponen spektral dari HRV, menggunakan transformasi Fourier atau metode spektrum lainnya: (Laborde et al., 2017)

- VLF (*Very Low Frequency*, <0.04 Hz)
- LF (*Low Frequency*, 0.04–0.15 Hz)
- HF (*High Frequency*, 0.15–0.40 Hz)

- Rasio LF/HF.

5. Hubungan Jantung dan Otak melalui Variabilitas Denyut Jantung (HRV)

Heart rate variability (HRV) mencerminkan berbagai faktor fisiologis yang memengaruhi irama jantung normal. HRV menjadi metode yang efektif untuk menilai hubungan antara aktivitas sistem saraf simpatis dan parasimpatis. (Rajendra Acharya et al., 2006).

Setelah stroke, pelepasan mediator inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) tidak hanya memperparah kerusakan otak, tetapi juga menyebabkan inflamasi sistemik. Sitokin-sitokin ini diketahui dapat menurunkan sensitivitas barorefleks dengan mengganggu fungsi baroreseptor yang terletak di sinus karotikus dan arkus aorta. Akibatnya, kontrol tekanan darah dan denyut jantung menjadi terganggu, memperburuk ketidakseimbangan otonom yang sudah ada. (Chamorro et al., 2016)

Hubungan antara jantung dan otak bersifat bidirectional, terutama melalui sistem saraf otonom yang memediasi pengaturan fungsi kardiovaskular dan respons neurofisiologis. (Arakaki et al., 2023a).

Penurunan HRV telah terbukti menjadi indikator gangguan sistem saraf otonom, khususnya dalam konteks stroke. Menurut Hilz et al. (2011), HRV dan sensitivitas baroreseptor (*baroreceptor sensitivity*, BRS) merupakan parameter utama yang digunakan dalam memprediksi luaran klinis pada pasien stroke. (Hilz et al., 2011).

Sistem pengatur HRV melibatkan jalur saraf kompleks yang menghubungkan otak dan jantung. Jantung memiliki sistem saraf intrinsik yang terdiri dari ganglia dan neurit sensorik, serta sistem saraf ekstrinsik yang melibatkan serabut simpatis dan parasimpatis dari batang otak dan medula spinalis. Saraf vagus, komponen utama sistem parasimpatis, memiliki sebagian besar serabut aferen yang mentransmisikan sinyal ke medula, terutama pada area *nucleus tractus solitarius* (NTS) yang merupakan pusat regulasi otonom sentral. (McCraty & Shaffer, 2015).

Pengukuran HRV biasanya dilakukan melalui rekaman elektrokardiogram (EKG) berdurasi pendek (1–5 menit) dalam kondisi istirahat, meskipun pada beberapa penelitian digunakan durasi lebih panjang seperti pemantauan 24 jam. Analisis HRV melibatkan pendekatan linier (*misalnya Standar Deviasi Normal to Normal (SDNN), Low Frequency (LF), High Frequency (HF)*) (Costa et al., 2017, 2018).

Penurunan HRV telah diamati sejak hari pertama hingga hari ke-10 setelah kejadian stroke. Temuan ini menunjukkan adanya gangguan regulasi otonom yang berlanjut pada fase akut, yang berkorelasi dengan luaran klinis yang buruk (Qu et al., 2023). Penelitian oleh Yperzeele et al. (2015) menguatkan bahwa disfungsi otonom yang ditandai oleh HRV rendah atau gangguan BRS berkaitan dengan derajat keparahan stroke, komplikasi akut dan kronis, ketergantungan fungsional, serta peningkatan mortalitas. (Yperzeele et al., 2015)

Castro et al. (2022) menunjukkan bahwa HRV dan BRS yang diukur pada fase hiperakut stroke (beberapa jam pertama setelah onset) berkorelasi dengan hasil klinis dan radiologis. Hasil menunjukkan

