

**Hubungan Kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada
Pasien Post Stroke Iskemik
(Studi Observasional Analitik Pada Pasien Rawat Inap Di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan Rumah Sakit
Bhakti Wira Tamtama Semarang)
Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana
Kedokteran



Diajukan Oleh:

Farid Hilmi Tanta Yudina

30101800062

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN
AGUNG SEMARANG**

2022

SKRIPSI
Hubungan Kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada
Pasien Post Stroke Iskemik

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Farid Hilmi Tanta Yudina
30101800062

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I



dr. Naili Sofi Riasari, Sp.N

Penguji I



dr. Durrotul Djannah Sp.S

Pembimbing II



dr. Meyvita Silviana, Sp.N

Penguji II



Dr. dr. Imam Djamaluddin Mashoedi M.Kes.Epid

Semarang, Maret 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Semarang, Maret 2022
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Farid Hilmi Tanta Yudina

NIM : 30101800062

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

**Hubungan Kadar hs-CRP dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Post Stroke
Iskemik**

Adalah sepenuhnya penelitian yang saya lakukan sendiri tanpa melakukan tindakan plagiasi. Apabila saya terbukti melakukan plagiasi, saya siap menerima sanksi yang berlaku.



Semarang, 1 Maret 2022


METERAI
TEMPEL
5E.191AJX970468857
Farid Hilmi Tanta Yudina

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

puji syukur kehadirat Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas anugerah serta rahmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul :

“Hubungan Kadar hs-CRP dengan Fungsi Kognitif pada Pasien Post Stroke Iskemik”

Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. H. Masyhudi AM, M.Kes selaku direktur utama Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin kepada peneliti untuk melakukan penelitian di RSI Sultan Agung Semarang.
3. dr. Naili Sofi Riasari, Sp.N selaku dosen pembimbing I dan dr. Meyvita Silvana, Sp.N selaku pembimbing II yang telah memberikan ilmu serta meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
4. dr. Hj. Durrotul Jannah, Sp.S selaku penguji utama yang telah memberikan saran dan nasehat demi kesempurnaan skripsi ini
5. Dr. dr. Imam Djamaluddin Mashoedi M.Kes,Epid selaku penguji kedua yang telah memberikan saran dan nasehat demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Bapak Agung Budianto dan Ibu Masfufatun Juni selaku orang tua yang telah memberikan dukungan semangat, fasilitas, kasih sayang yang tak pernah berhenti.

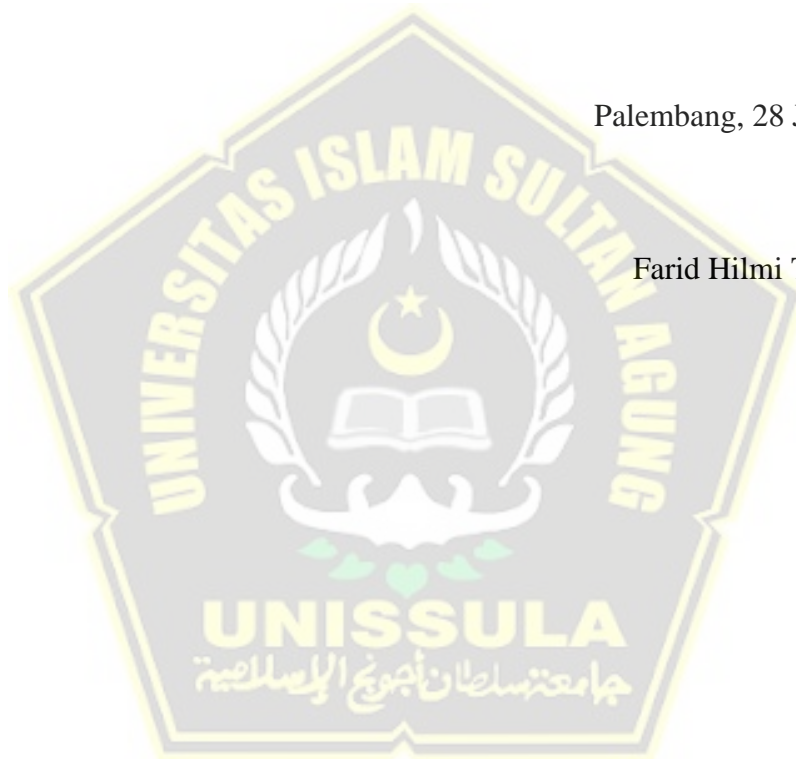
7. Pasien rawat inap di RSISA Semarang dan RS Bhakti Wira Tamtama Semarang yang telah bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.
8. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik dan saran sangat dibutuhkan untuk perbaikan yang lebih baik. Akhir kata, semoga skripsi ini berguna untuk kemajuan pendidikan kedokteran dan bermanfaat buat orang yang membacanya.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Palembang, 28 Januari 2022

Farid Hilmi Tanta Yudina



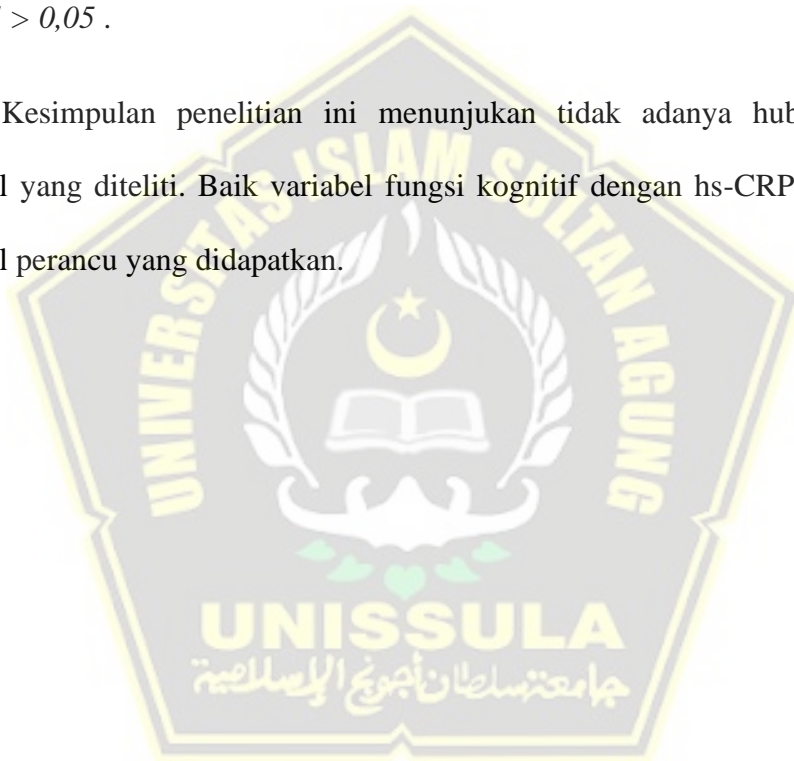
INTISARI

Stroke atau bisa disebut *Cerebrovascular Accidents (CVA)* adalah suatu sindrom yang disebabkan oleh matinya beberapa sel otak karena adanya Iskemik atau pecahnya arteri yang menuju otak. Hal ini menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya sitokin sitokin inflamasi. Akibat yang terjadi karena inflamasi yang terjadi, dapat mengakibatkan beberapa kelainan seperti terganggunya fungsi kognitif pada otak. dari sekian banyak sitokin yang terlibat pada inflamasi saat terjadi stroke, hs-CRP merupakan salah satu sitokin yang diyakini dapat menjadi penanda terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penyakit stroke. Penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar hs-CRP dengan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik

Penelitian observasional analitik dengan rancangan *Cross Sectional*. Subjek penelitian berasal dari pasien storke iskemik akut yang dirawat di Rumah sakit islam sultan agung semarang dan Rumah sakit bhakti wira tamtama semarang. Pengambilan sampe dilakukan secara *Consecutive Sampling*, dengan jumlah sampel sebanyak 30 orang. Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2021 sampai dengan Desember 2021. Skala data yang digunakan berupa numerik dengan menggunakan uji *Fisher exact* karena tidak memenuhi uji *Chi Square* dan uji *Regresi Logistic* untuk mengetahui hubungan variabel perancu dengan variabel dependen .

Hasil penelitian menggunakan uji *Fisher Exact* untuk variabel hs-CRP didapatkan $p 0,206 > 0,05$, variabel usia $p 0,678 > 0,05$, variabel jenis kelamin $p 0,533 > 0,05$, variabel diabetes melitus $p 0,099 > 0,05$, variabel merokok $p 0,061$, variabel hipertensi $p 0,089 > 0,05$, dan variabel dislipidemia $p 0,615 > 0,05$. Kemudian dilakukan uji *Regresi Logistik* untuk variabel yang memenuhi syarat ($p < 0,25$). Didapatkan hasil variabel hs-CRP $p 0,107 > 0,05$, variabel diabetes melitus $p 0,510 > 0,05$, variabel merokok $p 0,096 > 0,05$, dan variabel hipertensi $p 0,194 > 0,05$.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antar variabel yang diteliti. Baik variabel fungsi kognitif dengan hs-CRP atau dengan variabel perancu yang didapatkan.



DAFTAR ISI

JUDUL	i
SKRIPSI	ii
PRAKATA	ii
INTISARI	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	xv
BAB I PENDAHULUAN	xii
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Stroke	7
2.1.1. Defnisi	7

2.1.2. Etiologi	8
2.1.3. Epidemiologi	10
2.1.4. Patogenesis Stroke.....	11
2.1.5. Faktor Risiko	14
2.1.6. Manifestasi Klinis	15
2.1.7. Diagnosis	18
2.2. Fungsi Kognitif	21
2.2.1. Gangguan Fungsi Kognitif	25
2.2.2. Faktor yang mempengaruhi Fungsi Kognitif	25
2.3. Kadar hs-CRP.....	29
2.4. RSISA.....	31
2.5. Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama	31
2.6. Hubungan kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif	31
2.7. Kerangka Teori.....	33
2.8. Kerangka Konsep	33
2.9. Hipotesis.....	34
BAB III METODE PENELITIAN.....	35
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	35
3.2. Variabel dan Definisi Oprasional	35
3.2.1. Variabel Penelitian	36
3.2.2. Definisi Oprasional.....	36
3.3. Populasi dan Sampel	37

3.3.1. Populasi	37
3.3.2. Sampel	37
3.3.3. Besar Sampel	38
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	39
3.5. Kriteria Drop Out	40
3.6. Cara Penelitian	40
3.6.1. Perencanaan	40
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian	40
3.7. Alur Penelitian	42
3.8. Tempat dan Waktu	43
3.8.1. Tempat	43
3.8.2. Waktu	43
3.9. Analisis Hasil	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1. Hasil Penelitian	45
4.2. Analisis hubungan kadar hs-CRP dengan derajat fungsi kognitif	46
4.3. Analisis rerata kadar hs-CRP	48
4.4. Analisis Bivariat Faktor-Faktor Risiko Perubahan Fungsi Kognitif	48
4.5. Pembahasan	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1. Kesimpulan	57
5.2. Saran	58

DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	64



DAFTAR SINGKATAN

CVA	: <i>Cerebro Vascular Accident</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
ICH	: <i>Intracerebral Hemorrhage</i>
SAH	: <i>Subarachnoid Hemorrhage</i>
Hs-CRP	: <i>high sensitive-Creative protein</i>
MMSE	: <i>Mini-Mental State Examination</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
OCSP	: <i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
TACI	: <i>Total Anterior Circulation Infarct</i>
PACI	: <i>Partial Anterior Circulation Infarct</i>
POCI	: <i>Posterior Circulation Infarct</i>
LACI	: <i>Lacunar Infarct</i>
IVH	: <i>Intraventricular Hemorrhage</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 beta</i>
TNF- α ,	: <i>Tumor Necrotizing Factor alfa</i>
IFN- β	: <i>Interferon Beta</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
SDF-1	: <i>Stromal Derived Factor-1</i>
CNS.	: <i>Central Nervous System</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinases-9</i>
CPS	: <i>Central Pain Syndrome</i>

SDB	: <i>Sleep disorder breathing</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
MoCA	: <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
BMI	: Indeks Masa Tubuh
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
nCRP	: <i>Native CRP</i>
mCRP	: <i>Monomeric CRP</i>
KTP	: Kartu Tanda Penduduk
JNC VIII.	: <i>Joint National Committee</i>
IMT	: Indeks Masa Tubuh
EKG	: <i>Elektrokardiografi</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
RSISA	: Rumah Sakit Islam Sultan Agung



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Neuroinflammation in stroke	12
Gambar 2. Major domains of cognitive function	22



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Format Pengkajian MMSE	23
Tabel 4.1. <i>Karakteristik</i> Pasien Menurut Kelompok	45
Tabel 4.2. Analisis Bivariat Hubungan hs-CRP dengan Fungsi Kognitif	47
Tabel 4.3. Rerata kadar hs-CRP	48
Tabel 4.4. Analisis Bivariat Faktor-Faktor risiko Perubahan Fungsi Kognitif	49
Tabel 4.5. Analisis Multivariat Faktor-Faktor Risiko Perubahan Fungsi Kognitif	50



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke atau bisa disebut *Cerebrovascular Accidents* (CVA) adalah suatu sindrom yang disebabkan oleh matinya beberapa sel otak karena adanya Iskemik atau pecahnya arteri yang menuju otak (Johnson *et al.*, 2016).. Di Indonesia, stroke merupakan penyebab kematian pertama dengan presentase 21,2 % pada tahun 2012 (WHO) (Setyopranoto *et al.*, 2020). Pada Rumah sakit Islam Sultan Agung, berdasarkan data rekap medik pada tahun 2019-2020 terdapat sekitar 4000 pasien stroke iskemik baik itu rawat inap dan rawat jalan (*Data Rekam Medik*, 2020).

