

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Stroke merupakan salah satu penyakit pembuluh darah otak yang hingga saat ini dikategorikan sebagai penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan, disamping sebagai penyebab kecacatan jangka panjang nomor satu di dunia.<sup>1</sup>

Insiden stroke mencapai 0.5 per 1000 pada usia 40 tahun, dan meningkat menjadi 70 per 1000 pada usia 70 tahun. Angka kematian stroke mencapai 20% pada 3 hari pertama dan 25% pada tahun pertama. Lebih dari 40% penderita tidak dapat diharapkan untuk mandiri dalam aktifitas kesehariannya dan 25% menjadi tidak dapat berjalan secara mandiri. Selain menghilangkan produktifitas kerja, stroke juga membutuhkan biaya perawatan yang tinggi. Stroke dapat mengenai semua kelompok umur, terutama pada kelompok usia lanjut.<sup>1,2,3</sup>

Secara umum, stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik (80% kasus stroke) yang terdiri dari emboli ekstrakranial (25%) dan trombosis intrakranial (75%), serta stroke hemoragik (20% kasus stroke) yang terdiri dari perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid.<sup>4,5</sup> Stroke iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat dari berkurangnya aliran darah ke otak, sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak.<sup>1,4,5</sup>

Demensia adalah suatu sindroma penurunan kemampuan intelektual progresif yang menyebabkan deteriorasi kognitif dan fungsional, sehingga mengakibatkan gangguan fungsi sosial, pekerjaan dan aktivitas sehari-hari. Dalam pemahaman juga mundur seperti hilangnya kemampuan untuk memahami pembicaraan yang cepat, percakapan yang kompleks atau abstrak, humor yang sarkastis atau sindiran. Dalam kemampuan

bahasa dan bicara terjadi kemunduran pula yaitu kehilangan ide apa yang sedang dibicarakan, kehilangan kemampuan pemrosesan bahasa secara cepat, kehilangan kemampuan penamaan (naming) dengan cepat. Dalam bidang komunikasi sosial akan terjadi kehilangan kemampuan untuk tetap berbicara dalam topik, mudah tersinggung, marah, pembicaraan bisa menjadi kasar dan terkesan tidak sopan.<sup>6,7</sup>

Demensia vaskuler adalah demensia yang disebabkan oleh infark pada pembuluh darah kecil dan besar, misalnya multi-infarct dementia. Konsep terbaru menyatakan bahwa demensia vaskuler juga sangat erat berhubungan dengan berbagai mekanisme vaskuler dan perubahan-perubahan dalam otak, berbagai faktor pada individu dan manifestasi klinis. Demensia pasca stroke merupakan bagian dari demensia vaskuler.<sup>6,7</sup>

Prevalensi demensia pasca stroke untuk tiap-tiap negara berbeda-beda. Ini disebabkan karena selain tidak adanya gold standard untuk mendiagnosis demensia pasca stroke, ada perbedaan sosiokultural pada tiap-tiap negara yang mengakibatkan perbedaan dari hasil pemeriksaan. Tatemichi dan kawan-kawan (1990) melaporkan prevalensi demensia pasca stroke di Jepang mencapai angka 26,3%. Pohjasvaara (1997) melaporkan prevalensi demensia di India mencapai 31,8%. Roman (2002) melaporkan prevalensi demensia pasca stroke di berbagai negara sebesar 21%-45%. Angka prevalensi demensia vaskuler, khususnya demensia pasca stroke di Indonesia belum ada. Namun laporan Lamsudin (1995) untuk Daerah Istimewa Yogyakarta didapatkan angka prevalensi demensia pasca stroke 23,3%. Angka prevalensi demensia vaskuler, khususnya demensia pasca stroke di Indonesia belum ada. Namun laporan Lamsudin (1995) untuk Daerah Istimewa Yogyakarta didapatkan angka prevalensi demensia pasca stroke 23,3%.<sup>8,9</sup>

Timbulnya suatu demensia pasca stroke dikaitkan dengan faktor risiko stroke. Berbagai faktor risiko stroke, seperti hipertensi, penyakit jantung, diabetes melitus,

obesitas, dislipidemia, dan lain-lain, dapat menyebabkan gangguan dan bahkan kerusakan pada pembuluh darah otak seperti arterosklerosis, infark, pecahnya pembuluh darah otak dan lain-lain, sehingga mengakibatkan gangguan pada fungsi otak.<sup>11-16</sup>

Otak sebagai saraf pusat mempunyai salah satu peran yaitu mengatur fungsi kognitif, yang diatur oleh suatu sistem bernama sistem limbik. Sistem limbik mencakup thalamus, ganglia basalis, serebelum, lobus frontalis, lobus temporal, lobus parietal, lobus oksipital, dimana masing-masing lokasi tersebut memiliki peran dalam mengatur fungsi kognitif. Fungsi kognitif juga diatur oleh suatu mekanisme kerja yang disebut dengan jalur korteks-subkortikal, yang lebih dikenal dengan jalur frontal-subkortikal. Jalur ini, dengan lobus frontalis sebagai korteks yang paling berperan, saling berkaitan satu sama lain dalam menjalankan perannya mengatur fungsi kognitif. Namun demikian tidak setiap kasus stroke dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif, yang untuk selanjutnya dapat menjadi suatu demensia pasca stroke.<sup>17-24</sup>

Sampai saat ini belum ada marka biologis yang baku untuk mendiagnosis suatu demensia post stroke. Saat ini, alat yang digunakan untuk mendiagnosis suatu demensia vaskuler, khususnya demensia pasca stroke, adalah dengan menggunakan berbagai kriteria diagnosis. Berdasarkan hal tersebut maka peneliti menilai bahwa mempelajari lokasi infark pada penderita stroke iskemik adalah suatu hal yang penting untuk membantu memprediksi timbulnya demensia pasca stroke. Bila dapat diprediksi secara dini timbulnya demensia pasca stroke berdasarkan lokasi infark di otak, maka diharapkan bisa dilakukan tindakan pencegahan terjadinya demensia pasca stroke, baik lewat pendekatan farmakologis maupun non farmakologis, sehingga diharapkan dapat mengurangi gangguan dalam pekerjaan atau hubungan sosial seorang penderita stroke dan demensia pasca stroke.<sup>17-24</sup>

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah ada hubungan antara lokasi infark ditinjau dari gambaran CT-Scan otak dengan timbulnya demensia pasca stroke?

## **1.3 Keaslian penelitian**

Penelitian sebelumnya menganalisis lokasi lesi di otak, yang dihubungkan dengan gangguan kognitif yang sudah terjadi sebelum stroke. Penelitian lain menganalisis lokasi lesi di otak dengan depresi setelah stroke. Penelitian ini mempelajari hubungan antara lokasi infark dengan timbulnya demensia pasca stroke yang belum pernah dikemukakan dalam literatur-literatur yang ada.

## **1.4 Tujuan**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Membuktikan adanya hubungan antara terjadinya infark pada lokasi tertentu di otak ditinjau dari gambaran CT-Scan otak dengan timbulnya demensia pasca stroke.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis lokasi infark, jumlah infark, dan luas infark.
2. Menentukan status demensia pasca stroke
3. Membuktikan adanya hubungan antara terjadinya infark pada lokasi tertentu, jumlah infark dan luas infark dengan timbulnya demensia pasca stroke.

## **1.5 Manfaat penelitian**

Membantu memprediksi timbulnya demensia pasca stroke pada pasien-pasien stroke iskemik sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan dini kasus tersebut.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Stroke Iskemik**

##### **2.1.1 Definisi**

Menurut kriteria WHO (1995), stroke secara klinis didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global, berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.<sup>1,2</sup>

Termasuk disini adalah perdarahan sub araknoid (PSA), perdarahan intra serebral (PIS) dan infark serebral. Yang tidak termasuk dalam definisi stroke menurut WHO adalah gangguan peredaran darah otak sepiintas (TIA), tumor atau stroke sekunder yang disebabkan oleh trauma.<sup>1,2</sup>

##### **2.1.2 Klasifikasi**

Banyak klasifikasi yang telah dibuat untuk memudahkan penggolongan penyakit pembuluh darah otak. Menurut modifikasi Marshall, stroke dapat diklasifikasikan menjadi :<sup>1,2,3</sup>

I. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya:

1. Stroke Iskemik.

a. Transient Ischemic Attack (TIA).

b. Trombosis serebri.

c. Emboli serebri.

2. Stroke Hemoragik.

a. Perdarahan intra serebral.

b. Perdarahan subarahnoid.

## II. Berdasarkan stadium atau pertimbangan waktu:

1. Transient Ischemic Attack (TIA).
2. Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND).
3. Stroke in evolution atau progressing stroke.
4. Completed stroke.

## III. Berdasarkan sistem pembuluh darah:

1. Sistem karotis.
2. Sistem vertebro-basilar.

Berdasarkan sindroma klinis yang berhubungan dengan lokasi lesi otak, Bamford dkk mengemukakan klasifikasi stroke menjadi 4 sub tipe :<sup>1,3</sup>

1. Total Anterior Circulation Infarct (TACI).
2. Partial Anterior Circulation Infarct (PACI).
3. Posterior Circulation Infarct (POCI).
4. Lacunar infarct (LACI).

### 2.1.3 Insiden

Insiden stroke mencapai 0.5 per 1000 pada usia 40 tahun, dan meningkat menjadi 70 per 1000 pada usia 70 tahun. Angka kematian stroke mencapai 20% pada 3 hari pertama dan 25% pada tahun pertama.<sup>1,4,5</sup>

Dalam pola kematian penderita rawat inap di rumah sakit Jawa Tengah tahun 1991, stroke menduduki urutan pertama (12,52%), sedangkan untuk penyakit jantung menempati urutan kedua (11,02%). Dari data penderita jantung dan pembuluh darah di RSUP Dr Kariadi tahun 1976 - 1986, angka infark miokard akut dan stroke meningkat sebesar 2,5 kali.<sup>5,6</sup>

#### 2.1.4 Faktor risiko<sup>1,2,3</sup>

Yang dimaksud dengan faktor risiko adalah faktor-faktor atau keadaan-keadaan yang memungkinkan terjadinya stroke. Faktor risiko ini dikelompokkan menjadi :

##### A. Faktor risiko konvensional :

###### I. Tidak dapat dirubah:

1. Riwayat orang tua atau saudara yang pernah mengalami atau meninggal karena stroke pada usia muda.
2. Jenis kelamin (laki-laki lebih berisiko dibanding wanita).