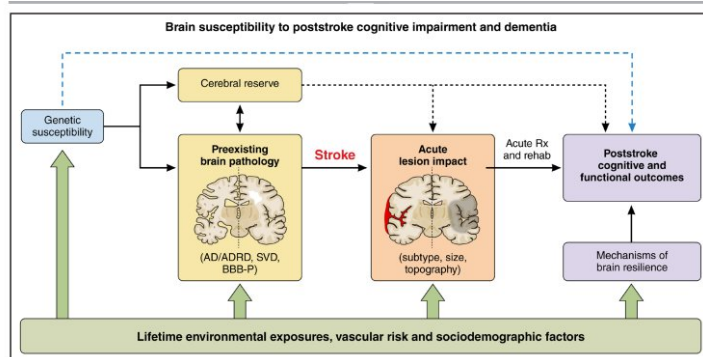
bahwa peningkatan frekuensi tinggi (HF) dari HRV dan sensitivitas barorefleks berhubungan dengan peningkatan kemampuan autoregulasi serebral. Namun, peningkatan aktivitas parasimpatis juga terkait dengan area infark yang lebih luas, meskipun tidak menunjukkan korelasi langsung terhadap luaran klinis jangka pendek. (Castro et al., 2022).

6. Gangguan Fungsi Kognitif Pada Stroke Iskemik

Iskemia serebral memicu serangkaian kaskade patofisiologis, seperti eksitotoksitas glutamat, stres oksidatif, gangguan sawar darah-otak (blood-brain barrier/BBB), inflamasi neurogenik, dan apoptosis, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan saraf secara langsung maupun sekunder. Daerah-daerah otak yang paling rentan terhadap kerusakan akibat gangguan perfusi ini mencakup sistem limbik, paralimbik, diensefalon, area frontal basal, dan substansia alba, yang seluruhnya berperan dalam pengolahan memori, atensi, persepsi visuospasial, bahasa, dan fungsi eksekutif. (Panentu & Irfan, 2013).

Salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap gangguan kognitif pasca-stroke adalah gangguan autoregulasi serebral. Autoregulasi serebral (cerebral autoregulation/CA) berfungsi mempertahankan aliran darah otak yang konstan meskipun terdapat perubahan tekanan perfusi sistemik. Ketika terjadi disfungsi CA, terutama pada fase akut stroke iskemik, maka aliran darah otak menjadi labil. Kondisi ini dapat memperburuk cedera jaringan otak dan menyebabkan defisit neurologis yang lebih berat, termasuk gangguan kognitif. (S. Wang et al., 2022).

Jenis dan luas lesi pasca-stroke juga sangat menentukan derajat penurunan fungsi kognitif. Lesi yang luas seperti infark teritorial, infark multipel, serta infark dengan transformasi hemoragik, diketahui berkorelasi dengan defisit kognitif yang lebih parah. Selain itu, gangguan pada mikrosirkulasi otak seperti akibat peningkatan permeabilitas BBB atau kerusakan mikrovaskular kronik dapat menyebabkan edema vasogenik dan perdarahan, yang pada akhirnya memperburuk kondisi neurologis. (Kalaria et al., 2016)



Gambar 1. Faktor-Faktor yang Berperan dalam Patofisiologi Gangguan Kognitif Setelah Stroke (Post-Stroke Cognitive

Impairment/PSCI)(El Husseini et al., 2023)

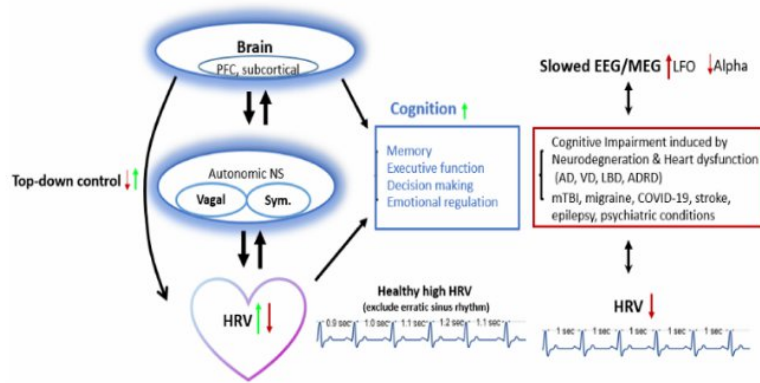
Faktor-faktor vaskular klasik seperti hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterolemia, dan penyakit jantung koroner secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya stroke dan juga gangguan kognitif. (Rost et al., 2022b)

