

# **BAB I. PENDAHULUAN**

## **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama, tidak hanya akibat disfungsi motorik, namun juga gangguan fungsi kognitif yang sering terjadi pada stroke. Gangguan kognisi berfluktuasi sesuai fase stroke. Gangguan kognisi pada fase stroke akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain seperti respon sekunder infark. Pada fase subakut dan pasca stroke, faktor di luar stroke yang ikut mempengaruhi antara lain suhu, kejadian kejang, komorbiditas, serta faktor genetik.<sup>1</sup>

Di Indonesia, prevalensi stroke meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018, serta meningkat seiring bertambahnya umur.<sup>2</sup> Penderita penyakit stroke banyak ditemukan pada kelompok umur 45-54 tahun, 55-64 tahun dan 65-74 tahun.<sup>3</sup> Menurut laporan Yayasan Stroke Indonesia tahun 2012 angka kejadian stroke di Indonesia per tahun adalah 200 dari 100.000 penduduk, sekitar 2,5 % meninggal dan sisanya cacat ringan maupun berat.<sup>4</sup> Berdasarkan Riskesdas 2018, terjadi peningkatan insidensi stroke di Indonesia apabila dibandingkan Riskesdas 2013 yaitu dari 7/1000 penduduk menjadi 10,9/1000 penduduk. Sebanyak 61,7% pasien pasca stroke mengalami penurunan fungsi kognitif. Terjadinya transisi epidemiologi di Indonesia dan bertambahnya usia harapan hidup dari 65 tahun menjadi 75 tahun disertai tidak terkendalinya faktor-faktor risiko penyakit tidak menular seperti metabolik, kardiovaskular, dan serebrovaskular akan meningkatkan penyakit neurodegeneratif nondemensia di masa yang akan datang.<sup>5,6</sup>

*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup dan pertumbuhan saraf, berfungsi sebagai modulator neurotransmitter, dan berpartisipasi dalam plastisitas saraf, yang penting untuk pembelajaran dan memori. Ini diekspresikan secara luas di sistem saraf pusat (sebagian besar area otak termasuk *olfactory bulb*, korteks, hipokampus, otak depan bagian basal, mesencephalon, hipotalamus, batang otak, dan medula spinalis), usus dan jaringan lain.<sup>7</sup>

BDNF merupakan salah satu faktor neurotropik yang mendukung diferensiasi, maturasi, dan kelangsungan hidup neuron dalam sistem saraf dan menunjukkan efek *neuroprotector* dalam kondisi yang merugikan, seperti stimulasi glutamatergic, iskemia serebral, hipoglikemia, dan neurotoksisitas. Selain efek pelindung saraf, BDNF memainkan peran utama dalam homeostasis energi yang dapat menekan asupan energi dan mengurangi berat badan.<sup>7</sup>

Peran BDNF di hipokampus sangat penting pada proses belajar dan memori manusia dalam jangka panjang karena aktivitasnya dalam proses plastisitas sinaps.<sup>8,9</sup> Plastisitas sinaps adalah kemampuan suatu sinaps mentransmisikan informasi antara neuron satu ke neuron lainnya dengan cara memodifikasi respon terhadap perubahan input neuronal.<sup>10</sup> Plastisitas sinaps merupakan mekanisme penting yang mendasari fungsi kognitif terutama *spatial cognition*. Terdapat 2 bentuk umum plastisitas sinaps yaitu *long-term plasticity* (LTP) dan *short-term plasticity* (STP). Perubahan pada LTP terbukti mempengaruhi proses *learning and memory*. BDNF mengatur transmisi sinaptik dan aktivitas yang bergantung plastisitas dan mempromosikan LTP.<sup>11</sup> LTP meliputi komponen – komponen berupa reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate* (AMPA) serta berbagai protein kinases dan ekspresi gen. Blokade reseptor NMDA akan menghambat induksi LTP dan menyebabkan gangguan selektif terhadap *spatial learning*. STP terjadi dalam jangka waktu milidetik sampai

menit, tergantung pada mekanisme yang berbeda-beda (vesikel sinaps, sinyal kalsium) dan dipercaya berperan penting dalam proses informasi (*filtering, gain control*) dan *working memory*. Penurunan level BDNF akan menyebabkan gangguan terutama pada LTP sehingga proses *learning and memory* juga terganggu.<sup>10</sup>

Kasus stroke iskemik bertambah jumlah kasus dari tahun ke tahun. Stroke iskemik akan berdampak gangguan fungsi kognitif yang menyebabkan menurunnya kualitas hidup pasien. Beberapa penelitian tingkat BDNF menurun pada banyak kasus stroke iskemik. BDNF mempunyai peranan dalam plastisitas otak dimana dapat mempengaruhi fungsi kognitif penderita stroke iskemik. Sehingga dengan penurunan kadar BDNF dapat mengganggu fungsi kognitif pasien tersebut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien yang menderita stroke iskemik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum Penelitian**

Menganalisa hubungan kadar serum BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

### **2. Tujuan Khusus Penelitian**

1. Menganalisa hubungan kadar BDNF dengan skor MoCA-INA onset hari ke 7 dan hari ke 30 pada pasien stroke iskemik.

2. Menganalisa hubungan kadar BDNF dengan perubahan skor MoCA-INA onset hari ke 7 dan hari ke 30 pada pasien stroke iskemik.
3. Menganalisis hubungan faktor – faktor perancu yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien stroke iskemik.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Bidang Akademis

Memberikan tambahan pengetahuan tentang hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

2. Bidang Penelitian

Sebagai tambahan informasi untuk penelitian selanjutnya mengenai hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada stroke iskemik.