###### II. Dapat dirubah:

1. Kadar lemak atau kolesterol dalam darah.
2. Tekanan darah tinggi.
3. Perokok.
4. kencing manis.
5. Obesitas.
6. Aktifitas fisik kurang.
7. Stress.

##### B. Faktor risiko generasi baru:

1. Defisiensi estrogen.
2. Homosistein tinggi.
3. Plasma fibrinogen.
4. Faktor VII.
5. Tissue plasminogen activator (t-PA).
6. D-Dimer.
7. Lipoprotein (a).
8. C-reactive protein (CRP), yang terjadi saat inflamasi.

9. Chlamydia pneumonia (infeksi).
10. Virus herpes atau sitomegalovirus, helicobacter pylori.
11. Setiap infeksi yang meningkatkan heat shock protein (HSP).
12. Genetik atau bawaan (ACE polymorphisms, Human leucocyte antigen / HLA-DR, class II genotype) sebagai genetic markers aterosklerosis.

## **2.2 Demensia Pasca Stroke**

### **2.2.1 Definisi**

Definisi dementia menurut International Classification of Disease, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10) adalah suatu keadaan perburukan fungsi intelektual meliputi memori dan proses berpikir, sehingga mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Gangguan memori khas mempengaruhi registrasi, penyimpanan dan pengambilan kembali informasi. Dalam hal ini harus terdapat gangguan proses berpikir dan reasoning di samping memori.<sup>7,8</sup>

Demensia vaskuler adalah suatu sindroma penurunan progresif kemampuan intelektual yang menyebabkan kemunduran kognitif dan fungsional, yang disebabkan oleh gangguan serebrovaskuler. Demensia pasca stroke adalah bagian dari demensia vaskuler, yaitu demensia yang timbul sebagai akibat langsung dari suatu serangan stroke, baik itu stroke perdarahan maupun stroke iskemik.<sup>8</sup>

### **2.2.2 Klasifikasi**

Klasifikasi demensia vaskuler secara klinis menurut Kelompok Studi Fungsi Luhur PERDOSSI adalah :<sup>6,7,9</sup>

1. Demensia pasca stroke
  - a. Demensia infark serebri
  - b. Demensia perdarahan intraserebral
2. Demensia vaskuler subkortikal



- a. Lesi iskemik substansia alba
- b. Infark lakuner subkortikal
- c. Infark non lakuner subkortikal
- d. Demensia vaskuler tipe campuran (Demensia Alzheimer dan Demensia Vaskuler)

### **2.2.3 Epidemiologi**

Insiden dan prevalensi demensia vaskuler berbeda-beda di tiap-tiap negara. Hal ini disebabkan karena belum adanya kriteria diagnostik yang baku untuk menentukan adanya demensia. Di samping itu, kultur dan budaya suatu negara juga berpengaruh dalam menentukan insiden dan prevalensi demensia vaskuler.<sup>9,10</sup>

Tatemichi dan kawan-kawan (1990) melaporkan prevalensi demensia pasca stroke di Jepang mencapai angka 26,3%. Pohjasvaara (1997) melaporkan prevalensi demensia di India mencapai 31,8%. Roman (2002) melaporkan prevalensi demensia pasca stroke di berbagai negara sebesar 21%-45%.<sup>17</sup> Angka prevalensi demensia vaskuler, khususnya demensia pasca stroke di Indonesia belum ada. Namun laporan Lamsudin (1995) untuk Daerah Istimewa Yogyakarta didapatkan angka prevalensi demensia pasca stroke 23,3%.<sup>7,9</sup>

Time interval after stroke	Prevalence %	Criteria used for the diagnosis of dementia	Population characteristics	Reference
7–10 days [4]	16.3	Clinician's opinion	Ischemic stroke Age ≥ 60 years	
1 month	32	Mattis Dementia Rating Scale score	First-ever stroke Age 60–80 years	Andersen et al. [6], 1996
3 months	5.9	NINDS-AIREN criteria	Stroke Exclusion of patients with previous functional deficit	Madureira et al. [13], 2001
	9.2	ICD-10 criteria	Ischemic stroke Exclusion of patients with previous TIA	Lin et al. [14], 2003
	13.6	NINDS-AIREN criteria	First-ever ischemic stroke	Censori et al. [7], 1996
	26.3, relative risk compared to controls = 9.2	DSM-III-R criteria	Ischemic stroke Age ≥ 60 years	Tatemichi et al. [5], 1992
	26.3	DSM-III-R criteria	Ischemic stroke Age ≥ 60 years	Desmond et al. [11], 2000
	22.1	DSM-IV criteria	Stroke Age ≥ 18 years	Barba et al. [10], 2000
	31.8	DSM-III criteria	Ischemic stroke Age 55–85 years	Pohjasvaara et al. [9], 1998
	15.5	DSM-IV criteria	Stroke Age ≥ 60 years	Tang et al. [16], 2004
	13.3	Clinical dementia rating scale score ≥ 1	Ischemic stroke associated with small vessel disease	Mok et al. [15], 2004
	27.2	DSM-IV criteria	Ischemic stroke Age ≥ 55 years	Zhou et al. [17], 2004
6 months	22.8	ICD-10 criteria	Stroke Age ≥ 40 years	Hénon et al. [12], 2001
	26	Mattis Dementia Rating Scale score	First-ever stroke Age 60–80 years	Andersen et al. [6], 1996
	8.5	DSM-IV criteria	First-ever ischemic stroke Age ≥ 40 years MMS ≥ 15 at the acute stage	Rasquin et al. [18], 2004
1 year	16.8	Proxy-informant interview based on ICD-10 criteria	Stroke	Inzitari et al. [8], 1998
	21.4	ICD-10 criteria	Stroke Age ≥ 40 years	Hénon et al. [12], 2001
	10	DSM-IV criteria	First-ever ischemic stroke Age ≥ 40 years MMS ≥ 15 at the acute stage	Rasquin et al. [18], 2004
1.5 years [3]	28	DSM-III-R criteria	Stroke Age ≥ 70 years	
2 years	21.6	ICD-10 criteria	Stroke Age ≥ 40 years	Hénon et al. [12], 2001
3 years	19.2	ICD-10 criteria	Stroke Age ≥ 40 years	Hénon et al. [12], 2001

TIA = Transient ischemic attack; MMS = Mini Mental State.

Gambar 1. Data literatur mengenai penelitian demensia pasca stroke

## 2.2.4 Etiologi

Secara umum, etiologi terjadinya demensia adalah :<sup>9,10</sup>

1. Degeneratif : misalnya pada demensia Alzheimer.
2. Non degeneratif : faktor genetik, gangguan vaskular, dan lain-lain.

### 3. Campuran.

Penyebab terjadinya demensia vaskuler, dalam hal ini demensia pasca stroke, adalah adanya gangguan pada pembuluh darah otak. Gangguan yang terutama dalam menyebabkan terjadinya demensia pasca stroke adalah arterosklerosis. Arterosklerosis pada pembuluh darah otak dikaitkan dengan berbagai faktor risiko terjadinya stroke. Berbagai faktor risiko stroke tersebut terbagi menjadi yang tidak dapat diubah dan yang dapat diubah. Yang tidak dapat diubah antara lain antara lain usia, jenis kelamin, dan faktor genetik. Yang dapat diubah antara lain kadar lemak atau kolesterol dalam darah, tekanan darah tinggi, perokok, kencing manis, penyakit jantung, obesitas, aktifitas fisik yang kurang, dan stres.<sup>7-10</sup>

#### **2.2.5 Patogenesis**

Demensia pasca stroke adalah demensia yang terjadi akibat terjadinya gangguan serebrovaskular, dalam hal ini adalah stroke. Ada 3 hal yang mendasari patogenesis terjadinya demensia pasca stroke :<sup>6,9,10</sup>

##### **2.2.5.1 Demensia Pra Stroke**

Satu dari enam penderita stroke, mengalami demensia sebelum terjadi stroke. Namun demensia pra stroke ini jarang terdiagnosis. Biasanya hal ini didahului dengan suatu proses degenerasi.

##### **2.2.5.2 Gangguan vaskuler**

Pada pembuluh darah besar, aterosklerosis merupakan gangguan yang paling sering terjadi dalam menyebabkan kerusakan otak. Aterosklerosis dapat didefinisikan sebagai suatu bentuk inflamasi fibroproliferatif yang ditandai adanya perubahan degeneratif dan akumulasi ekstraseluler kolesterol dan bentuk senyawa lemak lainnya. Bentuk gangguan lainnya dapat berupa arteri diseksi, displasia fibromuskular,

moyamoya, dan arteritis. Efek dari gangguan arteri besar itu ialah terjadinya terbentuknya infark pada stroke non hemoragik.<sup>7</sup>

Adanya sumbatan pembuluh darah akan menyebabkan otak mengalami kekurangan nutrisi penting seperti oksigen dan glukosa, sehingga daerah pusat yang diperdarahi pembuluh darah tersebut akan mengalami iskemik sampai dengan infark.<sup>7,9</sup>

Pada otak yang mengalami iskemik, terdapat gradien yang terdiri dari “*ischemic core*” (inti iskemik) dan “penumbra” (terletak disekeliling *ischemic core*). Pada daerah *ischemic core*, sel mengalami nekrosis sebagai akibat dari kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga sel akan mengalami lisis (sitolisis). Sedangkan di daerah sekelilingnya, dengan adanya sirkulasi kolateral maka sel-selnya belum mati, tetapi metabolisme oksidatif dan proses depolarisasi neuronal oleh pompa ion akan berkurang. Daerah ini disebut sebagai daerah “penumbra iskemik”. Bila proses tersebut berlangsung terus menerus, maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, yaitu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel, dikenal sebagai kematian sel terprogram.<sup>2,9,10</sup>

Daerah penumbra berkaitan erat dengan penanganan stroke, dimana terdapat periode yang dikenal sebagai “*window therapy*” (jendela terapi), yaitu 6 jam setelah awitan. Bila ditangani dengan baik dan tepat, maka daerah penumbra akan dapat diselamatkan sehingga infark tidak bertambah luas.<sup>10,11</sup>

Secara makroskopik, daerah penumbra iskemik yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis dibagian luarnya, yaitu daerah “*luxury perfusion*”, sebagai kompensasi mekanisme sistem kolateral untuk mengatasi keadaan iskemik.