Menurut data saat ini gangguan fungsi kognitif karena stroke sangat tinggi, pasien dengan gangguan kognitif bisa dibagi menjadi gangguan kognitif ringan dan demensia (Sun *et al.*, 2014). Pada studi *Cross-sectional* pada 10 negara didapatkan bahwa 30% pasien stroke iskemik mengalami gangguan fungsi kognitif. Di eropa, seperti Inggris dan Swedia prevalensi terjadinya gangguan kognitif 3 bulan setelah stroke berikisar 24% sampai 39% (Sun *et al.*, 2014). Dari beberapa domain fungsi kognitif seperti memori, orientasi, bahasa dan perhatian, disfungsi eksekutif dan afasia merupakan domain yang paling sering terkena pada penderita stroke (Faizal *et al.*, 2016). Terjadinya gangguan kognitif post

stroke pada daerah Dharavi, Mumbai mencapai angka 66,6 % , sedangkan pada Rumah sakit Prof DR. R. D. Kandou Manado memiliki 67,5 % presentase terjadinya gangguan kognitif post stroke (Chaurasia *et al.*, 2019) (Laksono *et al.*, 2019). Demensia yang terjadi setelah stroke dianggap bisa menjadi ciri klinis untuk membedakan dengan jenis demensia yang lain. Perkembangan demensia ini bergantung dengan beberapa faktor seperti lokasi dan volume stroke, derajat kerusakan saraf terkait, adanya gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya atau patologi otak lainnya. Pengaruh langsung dari faktor genetik tertentu tidak jelas. Gangguan kognitif atau demensia setelah stroke sering terjadi setelah 3 bulan post stroke, selebihnya dapat terjadi demensia yang tertunda (Kalaria *et al.*, 2016). Sekarang banyak digunakan biomarker untuk mendeteksi gejala klinis dari Stroke Iskemik. Biomarker yang diidentifikasi banyak yang di hubungkan dengan patofisiologi pada kasus stroke iskemik. Beberapa protein yang telah diidentifikasi terlibat dalam proses inflamasi dan respon imun (Jickling & Sharp, 2011), salah satu protein fase akut yang paling sering digunakan adalah *high sensitive- C Reactive Protein* (hs-CRP) (Matsuo *et al.*, 2016).

hs-CRP merupakan sebuah protein pentraxin yang memiliki waktu paruh sekitar 18 hingga 20 jam. Protein ini meningkat ketika terjadi inflamasi akut dan dikaitkan dengan

proses terbentuknya arterosklerosis peningkatannya dari 1 µg/ml hingga 500 µg/ml atau lebih pada 24-72 jam . hs-CRP disintesis oleh hepatosit. Karena memiliki sifat opsonisasi hs-CRP dapat meningkatkan pelekatan monosit ke plak ateromatosa dan menyebabkan terjadinya kerusakan endotel. Protein ini ditemukan dapat meningkatkan ekspresi *vascular endothelial plasminogen* sehingga menyebabkan terjadi perubahan serapan LDL oleh makrofag (Kamath *et al.*, 2015) (Sproston & Ashworth, 2018). Walau pada beberapa penelitian didapatkan kadar hs-CRP yang meningkat pada pasien stroke tetapi masih belum ada penelitian untuk mengevaluasi hs-CRP sebagai penanda prognostik pada stroke (J Clin Diagn Res .dkk, 2014). Terjadinya penurunan fungsi kognitif khususnya pada stroke Iskemik mengalami peningkatan. Hal ini, dikaitkan dengan proses inflamasi dan infeksi sistemik yang terjadi, terbentuknya arterosklerosis dapat menyebabkan aliran darah ke otak terganggu. Salah satunya integritas dari sirkuit frontal sub-kortikal sebagai penyebab gangguan kognitif dan depresi. Hal ini dikaitkan dengan *hiperintensitas substansia alba*, *demensia* vaskular, dan penyakit Alzheimer (Antara & Kadar, 2018). Pada stroke iskemik hs-CRP akan meningkat sebagai respon akan peradangan, peningkatan ini dipicu oleh terjadinya lesi vaskular. CRP dapat memperburuk dari kerusakan iskemik berdasarkan temuan dalam model oklusi arteri

serebral tengah dalam tikus, pemberian CRP manusia menyebabkan infark serebral yang lebih besar sedangkan pemberian inhibitor CRP membatalkan peningkatan infark. (Watanabe *et al.*, 2016). Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Zheng & Xie, 2018) menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara konsentrasi hs-CRP dengan penurunan kognitif, dimana dilakukan penelitian terhadap 5257 peserta dengan kadar rata rata hs-CRP 2 mg/L.

Menurut *The American Heart Association* bahwa pasien yang akan dipulangkan setelah menderita stroke disarankan untuk melakukan tes skrining untuk gangguan kognitif. *Mini Mental State Examination* (MMSE) dan *Montreal Cognitif Assessment* (MoCA) merupakan test yang baik untuk mendeteksi gangguan kognitif pasca stroke setelah 3 bulan pertama (Zhu *et al.*, 2020). Pada studi *cross-sectional* ditemukan bahwa penderita stroke iskemik yang menunjukkan gangguan kognitif ditunjukkan dengan skore MMSE yang rendah (Sun *et al.*, 2014) . MMSE merupakan skrining fungsi kognitif yang paling banyak digunakan, meskipun penggunaannya masih dalam perdebatan dalam skrining disfungsi kognitif pada pasien pasca stroke masih dalam perdebatan. Dalam penelitian pada 194 pasien stroke yang dilakukan skoring dengan MMSE dalam 1 bulan awal, ditemukan adanya korelasi yang signifikan dengan defisi kognitif 6, 12, dan 24 bulan setelahnya

(Bour *et al.*, 2010). Begitu pula paada penelitian yang dilakukan oleh (Gutiérrez Pérez *et al.*, 2011), dengan menggunakan 74 sampel yang dilakukan selama fase akut stroke yaitu 0 – 38 hari pasca stroke dengan skore MMSE dan MoCA menandakan 96 % sampel mengalami gangguan kognitif. Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melakuakn penelitain tentang Hubungan kadar hs-CRP dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik .

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik ?.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1.3.1.1. Mengetahui hubungan antara kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada pasien post stroke iskemik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar serum hs-CRP pada pasien stroke iskemik .

1.3.2.2. Mengetahui hubungan antara sejumlah faktor seperti hipertensi, diabetes melitus, hiperkolestrolemia, jenis kelamin, usia dan merokok secara sendiri atau bersama-sama dengan

gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik.

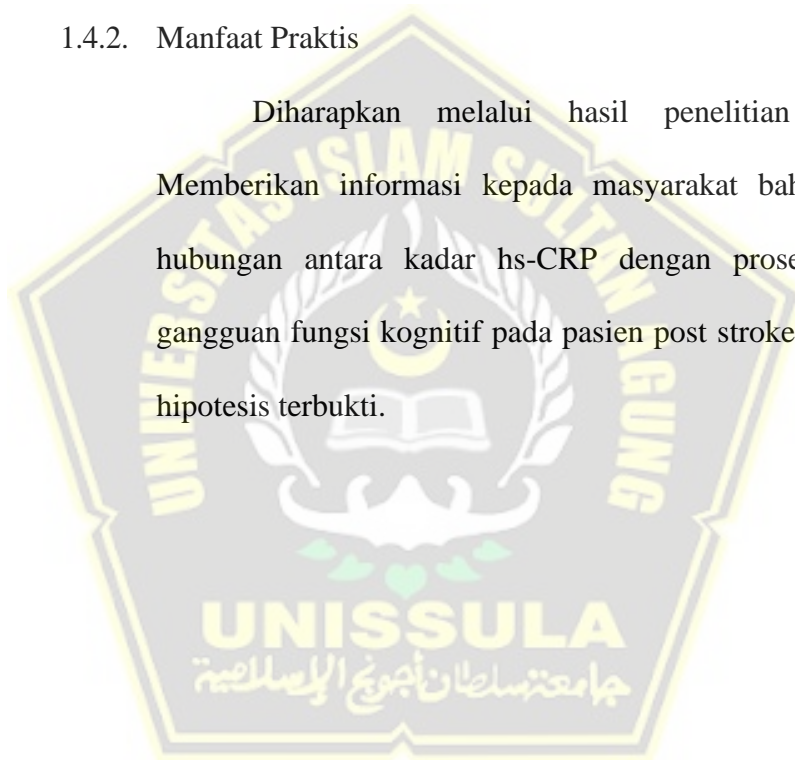
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi bagi institusi bahwa hs-crp sebagai prediktor gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan melalui hasil penelitian ini dapat Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan proses terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik bila hipotesis terbukti.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke

2.1.1. Definisi

Secara klasik stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis, yang dikaitkan dengan gangguan vaskular yang menyebabkan cedera fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP). Termasuk infark serebral, perdarahan intraserebral , dan perdarahan *subarachnoid* . Hal ini menyebabkan stroke menjadi penyebab utama dari kecacatan dan kematian di seluruh dunia (Sacco *et al.*, 2013).

Sedangkan menurut (S.Khaku & Tadi, 2019) , Stroke atau *Cerebrovascular Accident* (CVA) merupakan gangguan akut pada pembuluh darah otak. Sekitar 85% bersifat iskemik dan sisanya hemoragik, stroke juga penyebab utama kecacatan pada orang dewasa. Banyak hal yang mendasari terjadinya stroke, hipertensi penyebab utama terjadinya stroke iskemik. Sedangkan pada orang-orang yang lebih muda stroke didasari karena adanya gangguan pembekuan darah, diseksi karotis, dan penyalahgunaan obat-obatan terlarang.

2.1.2. Etiologi

Menurut (Tadi & Lui, 2019) , Stroke dibagi menjadi 2

jenis, dan jenis paling sering adalah stroke iskemik sekitar 85 % dan sisanya 15 % adalah stroke hemoragik. Stroke Iskemik disebabkan oleh gangguan aliran darah yang menuju ke area tertentu di otak sedangkan stroke hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah di otak.

2.1.2.1. Stroke Iskemik

Berdasarkan kelainan patologisnya Stroke Iskemik dibagi menjadi (Wijaya, 2013) :

2.1.1.1.1. Trombosis Serebri

Trombosis serebri merupakan obstruksi aliran darah yang terjadi pada proses oklusi satu atau lebih pembuluh darah. Hal ini terjadi dikarenakan thrombus yang semakin lama menebal dan menyebabkan obstruksi yang mengakibatkan aliran darah tak lancar.

2.1.1.1.2. Emboli Serebri

Emboli serebri merupakan 32 % penyebab terjadinya stroke non hemoragik. Infark iskemik bisa terjadi akibat lepasnya gumpalan gumpalan kecil yang terlepas dari lesi ateriomatus. Lesi ini terletak pada pembuluh darah yang lebih distal,

jika embolus lepas dan menuju pembuluh darah yang sempit untuk dilalui maka bisa berakibat infark jaringan. Infark terjadi akibat kurangnya nutrisi dan oksigen pada jaringan tersebut akibat sumbatan. Sedangkan menurut klasifikasi *Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)*, dapat dibagi menjadi (Zhao *et al.*, 2016) : *Total anterior circulation infarct (TACI)*, *Partial anterior circulation infarct (PACI)*, *Posterior circulation infarct (POCI)*, dan *lacunar infarct (LACI)*.

2.12.2. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragic disebabkan oleh adanya perdarahan yang berada pada otak/serebral. Perdarahan ini bisa dibagi menjadi : perdarahan intracerebral , perdarahan ekstra-aksial: perdarahan subarachnoid , perdarahan intraventrikular , perdarahan epidural, dan perdarahan subdural. Perdarahan serebral ini dapat menyebabkan terjadinya cedera serebral dan berlanjut menjadi cedera sekunder mengakibatkan perfusi otak menurun . Cedera setelah perdarahan sebagian besar terjadi eritrolisis dini, dimana hemoglobin akan dicerna oleh heme oxygenase sehingga melepaskan neurotoxin yang berupa zat besi.

Keluarnya zat besi memiliki efek pada sawar darah-otak, interaksi endotel-pericyte, vena, dan glimfatik yang memediasi cedera glial dan aksonal (Ivh, 2019).

2.1.3. Epidemiologi

Stroke merupakan penyebab kematian nomor 2 di dunia dimana lebih dari 75 % pasien stroke mengalami disabilitas. Menurut *Global Burden of Disease* (GBD) Tahun 2017 didapatkan sekitar 104,2 juta orang terkena stroke dimana 82,4 juta mengalami stroke iskemik, *Intracerebral Hemoragic* (ICH) 17,9 juta, dan *Sub Arachnoid Hemoragic* (SAH) sebanyak 9,3 juta. Dihitung dari tahun 2007-2017 kejadian stroke mengalami peningkatan sebesar 16,1 % dan dari tahun 1990-2017 mengalami 10,1 % peningkatan. Jumlah kematian karena stroke pada tahun 2017 berada pada angka 6,2 juta orang di seluruh dunia hal ini mengalami peningkatan 41,4 % sejak tahun 1990. Beberapa daerah di eropa timur, afrika, dan asia tengah mempunyai nilai yang tinggi dalam segi mortalitas. Pada stroke iskemik daerah di eropa timur, afrika utara, dan asia tengah memiliki mortalitas yang tinggi, sedangkan ICH pada timur dan selatan asia, dan SAH pada asia selatan dan Mongolia (Kim *et al.*, 2017) (Callaway *et al.*, 2020).