3. Bidang Pelayanan Kesehatan

Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut seperti lokasi stroke, tingkat keparahan stroke, kadar BDNF serum, jenis kelamin, umur dan Dislipidemia, DM, Merokok, dan Obesitas sehingga dapat digunakan dalam penatalaksanaan dan menentukan prognosis pasien.

#### **1.5 Orisinilitas Penelitian**

Yang membedakan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah :

1. Subyek pada penelitian adalah pasien stroke iskemik akut di RSUP DR Kariadi Semarang.

2. Pada penelitian ini menggunakan kadar BDNF serum pada onset fase akut stroke iskemik.

Pada tabel 1 beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan kadar BDNF.

**Tabel 1. Daftar Penelitian yang berkaitan dengan Kadar BDNF terhadap stroke iskemik**

No.	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Joel Salinas, Alexa Beiser, Jayandra J. Himali, Claudia L. Satizabal, Hugo J. Aparicio, Galit Weinstein, Farrah J. Mateen, Lisa F. Berkman, Jonathan Rosand, Sudha Seshadri <sup>12</sup>	<i>Associations between social relationship measures, serum brain-derived neurotrophic factor, and risk of stroke and dementia</i>	Total 3294 peserta untuk analisis crosssectional dari hubungan antara hubungan sosial dan BDNF, 1.834 peserta tersedia untuk analisis retrospektif tentang hubungan dengan demensia, dan 3210 peserta tersedia untuk analisis retrospektif tentang hubungan dengan stroke.	Dalam sampel analitik dari 3294 peserta, 116 (4%) diisolasi secara sosial. Rata-rata (deviasi standar) BDNF serum dari sampel analitik adalah 23.754 (8279) pg / mL, usia rata-rata (deviasi standar) adalah 65 (11) tahun, dan 1849 (56%) adalah wanita. Kontrol usia dan jenis kelamin, isolasi sosial cenderung dengan BDNF serum yang lebih rendah (untuk BDNF di atas median: rasio odds, 0,69; interval kepercayaan 95% [CI], 0,47–1,00; P 5,052) Keterhubungan sosial (baik sebagai variabel bertingkat atau kontinu), tidak terkait dengan BDNF serum.

2	<p>Won Hyuk Chang, Min A Shin, Ahee Lee, Heegoo Kim and Yun-Hee Kim<sup>13</sup></p>	<p><i>Relationship between Serum BDNF Levels and Depressive Mood in Subacute Stroke Patients: A Preliminary Study</i></p>	<p>Semua peserta menjalani program rehabilitasi standar yang mencakup 2 jam terapi fisik setiap hari dan 1 jam terapi okupasi lima hari seminggu. Masa rehabilitasi berlangsung selama dua minggu selama fase stroke subakut. Kami mengukur serum BDNF, proBDNF, dan MMP-9 sebelum dan satu dan dua minggu setelah program rehabilitasi standar. Analisis korelasi Pearson dilakukan untuk menentukan hubungan antara kadar BDNF serum dan GDS-SF.</p>	<p>Kadar BDNF dalam serum menunjukkan korelasi positif yang signifikan dengan GDS-SF pada setiap titik waktu (<math>p &lt; 0,05</math>). Namun, hasil MMSE dan NIHSS tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan kadar serum BDNF. Kadar serum proBDNF tidak berkorelasi signifikan dengan skor GDS-SF, K-MMSE, dan NIHSS pada titik waktu mana pun.</p>
3	<p>Poonam Chaturvedi, Ajai Kumar Singh, Vandana Tiwari, Anup Kumar Thacker<sup>14</sup></p>	<p><i>Brain-derived neurotrophic factor levels in acute stroke and its clinical implications</i></p>	<p>Dalam studi prospektif ini, 208 pasien dengan stroke pertama kali, antara 18 dan 75 tahun. Semua individu dinilai untuk tingkat keparahan dan jenis stroke, faktor risiko, tingkat BDNF pada stroke akut, dan hubungannya dengan hasil dari stroke.</p>	<p>Tingkat BDNF juga dipengaruhi oleh NIHSS yang rendah (<math>&lt; 6</math>) pada saat masuk rumah sakit. Faktor risiko (DM, konsumsi alkohol, diabetes dan HTN, dan merokok) yang terkait dengan stroke berdampak negatif terhadap kadarnya. Namun, perbedaan kadar yang</p>