Perubahan fisiologis yang terjadi pada stroke iskemik tergantung dari seberapa besar berkurangnya aliran darah otak (ADO) :<sup>11,12</sup>

1. ADO berkurang hingga 20-30% (< 50-55 ml/100 gr otak/menit).

Otak akan menghambat sintesa protein.

2. ADO berkurang hingga 50% (35 ml/100 gr otak/menit).

Otak masih mampu beradaptasi dengan mengaktivasi glikolisis anaerob serta peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya akan berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.

3. ADO hanya 30% dari nilai normal (20 ml/100gr otak/menit).

Produksi ATP akan berkurang, terjadi defisit energi dan gangguan transport aktif ion dan ketidakstabilan membran sel serta neurotransmitter eksitatorik. Pada keadaan ini sel-sel otak tidak dapat berfungsi secara normal karena otak dalam keadaan iskemik akibat

kekurangan oksigen, sehingga akan terjadi penekanan aktifitas neuronal tanpa perubahan struktural sel.

4. ADO hanya 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit).

Pada keadaan ini sel-sel saraf otak akan kehilangan gradien ion, selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran.

Pada 3 jam permulaan iskemik akan terjadi kenaikan kadar air dan natrium di substansi kelabu. Setelah 12-48 jam terjadi kenaikan kadar air dan natrium yang progresif pada substansi putih, sehingga memperberat edema otak dan meningkatkan tekanan intra kranial.<sup>3,4,9</sup>

Ambang kegagalan fungsi sel saraf ialah bila aliran darah otak menurun sampai kurang dari 10 ml/100 gr otak/menit. Pada tingkat ini terjadi kerusakan yang bersifat menetap dalam waktu 6-8 menit, sehingga akan mengakibatkan kematian sel otak. Daerah ini dikenal sebagai ischemic core.

### 2.2.5.3 Perubahan kimiawi sel otak<sup>4,5</sup>

- a. Pengurangan terus menerus ATP yang diperlukan untuk metabolisme sel. Bila aliran darah dan ATP tidak segera dipulihkan maka akan mengakibatkan kematian sel. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan ATP baru selama beberapa menit saja.<sup>6</sup>
- b. Berkurangnya aliran darah ke otak sebesar 10-15 cc/100 gr otak/menit akan mengakibatkan kekurangan glukosa dan oksigen sehingga proses metabolisme oksidatif terganggu. Keadaan ini menyebabkan penimbunan asam laktat sebagai hasil metabolisme anaerob, sehingga akan mempercepat proses kerusakan otak.
- c. Terganggunya keseimbangan asam basa dan rusaknya pompa ion karena kurang tersedianya energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ion. Gagalnya pompa ion akan menyebabkan depolarisasi anoksik disertai penimbunan glutamat dan aspartat. Akibat dari depolarisasi anoksik ini adalah keluarnya kalium disertai masuknya natrium dan kalsium. Masuknya natrium dan kalsium akan diikuti oleh air, sehingga menimbulkan edema dan kerusakan sel.

Integritas struktur endotelium pembuluh darah otak tidak terlalu tergantung pada metabolisme. Endotelium tersebut bertahan dalam keadaan hipoksia dan iskemia lebih lama daripada sel-sel jaringan otak. Neuron tidak dapat hidup bila ia kekurangan oksigen selama 6-8 menit. Sel glia dapat bertahan sedikit lebih lama. Sebaliknya endotelium darah otak dapat bertahan jauh lebih lama daripada sel-sel glia.

Disintegrasi sel-sel endotelium pembuluh darah otak dimulai setelah terjadi nekrosis neuron dan glia. Selama masa iskemik otak berlangsung neuron serta sel glia berdegenerasi. Sehubungan dengan itu pH otak menurun, adenosin dan mungkin prostaglandin diproduksi. Oleh sebab itu pembuluh darah otak berdilatasi dan autoregulasinya lenyap. Keadaan ini menimbulkan edema yang mencapai puncaknya dalam 1 sampai 3 hari. Karena keadaan tersebut sawar darah otak tidak berfungsi lagi.

#### 2.2.5.4 Inflamasi

Berbagai bukti menunjukkan bahwa pada stroke iskemik akut terjadi proses inflamasi. Bukti tersebut antara lain ialah didapatkannya banyak netrofil pada jaringan yang iskemik.

Inflamasi seluler dimulai dengan adanya iskemik pada endotel mikrovaskuler. Netrofil merupakan partisipan awal dari respon mikrovaskuler otak pada iskemik otak fokal, yang dengan cepat memasuki jaringan otak didaerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Awal pergerakan dari sel-sel radang luar otak kedalam jaringan sistem saraf pusat ini memerlukan reseptor adhesi lekosit P-selektin, Intracellular Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) dan E-selektin pada endotel mikrovaskuler, dan counter-receptor (seperti 2 integrin CD 18) pada lekosit, yang harus muncul secara cepat. Transmigrasi netrofil kedalam jaringan yang iskemik terjadi pada venula pasca kapiler.<sup>5</sup>

Hampir seluruh sel dalam otak, termasuk sel endotel, makrofag perivaskuler, mikroglia, astrosit, dan neuron dapat menghasilkan interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) dan Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). Bertemunya sel endotel dengan kedua sitokin tadi memicu pengeluaran ICAM-1 dan E-selektin. Sementara itu, IL-1  $\beta$  dan TNF  $\alpha$  dapat langsung mematikan sel, utamanya bila sintesis protein terhambat, seperti pada keadaan neuron yang telah mengalami iskemik ringan.<sup>4,5</sup>

Sitokin merupakan substansi protein imunoregulatorik yang disekresi oleh sel dari sistim imun. Karena semua sitokin merupakan protein atau glikoprotein sedangkan membran plasma dari sel eukariota tidak permeabel terhadap makromolekul demikian, maka sitokin tidak dapat langsung memasuki sel target. Karena itu pengaruh sitokin terhadap fungsi sel harus dilakukan melalui interaksi dengan struktur diluar membran plasma (disebut reseptor).<sup>5</sup>

Pada umumnya, reseptor sitokin terdiri dari 3 bagian: pertama (ekstraseluler) menyediakan tempat pengikatan sitokin dan memberikan spesifisitas untuk ikatan tertentu.

Bagian kedua (transmembran) merupakan dua lapisan fosfolipid dari membran plasma. Sedang bagian ketiga (intraseluler) memiliki aktifitas enzimatis atau mengikat molekul lain. Sinyal yang berada didalam sel adalah sebagai respon terhadap ikatan sitokin.<sup>4,5</sup>

Sitokin adalah mediator peptida yang memodulasi berbagai fungsi seluler melalui rangkaian otokrin, parakrin, dan endokrin. Kemajuan yang pesat dalam riset neuroimunologi telah dicapai, dan salah satu diantaranya adalah penemuan bahwa beberapa sitokin dihasilkan dalam kerusakan otak akut. Kejadian seluler setelah kerusakan otak, khas ditandai dengan invasi leukosit dan aktivasi glia.<sup>5</sup>

Pada stroke iskemik akut umumnya didapati peningkatan sitokin pro-inflamatorik seperti IL-1  $\beta$  dan TNF  $\alpha$ , sedangkan sitokin anti-inflamatorik tidak berubah seperti IL-4 atau justru malah menurun seperti TGF  $\beta$  1.

Adanya ICAM-1 immunoreactivity (IR) pada endotel dan CD 181 R pada leukosit yang harus melekat pada endotel, dapat ditunjukkan pada iskemik septas fokal pada binatang model tikus. Ekspresi dari ICAM-1 IR pada kapiler dari korteks yang iskemik dan daerah penumbra ini meningkat dari jam ke 3 sampai 24 jam setelah reperfusi atau reoksigenasi. Adanya infiltrasi leukosit yang tampak pada daerah iskemik dari jam ke 12 sampai 24 setelah reperfusi, menunjukkan bahwa ekspresi molekul adhesi pada sel endotel mendahului infiltrasi leukosit.<sup>4,5</sup>

Migrasi dari leukosit diduga diarahkan oleh gradien atraktan larut transendotel. Produk dari aktivasi komponen dan metabolit arakidonat merupakan kemoatraktan yang telah banyak dikenal. Akhir-akhir ini diidentifikasi suatu faktor kemotaktik leukosit yang kuat, yaitu sitokin kemotaktik atau kemokin. Kemokin, dimana salah satu anggotanya yang terkenal adalah IL-8, utamanya aktif terhadap netrofil. Lebih lanjut ditemukan atraktan kimia terhadap netrofil yang diinduksi sitokin (CINC) yang juga suatu kemokin C-X-C, mungkin merupakan kemoatraktan utama yang bertanggung jawab terhadap rekrutmen



netrofil. IL-8 dan CINC dihasilkan oleh sel endotel dan / atau lekosit, sebagai respon terhadap sitokin TNF  $\alpha$  dan IL-1  $\beta$ .<sup>31</sup> Efek dari lekosit dalam patogenesis kerusakan iskemik otak adalah :<sup>5</sup>

- Penurunan aliran darah otak dengan plugging atau pelepasan mediator vaso-konstriktif seperti endothelin.