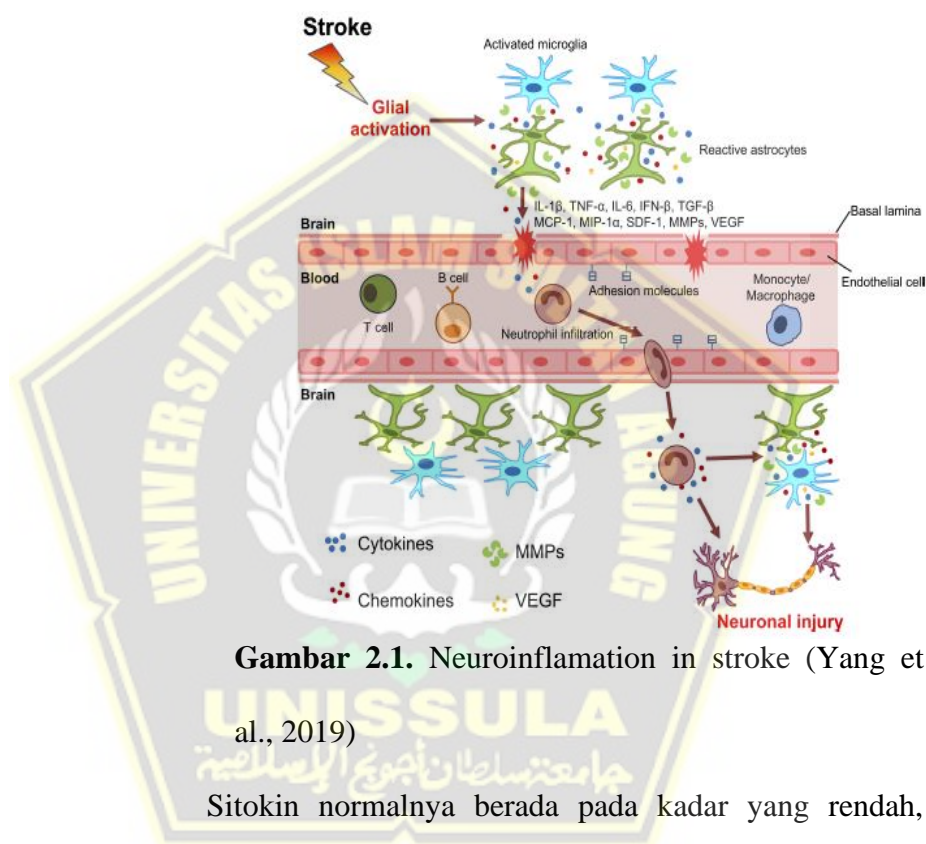
Sedangkan pada Indonesia stroke menempati peringkat 1 untuk penyebab kematian sebesar 21,1 %. Sehingga jika diperkirakan dari 1000 orang Indonesia terdapat 12 orang yang menderita stroke, dengan penderita perempuan lebih tinggi dan umur > 75. Menurut Riskesdas 2013, jumlah prevalensi tertinggi untuk kasus stroke di Indonesia berada pada daerah Sulawesi Selatan dengan 17,9 %. Dari data ini juga bisa disimpulkan bahwa orang yang memiliki pendidikan yang rendah, tinggal di perkotaan, dan tidak bekerja menempati presentasi tertinggi dalam hal menderita stroke (Kemenkes RI, 2017).

2.1.4. Patogenesis Stroke

Pada stroke akibat aterosklerotik bisa berubah menjadi trombosis in situ. Hal ini diikuti dengan oklusi embolik dari pembuluh darah otak. Plak ini juga biasanya berawal dari jantung atau plak arterosklerosis di arteri karotis dan lengkung arteri, atau karena hiperfusi. Iskemik ini sangat berbahaya, karena otak tidak mendapatkan glukosa dan oksigen yang cukup untuk kebutuhannya yang mengakibatkan terjadinya kerusakan (Sierra *et al.*, 2011).

Blood Brain Barrier (BBB) merupakan faktor penting dalam proses neuroinflamasi. Secara anatominya, BBB terbentuk oleh perisitik, astrositik, proses neuronal,

perivascular mikroglia, dan lamina basalis. Pada proses neuroinflamasi yang diperantarai oleh sitokin, kemokin, Oxidative and nitrostatic stress, adesi molekul, *Matrix Metalloproteinase* (MMPs), dan sel inflamasi bisa mengganggu dari permeabilitas dari BBB (Yang et al., 2019).



Sitokin normalnya berada pada kadar yang rendah, tetapi setelah terjadi iskemik kadarnya akan meningkat. Sitokin seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- β , dan TGF- β merupakan kunci terjadinya kerusakan BBB saat terjadi stroke iskemik. Dimana IL-1 β dan TNF- α muncul untuk mempertajam reaksi pada cedera serebral, IL-10, IFN- β mungkin menjadi neuroprotective. IL-1 β merupakan

sitokin yang sering dilakukan penelitian yang berhubungan dengan neuroinflamasi pada stroke. Sitokin ini akan muncul pada 15-30 menit awal setelah serebral iskemik dan akan meningkat pada 1 jam setelahnya. IL-1 β memediasi terjadinya infiltrasi neutrophil dan juga bisa merangsang terjadinya pemindahan secara patologis dari kemokin SDF-1, dimana hal ini bisa menyebabkan infiltrasi leukosit menuju CNS. Peningkatan IL-1 β juga diinduksi oleh Lipopolisakarida (LPS), dimana LPS juga merangsang terjadinya respon inflamasi yang berdampak pada meningkatnya permeabilitas dari BBB. Sedangkan pada TNF- α , bisa menginduksi MMP-9 dari perisit. Meningkatnya MMP-9 di darah atau jaringan otak dipercaya bisa menyebabkan kerusakan BBB melalui aktifitas proteolitik dibanyak penyakit neuroinflamasi (Yang *et al.*, 2019).

IL-6 ini dipercaya menjadi sitokin proinflamasi, dimana IL-6 terbukti merusak sel endotel otak tikus. Peningkatan IL-1 β juga menyebabkan peningkatan dari kadar IL-6 di sirkulasi berkaitan dengan serebral iskemik (Yang *et al.*, 2019). Peningkatan kadara IL-6 ini juga bisa menginduksi proses transkripsi dari CRP di sel hepatosit hati. Dimana protein ini digunakan sebagai

penanda klinis terjadinya peradangan dan telah dikaitkan dengan terjadinya penyakit arterosklerosis (Sproston & Ashworth, 2018).

2.1.5. Faktor Risiko

Pada Buku Pedoman Pengendalian Stroke yang diterbitkan oleh (*Kementrian Kesehatan Indonesia, 2013*) faktor risiko stroke dibagi menjadi :

2.1.4.1. Faktor risiko yang tidak bisa diubah

2.1.4.1.1. Mayor : usia > 65 tahun, Riwayat stroke / penyakit pembuluh darah perifer dalam keluarga

2.1.4.1.2. Minor : usia 35- 45 tahun , jenis kelamin, Ras/bangsa

2.1.4.2. Faktor risiko yang bisa diubah

2.1.4.2.1. Mayor : hipertensi, diabetes melitus, merokok, dan atrial fibrilasi.

2.1.4.2.2. Minor : Kriteria minor seperti : TIA (*Transient Ischemic Attack*), Penyakit Jantung, ost Stroke, dislipidemia, konsumsi alkohol, penyalahgunaan obat, stenosis arteri karotis, asimtomatis hiperfibrinogenemi ,hiperhomosisteinemia, obesitas, pemakaian konsepsi, oral stres mental dan fisik, migrain, terapi hormone, post menopause, dan Inaktivitas fisik.

2.1.5. Manifestasi Klinis

Sekitar setengah dari penderita stroke menderita gangguan fungsi fisik, psikologis, dan / atau sosial. Perubahan tersebut mungkin memiliki dampak yang signifikan pada kualitas hidup (De Wit *et al.*, 2017) . Menurut Lanny Lingga , 2013 dampak yang disebabkan stroke terdiri dari (Lanny Lingga, 2013):

2.1.5.1. Kelumpuhan

Kelumpuhan merupakan cacat paling umum yang bisa diderita oleh pasien stroke. Pada stroke biasanya ditandai dengan kelumpuhan sebelah sisi atau hemiplegia, tapi jika dampaknya tidak terlalu buruk hanya menyebabkan hemiparesis dan bergantung dari bagian otak yang terkena.

2.1.5.2. Gangguan Berkomunikasi

Sebagian besar penderita stroke mengalami gangguan berkomunikasi. Gangguan komunikasi setiap orang berbeda beda, bisa disartria, afasia anomik, afasia ekspresif, afasia represif, dan afasia global.

2.1.5.3. Perubahan Mental

Dengan kondisi tubuh yang mengalami berbagai dampak dari stroke, menyebabkan pasien mengalami stress, depresi, mudah tersinggung, mudah marah, dan sedih.

2.1.5.4. Gangguan emosi

Sebagian besar pasien post stroke tidak bisa menerima kehidupan baru yang dialaminya. Hal ini menyebabkan mereka menjadi gelisah, sedih, takut, dan stress dengan kekurangan fisik dan mental yang sudah berubah . Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan emosi yang nyata dan bahkan tidak diketahui oleh pasien .

2.1.5.5. Hilangnya indra perasa

Stroke bisa membuat penderitanya mengalami gangguan pada indranya. Gangguan ini biasanya bergantung pada daerah mana yang mengalami kelumpuhan, namun juga bisa pada daerah yang tidak mengalami kelumpuhan. Penderita biasanya mengeluhkan gangguan dalam merasa sentuhan, indra pengecap, dan bahkan bisa kehilangan kemampuan seluruh panca indra.

2.1.5.6. Nyeri

Stroke menyebabkan penderitanya mengalami nyeri pada anggota tubuh yang lumpuh. Nyeri ini biasanya bersifat seperti ditusuk tusuk, hal ini disebut juga nyeri neuropati. Selain itu, ada pula bentuk nyeri yang tidak lazim, yaitu *central pain syndrome (CPS)* yang biasanya dimediasi oleh hawa dingin.

2.1.5.7. Kehilangan kemampuan dasar sebagai individu normal

Selain mengalami kelumpuhan, stroke juga bisa menyebabkan kemampuan dasar yang bisa dilakukan orang sehat menjadi tidak bisa pada insan pasca stroke. Seperti ; agnosia, anosonia, apraxia, ataksia, distrosi spasial.

2.1.5.8. Kehilangan sensasi berkemih dan buang air besar

Karena terjadi kelainan pada motorik dan sensorik, menyebabkan orang post stroke kehilangan kendali dalam berkemih dan buang air besar. Hal ini bersifat sementara atau juga bisa permanen jika kelainan yang terjadi sangat berat.

2.1.5.9. Gangguan tidur

Beban pikiran karena stroke menyebabkan penderita mengalami gangguan saat tidur. Gangguan tidur ini salah satunya ditandai dengan gangguan napas saat tidur, gangguan napas saat tidur biasanya disebabkan oleh *Sleep Disorder Breathing (SDB)* dan *Obstructive Sleep Apnea (OSA)*.

2.1.5.10. Depresi

Ketidak mampuan melakukan berbagai hal sebagaimana mestinya membuat banyak pasien stroke mengalami depresi. Bentuk dari depresi biasanya menjadikan penderita menjadi pribadi yang suka merenung. Bahkan ada pula pasien yang berupaya untuk melakukan bunuh diri karena putus asa dengan kondisi tubuhnya.

2.1.5.11. Gangguan Kognitif

Gangguan kognitif atau demensia post stroke merupakan jenis demensia yang terjadi setelah dilakukan diagnosis stroke. Domain kognitif dan perkembangan demensia dapat bervariasi dan tergantung oleh banyak hal seperti jenis stroke, lokasi keparahan, dan volume (Kalaria *et al.*, 2016). Terjadinya gangguan neurodegenerative, disfungsi saraf, dan kematian neuron merupakan beberapa hal yang dikaitkan dengan terjadinya demensia. Dari banyak domain kognitif, fungsi perhatian dan fungsi eksekutif merupakan domain yang paling terdampak tinggi (Al-Qazzaz *et al.*, 2014).

2.1.6. Diagnosis Stroke

Stroke ditandai dengan terjadinya defisit neurologis dengan onset yang mendadak. Gejala tergantung dari daerah otak yang terkena dan dari perjalanan anatomi arteri yang terlibat. Secara klinis masih susah untuk membedakan antara terjadinya stroke iskemik dan stroke hemoragik. Maka dari itu setiap kejadian stroke perlu dilakukan pencitraan otak dan neurovascular. Penilaian ABC (*Airway, Breathing, dan Circulation*) perlu dilakukan dalam fase awal mendiagnosis pasien, hal ini bertujuan untuk menilai apakah ada tanda kegawatan seperti sulit bernafas atau kurangnya kesadaran.

Kemudian derajat kecacatan perlu dinilai, seperti persepsi spasial, penglihatan, hemiparesis, hemianestesia, koordinasi dan berjalan. Kita juga bisa menggunakan derajat NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) untuk menilai juga dari derajat kecacatan. Untuk *gold standart* dari diagnosis stroke masih menggunakan *noncontrast Computed Tomography* (CT) kepala. Dalam mendiagnosis stroke hemoragik CT scan memiliki akurasi lebih dari 95%. Tetapi pada CT scan kurang sensitive untuk mendiagnosis stroke ringan dan juga perubahan volume kecil pada stroke iskemik. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) memiliki resolusi spasial yang lebih tinggi untuk mendeteksi stroke iskemik, pada serangan iskemik transien atau iskemik minor (Musuka *et al.*, 2015).