Gangguan kognitif pasca-stroke tidak hanya ditentukan oleh faktor kerusakan akut, tetapi juga oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, status kognitif sebelum stroke, serta kondisi lingkungan seumur hidup. Konsep cadangan otak (*brain reserve*) dan ketahanan otak (*brain resilience*) menjadi penting dalam menjelaskan variasi respons individu terhadap stroke. Individu dengan cadangan kognitif rendah atau dengan patologi otak sebelumnya, seperti leukoaraiosis atau demensia vaskular, cenderung mengalami defisit kognitif yang lebih berat pasca-stroke. Hasil akhir dari fungsi kognitif dan fungsional sangat bergantung pada kombinasi dari karakteristik stroke (lokasi dan ukuran), patologi otak sebelumnya, serta efektivitas intervensi medis dan rehabilitasi kognitif (gambar 1.).(El Husseini et al., 2023)

7. **Keterkaitan variabilitas denyut jantung (HRV) pada gangguan kognitif.**

Studi yang dilakukan oleh Imbimbo et al. (2022) menunjukkan bahwa komponen frekuensi ultra rendah (ultra low frequency/ULF) dari HRV memiliki korelasi positif dengan skor Montreal Cognitive Assessment (MoCA), dan korelasi negatif dengan European Society of Cardiology (ESC) risk score. Temuan ini mengindikasikan bahwa nilai ULF yang lebih tinggi berkaitan dengan fungsi kognitif yang lebih baik serta risiko kardiovaskular yang lebih rendah. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa gangguan dalam regulasi ANS berpotensi memengaruhi baik kesehatan kardiovaskular maupun kemampuan kognitif seseorang.(Imbimbo et al., 2022a).

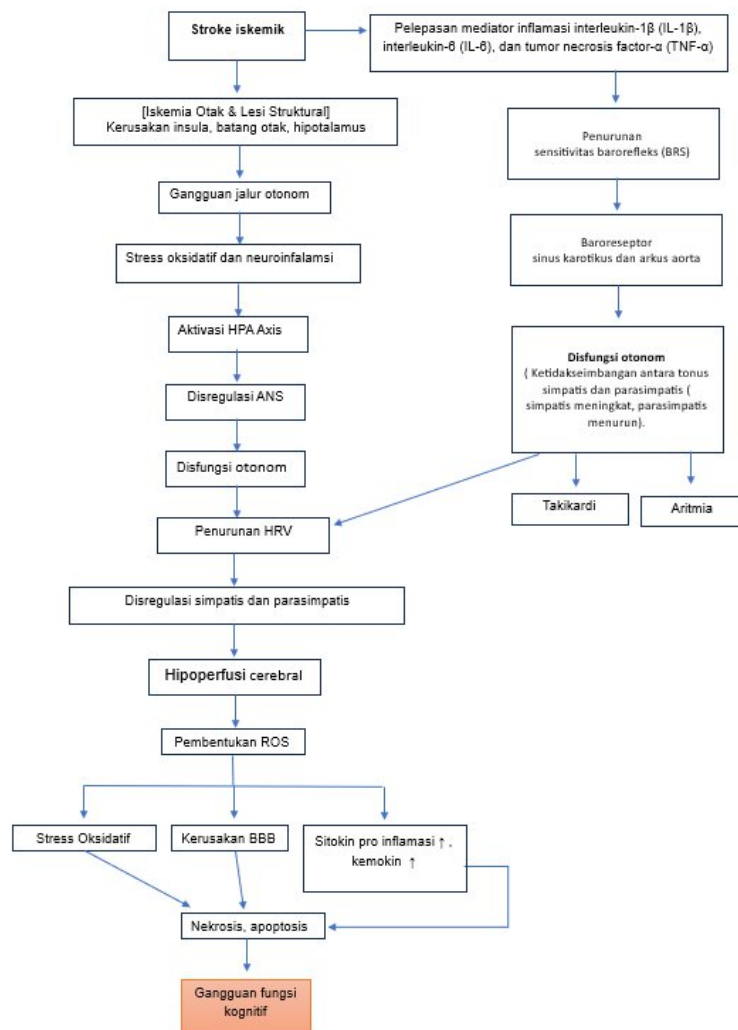
Penelitian lain oleh Nicolini et al. (2020) meneliti keterkaitan antara HRV, fungsi kognitif, dan perubahan struktural otak pada pasien dengan *mild cognitive impairment* (MCI), baik tipe amnestik (aMCI) maupun non-amnestik (naMCI). Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa parameter HRV seperti ΔLFn , $\Delta LF/HF$, dan *standing HF* memiliki perbedaan signifikan antara kelompok MCI dan kontrol sehat. Selain itu, parameter-parameter tersebut juga berkorelasi dengan performa memori pada kelompok aMCI serta fungsi atensi dan eksekutif pada kelompok naMCI. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa disfungsi sistem otonom berkaitan erat dengan penurunan domain kognitif tertentu sesuai dengan tipe gangguan. (Nicolini et al., 2020a).