- Eksaserbasi kerusakan sawar darah otak atau parenkim, melalui pelepasan enzim hidrolitik, produksi superoksida dan peroksidasi lipid.

Mikroglia selain sebagai makrofag otak, juga merupakan sumber sitokin yang utama di otak. Dengan adanya stressor iskemik, mikroglia akan mengalami stress dan meningkatkan pengeluaran sitokin IL-1  $\beta$  dan TNF  $\alpha$  dan mungkin juga IL-6. Limfosit Th 1 akan teraktivasi, sehingga akan meningkatkan sitokin tersebut. Limfosit Th 2 dan Th 3 justru tertekan, sehingga ekspresi sitokin masing-masing IL-4 dan IL-10 serta TGF  $\beta$  akan tertekan. IL- $\beta$ , TNF  $\alpha$  dan IL-6 merupakan sitokin pro-inflamatorik, sedangkan IL-4, IL-10 dan TGF  $\beta$  adalah sitokin anti-inflamatorik. Selanjutnya sitokin anti-inflamatorik akan menekan ekspresi IL-8, sedangkan sitokin pro-inflamatorik akan memicu ekspresi IL-8 oleh mikroglia, yang memiliki kerja sebagai kemoatraktan terhadap netrofil.<sup>5</sup>

### **2.2.5.5 Neurotransmitter**

Dasar pada semua proses informasi dalam sistem saraf pusat ialah terdapatnya neurotransmitter. Komunikasi melalui sinapsis terjadi dengan perantaraan neurotransmitter.<sup>9,10</sup>

Pada demensia, sejumlah neurotransmitter terkait oleh karena lokasi kerusakannya dapat pada beberapa tempat ; sedangkan satu jenis neurotransmitter mungkin mendominasi satu tempat.<sup>9,10</sup>

Berbagai jalur saraf yang menggunakan neurotransmitter tertentu mengalami kerusakan pada demensia terutama jalur kolinergik (Asetilkolin), noradrenergik

(Noradrenalin), dopaminergik (Dopamin), serotoninergik (Serotonin = 5-HT) dan peptidergik (Peptida).<sup>11</sup>

Pada demensia, Asetilkolin dianggap sebagai biang keladi timbulnya gejala gangguan fungsi kognitif. Asetilkolin (Ach) dibentuk dari kolin dan asetilkoenzim A (Ac-CoA), dengan bantuan kolin asetiltransferase (CAT). CAT terdapat pada sitoplasma terminal saraf, oleh karena itu Ach yang terbentuk tertimbun pada vesikel sinaptik. Pada demensia, Ach mengalami penurunan.<sup>11,12</sup>

### 2.2.6 Diagnosis

Sampai saat ini belum ada marka biologis yang baku untuk mendiagnosis suatu demensia pasca stroke. Saat ini, alat yang digunakan untuk mendiagnosis suatu demensia vaskuler adalah dengan menggunakan berbagai kriteria diagnosis.<sup>13</sup>

Kriteria diagnosis yang sering digunakan untuk mendiagnosis demensia antara lain :

1. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV) :<sup>13</sup>
  - a. Terdapat tanda dan gejala neurologi fokal.
  - b. Gangguan kognitif yang mengganggu fungsi sosial dan pekerjaan, dan ada penurunan fungsi kognitif yang signifikan.
  - c. Gangguan kognitif berkaitan dengan tanda dan gejala fokal neurologi.
  - d. Gangguan kognitif tidak disertai delirium.
  - e. Gangguan kognitif terjadi secara step-wise.
2. International Classification of Disease 10<sup>th</sup> revision :<sup>14</sup>
  - a. Distribusi yang tidak lazim dari gangguan kognitif satu dengan yang lain.
  - b. Terdapat bukti adanya gangguan fokal otak.
  - c. Terdapat bukti pernah mengalami gangguan serebrovaskuler sebelumnya.

3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association *Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* criteria (NINDS-AIREN), Probable Vascular Demensia :<sup>13,14,15</sup>
- a. Demensia
  - b. Penyakit serebrovaskuler (CVD) ditandai adanya defisit neurologi fokal dan bukti pemeriksaan pencitraan otak (CT-Scan atau MRI)
  - c. Terdapat hubungan antara kedua gangguan di atas dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini :
    - Awitan demensia berada dalam kurun waktu 3 bulan pasca stroke
    - Deteriorasi fungsi kognitif yang mendadak atau berfluktuasi, defisit kognitif yang progresif dan bersifat step-wise.

Dari ketiga kriteria diagnosis di atas, yang saat ini paling sering digunakan adalah kriteria NINDS-AIREN, karena menggunakan pemeriksaan pencitraan otak sebagai salah satu bukti adanya gangguan serebrovaskuler.<sup>16</sup>

## **2.2.7 Penatalaksanaan**

### **2.2.7.1 Farmakologi**

Pengaruh obat-obatan dalam membantu pemulihan fungsi kognitif pada penderita demensia vaskuler belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Namun beberapa studi menunjukkan beberapa jenis obat yang dapat memperbaiki fungsi kognitif pada demensia vaskuler.<sup>11,17</sup>

Ginkgo biloba, pentoksifilin, dan propentofilin dilaporkan berguna untuk memperbaiki fungsi kognitif pada demensia vaskuler. Moris dan kawan-kawan mengatakan bahwa penambahan vitamin E dosis kecil secara rutin dapat memperlambat penurunan fungsi kognitif.<sup>11</sup>

Untuk memperbaiki memori, ada beberapa obat yang bertujuan memperkuat fungsi asetilkolin di susunan saraf pusat. Obat dari golongan ini diharapkan menstimulir reseptor nikotinic untuk menambah pelepasan neurotransmitter seperti asetilkolin dan glutamat. Biasanya pemakaian obat ini dilakukan jangka panjang. Obat-obatan yang termasuk golongan cholinesterase inhibitors yang telah terbukti bermanfaat secara klinis untuk demensia antara lain :

1. Reversible inhibitor : donezepil, galantamin
2. Pseudoreversible inhibitors : rivastigmin
3. Irreversible inhibitors : metrifonat

Depresi, asietas / agitasi, kebingungan, gangguan tidur, dan gangguan perilaku seksual sering menyertai terjadinya demensia vaskuler. Maka dari itu penanganan hal-hal tersebut juga penting. Seringkali penderita demensia vaskuler dengan depresi memperlihatkan gangguan fungsional yang lebih berat dibandingkan dengan yang tanpa depresi.<sup>10,12,18</sup>

#### **2.2.7.2 Non Farmakologi (Cognitive Rehabilitation Therapy)**

Secara garis besar, CRT dapat dilakukan berdasarkan timbulnya gangguan sebagai berikut :<sup>10,18,19</sup>

1. Gejala utama

Gangguan kognitif, gangguan fungsional, dan gangguan sosial.

2. Gejala tambahan

Agitasi, agresi, depresi, psikosis, gangguan repetisi, gangguan tidur, dan gangguan perilaku non spesifik

Cognitive Rehabilitation Therapy standar yang biasa dilakukan bagi para penderita demensia mencakup :<sup>18,19</sup>

1. Terapi Standar (Standard Therapies)

a. Terapi perilaku (Behavioural Therapy)

Pada mulanya, terapi perilaku dilakukan berdasarkan prinsip-prinsip penyesuaian dan teori pembelajaran dengan menggunakan strategi yang ditujukan untuk menekan atau bahkan menghilangkan gangguan perilaku. Terapis akan sering menggunakan grafik atau catatan harian untuk mengumpulkan informasi mengenai manifestasi suatu bentuk gangguan perilaku dan rangkaian peristiwa yang menyebabkannya. Intervensi terapi kemudian dilaksanakan berdasarkan temuan ini. Mengajarkan kembali cara untuk miksi / defekasi, mengulang ritual tidur saat penderita menderita sulit tidur dan lain-lain.

b. Orientasi realitas (Reality Orientation)

Orientasi realitas merupakan penatalaksanaan yang paling banyak digunakan pada penderita demensia, terutama yang terkait dengan gangguan memori dan disorientasi. Cara ini menggunakan daya ingatan tentang penderita dihubungkan dengan lingkungannya. Misalnya dengan mengingatkan berbagai benda, tanda dan aktifitas yang ada dalam suatu lingkungan, dan dihubungkan dengan kondisi dan situasi penderita pada saat itu.

c. Terapi validasi (Validation Therapy)

Terapi validasi digunakan jika orientasi realitas kurang atau tidak berhasil dilakukan. Terapi validasi membutuhkan kesabaran dan empati yang kuat bagi para terapis, dan melakukan percakapan yang intens namun tidak terdengar menghakimi.

d. Terapi ingatan / kenangan (Reminiscence Therapy)

Terapi ingatan / kenangan bertujuan selain untuk memperbaiki daya ingat, juga untuk menimbulkan rasa senang saat mereka mengingat berbagai kenangan hidup mereka, seperti saat menikah, melahirkan, liburan keluarga, dan lain-lain. Terkadang dilakukan bersama-sama dengan terapi alternatif, misalnya sambil menggambar / melukis dan mendengarkan musik.

## 2. Terapi alternatif (Alternative Therapies)

### a. Terapi seni (Art Therapy)

Terapi seni direkomendasikan sebagai suatu terapi untuk meningkatkan stimulasi, interaksi sosial, dan memperbaiki rasa percaya diri. Aktifitas menggambar / melukis memberi kesempatan mengekspresikan diri dan melatih membuat pilihan dengan memilih warna-warna yang akan dipakai dan membentuk karya sendiri.

### b. Terapi musik (Music Therapy)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktifitas bermusik (bernyanyi, bermain alat musik, dan mendengarkan musik) membantu peningkatan perbaikan perilaku dan psikologis, menimbulkan perasaan senang dan perbaikan interaksi sosial bagi para penderita demensia.