Gejala awal stroke pada umumnya dapat terjadi secara bersamaan, dan juga ada beberapa penyakit yang menimbulkan komplikasi serupa dengan gejala stroke, Sehingga gejala yang ditimbulkan cenderung samar samar. Menyebabkan banyak orang tidak menghiraukan gejala awal ini, sehingga tidak adanya tindakan preventif untuk mencegahnya . gejala biasanya dimulai dengan ketidak beresan yang biasanya sering dialami oleh pasien tetapi dengan intensitas yang lebih sering. Berikut tanda tanda

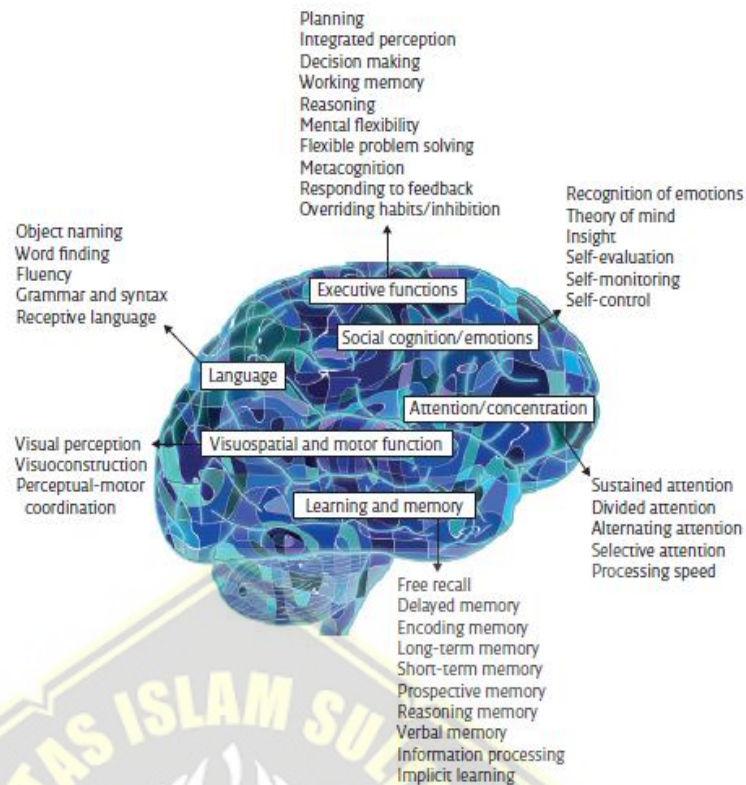
stroke yang perlu diwaspadai (Lanny Lingga, 2013) :

- 2.1.6.1. Sering disertai mual dan pening yang berlangsung terus menerus meskipun sudah meminum obat penahan rasa sakit.
- 2.1.6.2. Muka terasa tebal, telapak kaki dan tangan kebas atau mati rasa.
- 2.1.6.3. Koordinasi anggota gerak (tangan dan kaki) tidak seperti biasanya, misalnya sulit digerakan.
- 2.1.6.4. Mengalami kesulitan ketika menggunakan alas kaki..
- 2.1.6.5. Tangan sulit diperintah untuk meraih suatu benda atau benda yang semula dipegang erat tiba tiba jatuh.
- 2.1.6.6. Gagal meletakkan benda pada tempat yang tepat..
- 2.1.6.7. Sulit Ketika mengancingkan baju
- 2.1.6.8. Tulisan menjadi jelek atau bahkan tidak bisa dibaca.
- 2.1.6.9. Mendadak mengalami kebingungan .
- 2.1.6.10. Peglihatan pada kedua mata menjadi berkurang.
- 2.1.6.11. Mengalami kesulitan dalam menelan makanan.
- 2.1.6.12. Ketika minum sering berceceran karena minumannya tidak dapat masuk kedalam mulut dengan semestinya.
- 2.1.6.13. Mengalami gangguan kognitif dan demensia Ketika berkomunikasi dengan orang lain.
- 2.1.6.14. Sering kejang,pingsan,bahkan koma.

2.2. Fungsi Kognitif

Menurut (Blazer DG ,*et al*, 2015) dalam bukunya yang berjudul *Penuaan Kognitif: Kemajuan dalam Pemahaman dan Peluang untuk Bertindak*. Kognisi merupakan suatu kemampuan mental seorang individu dalam perhatian, pemikiran, pemahaman, belajar, mengingat, memecahkan masalah, dan membuat keputusan. Kognisi juga bisa diartikan sebagai kemampuan untuk berpikir, belajar dan mengingat, sehingga membentuk dasar kapasitas individu untuk persepsi, penalaran, tindakan kreatif, pemecahan masalah dan intuisi, (Antony, Joseph Mathew, *et al*, 2017).

Secara khusus, kognitif bisa diartikan sebagai proses intelektual untuk mengolah suatu informasi atau ilmu yang didapat. Proses kognitif ini bisa dibagi menjadi 6 domain seperti belajar dan memori, visuospatiale dan motor fungsi, atensi, bahasa, emosi dan fungsi eksekutif (Andrianopoulos *et al.*, 2017).

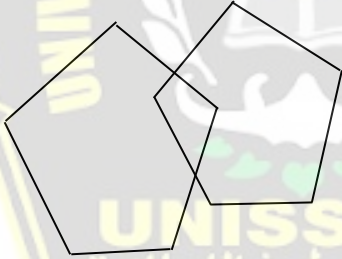


Gambar 2.2. Major domains of cognitive function

Dalam penilaian kognitif terdapat 2 test yang umum dilakukan yaitu *Mini Mental State Examination (MMSE)* dan *Montreal Cognitive assessment (MoCA)*. Tetapi dalam penggunaannya untuk mendeteksi penurunan kognitif masih bergantung dengan beberapa faktor seperti penyakit penyerta dan tingkat pendidikan (Korsnes, 2020). Pada test MMSE nilai sempurna adalah 30 dan nilai yang disarankan adalah 24, untuk nilai dibawah 24 menandakan terjadinya gangguan kognitif. ambang batas dari nilai ini menandakan terjadinya gangguan ringan (Gluhm *et al.*, 2013).

Tabel 2.1. Format Pengkajian MMSE ((Penilaian & Kalkulasi, n.d.)

NO	TES	NILAI MAKS	NILAI
	ORIENTASI		
1.	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), (hari) apa ?	5	
2.	Kita berada dimana? (Negara), (propinsi), (kota), (rumah sakit, (lantai/kamar)	5	
	REGISTRASI		
3.	Sebutkan 3 buah nama benda (Apel, Meja, Koin), tiap benda 1 detik, pasien disuruh mengulangi ketiga nama benda tadi. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai pasien dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan	3	
	ATENSI DAN KALKULASI		
4.	Kurangi 100 dengan 7. Nilai 1 untuk setiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau disuruh mengeja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan, misalnya "uyahw" = 2)	5	
	MENGINGAT KEMBALI (RECALL)		
5.	Pasien disuruh untuk mengulang 3 nama benda diatas	3	

	BAHASA		
6.	Pasien disuruh menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (pensil, buku)	2	
7.	Pasien disuruh mengulangi kata-kata : “namun”, “tanpa”, “bila”	1	
8.	Pasien disuruh melakukan perintah : “Ambil kertas ini dengan tangan anda, lipatlah menjadi dua dan letakan di lantai.”	3	
9.	Pasien disuruh membaca dan melakukan perintah “Pejamkanlah mata anda”	1	
10.	Pasien disuruh menulis dengan spontan	1	
	Pasien disuruh menggambar bentuk dibawah ini :	1	
			
	JUMLAH		

2.2.1. Gangguan Fungsi Kognitif

Gangguan fungsi kognitif atau bisa disebut defisit kognitif merupakan suatu manifestasi dari penyakit tertentu yang menggambarkan berbagai gangguan domain kognitif. Gangguan kognitif ini juga merupakan bagian dari gangguan neurokognitif (DSM5). Penyebab gangguan ini bisa karena bawaan dari lahir atau karena faktor lingkungan. Pertambahan usia atau karena penyakit tertentu juga bisa menyebabkan gangguan fungsi kognitif. Kerusakan pada daerah tertentu pada materi abu-abu, yang terdiri dari korteks, thalamus, dan ganglia basalis, atau pada materi putih yang terdiri dari penutup akson bisa menyebabkan gangguan kognitif yang berbeda-beda (Dhakal & D. Bobrin, 2020). Domain kognitif yang paling terpengaruh biasanya adalah domain atensi, kecepatan pemrosesan informasi, memori, fungsi eksekutif, dan visiospasial (Oset *et al.*, 2020)

2.2.2. Faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif

Penurunan fungsi kognitif biasanya terjadi pada orang lanjut usia daripada kelompok usia tertentu, sementara itu ada beberapa faktor yang sudah diidentifikasi yang dapat mempengaruhi terjadinya penurunan kognitif, diantaranya yaitu (Kim, Miwon, and Jeong-Mo Park, 2017) :

2.2.2.1. Usia

Kemampuan kognitif bisa dibagi menjadi beberapa domain kognitif, semua domain memiliki penurunan yang bisa diukur dengan bertambahnya usia. Penurunan domain ini juga dipengaruhi dengan adanya persepsi sensorik dan kecepatan pemrosesan yang menurun seiring usia bertambah (DL Murman · 2015).

2.2.2.2. Pendidikan

Dalam studi epidemiologi menunjukkan bahwa individu yang berpendidikan tinggi dapat mengurangi terjadinya demensia dan penurunan fungsi kognitif. Pada penelitian yang dilakukan (*Roe et al., 2007*) menemukan bahwa sekelompok lansia dengan pendidikan tinggi dengan *Demensia Alzheimer* (DA) neuropatologi tidak menunjukkan demensia. Tetapi untuk mekanisme yang mendasari efek pendidikan terhadap fungsi kognitif masih tidak jelas (*Yaojing Chen et al., 2019*) .

2.2.2.3. Jenis kelamin

Dari beberapa domain keterampilan kognitif wanita menunjukkan keunggulan dalam kefasihan verbal, kecepatana persepsi, akurasi, dan keterampilan motorik halus. Sedangkan pada pria menonjol dalam kemampuan spasial, memori, dan matematika (Upadhayay & Guragin,

2014). Dalam beberapa penelitian menunjukkan perbedaan jenis kelamin bergantung dengan jenis demensia. Pada demensia alzheimer dilaporkan wanita lebih tinggi dan pada demensia vaskular lebih banyak pada pria. Tetapi hal ini bisa bergantung pada ras, etnis, budaya, gaya hidup, genetik, ekonomi, dan kontak sosial (Wang *et al.*, 2020).

2.2.2.4. Faktor Kesehatan hidup

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Stites *et al.*, 2018), menemukan bahwa terdapat hubungan negative yang kuat antara keluhan kognitif dengan kualitas hidup. Dalam studi yang dilakukan pada pasien *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan *Demensia Alzheimer* (DA), dilaporkan pada MCI pasien cenderung kesulitan dalam kehidupan sehari-hari.

Pada orang dengan gaya hidup sehat seperti tinggi asupan sayur, olahraga teratur, tidak merokok, konsumsi alkohol, dan asupan teh atau kopi berkaitan dengan risiko terjadinya penurunan fungsi kognitif (Weng *et al.*, 2018).

Pada pasien dewasa paruh baya yang memiliki riwayat UAD (*Alcohol Use Disorder*) memiliki kemungkinan terjadi gangguan memori yang parah (Kuzma *et al.*, 2014).

2.2.2.5. Depresi

Gangguan depresi merupakan kondisi yang memiliki dampak sosial yang besar dan berisiko menjadi kronis. Diantara berbagai gejalanya, yang paling sering dilaporkan adalah terjadinya gangguan kognitif (Perini *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Beaujean *et al.*, 2013), bahwa didapatkan kemampuan kognitif dan depresi memiliki hubungan negatif satu sama lain.

2.2.2.6. Indeks masa tubuh (IMT)

Beberapa penelitian menunjukkan tingginya indeks masa tubuh (IMT) pada usia 50 tahun berhubungan dengan risiko terjadinya demensia. Pada penelitiannya didapatkan juga bahwa pada IMT yang rendah dikaitkan dengan tingkat perkembangan yang cepat dari penurunan fungsi kognitif (Michaud *et al.*, 2018).

2.2.2.7. Merokok

Merokok diyakini dapat mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Zhong *et al.*, 2015) dimana didapatkan perokok memiliki risiko lebih besar terjadinya demensia. Risiko ini meningkat 34% pada setiap 20 batang rokok per hari.

2.2.2.8. Diabetes Melitus

Semakin banyak bukti bahwa diabetes melitus menjadi faktor yang menyebabkan terjadinya penurunan kognitif.

Beberapa penelitian telah menunjukkan terjadinya defisit kognitif pada pasien diabetes melitus. Hal ini terjadi karena adanya abnormalitas pada sinyal insulin dan sensitivitas sinyal insulin di neuron (Surkova et al., 2019).

2.2.2.9. Dislipidemia

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Reitz, 2013) merupakan salah satu faktor risiko dalam perkembangan demensia. Untuk mekanisme terjadinya masih belum jelas, tetapi hal ini bisa dikaitkan dengan tingginya kolestrol dan *27-hidroksikolestrol*.

2.2.2.10. Hipertensi

Pembuluh darah serebral merupakan salah satu target efek merusak dari hipertensi pada otak. Perubahan struktur serebrovaskular dan fungsional yang mendasari terjadinya banyak kelainan neurologis. Hal ini dapat memicu kerusakan pada materi putih, infark mikro, perdarahan mikro, dan atrofi otak (Iadecola et al., 2016).

2.3. Kadar hs-CRP

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein yang muncul akibat inflamasi. CRP sendiri termasuk keluarga dari protein pentraxin sehingga memiliki waktu paruh yang lama berkisar 18 sampai 20 jam (Kamath et al., 2015). Protein ini disintesis di sel hepatosit dan juga

di otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan juga adiposit. CRP berperan penting dalam proses inflamasi dan respon tubuh seperti apoptosis, keluarnya *Nitric Oxide* (NO) dan sitokin. Pada reaksi inflamasi, diyakini bahwa IL-1, IL-6, dan TNF α merangsang sintesis CRP. Rangsangan sitokin pro inflamasi ini menyebabkan kadar CRP dalam serum plasma meningkat dari sekitar 1 $\mu\text{g/ml}$ hingga 500 $\mu\text{g/ml}$ atau lebih dalam 24-72 jam (Sproston & Ashworth, 2018). Peningkatan CRP merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya gangguan vaskular seperti stroke. Peningkatan pada tahap akut stroke iskemik dirangsang oleh proses terjadinya lesi vaskular. Peningkatan protein ini pada fase akut dihubungkan dengan hasil klinis yang buruk, termasuk kerusakan neurologis dan fungsional yang buruk (Matsuo *et al.*, 2016).