Gambar 2. HRV dan kognisi otak memiliki hubungan dua arah (bidirectional) (Arakaki et al., 2023a)

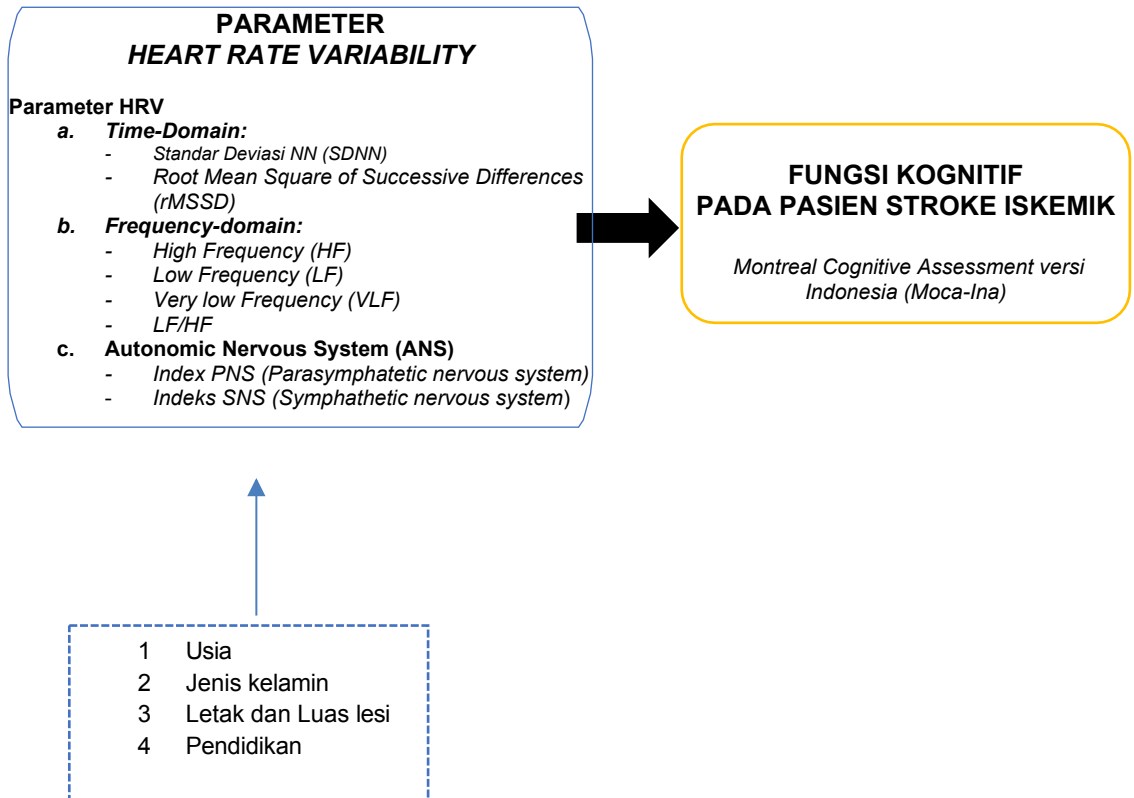
Dalam kondisi fisiologis, HRV yang tinggi mencerminkan dominasi aktivitas saraf vagal (komponen parasimpatis). Namun, dalam berbagai kondisi neurologis seperti stroke, demensia, dan gangguan afektif, HRV cenderung menurun, mencerminkan gangguan pada integritas sistem saraf otonom. Dengan demikian, HRV tidak hanya dapat digunakan sebagai indikator fungsi otonom, tetapi juga sebagai biomarker potensial untuk menilai status dan prognosis kognitif. (Arakaki et al., 2023a).