### c. Terapi aktifitas (Activity Therapy)

Terapi aktifitas dilakukan dengan melibatkan orang lain, seperti bermain drama, olahraga, dan menari. Penelitian menunjukkan bahwa aktifitas fisik membantu meningkatkan rasa percaya diri, memperbaiki kesehatan mental, pola tidur, dan mood.

### d. Terapi komplementer (Complementary Therapy)

Meskipun belum terbukti secara ilmiah, namun beberapa terapi komplementer seperti pijat, reiki, dan refleksologi dapat menimbulkan rasa senang dan ketenangan bagi penderita demensia.

e. Terapi aroma (Aromatherapy)

Terapi aroma merupakan bagian dari terapi komplementer. Terapi aroma membantu memperbaiki fungsi sensorik penderita demensia. Zat yang paling sering digunakan untuk terapi aroma adalah ekstrak lavender dan balsam melissa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi aroma memperbaiki gangguan agitasi.

f. Terapi cahaya (Bright-light Therapy)

Penggunaan cahaya redup sebagai terapi dapat membantu memperbaiki disorientasi waktu. Juga memperbaiki gangguan tidur.

g. Pendekatan multi-sensorik (Multisensory Approaches)

Pendekatan multi-sensorik mencakup penggunaan beberapa terapi alterntaif, seperti kamar dengan terapi aroma, musik, cahaya redup.

### 3. Psikoterapi ringkas (Brief Psychotherapies)

a. Terapi kognitif perilaku (Cognitive Behavioural Therapy)

Cognitive Behavioural Therapy (CBT) cocok untuk diterapkan pada penderita demensia dengan misinterpretasi kognitif, pikiran berprasangka, distorsi, kesulitan memecahkan masalah, dan kesulitan berkomunikasi. Dengan kata lain, gambaran klinis tersebut menunjukkan penderita demensia dengan pola berpikir yang khas.<sup>18,19</sup>

b. Terapi interpersonal (Interpersonal Therapy)

Terapi interpersonal ditujukan untuk penderita demensia yang merasa sangat kesulitan dengan kondisinya. Ini mencakup empat hal : konflik

pribadi, gangguan kepribadian, rasa kesedihan, dan masa transisi. Terapi ini cocok dilakukan pada penderita demensia usia lanjut.<sup>18,19</sup>

## **2.2.8 Kognitif dan Anatomi Fungsional Kognitif**

### **2.2.8.1 Kognitif.**

Gangguan kognitif merupakan masalah yang cukup serius untuk para lanjut usia, karena dapat mengganggu aktivitas hidup sehari – hari dan kemandirian. Kondisi gangguan kognitif sangat bervariasi antara ringan, sedang dan berat. Gangguan kognitif yang paling berat adalah demensia.<sup>20</sup>

Pengertian mengenai kognitif menurut Benson FD , Cognition is the process by which information (internal and external) is manipulated in the brain. Pendapat lain menurut Kaplan dan Sadock (1975), Cognition is mental process of knowing and becoming aware. Pengertian yang lebih sesuai dengan behavior neurology dan neuropsikologi : kognitif adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual dan auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut.<sup>20,21</sup>

Modalitas pada kognitif menurut beberapa peneliti dibagi atas beberapa bagian. Menurut Hodges JR (1994) membagi atas 3 modalitas : 1. atensi / konsentrasi 2. memori 3. fungsi intelektual, perilaku sosial dan kepribadian (higher-order intellectual behaviour and personality). Hecker (1998) menyebutkan modalitas dari kognitif terdiri dari sembilan modalitas : 1. Memori 2. Bahasa 3. Praksis 4. Visuospasial 5. Atensi dan konsentrasi 6. Kalkulasi 7. mengambil keputusan 8. Reasoning 9. Berpikir abstrak.<sup>7,22</sup>



### 2.2.8.2 Anatomi dan fisiologi otak berkaitan dengan kognitif

Fisiologi otak berkaitan dengan fungsi kognitif sampai saat ini masih belum jelas dan memberikan hasil yang masih kontroversial.<sup>6,7,8</sup>

Luria (1970) telah melakukan penelitian terhadap prajurit yang sebelumnya sehat dan menjadi cacat pada peperangan. Luria membagi tiga tingkat dari fungsional otak.

#### 1. Tingkat pertama

Tingkat pertama adalah formasio retikularis di batang otak yang bertanggung jawab terhadap perhatian dan kewaspadaan. Formasio retikularis mempunyai semua hubungan dengan semua bagian korteks. Semua informasi sensorik yang masuk baik visual, auditorik maupun taktil akan masuk melalui formasio retikularis di batang otak dan akan mengaktifkan seluruh korteks otak sehingga korteks yang bersangkutan akan mempersiapkan diri untuk melakukan analisa informasi yang spesifik sesuai dengan modalitas informasi sensorik yang masuk.<sup>6,8,22,23</sup>

#### 2. Tingkat kedua

Merupakan tingkat kortikal yang lebih tinggi. Pada tingkat kedua ini dibedakan atas dua bagian yaitu korteks otak posterior dan korteks otak anterior.<sup>6,8,22,23</sup>

##### A. Korteks otak posterior.

Meliputi korteks lobus parietal, temporal dan oksipital, yang berfungsi untuk penerimaan, penganalisaan, pengintegrasian dan penyimpanan informasi yang diterima dari tingkat pertama. Disini semua masukan sensorik dari semua modalitas (visual, auditorik dan taktil) akan sampai pada korteks primer masing – masing modalitas.

Berkaitan dengan proses pengolahan masukan informasi selanjutnya, tingkat kedua ini dibagi menjadi tiga zona sebagai berikut :<sup>20</sup>

### 1. Zona primer.

Secara anatomis dan fisiologi mempunyai batas yang jelas dan merupakan proyeksi dari pancaindra dan semua informasi sensibilitas. Masing – masing masukan informasi terproyeksi ke masing – masing zona primernya. Masukan informasi visual akan menuju ke zona primer visual yaitu pada korteks lobus oksipital sebagai area visual primer (area 17 dan 18). Masukan informasi auditorik akan menuju zona primer auditorik pada korteks lobus temporalis sebagai area auditorik primer (area 41 dan 42), dan masukan informasi taktil akan menuju zona primer taktil pada girus pos sentralis lobus parietal.

Pada zona primer ini penting diketahui beberapa hal antara lain, mempunyai batas yang jelas, fungsi hemisfer kanan dan kiri sama (tidak ada lateralisasi), semua masukan informasi belum dapat dikenali dan lesi pada zona primer kelainannya bukan fungsi kognisi atau fungsi luhur melainkan kelainan fokal misalnya : hemiparesis, hemihipestesia, gangguan visus atau gangguan pendengaran.

### 2. Zona sekunder

Dikenal sebagai korteks asosiasi yang menerima masukan informasi dari zona primer. Zona sekunder visual berada pada lobus oksipitalis sebagai area asosiasi visual (area 19). Zona sekunder auditorik berada pada lobus temporalis sebagai area asosiasi auditorik (area 22). Zona sekunder taktil berada pada lobus parietalis sebagai area sekunder taktil (girus angularis)

Pada zona sekunder ini ada hal penting yang perlu mendapat perhatian ialah : daerah zona sekunder lebih luas dibanding dengan zona primer dan tidak berbatas jelas. Fungsi hemisfer kanan dan kiri tidak sama (sudah terjadi lateralisasi fungsi). Informasi yang masuk dari zona primer di analisa dan diintegrasikan sehingga

timbul persepsi (penyadaran) dan pengenalan (gnosis). Lesi pada zona sekunder akan menyebabkan gangguan fungsi kognitif atau fungsi luhur. Misalnya bermacam apraksi dan agnosia, tergantung dari tempat lesi. Pada zona sekunder sudah terjadi hubungan/ integrasi antara modalitas informasi yang masuk. Sehingga bila ada lesi pada zona sekunder visual maka benda misalnya sisir yang dilihat tidak dapat dikenali dan baru akan dikenal bila diletakan di tangannya (taktil), atau bila dikatakan (auditorik) bahwa itu sisir karena zona sekunder taktil dan auditorik masih utuh.

### 3. Zona tersier

Zona ini juga termasuk zona asosiasi yang menerima masukan informasi dari zona sekunder. Zona tersier ini tidak mempunyai batas yang jelas dan merupakan tempat dimana masukan dari berbagai modalitas saling tumpang tindih dan terintegrasi secara kompleks sehingga terjadilah abstraksi yang lebih jauh lagi. Dimana suatu benda tidak hanya dikenal dari nama dan bentuknya saja tetapi juga kegunaannya atau sifatnya.

Pada zona ini juga berhubungan dengan sistim limbik, sehingga sesuatu yang didengar (auditorik) atau dilihat (visual) atau diraba (taktil) akan mencetuskan reaksi emosional misalnya gembira, sedih, terkejut, terharu. Reaksi motorik misalnya menghindar, mendekat. Reaksi vegetatif misalnya berkeringat, wajah menjadi merah.

### B. Korteks otak anterior

Terdiri dari lobus frontalis sebagai korteks motorik. Pada korteks otak anterior juga terdiri dari tiga zona :<sup>20</sup>

1. Zona primer

Terletak pada korteks girus presentralis (area 4) dengan penataan motorik daerah sisi tubuh kontra lateral.

2. Zona sekunder

Terdapat pada korteks premotoris (area 6 dan 8) disini masukan informasi di olah untuk perencanaan tindakan/gerakan dari pola – pola yang ada dalam ingatan/memori sehingga terjadi penorganisasian dan perencanaan gerakan yang sesuai.

3. Zona tersier

Terdapat pada korteks prefrontal (area 9, 10, 11, 12, 45, 46, 47 juga area 44/area Broca). Merupakan daerah yang sangat luas yang menerima masukan informasi dari semua daerah lain di otak terutama dari sistim limbik secara tumpang tindih.