Kadar CRP telah dikaitkan dengan prognosis terjadinya penyakit aterosklerotik, gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, miokarditis, penyakit katup aorta, dan transpaltasi jantung. Menunjukkan CRP sangat berperan dalam proses patofisiologi penyakit kardiovaskular. Hal ini menunjukkan CRP meningkat selama infeksi dan penyakit inflamasi (Sproston & Ashworth, 2018). Pada pasien hipertensi, diabetes, dan pada perokok menunjukkan hubungan kuat dengan meningkatnya kadar hs-CRP. Sedangkan pada pasien hiperkolesterolemia juga memiliki hubungan dengan peningkatan kadar hs-CRP walau lemah (Fonseca & Izar, 2016). Pada penderita obesitas juga ditemukan

peningkatan kadar hs-CRP hal ini berhubungan terjadinya Sindrom Metabolik yang menyebabkan peningkatan hs-CRP karena terjadinya inflamasi sistemik (Dayal *et al.*, 2014). Penggunaan statin dalam pengobatan penyakit inflamasi juga memiliki efek pada penurunan kadar hs-CRP (Ridker, 2016).

2.4. RSISA (Rumah Sakit Islam Sultan Agung)

Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang, merupakan rumah sakit yang berada di jalan Kaligawe KM 4 Semarang. Rumah sakit ini diresmikan sebagai rumah sakit madya pada tanggal 23 oktober 1975. Terdapat 16 bidang pelayanan di rumah sakit ini salah satunya pelayanan bagi pasien stroke. Pelayanan stroke seperti perawatan pasien dengan perbaikan oksigenasi, melancarkan aliran darah, perbaikan fungsi otak, dll ada di Sultan Agung Stroke Center (*Rumah Sakit Islam Sultan Agung*, n.d.). Terhitung dari tahun 2019-2020 berdasar data rekam medik, terdapat sekitar 4000 pasien stroke baik itu rawat inap atau rawat jalan (*Data Rekam Medik*, 2020).

2.5. Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama

Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtam Semarang, merupakan rumah sakit yang beralamat di Jl. DR. Sutomo No.17, Barusari, Kec. Semarang Sel., Kota Semarang, Jawa Tengah 50245. Rumah sakit ini adalah rumah sakit yang didirikan dengan naungan TNI-AD khususnya dibawah kendali Kesehatan Komando Daerah Militer IV/ Diponegoro. RS Bhakti Wira Tamtama memiliki lebih dari 50 dokter

umum maupun spesialis. Fasilitas yang dimiliki berupa 13 bidang pelayanan (*Rumah Sakit Bhakti Wira Tatama*, n.d.)

2.6. Hubungan hs-CRP dengan Fungsi Kognitif

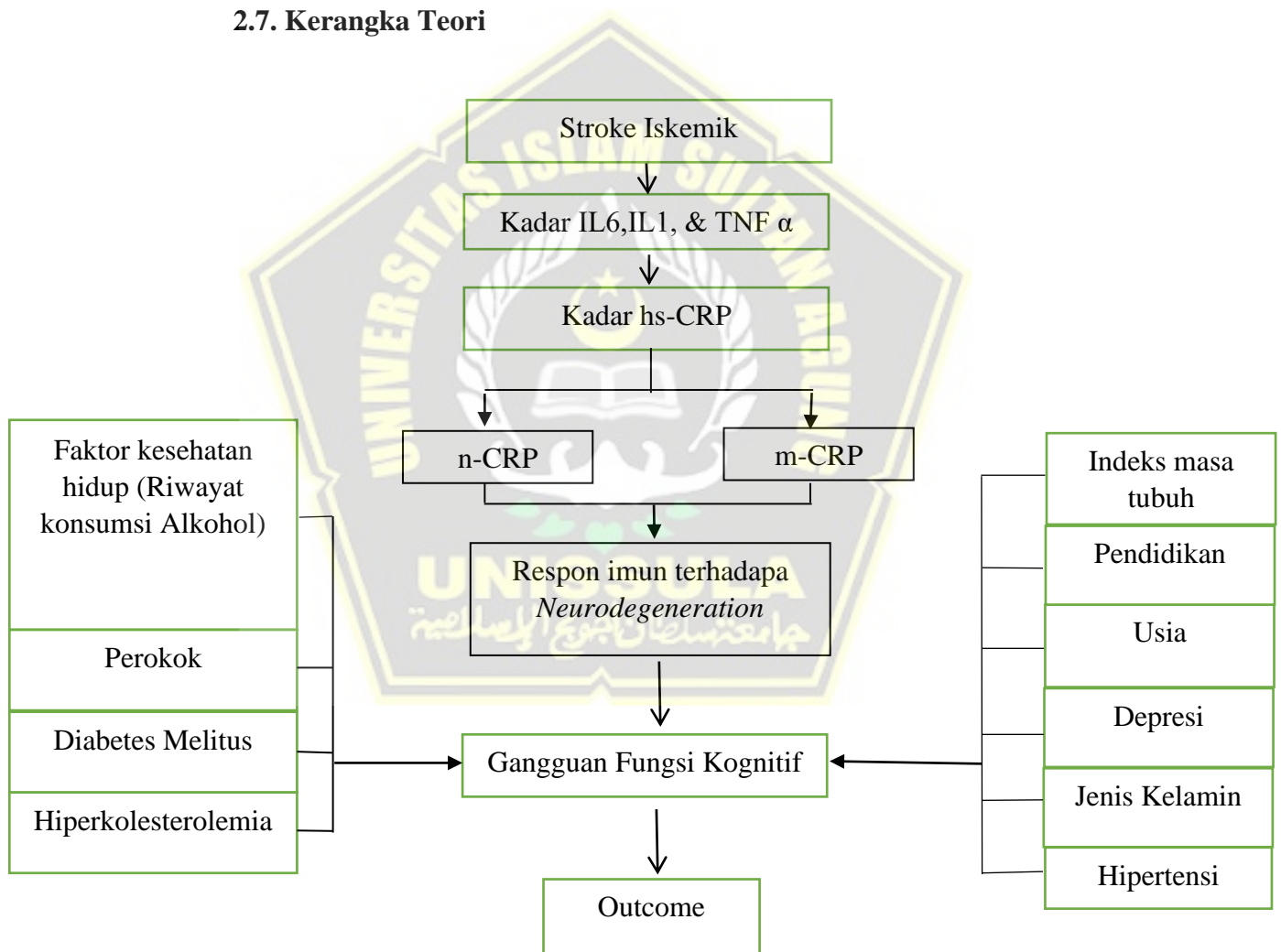
CRP pertama kali disintesis sebagai monomer dan kemudian diubah menjadi pentamer di *Reticulum Endoplasma* (RE). Di dalam sel hepatosit, protein pentamerik (*native* CRP (nCRP)) dipertahankan di RE dengan mengikat dua *karboksilesterase*, gp60a, dan gp50b. dalam keadaan istirahat (non inflamasi) CRP akan dikeluarkan berlahan. Tetapi, jika terdapat rangsangan dari sitokin inflamasi seperti IL6,IL1,dan TNF α maka CRP akan disekresi dengan cepat. Pentamerik CRP bisa dipecah dan menghasilkan sub unit bebas yang disebut *monomeric* CRP (mCRP). Antara molekul nCRP dan mCRP diyakini memiliki peran yang berbeda dalam proses inflamasi. Pada nCRP cenderung lebih menunjukkan aktivitas anti-Inflamasi dibandingkan dengan mCRP.

CRP telah dikaitkan dengan prognosis berbagai penyakit seperti pada stroke. Bukti menunjukkan bahwa CRP tidak hanya sebagai penanda inflamasi akut tetapi juga berperan dalam proses inflamasi. Seperti pengaruh CRP pada proses *apoptosis*, CRP menginduksi peningkatan dan penurunan regulasi p53 melalui 2 isomernya nCRP dan mCRP dalam monosit dan mempengaruhi kinetik siklus selnya sehingga mempengaruhi apoptosis. CRP juga memiliki kemampuan dalam melemahkan dan menguatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). CRP juga memiliki pengaruh terhadap sitokin inflamasi seperti IL6,

IL8, MCP-1, dan TNF α .. Dalam pengaruh yang diberikan CRP terhadap proses inflamasi, memiliki 2 pengaruh yang berbeda dikarenakan kedua isomer dari CRP memiliki sifat yang berbeda pula (Sproston & Ashworth, 2018).

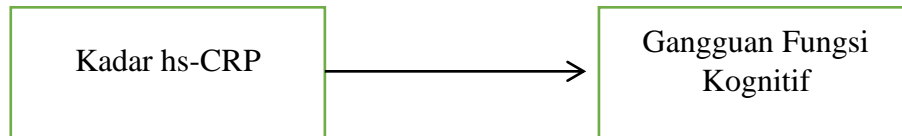
CRP memiliki peran dalam respon sistemik terhadap inflamasi, kontribusi aktivitas kronis dari respon imun di *neurodegeneration*, yang menyebabkan terjadinya disfungsi kognitif (Matsuo *et al.*, 2016)

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan gangguan Fungsi Kognitif pada pasien Post Stroke Iskemik.

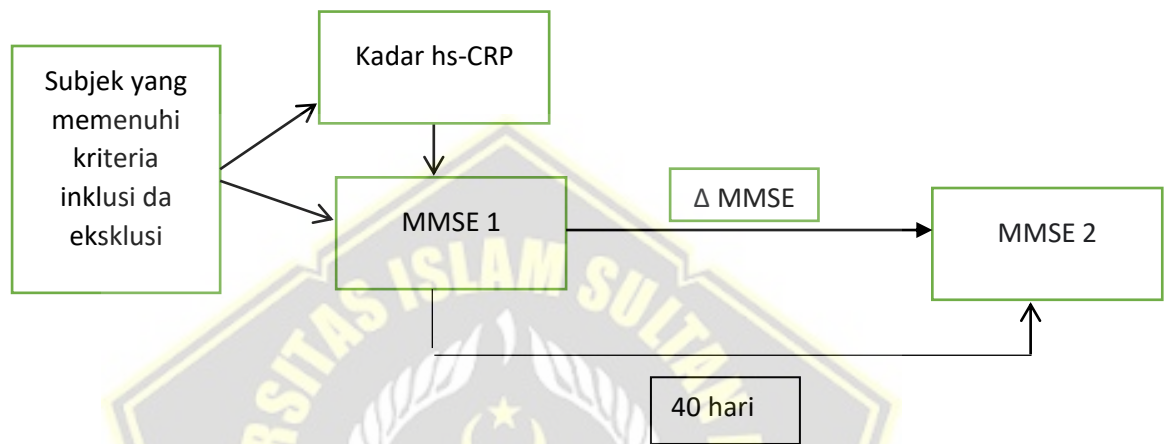


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah metode analitik observasional. Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian *Cross Sectional*.



Gambar 3.1. Rancangan Penelitian

Keterangan :

- Kadar hs-CRP : Biomarker inflamasi pada stroke iskemik akut
- MMSE 1 : Pemeriksaan Fungsi kognitif pada hari onset ke 1-3 hari
- Δ MMSE : Perubahan skor MMSE dari onset akut ke onset kronik
- MMSE 2 : Pemeriksaan fungsi kognitif setelah onset 40 hari

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

kadar hs-CRP

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Gangguan Fungsi Kognitif

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kadar hs-CRP

hs-CRP dikaitkan dengan terjadinya stroke akut, kadar hs-CRP diperiksa pada onset ≤ 72 jam. Pemeriksaan dilakukan dengan metode ELISA dengan mengambil serum darah dari vena ante cubiti. Kadar hs-CRP dibagi menjadi kadar meningkat ($\geq 3,0$ mg/L) dan kadar tidak meningkat ($< 3,0$ mg/L) (Jaydip Ray Chaudhuri et al., 2013) .

Skala : Nominal

3.2.2.2. Gangguan Fungsi Kognitif

Gangguan fungsi kognitif dapat diukur dengan skor MMSE dengan cara : Selisih Skor MMSE dari onset hari ke-1 dan hari ke-40. Penilaian dihitung dari selisih antara skor MMSE di hari ke1 dengan hari ke-40. Interpretasi yang didapat berupa : > 25 normal, 21-23 ringan, 10-20 sedang, dan < 9 berat.

Pasien bisa dibagi menjadi dua yaitu membaik jika terjadi peningkatan derajat dan memburuk jika terjadi penurunan derajat atau tidak terdapat perubahan derajat.. (Thomas & Clement, 2017) :

Skala : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Seluruh pasien post stroke iskemik

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien post stroke iskemik yang berobat rawat inap pada unit stroke Rumah Sakit Islam Sultan Agung tahun 2021.

3.3.2. Sampel

Sampel diambil dari pasien post stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang berobat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang :

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

3.3.2.1.1. Pasien yang bersedia

3.3.2.1.2. Pasien stroke iskemik awal dengan onset 1-3 hari yang baru pertama kali terkena strok iskemik

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

3.3.2.2.1. Pasien dengan penyakit kardiovaskular dengan menggunakan *Elektrokardiografi* (EKG).

3.3.2.2.2. Pasien dengan penyakit hati dengan pemeriksaan SGPT dan SGOT.

3.3.2.2.3. Sedang menggunakan Simvastatin, dengan menggunakan dari kuesioner.

3.3.2.2.4. menderit penyakit infeksi secara klinis dengan melihat catatan medik seperti sepsis, meningitis, pneumonia, dan osteomeilitis .