8. Kerangka Teori



Gambar 3. Bagan Kerangka Teori

1.6.2 Kerangka Konsep



Gambar 4. Bagan Kerangka Konsep

Keterangan:

Variabel bebas (Independen) :

Variabel teragantung (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 Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dimulai dari bulan Juni-Juli 2025

2.3 Populasi

2.3.1 Populasi Target

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

2.3.3 Populasi Terjangkau

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

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien merupakan stroke iskemik akut dengan onset ≤ 7 hari, dan merupakan stroke serangan pertama dan telah dilakukan pemeriksaan CT Scan kepala.
2. Berusia 20– 65 tahun
3. Subjek kooperatif, bisa baca tulis dan bersediaikutsertakan 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 penyakit jantung, Parkinson dan Multiple system atrophy (MSA), dan penyakit autoimun.
5. Pasien yang menggunakan alat pacu jantung (pacemaker)
6. Pasien memiliki riwayat gangguan psikiatri dan atau mengkonsumsi obat psikotropika
7. 7. Pasien tidak mengkonsumsi obat peningkat daya ingat seperti donepezil, galantamine, memantine, piracetam, dan ginkgo

2.5 Perkiraan Sampel

Rumus besaran sampel yang digunakan untuk penelitian korelatif:

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0.5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1.96 + 1.64}{0.5 \ln \left(\frac{1 + (-0.481)}{1 - (-0.481)} \right)} \right\}^2 + 3$$

$n = 53$

α = tingkat kepercayaan 95% (1.96)

β = kekuatan penelitian 90% (1.64)

r = Koefisien korelasi antara HRV dengan MoCA-INA (0.481)

Nilai r dari jurnal: *Autonomic Nervous System and Cognitive Impairment in Older Patients: Evidence From Long-Term Heart rate variability in Real-Life Setting*

2.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian ditentukan dengan cara *Purposive 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 dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.7 Definisi Operasional

1. Stroke iskemik akut adalah pasien yang terdiagnosis stroke iskemik setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis dan pemeriksaan CT Scan kepala dengan lesi stroke di insula, hipotalamus, batang otak atau MRI Kepala dengan onset ≤ 7 hari. Skala: Nominal (ada/tidak ada stroke iskemik akut).
2. *Heart rate variability* (HRV) adalah variabilitas atau variasi waktu antar detak jantung yang berurutan/ antara dua detak jantung (*RR intervals* atau *NN intervals*) yang mencerminkan fungsi sistem saraf otonom (simpatis dan parasimpatis).
3. Parameter HRV merupakan parameter yang diukur dengan menggunakan sensor heart rate merek polar H10 yang terhubung dengan software the kubios HRV mobile application pada smartphone yang meliputi *time-domain*

(SDNN, RMSSD), *freuquency domain* (VLF, HF, LF, LF/HF ratio), dan aktivitas sistem otonom (PNS indeks dan SNS Indeks)

4. Gangguan fungsi kognitif didefinisikan ketika seseorang mengalami masalah dalam mengingat, belajar hal baru, berkonsentrasi, atau membuat keputusan yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari.