### **3. Tingkat ketiga**

Merupakan hubungan dengan korteks frontal sebagai korteks anterior yang berfungsi untuk pegawalan dan pengkoordinasian semua perbuatan yang dilakukan dengan sadar. Untuk perjalanan alur pengelolaan masukan informasi pada daerah sensorik berbeda dengan motorik sebagai berikut :<sup>23,24</sup>

Masukan informasi sensorik (visual, auditorik dan taktil) → zona primer → zona sekunder → zona tersier → respon. Untuk motorik terjadi sebaliknya dimulai dari munculnya ide melakukan gerakan akibat adanya rangsangan sensorik atau emosional yang masuk ke zona motorik tersier (area prefrontal) → ke zona motorik sekunder (area premotor) untuk memprogram dan mengorganisasi gerakan → ke zona primer motorik (girus presentralis) untuk diperintahkan menggerakkan otot tertentu.

Dapat disimpulkan bahwa pada tahap zona primer masih didapatkan representasi kontra lateral dan pada zona ini peranan hemisfer kanan dan kiri tidak ada perbedaan. Pada tingkat zona sekunder dan tersier yang berkaitan dengan fungsi kognitif yang lebih tinggi representasi kontra lateral tidak berlaku lagi oleh karena adanya lateralisasi fungsi hemisfer/ terdapat perbedaan fungsi hemisfer kanan dan kiri.<sup>23,24</sup>

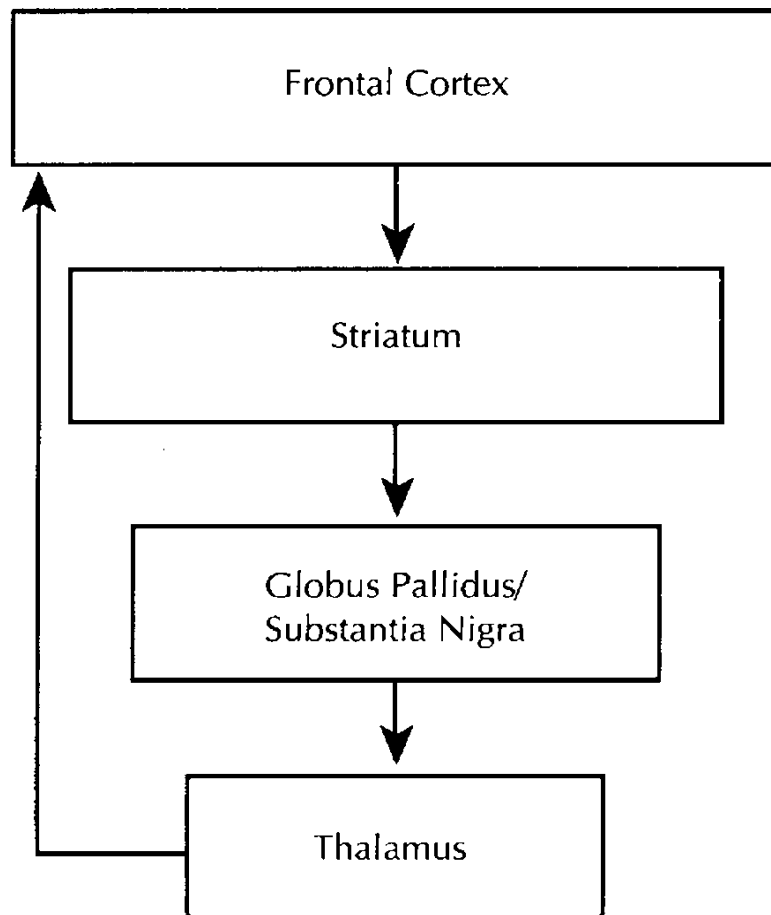
### **2.2.8.3. Sistem Limbik**

Sistem limbik mencakup berbagai struktur baik di korteks maupun subkorteks otak. Sistem limbik dan perannya dalam fungsi kognitif terdiri dari :<sup>22</sup>

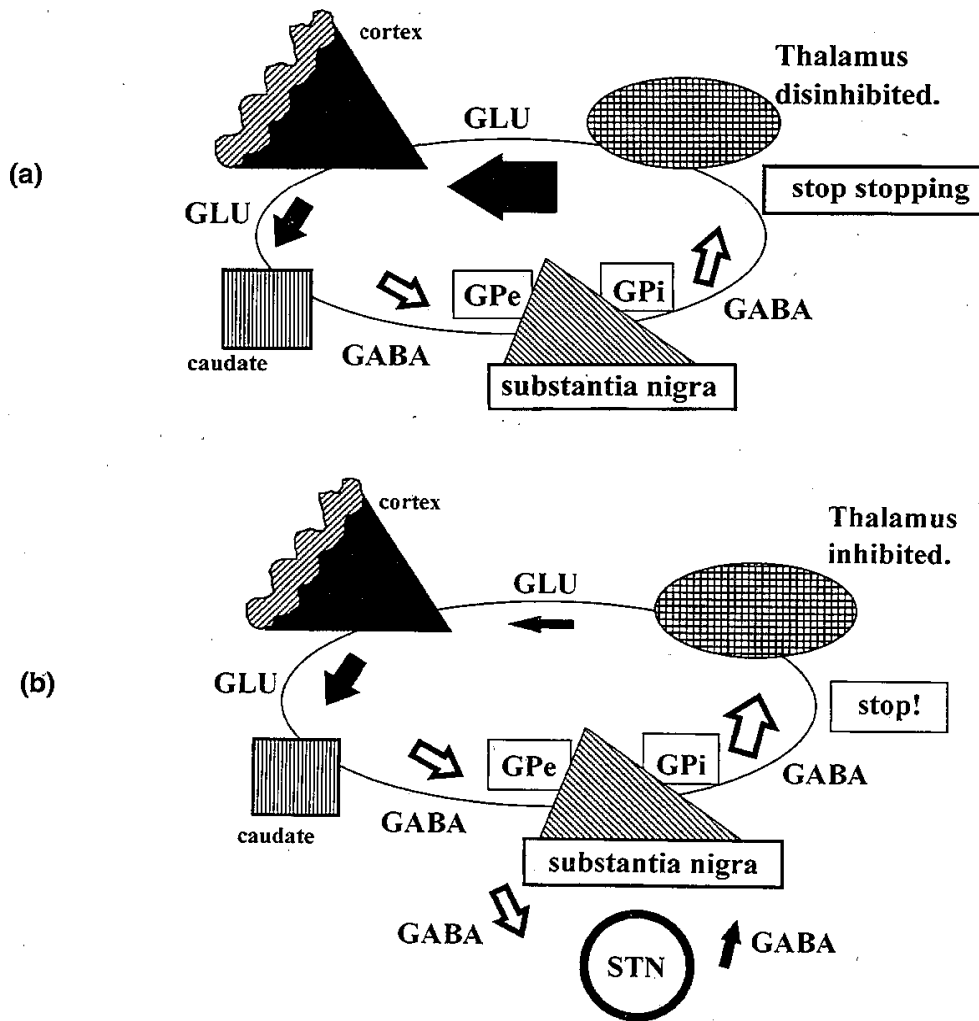
1. Amigdala : berperan dalam mengatur agresi, emosi, dan libido.
2. Hipokampus : berperan dalam daya ingat jangka panjang
3. Girus parahipokampus : berperan dalam membentuk memori spasial
4. Girus singulatus : berperan dalam memproses atensi
5. Fornix : membawa sinyal dari hipokampus menuju corpus mamilaria dan nukleus septal.
6. Hipotalamus : pusat pengendalian otonom, hormon, suhu, lapar/haus, emosi dan perilaku.
7. Talamus : merupakan pusat relay sensorik.

### **2.2.8.4. Jalur Frontal-Subkortikal**

Telah disebutkan bahwa lobus frontal memegang peran penting bagi otak dalam menjalankan fungsi kognitif. Lobus frontal terhubung dengan area subkortikal yang dinamakan dengan jalur / sirkuit frontal-subkortikal, melalui beberapa jalur yang kompleks yang memegang peran penting dalam menjalankan fungsi kognitif. Jalur ini melalui mekanisme neurotransmitter membentuk jalur langsung (melibatkan lobus frontal, striatum, globus palidus/substansia nigra, dan talamus) dan jalur tidak langsung (melibatkan globus palidus eksterna, globus palidus interna, dan nukleus subthalamikus).<sup>24</sup>



Gambar 2. Gambar yang menunjukkan garis besar jalur / sirkuit frontal-subkortikal.



Gambar 3. Gambar yang menunjukkan jalur langsung (a) dan jalur tidak langsung (b) yang melibatkan GPe (Globus Palidus eksterna), Gpi (Globus Palidus interna), STN (nukleus sub talamik), melalui mekanisme neurotransmitter GLU (Glutamat) dan GABA ( $\gamma$ -Amino Butiric Acid).

Ada 5 jalur / sirkuit frontal-subkortikal beserta fungsinya masing-masing, yaitu :<sup>22,24</sup>

#### 1. Sirkuit motorik

Dibentuk oleh neuron-neuron di korteks motorik, korteks pre-motorik dan korteks somatosensorik. Sirkuit ini berperan dalam menjalankan fungsi motorik.

#### 2. Sirkuit okulomotorik

Sirkuit ini bertempat di area mata frontal (Area 8 Broadmann). Sirkuit ini berperan dalam menjalankan fungsi visuo-spasial.

### 3. Sirkuit dorsolateral prefrontal

Sirkuit dimulai dari korteks pre frontal dorsolateral menuju nucleus kaudatus dorsolateral, menuju globus pallidus dorsomedial lateral, kemudian menuju nucleus thalamus dorsomedial dan anteroventral dan kemudian menuju regio dorsolateral pre frontal. Sirkuit ini berperan dalam fungsi eksekutif, aktifasi memori, membangkitkan program motorik, dan fungsi verbal.