3.3.2.2.5. Pasien dengan Depresi diperiksa dengan cara menanyakan kepada sampel tentang riwayat depresi

3.3.2.2.6. Riwayat penggunaan Alkohol, dengan menggunakan kuesioner.

3.3.3. Besar Sampling

Estimasi besar sampel untuk proporsi suatu populasi dari data kategorial – nominal yaitu pasien stroke Iskemik memerlukan tiga informasi, (1) proporsi keadaan yang akan dicari (p). (2) tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki (d). (3) tingkat kemaknaan ($Z\alpha$).

Rumus yang digunakan adalah :

$$n : \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

n : Jumlah sampel

$Z\alpha$: tingkat kemaknaan sudah menjadi ketentuan 1,96

P : kebiasaan proporsi yang digunakan paling tinggi adalah P : 0,50
 untuk mendapatkan jumlah sampel kecil maka ditentukan P : 20,
 dengan syarat $n \times P$ dan $n \times Q$ harus menghasilkan > 5

Q : nilai Q adalah 1-P

d : nilai ketetapan relatife yang diinginkan untuk mendapatkan
 jumlah sampel kecil maka ditentukan sebesar 15 %

$$n : \frac{1,96^2 \cdot 0,2 \cdot (1-0,2)}{0,15^2}$$

$$n : \frac{3,9416 \cdot 0,2 \cdot 0,8}{0,0225}$$

$$n : \frac{0,614656}{0,0225}$$

$$n : 27,32$$

Berdasarkan hasil perhitungan di atas menunjukkan bahwa
 besar subjek total penelitian adalah 30. Pengambilan sampel pada
 penelitian ini dilakukan dengan metode *Consecutive Sampling*.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan terdiri dari catatan medik
 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, kuisioner Mini
 Mental State Examination, dan pengukuran kadar hs-CRP dengan

metode ELISA. Kemudian, data yang didapat akan diolah dengan menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) . Untuk pemeriksaan hs-CRP serum alat dan bahan yang digunakan adalah : Spuit 5 cc, Vacuntainer, Torniquet, Alkohol swab, Alat *sentrifuge* , Pipet, *Freezer*, *ELISA reader*, *Microwell*, Darah vena, Reagen HsCRP

3.5. Kriteria Drop Out

Pasien tidak dapat menyelesaikan sesuai waktu penelitian yang disebabkan karena pindah rumah sakit, pulang paksa, meninggal dunia atau memutuskan untuk tidak melanjutkan penelitian.

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan

Perencanaan penelitian dimulai dari perumusan masalah, menyusun studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel penelitian, serta membuat rancangan penelitian

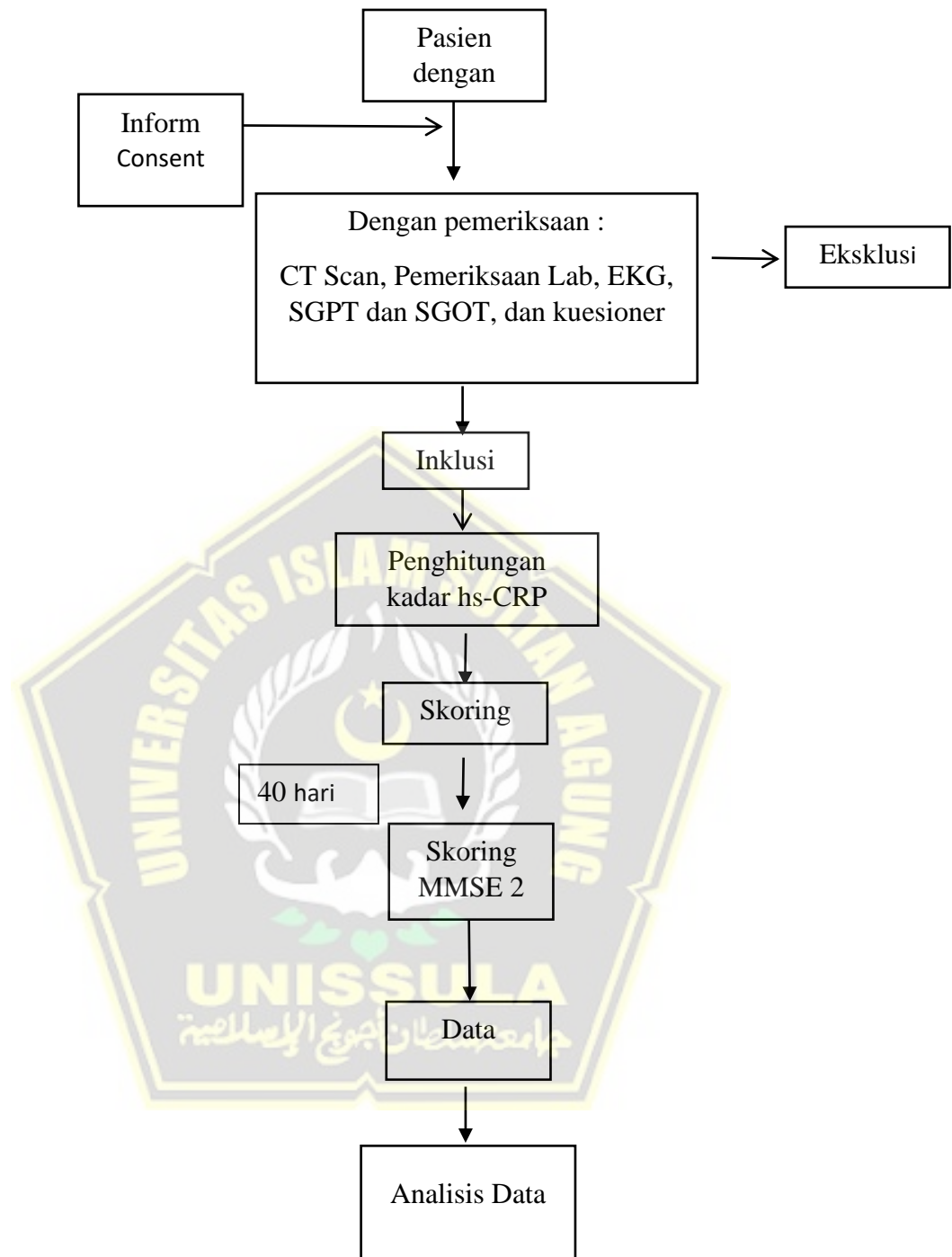
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan penelitian diawali mengajukan *ethical clearance* ke bagian Bioetika Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Populasi ditentukan dengan menggunakan teknik *non – probability sampling* dengan metode *Consecutive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam sampel penelitian

hingga jumlahnya terpenuhi. Kemudian, sampel data yang sudah didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian .

3.8. Tempat Dan Waktu

3.8.1. Tempat

Pelaksanaan penelitian dilakukan di Rumah sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.8.2. Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2021.

3.9. Analisis Hasil

Data berupa rekam medis pasien yang dikumpulkan meliputi, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Data yang terkumpul selanjutnya dilakukan coding, entri, editing, kemudian dilakukan analisis menggunakan program komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Dilakukan analisis diskriptif pada variabel umur, jenis kelamin, kadar hs-CRP dalam darah dan Skor MMSE. Tujuan analisis ini untuk mengetahui adanya korelasi signifikan antara variabel bebas dan terikat dan juga pengaruh dari variabel perancu. Uji statistik yang digunakan yaitu uji :

3.9.1. Analisis Univariat

Untuk mengetahui hubungan kadar hs-CRP dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut, dilakukan analisis statistik dengan menggunakan

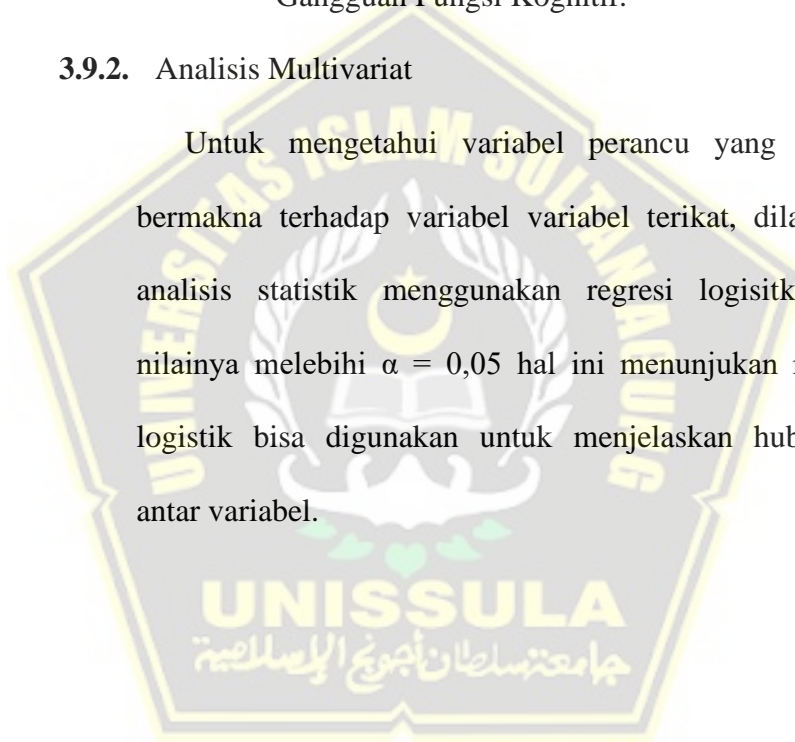
metode *Chi Square* serta digunakan taraf signifikan yaitu α (0,05).

3.9.1.1. Apabila $p \leq 0,05 = H_0$ diterima, berarti ada hubungan kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif

3.9.1.2. Apabila $p > 0,05 = H_0$ ditolak, berarti tidak ada hubungan kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif.

3.9.2. Analisis Multivariat

Untuk mengetahui variabel perancu yang paling bermakna terhadap variabel terikat, dilakukan analisis statistik menggunakan regresi logistik. Jika nilainya melebihi $\alpha = 0,05$ hal ini menunjukkan regresi logistik bisa digunakan untuk menjelaskan hubungan antar variabel.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai Hubungan Kadar hs-CRP dengan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Post Stroke Iskemik ini dilakukan pada sebanyak 30 orang pasien rawat inap di Rumah sakit Islam Sultan Agung Semarang dan Rumah sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang dari bulan Agustus – Desember 2021 dimana dilakukan pengambilan serum hs-CRP pada fase akut dan penilaian skor MMSE pada hari pertama terjadinya stroke akut serta follow up kembali skor MMSE setelah hari onset ke- 40. Didapatkan hanya 24 sampel yang berhasil di *follow up* ulang setelah hari- 40 sehingga total sampel yang bisa dilakukan Analisis sebanyak 24 sampel . Karakteristik sampel penelitian ditunjukkan sebagai berikut :

Tabel 4.1. *Karakteristik* Pasien Menurut Kelompok

Karakteristik	Jumlah Subjek (n)	Persentase (%)	
hs-CRP	Normal	13	54,17
	Meningkat	11	45,83
Usia	>65	10	41,67
	<65	14	58,33
Jenis Kelamin	Laki-Laki	21	87,50
	Perempuan	3	12,50
DM	Ya	8	33,33
	Tidak	16	66,67
Merokok	Merokok	7	29,17
	Non-Merokok	17	70,83
Hipertensi	Ya	12	50,00

	Tidak	12	50,00
	Ya	19	79,17
Dislipidemia	Tidak	5	20,83
Fungsi	Membaik	15	62,50
Kognitif	Memburuk	9	37,50

Berdasarkan Tabel 4.1 didapatkan bahwa setelah dilakukan follow up setelah 40 hari pada sampel, didapatkan sebanyak 15 sampel (62,5 %) mengalami perbaikan dari derajat fungsi kognitif dan 9 memburuk dari segi derajat fungsi kogn (37,5 %). Dari tabel diatas juga tampak pasien stroke iskemik akut yang memiliki kadar hs-CRP normal pada fase akut stroke sebesar 13 (54,17 %) sedangkan pasien dengan hs-CRP meningkat di awal fase stroke akut sebesar 11 (45 %).

Pada Tabel 4.1. didapatkan bahwa dari 24 sampel yang berusia < 65 sebanyak 14 sampel (41,67 %) dan yang > 65 sebanyak 10 sampel (58,33 %) yang terdiri dari 21 laki-laki (87,5 %) dan 3 perempuan (12,5 %). Dari 24 sampel juga didapatkan bahwa sebanyak 8 sampel (33,33 %) memiliki riwayat diabetes melitus , 7 sampel (29,17 %) memiliki riwayat merokok, 12 sampel (50 %) memiliki riwayat hipertensi, dan 19 sampel (79 %) memiliki riwayat dilipidemia .

4.2 Analisis hubungan kadar hs-CRP dengan derajat Fungsi Kognitif

Analisis hubungan kadar hs-CRP dengan terjadinya gangguan kognitif dilakukan dengan melihat selisih perubahan skor MMSE pada

onset hari 1-3 dengan onset hari ke- 40. Hasil analisis dapat dilihat di table berikut

Tabel 4.2. Analisis Bivariat Hubungan hs-CRP dengan Fungsi Kognitif

Variabel	DeltaMMSE		Total	<i>p</i>	<i>r</i>	
	Membaik	Memburuk				
hs-CRP	Normal	10 76,9%	3 23,1%	13 100,0%	0,206	0,324
	Meningkat	5 45,5%	6 54,5%	11 100,0%		

**Fischer Exact Test and Correlation Test*

Pada table 4.2. hasil analisis antara kadar hs-CRP dengan derajat fungsi kognitif. Didapatkan dari 24 orang sampel stroke iskemik akut bahwa pada 13 sampel dengan kadar hs-CRP normal terjadi peningkatan dari grading fungsi kognitif sebanyak 10 orang (76,9%) dan 3 orang (23,1 %) sampel mengalami perburukan dari grading fungsi kognitif. Pada 11 sampel dengan kadar hs-CRP meningkat terjadi peningkatan grading fungsi kognitif sebanyak 5 orang (45,5 %) dan memburuk sebanyak 6 (54,5%). Berdasarkan hasil uji *fisher exact* didapatkan nilai *p* sebesar 0,206 menandakan tidak terdapat hubungan antara kadar- hs-CRP dengan perubahan grading fungsi kognitif. Pada uji multivariat regresi logistik didapatkan tidak adanya pengaruh antara kadar hs-CRP dengan perubahan derajat fungsi kognitif dengan $p=0,107$.