Fungsi kognitif dinilai menggunakan dua instrumen skrining kognitif yaitu Moca-Ina.

Skala Pengukuran: Ordinal

5. Moca-ina, atau *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia* untuk mendeteksi gangguan kognitif mencakup domain eksekutif, memori, perhatian, bahasa, visuospasial, dan orientasi. yang dinilai menggunakan skoring MoCA-Ina dengan hasil < 26 dan normal fungsi kognitif dengan hasil ≥ 26 .

Skala : Ordinal

Alat ukur : Formulir Moca-Ina

6. Usia adalah umur sesuai dengan yang tercatat pada kartu tanda penduduk (KTP). Subjek berada dalam rentang usia 20 s/d 60 tahun.

Skala: Rasio

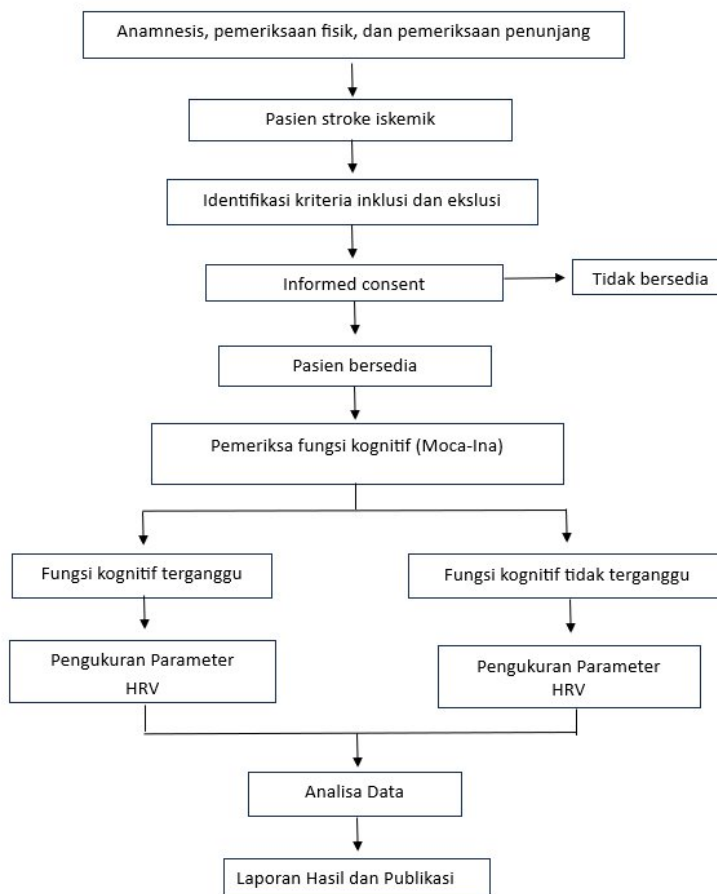
7. Jenis Kelamin adalah jenis kelamin subjek berdasarkan yang tercatat pada KTP, yaitu laki- laki atau Perempuan.