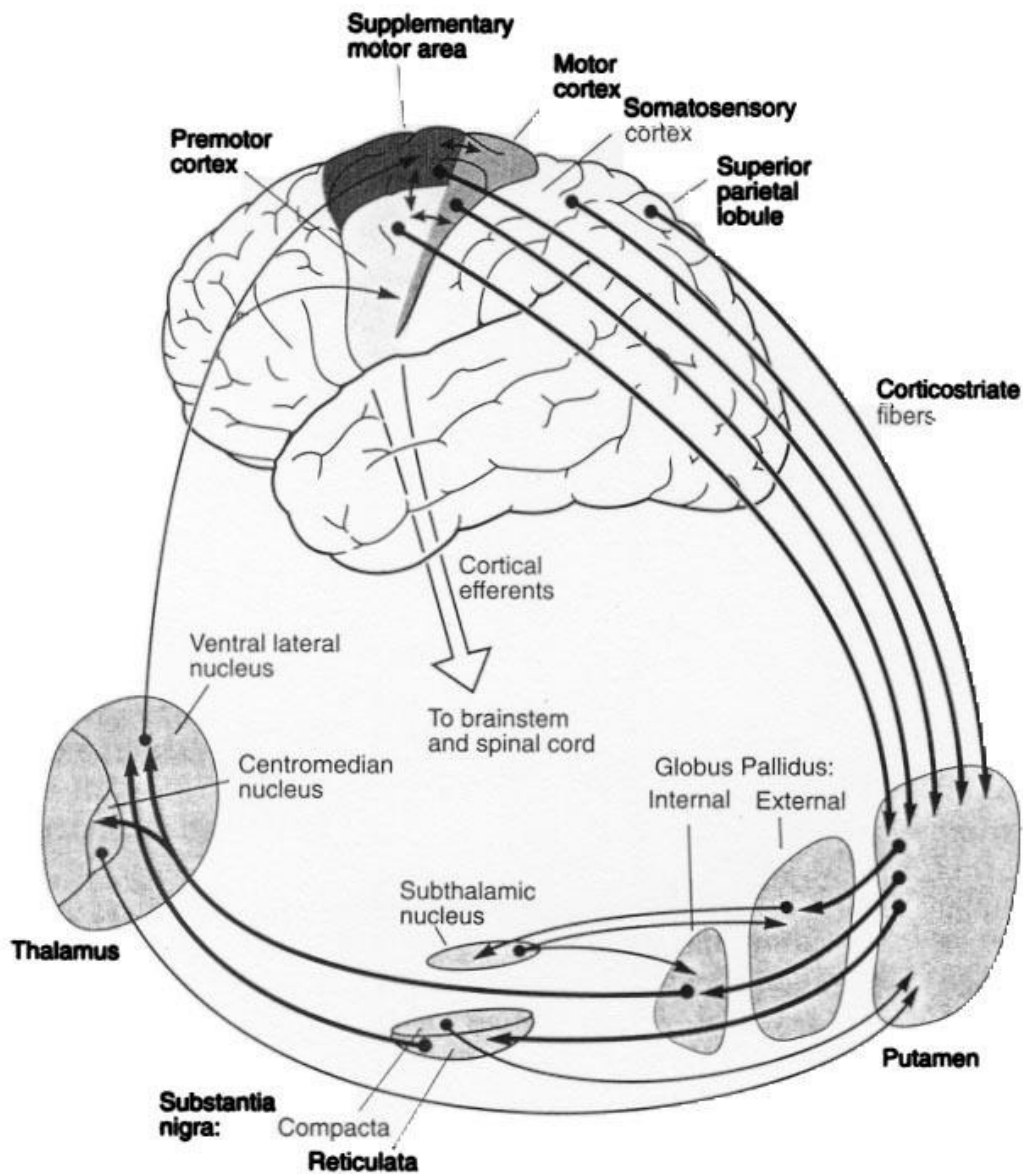
### 4. Sirkuit singulata anterior

Terdiri dari 3 regio : rostral (mengatur fungsi afektif), dorsal (mengatur fungsi kognitif), dan kaudal (mengatur fungsi motorik). Sirkuit ini dimulai dari korteks cingulatum anterior menuju nucleus akumbens, menuju globus pallidus rostralateral, kemudian menuju thalamus medio dorsal, dan menuju korteks cingulatum anterior . Kerusakan pada sirkuit ini ditandai dengan apati, penurunan kemauan dan tidak adanya emosi.

### 5. Sirkuit orbitofrontal

Sirkuit ini dimulai dari korteks orbitolateral menuju nucleus caudatus ventromedial, menuju globus pallidus dorsomedial medial, kemudian menuju nucleus thalamus ventroanterior dan mediodorsal dan menuju korteks orbitolateral. Kerusakan pada sirkuit ini menyebabkan gangguan disinhibisi , berupa gangguan perilaku berupa mudah marah, emosi yang labil dan obsesif kompulsif. Sirkuit ini juga berperan dalam membentuk rasa empati, mood, dan perilaku sosial.





Gambar 4. Gambar menunjukkan sirkuit-sirkuit frontal-subkortikal dan hubungannya satu sama lain.

Fungsi kognitif mempunyai empat item utama yang dapat dianalogkan dengan kerja dari komputer, yaitu :<sup>20,22</sup>

1. Fungsi reseptif, yang melibatkan kemampuan untuk menyeleksi, memproses, mengklasifikasikan dan mengintegrasikan informasi.
2. Fungsi memori dan belajar, yang maksudnya adalah mengumpulkan informasi dan memanggil kembali.
3. Fungsi berpikir adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi.

4. Fungsi ekspresif, yaitu informasi-informasi yang didapat dikomunikasikan dan dilakukan.

#### **2.2.8.5. Manifestasi gangguan kognitif.**

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.<sup>6</sup>

**- Gangguan bahasa :** gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebut nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (confrontation naming), tetapi lebih sulit lagi untuk menyebutkan nama benda dalam satu kategori (categorical naming), misalnya disuruh menyebut nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini. Misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda yang ditunjukkan tetapi mengalami kesulitan kalau diminta menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena daya abstraksinya mulai menurun.<sup>6</sup>

**- Gangguan memori :** Gangguan mengingat sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Pada tahap awal yang terganggu adalah memori barunya, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Dalam klinik neurologi fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan recall, yaitu :<sup>6,20</sup>

1. Memori segera (immediate memory), rentang waktu antara stimulus dan recall hanya beberapa detik. Disini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (attention).
2. Memori baru (recent memory), rentang waktunya lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.

3. Memori lama (remote memory), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup.

- **Gangguan emosi** : Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan melakukan kontrol terhadap ekspresi dari emosi. Tanda lain adalah menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa. Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak terhadap kepribadian adalah emosi yang tumpul, “disinhibition”, kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif.<sup>6</sup>

- **Gangguan visuospasial** : gangguan ini juga sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Secara obyektif gangguan visuospasial ini dapat ditentukan dengan meminta pasien mengkopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu.<sup>6,20</sup>

- **Gangguan kognisi** : fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama gangguan daya abstraksinya. Ia selalu berpikir kongkrit, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (similarities) mengalami penurunan.<sup>6,20</sup>

#### **2.2.8.6. Mini Mental State Examination.**

Mini Mental State Examination (MMSE) adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang telah digunakan secara luas oleh para klinisi untuk praktek klinik maupun penelitian. MMSE diperkenalkan oleh Folstein pada tahun 1975 dan telah banyak dipakai di dunia dan di Indonesia. juga telah di rekomendasikan oleh kelompok studi fungsi luhur PERDOSSI. Tes – tes pada MMSE antara lain tes orientasi ; ini untuk menilai kesadaran juga daya ingat. Tes registrasi ; untuk menilai memori kerja. Tes recall untuk menilai memori mengenal kembali. Bila memori kerja negatif berarti informasi tidak disimpan. Bila memori kerja negatif sedang memori mengenal kembali positif berarti ada

disfungsi proses pencarian/ pemanggilan kembali informasi. Bila ada gangguan pada tes atensi dan kalkulasi berarti ada penurunan konsentrasi dan ini terdapat pada degenerasi difus atau gangguan metabolik. Pada tes bahasa pasien diminta untuk menyebut nama (naming), bila ada gangguan penamaan berarti ada lesi fokal di otak atau disfungsi difus hemisfer. Pada tes pengulangan kalimat pasien diminta untuk mengulang kalimat (repetisi), bila ada gangguan repetisi berarti ada gangguan pada peri sylvian hemisfer kiri. Tes lainnya adalah dengan menyuruh pasien untuk melakukan tiga perintah bertahap (bahasa komperhensif), bila ada gangguan pada tes ini berarti ada disfungsi lobus temporal posterior kiri atau korteks parieto temporal. Pasien juga disuruh untuk menulis kalimat perintah dan melakukan perintah tersebut, pasien disuruh menulis kalimat spontan dan menyalin gambar pentagon, kesemuanya ini untuk menilai fungsi eksekutif.<sup>6,7</sup>

Gangguan kognitif dapat diperiksa secara bedside dengan menggunakan MMSE. Tes ini mudah dikerjakan dan hanya memerlukan waktu yang singkat. Pemeriksaan MMSE meliputi penilaian orientasi, registrasi, perhatian dan kalkulasi, mengingat kembali serta bahasa. Pasien dinilai secara kuantitatif pada fungsi – fungsi tersebut dan nilai sempurna adalah 30.<sup>6,7,8</sup>

Beberapa penulis melaporkan bahwa nilai MMSE dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor sosiodemografik, termasuk didalamnya adalah umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan status perkawinan, yang kedua adalah faktor lingkungan dan faktor behavior, yang termasuk pada faktor ini adalah beban kehidupan secara umum, stress fisik, kontak sosial, aktifitas fisik, merokok dan minum alkohol. Penelitian lain melaporkan bahwa umur dan pendidikan akan mempengaruhi nilai MMSE. Peneliti lain melaporkan bahwa yang mempengaruhi nilai MMSE hanya tingkat pendidikan saja.<sup>6,7</sup>

Pemeriksaan MMSE mudah dilakukan yaitu dengan memberi nilai untuk beberapa fungsi kognitif. Tes ini menilai orientasi waktu, tempat, ingatan hal segera, memori

jangka pendek dan kemampuan pengurangan serial atau membaca terbalik, selain itu juga mengukur kemampuan konstruksional dan pemakaian bahasa. Tes ini dapat dilakukan oleh dokter, perawat atau orang awan dengan sedikit pelatihan dan hanya membutuhkan waktu sekitar 10 menit.<sup>6,7</sup>