4.3 Analisis rerata kadar hs-CRP

Analisis rerata kadar hs-CRP pada pasien stroke iskemik akut pada onset hari 1-3. Didapatkan hasil rerata pada table 4.3.

Tabel 4.3. Rerata kadar hs-CRP

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
hsCRP1	24	.50	63.50	12.2233	17.35358
Valid N (listwise)	24				

Dari table 4.3 didapatkan hasil analisis dimana rerata kadar hs-CRP pada sampel pasien stroke iskemik akut adalah 12,2233. Dimana, dari hasil rerata tersebut didapatkan kadar hs-CRP terendah adalah 0,50 dan kadar hs-CRP tertinggi pada sampel adalah 63,50.

4.4 Analisis Bivariat Faktor-Faktor Risiko Perubahan Fungsi Kognitif

Perubahan derajat fungsi kognitif dapat terjadi karena dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, diabetes melitus, merokok, hipertensi, dan dislipidemia. Faktor-faktor tersebut dianalisis secara bivariat kemudian jika data memenuhi syarat dengan hasil analisis bivariat ($p < 0,25$) maka akan dilakukan analisis multivariat untuk mengetahui hubungan pengaruhnya. Pada table 4.5. didapatkan hasil analisis bivariat tidak adanya pengaruh dari faktor-faktor resiko dan kadar hs-CRP dengan terjadinya perubahan grading fungsi kognitif. Berdasarkan Analisa bivariat terhadap semua variabel terhadap variabel fungsi kognitif didapatkan

bahwa pada variabel hs-CRP ($p = 0,206$), diabetes melitus ($p = 0,099$), variabel merokok ($p = 0,061$), dan variabel hipertensi ($p = 0,089$) dimana nilai ($p < 0,25$) sehingga memenuhi syarat dilakukan analisis multivariat. Dari tabel 4.6. diperoleh jika variabel hs-CRP, diabetes melitus, merokok, dan hipertensi tidak berpengaruh terhadap perubahan derajat fungsi kognitif. variabel hs-CRP memiliki kekuatan hubungan 105,529 ($p = 0,107$), diabetes melitus memiliki kekuatan hubungan 5,504 ($p = 0,44$), merokok memiliki kekuatan hubungan 1,527 ($p = 0,094$), dan hipertensi memiliki kekuatan hubungan 2,183 ($p = 0,217$).

Tabel 4.4. Analisis Bivariat Faktor-Faktor risiko Perubahan Fungsi Kognitif

Variabel	DeltaMMSE		Total	p	r	
	Peningkatan	Tetap				
Usia	≥ 65	7	3	10	0,678	0,131
		70,0%	30,0%	100,0%		
	< 65	8	6	14		
		57,1%	42,9%	100,0%		
JenisKelamin	Laki-Laki	14	7	21	0,533	0,228
		66,7%	33,3%	100,0%		
	Perempuan	1	2	3		
		33,3%	66,7%	100,0%		
DM	Ya	3	5	8	0,099	-0,365
		37,5%	62,5%	100,0%		
	Tidak	12	4	16		
		75,0%	25,0%	100,0%		
Merokok	Merokok	2	5	7	0,061	-0,45
		28,6%	71,4%	100,0%		

	Non-Merokok	13 76,5%	4 23,5%	17 100,0%		
Hipertensi	Ya	5 41,7%	7 58,3%	12 100,0%	0,089	-0,43
	Tidak	10 83,3%	2 16,7%	12 100,0%		
Dislipidemia	Ya	11 57,9%	8 42,1%	19 100,0%	0,615	-0,185
	Tidak	4 80,0%	1 20,0%	5 100,0%		

**Fischer Exact Test and Correlation Test*

Tabel 4.5. Analisis Multivariat Faktor-Faktor Risiko Perubahan Fungsi

Kognitif

	Koefisien	S.E.	Wald	df	p	OR	IK95%	
							Min	Maks
hs-CRP	2,102	1,305	2,593	1	0,107	8,180	0,633	105,629
DM	-0,822	1,247	0,434	1	0,510	0,440	0,038	5,064
Merokok	-2,367	1,423	2,765	1	0,096	0,094	0,006	1,527
Hipertensi	-1,530	1,179	1,684	1	0,194	0,217	0,021	2,183

4.5 Pembahasan

Penelitian dilakukan pada bulan September – Desember 2020 dan dalam kondisi Covid 19 sehingga mempersulit dalam pengambilan sampel. Penelitian yang dilakukan kepada pasien stroke iskemik dengan onset <72 jam dengan desain penelitian *cross sectional* untuk melihat korelasi antara terjadinya gangguan fungsi kognitif post stroke dengan kadar hs-CRP pasien saat fase stroke akut setelah 40 hari post stroke iskemik. Dimana, fungsi kognitif pasien diambil dengan cara melakukan skoring menggunakan skor MMSE yang akan dibandingkan dengan hasil skor MMSE setelah 40 hari untuk melihat apakah ada peningkatan atau penurunan dari fungsi kognitif pasien secara grading MMSE. Kemudian hs-CRP diambil pada saat fase akut stroke dengan cara dilakukan pengmabilan darah dari vena ante cubiti dan kemudian dilakukan pemeriksaan menggunakan metode ELISA.

Uji statistik dilakukan menggunakan SPSS 23. Dimana dilakukan stasistik secara bivariat untuk mengetahui hubungan anatar variabel secara langsung, uji bivariat menggunakan uji *Fisher Exact* untuk mengetahui hubungan dari kedua buah variabel dan untuk mengetahui kuatnya hubungan antar variabel. Setelah dilakukan uji bivariat kemudian dilakukan uji statistik secara multivariat menggunakan uji *regresi logistic* dimana variabel yang memiliki ($p < 0,25$) dimasukan untuk dianalisis secara bersama-sama. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa pasien dengan kadar hs-CRP normal ($< 3,0$ mg/L) dan pasien dengan kadar hs-

CRP meningkat ($\geq 3,0$ mg/L) tidak mempengaruhi terjadinya gangguan kognitif pada pasien post stroke setelah onset hari ke- 40. Didapatkan hasil analisis statistik berupa, (r) sebesar 0,324 dan ($p = 0,206$) dan analisis multivariat ($p = 0,107$) . hasil penelitian ini tidak selaras dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Zheng & Xie, 2018) dimana dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan peningkatan hs-CRP dengan terjadinya gangguan kognitif pada 5257 sampel, didapatkan hasil bahwa peningkatan hs-CRP dikaitkan dengan terjadinya penurunan skor kognitif yang lebih cepat. Hal ini juga selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh (Wanggong et al., 2021) dimana didapatkan hasil ($p = 0,012$) yang menandakan terdapat korelasi antara kadar hs-CRP yang tinggi dengan terjadinya gangguan kognitif setelah 6 bulan. Tetapi perbedaan hasil didapatkan pada studi yang dilakukan oleh (Liu et al., 2019) dimana dilakukan kepada 210 sampel pasien stroke iskemik dan 130 sampel berhasil melakukan follow up 3 bulan, dari hasil ditemukan tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar hs-CRP dengan terjadinya gangguan kognitif setelah 3 bulan pada pasien stroke iskemik ($p=0,734$). Hal ini juga terjadi pada studi yang dilakukan oleh (Eton & Lepore, 2008) dimana tidak didapatkannya korelasi antara kadar hs-CRP dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik yang ditandai dengan adanya faktor risiko keberadaan alel *APOE* 4. Sedangkan pada studi yang dilakukan oleh (Margarete A. Wichmann et al, 2015) bahkan ditemukan asosiasi yang terbalik dimana kadar hs-CRP yang tinggi menyebabkan

turunnya risiko terjadi gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

Dari penelitian ini juga didapatkan bahwa sampel dengan jenis kelamin laki – laki lebih banyak (84,5 %) dibandingkan dengan sampel perempuan (12,5%). Dari sampel juga didapatkan pasien dengan usia < 65 memiliki presentasi lebih banyak (58,3 %) dan sampel dengan usia > 65 memiliki presentase sebanyak (41,7%). Kemudian dari 24 sampel didapatkan data tentang komorbid pasien dan juga risiko merokok sebelumnya. Dari sampel didapatkan 33,3 % mempunyai komorbid diabetes, 50 % memiliki komorbid hipertensi, 79,17 % memiliki komorbid dislipidemia, dan 29,17 % pasien memiliki riwayat merokok. Dari hasil Analisis bivariat pada faktor-faktor risiko kepada variabel gangguan fungsi kognitif didapatkan, usia ($r = 0,131$ ($p=0,678$)), jenis kelamin ($r = 0,228$ ($p=0,533$)), diabetes melitus ($r = -0,365$ ($p=0,099$)), merokok ($r = -0,45$ ($p=0,061$)), hipertensi ($r = -0,43$ ($p=0,089$)), dislipidemia ($r = -0,185$ ($p=0,615$)). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan secara analisis bivariat tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara faktor-faktor risiko dengan perubahan grading fungsi kognitif. Setelah itu dilakukan Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik pada faktor-faktor risiko yang memiliki ($p<0,25$) dengan terjadinya perubahan grading fungsi kognitif . Dimana yang memenuhi untuk dilakukan analisis multivariat hanya variabel hs-CRP ($p=0,205$), diabetes melitus ($p=0,099$), merokok ($p=0,061$), dan hipertensi ($p=0,089$). Dapat disimpulkan dari hasil analisis

multivariat dari setiap variabel yang dilakukan uji secara multivariat tidak ada hubungan dengan terjadinya perubahan derajat fungsi kognitif pada pasien post stroke setelah onset hari ke-40.

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini menandakan kurangnya bukti untuk membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik. Hal ini, disimpulkan dari hasil analisis bivariat dimana didapatkan nilai ($p=0,206$) yang menandakan tidak adanya hubungan yang signifikan ($p>0,05$). Pada analisis lain yang dilakukan kepada faktor-faktor risiko risiko juga memiliki hasil yang tidak signifikan dimana pada setiap variabel didapatkan ($p>0,05$).

Terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke terjadi karena adanya *neurodegeneration* yang disebabkan karena adanya inflamasi pada saat terjadi stroke (Matsuo et al., 2016). Hal ini juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti usia, jenis kelamin, pendidikan, dan juga adanya komorbid seperti hipertensi, riwayat stroke, dan diabetes melitus. selain faktor diatas, ternyata faktor *neurologis* juga merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap terjadinya gangguan kognitif setelah stroke. Dari faktor *neurologis* tersebut, terdapat 9 penelitian yang melaporkan bahwa volume infark, infark karotis kiri, *white matter lesion* (WML) tingkat tinggi, atrofi otak, infark ganglia basal, volume infark besar, *hiperintensitas* materi putih serebral, atrofi kortikal, infark lakunar, oklusi pembuluh darah kecil, dan lesi hemisfer dominan merupakan faktor

risiko yang signifikan terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif (Faizal *et al.*, 2016). Sejumlah penelitian dengan menggunakan MRI melakukan identifikasi pada pasien yang mengalami *Small Vessel Disease* (SVD) serebral (lacunar, hiperintensitas materi putih, perdarahan mikro, *silent infark*, perubahan materi putih), serta atrofi serebral global, dan atrofi lobus medial-temporal sebagai penentu terjadinya *Post Stroke Dementia* (PSD) (Mijajlović *et al.*, 2017). Tidak dilakukannya penilaian pada lesi yang terjadi pada pasien pada penelitian ini mungkin menyebabkan hasil yang didapat kurang bisa menjelaskan terjadinya perubahan derajat fungsi kognitif walau didapatkan beberapa faktor risiko yang sudah dilakukan analisis secara bersama.

Hal lain mungkin disebabkan oleh beberapa faktor lainnya seperti kualitas hidup dan gaya hidup, serta kegiatan rekreasi. Pada pasien yang memiliki gaya hidup yang suka memakan sayur, buah, biji-bijian memiliki kognisi yang normal (Salama *et al.*, 2019). Pada studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh (Pan *et al.*, 2015) tentang hubungan kualitas hidup dengan gangguan fungsi kognitif didapatkan adanya kaitan dimana terjadinya disfungsi kognitif berkait dengan kualitas hidup yang buruk. Penilaian kualitas hidup dilakukan menggunakan skor *Health Related Quality of Life* (HRQOL) yang terdiri dari 5 instrumen mobilitas, perawatan diri, aktivitas biasa, ketidaknyamanan, dan kecemasan.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pada saat melakukan follow up kepada pasien setelah hari ke-40 post stroke. pada penelitian ini,

peneliti harus melakukan follow up pada hari ke-40 untuk melakukan skoring ke-2 untuk melihat kondisi fungsi kognitif dari pasien. Dikarenakan terbatasnya data seperti alamat dan kontak dari pasien membuat peneliti susah dalam melakukan komunikasi lebih lanjut. Hal ini menyebabkan peneliti melakukan *drop out* kepada 6 sampel dikarenakan komunikasi dengan pasien yang tidak bagus. Peneliti juga kesulitan dalam menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi dari proses terjadinya gangguan kognitif dikarenakan keterbatasan dari penilaian pada data yang didapatkan dan setelah sampel keluar dari rumah sakit peneliti tidak bisa mengawasi lebih lanjut untuk menilai aktivitas yang dilakukan saat di rumah .