Skala: nominal

8. Letak lesi : area kerusakan otak yang terjadi akibat gangguan aliran darah, biasanya akibat pembuluh darah yang tersumbat atau pecah. Lokasi lesi mempengaruhi gejala klinis dan kemampuan kognitif yang terpengaruh.
9. Tingkat Pendidikan merupakan jenjang atau tahapan Pendidikan yang telah dilalui oleh subjek, minimal 6 tahun atau lulus Sekolah dasar.
10. Demensia adalah kondisi dimana subjek memiliki riwayat gangguan kognitif yang disertai dengan gangguan aktivitas sehari hari sebelum terjadinya serangan stroke.
11. Afasia adalah gangguan berkomunikasi yang disebabkan karena adanya kerusakan di otak.
12. Obat Psikotropika adalah obat yang digunakan untuk mengatasi beberapa penyakit mental dan dapat menurunkan fungsi kerja otak
13. Obat peningkat daya ingat adalah obat yang memiliki fungsi untuk membantu meningkatkan daya ingat maupun konsentrasi.
14. Penyakit jantung didefinisikan sebagai pasien dengan penyakit gagal jantung, penyakit jantung koroner & lainnya berdasarkan diagnosis pada rekam medis.
15. Penyakit Diabetes Melitus didefinisikan sebagai pasien yang didiagnosis berdasarkan pada rekam medis maupun hasil pemeriksaan kadar gula darah serta HbA1c meningkat berdasarkan pemeriksaan laboratorium.
16. Penyakit Parkinson didefinisikan sebagai pasien yang didiagnosa berdasarkan pada rekam medis.
17. Penyakit Multiple system atrophy (MSA) didefinisikan berdasarkan anamnesis dan ada pada rekam medis.

18. Konsumsi obat beta-blocker maupun antidepresan trisiklik didefinisikan sebagai penggunaan obat-obatan yang efek sampingnya dapat memengaruhi fungsi otonom.
19. Riwayat penyakit autoimun didefinisikan sebagai penyakit yang didiagnosis berdasarkan pada rekam medis maupun pemeriksaan klinis dan penunjang (Guillain Barre Syndrome, Sjorgen Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus, dan lainnya).

2.8 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur penelitian

2.9 Cara Kerja Penelitian

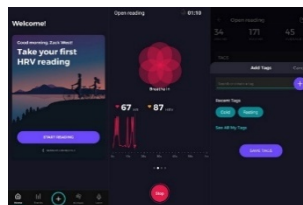
2.9.1 Alat dan Bahan

1. Alat pemeriksaan neurologi (palu reflex dan pen light)
2. Heart rate sensor merek polar H10



Gambar 6. Polar H-10

3. Smartphone merek samsung M62 yang dilengkapi mobile application *elite HRV*.

Gambar 7. Aplikasi *Elite HRV*

4. Laptop merek LENOVO yang dilengkapi aplikasi kubios HRV scientific.

Gambar 8. Aplikasi *Kubios*

5. Lembar skrining MoCA-Ina
6. Formulir penelitian
7. Alat tulis

2.9.2 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 dan pemeriksaan penunjang
3. Apabila subjek memenuhi syarat dalam kriteria inklusi dan eksklusi, maka dilanjutkan dengan melakukan *informed 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. Pasien dalam keadaan istirahat , serta posisi terlentang dan dalam keadaan rileks.
7. Peneliti melakukan pengukuran parameter *Heart rate variability* dengan menggunakan Polar H10 pada pasien selama 5 menit. Alat diletakkan di daerah sternum kemudian direkatkan. Pasien diminta melakukan beberapa perintah sesuai instruksi dialat. Contohnya pasien dalam keadaan rileks dan pasien melakukan tarik nafas.
8. Setelah data yang terekam diaplikasi elite HRV di mobile HP. Maka ada di lakukan pengolahan data di aplikasi kubios. Kemudian akan keluar hasil dari pemeriksaan parameter HRV.
9. Melakukan analisis data.

2.10 Analisa Data dan Uji Stastitik

Data yang terkumpul diolah melalui Analisa statistik menggunakan program Grappad Prism 10. Analisis data untuk komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok adalah uji yang digunakan adalah *uji Mann whitney*. Untuk mengetahui korelasi antara parameter HRV dengan MoCA Ina, kami melakukan analisis bivariat menggunakan korelasi *Spearman*.

2.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 479/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.

Dalam pelaksanaan penelitian ini, semua subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian termasuk risiko yang dapat terjadi. Setelah mendapat penjelasan, subjek menandatangani surat persetujuan peserta penelitian dan setiap tindakan dilakukan atas seizin, serta sepengetahuan subjek melalui lembar informed consent.