				signifikan tidak ditemukan pada hipertensi dan non hipertensi pada saat masuk rumah sakit.
4	Anetta Lasek-Bal, Halina Jędrzejowska-Szypułka, Jagoda Różycka, Wiesław Bal, Michał Holecki, Jan Duława, Joanna Lewin-Kowalik <sup>15</sup>	<i>Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients</i>	Studi prospektif melibatkan 87 pasien berusia 39-99 tahun (42 wanita, 45 pria) dengan stroke iskemik lengkap pertama dalam kehidupan. Konsentrasi darah BDNF dan status neurologis menurut NIHSS hari pertama stroke, komorbiditas, tipe etiologi stroke iskemik menurut ASCOD, dan status fungsional pada hari ke-14 dan ke-90 setelah onset menurut skala mRankin.	Status neurologis dan konsentrasi BDNF pada hari pertama stroke iskemik merupakan faktor prognostik independen dalam observasi jangka menengah. Penurunan konsentrasi BDNF pada stroke fase akut merupakan faktor prognosis yang buruk dalam hal status fungsional pasien pada hari ke-90 setelah onset.
5	Marion Rodier, Aurore Quirié, Anne Prigent-Tessier, Yannick Béjot, Agnès Jacquin, Claude Mossiat, Christine Marie, Philippe Garnier <sup>16</sup>	<i>Relevance of Post-Stroke Circulating BDNF Levels as a Prognostic Biomarker of Stroke Outcome. Impact of rt-PA Treatment</i>	Studi prospektif longitudinal, data demografi (jenis kelamin dan usia), lokasi lesi dan faktor risiko kardiovaskular konvensional (hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia, merokok dan penyalahgunaan alkohol) diperoleh. Etiologi stroke	Penelitian ini menunjukkan kadar BDNF serum yang lebih tinggi pada periode akut setelah masuk rumah sakit (dari hari ke-1 sampai hari ke-7) dan pemulihan neurologis yang lebih baik pada pasien yang diobati dengan rt-PA dibandingkan pada

			<p>diklasifikasikan menggunakan kriteria TOAST (<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>). Tingkat keparahan stroke dinilai saat masuk dan pada 1, 7 dan 90 hari setelah onset stroke menggunakan skor NIHSS.</p>	<p>pasien stroke yang tidak diobati. Namun, kadar BDNF serum pada saat masuk (hari 0) atau pada hari ke 1, 7 dan 90 tidak berkorelasi dengan perbaikan neurologis. Selain itu, korelasi negatif diidentifikasi antara skor kardiovaskular pada hari ke 0 dan kadar BDNF serum pada hari ke 0 dan 90.</p>
6	<p>Ekaterina S. Koroleva, Ivan V. Tolmachev, Valentina M. Alifirova, Anastasiia S. Boiko, Lyudmila A. Levchuk, Anton J. M. Loonen and Svetlana A. Ivanova<sup>17</sup></p>	<p><i>Serum BDNF's Role as a Biomarker for Motor Training in the Context of AR-Based Rehabilitation after Ischemic Stroke</i></p>	<p>50 pasien dilibatkan setelah pemulihan akut dari stroke iskemik: 21 pertama menerima rehabilitasi diikuti dengan 'rehabilitasi motorik menggunakan sensor gerak dan <i>augmented reality</i> (rehabilitasi AR), 14 hanya menerima rehabilitasi AR, dan 15 hanya diamati. Kadar BDNF serum diukur pada hari pertama stroke, hari ke-14, sebelum rehabilitasi berbasis AR (median, hari ke-45), dan setelah rehabilitasi berbasis AR (median, hari ke-82). Gangguan motorik</p>	<p>Rehabilitasi berbasis AR disertai dengan peningkatan kadar BDNF serum yang signifikan serta peningkatan fungsi motorik yang sangat signifikan. Tanpa pengobatan, kadar BDNF menurun secara spontan setelah fase akut dan kondisi klinis lebih atau kurang stabil. Selama masa pemulihan 3 bulan, kadar BDNF serum pada 21 pasien yang menerima pengobatan rehabilitasi klasik dan berbasis AR masih secara signifikan lebih</p>

			diukur secara klinis menggunakan skala Fugl-Meyer (FMA); disabilitas fungsional dan aktivitas kehidupan sehari-hari (ADL) diukur menggunakan Modified Rankin Scale (mRS).	rendah dibandingkan dengan yang di 50 kontrol yang sehat.
7	Astuti Prodjohardjono, Sri Sutarni, Ismail Setyopranoto <sup>18</sup>	<i>Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level May Predict the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients</i>	Studi kohort prospektif sebanyak 87 pasien dengan dugaan onset baru stroke iskemik akut. Selama pasien dirawat di rumah sakit, skor BI dan kadar BDNF serum fase akut dinilai pada hari ke-5 onset stroke. Tindak lanjut selanjutnya dari pasien dilakukan pada hari ke-30 setelah onset stroke.	kadar BDNF serum yang lebih tinggi pada fase akut stroke iskemik akut dapat memprediksi hasil fungsional yang baik dari pasien stroke pada hari ke-30 onset stroke. Di sisi lain, kadar BDNF serum yang lebih rendah pada fase akut stroke iskemik dapat memprediksi hasil fungsional yang buruk dari pasien stroke pada hari ke-30 onset stroke.