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Dari Analisis bivariat yang dilakukan antara hs-CRP dengan Delta MMSE didapatkan bahwa penelitian ini belum mampu membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar hs-CRP ($p=0,206$) dengan proses terjadinya gangguan fungsi kognitif.
- 5.1.2. Dari keseluruhan sampel didapatkan bahwa rata rata kadar hs-CRP pasien tinggi, *Mean* = 12,22.
- 5.1.3. Hasil Analisis yang dilakukan kepada 6 variabel perancu : usia, jenis kelamin, merokok, hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia didapatkan dari hasil analisis bivariat bahwa 6 variable ($p>0,05$), perancu tersebut tidak terbukti mempengaruhi dalam proses terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien post stroke iskemik. Hasil Analisis multivariat pada variabel hs-CRP, hipertensi, merokok, dan diabetes melitus juga tidak memiliki pengaruh yang signifikan ($p>0,05$) terhadap proses terjadinya gangguan fungsi kognitif.

5.2. Saran

- 5.2.1. Penelitian selanjutnya sebaiknya lebih memperhatikan dari kriteria inklusi dan eksklusi sehingga tidak terjadi bias.
- 5.2.2. Pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan penilaian pada saat pasien sudah keluar dari rumah sakit.



DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qazzaz, N. K., Ali, S. H., Ahmad, S. A., Islam, S., & Mohamad, K. (2014). Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: A post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1677–1691. <https://doi.org/10.2147/NDT.S67184>
- Andrianopoulos, V., Gloeckl, R., Vogiatzis, I., & Kenn, K. (2017). Cognitive impairment in COPD: Should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? *Breathe*, *13*(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1183/20734735.001417>
- Antara, H., & Kadar, P. (2018). *ASSOCIATION BETWEEN ALTERED HS-CRP LEVELS AND COGNITIVE FUNCTION OF*. 121–129.
- Beaujean, A. A., Parker, S., & Qiu, X. (2013). The relationship between cognitive ability and depression: A longitudinal data analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *48*(12), 1983–1992. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0668-0>
- Bour, A., Rasquin, S., & Boreas, A. (2010). *How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke ?* 630–637. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5387-9>
- Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Knutson, K. L., Lewis, T. T., Lichtman, J. H., Loop, M. S., Lutsey, P. L., & Spartano, N. L. (2020). *Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update A Report From the American Heart Association*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Chaurasia, R. N., Sharma, J., Pathak, A., Mishra, V. N., & Joshi, D. (2019). Poststroke Cognitive Decline: A Longitudinal Study from a Tertiary Care Center. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, *10*(3), 459–464. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697872>
- Dayal, D., Jain, H., Attri, S. V., Bharti, B., & Bhalla, A. K. (2014). Relationship of high sensitivity C-reactive protein levels to anthropometric and other metabolic parameters in Indian children with simple overweight and obesity. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *8*(8), 5–9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8191.4685>
- De Wit, L., Theuns, P., Dejaeger, E., Devos, S., Gantenbein, A. R., Kerckhofs, E., Schuback, B., Schupp, W., & Putman, K. (2017). Long-term impact of stroke on patients' health-related quality of life. *Disability and Rehabilitation*, *39*(14), 1435–1440. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1200676>
- Dhakal, A., & D. Bobrin, B. (2020). *Cognitive Deficits*. StatPearls [internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/>
- Eton & Lepore. (2008). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, *23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.670.Biomarkers>
- Faizal, M., Zulkifly, M., Ghazali, S. E., Din, N. C., Kaur, D., Singh, A., & Subramaniam, P. (2016). *A Review of Risk Factors for Cognitive Impairment in Stroke Survivors*. 2016.
- Fonseca, F. A. H., & Izar, M. C. de O. (2016). High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease across countries and ethnicities. *Clinics*, *71*(4),

- 235–242. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)11)
- Gluhm, S., Goldstein, J., Loc, K., Colt, A., Liew, C. Van, & Corey-Bloom, J. (2013). Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 26(1), 1–5. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31828b7d26>
- Gutiérrez Pérez, C., Sävborg, M., Pålman, U., Cederfeldt, M., Knopp, E., Nordlund, A., Åstrand, R., Wallin, A., Fröjd, K., Wijk, H., & Tarkowski, E. (2011). High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(6), 622–629. <https://doi.org/10.1002/gps.2573>
- Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., & Saczynski, J. S. (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function. In *Impact of Hypertension on Cognitive Function*: (Vol. 68, Issue 6). <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>.Impact
- Ivh, S. (2019). *Hemorrhagic stroke — Pathomechanisms of injury and therapeutic options*. September, 1073–1074. <https://doi.org/10.1111/cns.13225>
- Jaydip Ray Chaudhuri, Kandadai Rukmini Mridula, Umamahesh, M., Swathi, A., Balaraju, B., & Venkata Chandrasekher Srinivasarao Bandaru. (2013). *High sensitivity C-reactive protein levels in Acute Ischemic Stroke and subtypes: A study from a tertiary care center*.
- Jickling, G. C., & Sharp, F. R. (2011). *Blood Biomarkers of Ischemic Stroke*. 349–360. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0050-4>
- Johnson, W., Onuma, O., & Sachdev, S. (2016). *Stroke : a global response is needed*.
- Kalaria, R. N., Akinyemi, R., & Ihara, M. (2016). Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *BBA - Molecular Basis of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
- Kamath, D. Y., Xavier, D., Sigamani, A., & Pais, P. (2015). *High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease : An Indian perspective*. September, 261–268. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.166582>
- Kemenkes RI. (2017). Kebijakan dan Strategi Pencegahan dan Pengendalian Stroke di Indonesia. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 20–23.
- Kim, B., Lee, J., Sohn, M. K., & Kim, D. Y. (2017). *Risk Factors and Functional Impact of Medical Complications in Stroke*. 41(5), 753–760.
- Korsnes, M. S. (2020). *Performance on the mini-mental state exam and the Montreal cognitive assessment in a sample of old age psychiatric patients*. <https://doi.org/10.1177/2050312120957895>
- Kuźma, E., Llewellyn, D. J., Langa, K. M., Wallace, R. B., & Lang, I. A. (2014). History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: A 19-year prospective cohort study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.06.001>
- Laksono, B. A., Widyastuti, K., & Trisnawati, S. Y. (2019). Profil gangguan fungsi kognitif pada pasien pasca stroke iskemik di RSUP Sanglah Denpasar Bali, Indonesia periode 2019. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 698–701.

- <https://doi.org/10.15562/ism.v10i3.463>
- Lanny Lingga, P. . (2013). *All About Stroke*. Elex Media Komputindo.
- Liu, Y., Chen, H., Zhao, K., He, W., Lin, S., & He, J. (2019). High levels of plasma fibrinogen are related to post-stroke cognitive impairment. *Brain and Behavior*, *9*(10), 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.1391>
- Manuscript, A., & Inflammation, L. S. (2015). *Long-Term Systemic Inflammation and Cognitive Impairment in*. *62*(9), 1683–1691. <https://doi.org/10.1111/jgs.12994>.Long-Term
- Matsuo, R., Ago, T., Hata, J., Wakisaka, Y., Kuroda, J., Kuwashiro, T., Kitazono, T., & Kamouchi, M. (2016). Plasma C-reactive protein and clinical outcomes after acute ischemic stroke: A prospective observational study. *PLoS ONE*, *11*(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156790>
- Michaud, T. L., Siahpush, M., Farazi, P. A., Kim, J., Yu, F., Su, D., & Murman, D. L. (2018). The Association between Body Mass Index, and Cognitive, Functional, and Behavioral Declines for Incident Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*(4), 1507–1517. <https://doi.org/10.3233/JAD-180278>
- Mijajlović, M. D., Pavlović, A., Brainin, M., Heiss, W. D., Quinn, T. J., Ihle-Hansen, H. B., Hermann, D. M., Assayag, E. Ben, Richard, E., Thiel, A., Kliper, E., Shin, Y. Il, Kim, Y. H., Choi, S. H., Jung, S., Lee, Y. B., Sinanović, O., Levine, D. A., Schlesinger, I., ... Bornstein, N. M. (2017). Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Medicine*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0779-7>
- Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M., & Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical. *Cmaj*, *187*(12), 887–893. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140355>
- Oset, M., Stasiolek, M., & Matysiak, M. (2020). Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis—How Much and How Important? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *20*(7). <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
- Pan, C. W., Wang, X., Ma, Q., Sun, H. P., Xu, Y., & Wang, P. (2015). Cognitive dysfunction and health-related quality of life among older Chinese. *Scientific Reports*, *5*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep17301>
- Penilaian, I., & Kalkulasi, P. D. A. N. (n.d.). *Format pengkajian mmse*. *1*, 18–19.
- Perini, G., Ramusino, M. C., Sinforiani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: Recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- Reitz, C. (2013). Dyslipidemia and the risk of alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports*, *15*(3), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0307-3>
- Ridker, P. M. (2016). A test in context: High-sensitivity C-reactive protein. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(6), 712–723. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.037>
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia. *Neurology*, *68*(3), 223–228.
- Data Rekam Medik, (2020).

- Rumah Sakit Bhakti Wira Tatama. (n.d.). Rstbwt-Semarang.Com.
- Rumah Sakit Islam Sultan Agung. (n.d.). <https://Ybw-Sa.Org/>.
- S.Khaku, A., & Tadi, P. (2019). *Cerebrovascular Disease*. StatPearls [internet].
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. B., Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Randall, T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Harry, V. (2013). *AHA / ASA Expert Consensus Document An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association*. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Salama, I. I., Salama, S. I., Elmosalami, D. M., Saleh, R. M., Rasmy, H., Ibrahim, M. H., Kamel, S. A., Ganem, M. M. F., & Raslan, H. M. (2019). Risk factors associated with mild cognitive impairment among apparently healthy people and the role of microRNAs. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(19), 3253–3261. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.834>
- Setyopranoto, I., Bayuangga, H. F., Panggabean, A. S., Alifaningdyah, S., Lazuardi, L., Sari, F., Dewi, T., & Malueka, R. G. (2020). *Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region , Indonesia. 2019*.
- Sierra, C., Coca, A., & Schiffrin, E. L. (2011). Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke. *Current Hypertension Reports*, 13(3), 200–207. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0195-x>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Stites, S. D., Harkins, K., Rubright, J. D., & Karlawish, J. (2018). Relationships between cognitive complaints and quality of life in older adults with mild cognitive impairment, mild Alzheimer disease dementia, and normal cognition. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(4), 276–283. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000262>
- Sun, J., Tan, L., & Yu, J. (2014). *Post-stroke cognitive impairment : epidemiology , mechanisms and management*. 2(6). <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05>
- Surkova, E. V., Tanashyan, M. M., Bepalov, A. I., & Naminov, A. V. (2019). Diabetes mellitus and cognitive impairment. *Terapevticheskii Arkhiv*, 91(10), 112–118. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000362>
- Tadi, P., & Lui, F. (2019). *Acute stroke (cerebrovascular acciden)*. StatPearls.
- Thomas, J. L. P., & Clement, L. T. M. (2017). Image Credit: Diagrams of normal versus Alzheimer’s brain, by ADEAR - Alzheimer’s Disease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging. Available at Wikimedia Commons: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer%27s_d. *The End of Alzheimer’s*, 52–77. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812112-2/00003-3>
- Upadhayay, N., & Guragin, S. (2014). Comparison of cognitive functions between male and female medical students: A pilot study. *Journal of Clinical*

- and Diagnostic Research*, 8(6).
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7490.4449>
- Wang, J., Xiao, L. D., Wang, K., Luo, Y., & Li, X. (2020). Gender differences in cognitive impairment among rural elderly in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10).
<https://doi.org/10.3390/ijerph17103724>
- Wanggong, F., Xiang, J., Yang, S., Zhang, W., & Tuerganbieke, R. (2021). Correlation of serum uric acid, cystatin C and high-sensitivity C-reactive protein with cognitive impairment in lacunar cerebral infarction. *American Journal of Translational Research*, 13(6), 6717–6723.
- Watanabe, Y., Kitamura, K., Nakamura, K., Sanpei, K., Wakasugi, M., Yokoseki, A., Onodera, O., Ikeuchi, T., Kuwano, R., Momotsu, T., Narita, I., & Endo, N. (2016). Elevated C-Reactive Protein is Associated with Cognitive Decline in Outpatients of a General Hospital: The Project in Sado for Total Health (PROST). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(1), 10–19.
<https://doi.org/10.1159/000442585>
- Weng, P. H., Chen, J. H., Chiou, J. M., Tu, Y. K., Chen, T. F., Chiu, M. J., Tang, S. C., Yeh, S. J., & Chen, Y. C. (2018). The effect of lifestyle on late-life cognitive change under different socioeconomic status. *PLoS ONE*, 13(6), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197676>
- Wijaya, A. K. (2013). *PATOFISIOLOGI STROKE NON-HEMORAGIK AKIBAT TROMBUS*. 1–15.
- Yang, C., Hawkins, K. E., Doré, S., & Candelario-Jalil, E. (2019). Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 316(2), C135–C153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
- Yaojing Chen, Lv, C., Li, X., Zhang, J., Chen, K., Liu, Z., Li, H., Fan, J., Qin, T., Luo, L., & Zhang, Z. (2019). *The positive impacts of early-life education on cognition, leisure activity, and brain structure in healthy aging*.
- Zhao, X., Zheng, H., & Wang, Y. (2016). *The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis : a prospective cohort study*. 1049–1056.
- Zheng, F., & Xie, W. (2018). High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: The English Longitudinal Study of Ageing. *Psychological Medicine*, 48(8), 1381–1389. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003130>
- Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2015). Smoking is associated with an increased risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS ONE*, 10(3), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118333>
- Zhu, Y., Zhao, S., Fan, Z., Li, Z., He, F., Lin, C., Topatana, W., Yan, Y., Liu, Z., Chen, Y., & Zhang, B. (2020). *Evaluation of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment for Predicting Post-stroke Cognitive Impairment During the Acute Phase in Chinese Minor Stroke Patients*. 12(August), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00236>