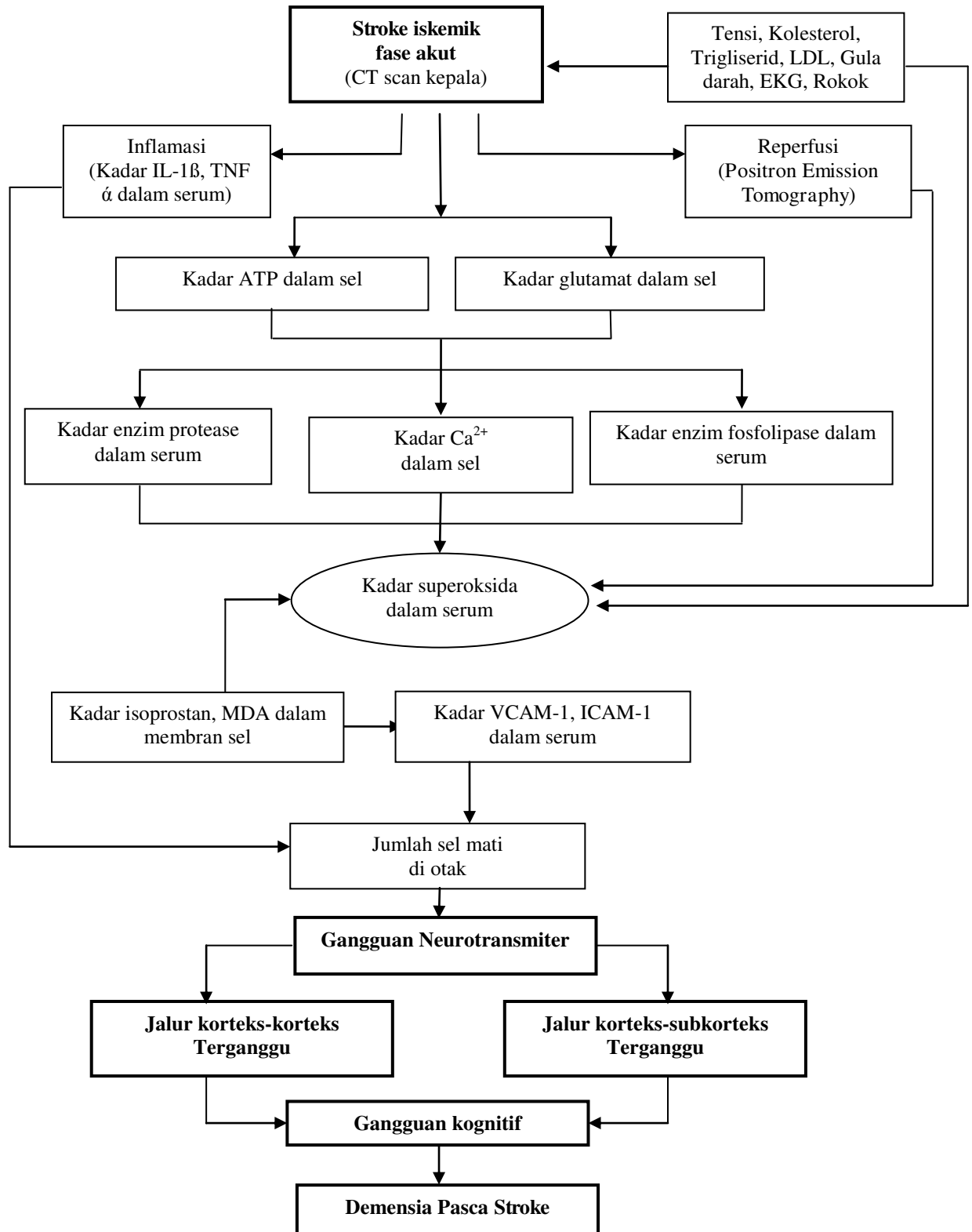
Beberapa modifikasi dari MMSE telah dilakukan supaya dapat digunakan pada negara tertentu. Pongvarrin melakukan modifikasi MMSE sesuai dengan pendidikan dan sosial tradisi masyarakat Thailand menjadi Thai Mental State Examination (TSME) dan jumlah nilai TSME sama dengan MMSE.<sup>6,7</sup>

Terdapat beberapa perbedaan diantara para ahli dalam menentukan klasifikasi penilaian MMSE. Grut et al dan Folstein et al mendapatkan nilai normal MMSE adalah lebih besar atau sama dengan 27, sedangkan Wind mendapatkan nilai MMSE norma (27 – 30) curiga gangguan fungsi kognitif (22 – 26), pasti gangguan fungsi kognitif (< 21). Sedangkan Kukull et al menyatakan bahwa nilai MMSE normal adalah lebih besar atau sama dengan 27.<sup>6,7</sup>

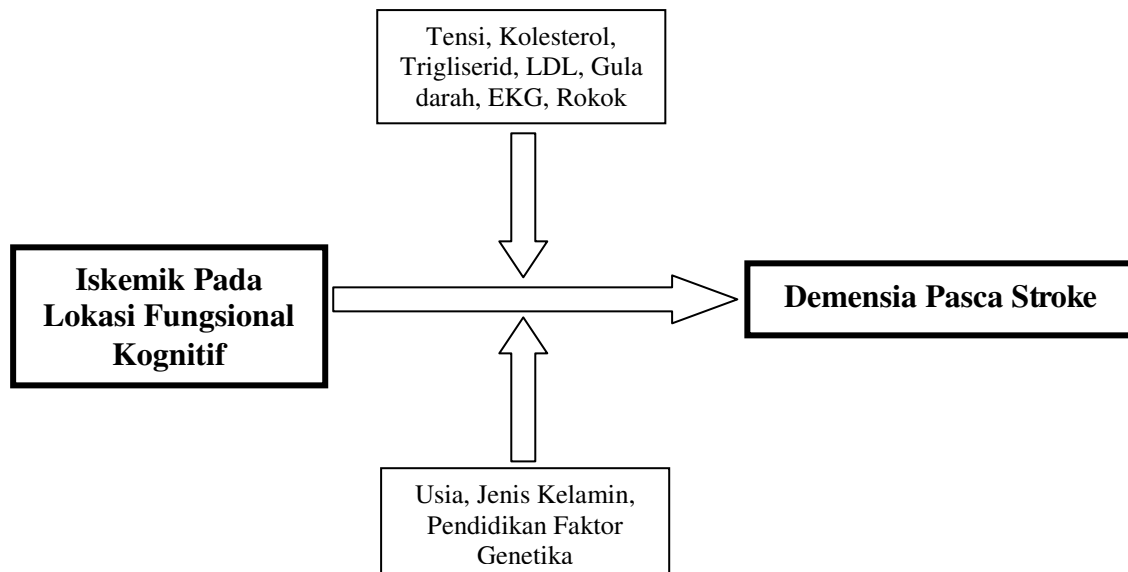
## BAB 3

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis

Ada hubungan antara lokasi infark dengan demensia pasca stroke pada penderita stroke iskemik.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk penelitian observasional yaitu penelitian yang bertujuan menjelaskan hubungan antar variabel, yang dalam hal ini adalah variabel lokasi infark dan demensia pasca stroke. Rancangan penelitian yang digunakan adalah cross-sectional, di mana setiap pasien stroke iskemik akan dilihat lokasi infark berdasarkan gambaran CT-Scan otak, kemudian dalam kurun waktu 3 bulan akan dilihat timbulnya demensia pasca stroke.

#### **4.2 Ruang lingkup, sample, dan populasi**

Ruang lingkup penelitian ini adalah Ilmu Penyakit Saraf.

#### **4.3 Tempat dan Waktu penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Unit Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang pada periode Januari 2007 – Januari 2008

#### **4.4 Populasi**

1. Populasi target : penderita stroke iskemik.
2. Populasi terjangkau : seluruh penderita stroke iskemik yang dirawat di instalasi rawat inap B1 RSUP Dr. Kariadi Semarang.

#### **4.5 Sampel**

Pemilihan subyek penelitian dilakukan dengan cara consecutive sampling berdasarkan kedatangan subyek penelitian ke Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang



Sampel adalah penderita stroke iskemik yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian

Kriteria inklusi :

1. Penderita stroke iskemik.
2. Gambaran infark pada pemeriksaan CT-Scan otak.
3. Serangan pertama kali
4. Setuju untuk ikut sebagai responden penelitian.

Kriteria eksklusi :

1. Penderita demensia Alzheimer dan demensia campuran
2. Penderita stroke hemoragik, lesi desak ruang (tumor, abses, dan sebagainya)
3. Penderita cedera kepala
4. Penderita dengan gangguan kesadaran, depresi, delirium, dan psikosis.
5. Penderita tuna aksara.

Untuk menentukan besar sampel untuk uji hipotesis proporsi suatu populasi, maka digunakan rumus :

$$N = (Z_{\alpha}\sqrt{P_0Q_0} + Z_{\beta}\sqrt{P_aQ_a}) / (P_a - P_0)^2$$

N : jumlah sampel

P<sub>0</sub> : proporsi demensia pasca stroke = 0,23

$$Q_0 = 1 - P_0$$

P<sub>a</sub> : clinical judgement = 0,33

$$Q_a = 1 - P_a$$

Z<sub>α</sub> = 1,96 untuk tingkat kemaknaan 0,05

Z<sub>β</sub> = 0,842 untuk power 80%

Sehingga didapatkan N = 62 orang.

#### **4.6 Variabel penelitian**

Variabel bebas : lokasi infark

Variabel tergantung : demensia pasca stroke.

Variabel perancu : umur, jenis kelamin, pendidikan, faktor genetika.

#### **4.7 Alat dan Bahan**

Untuk menilai terjadinya suatu stroke iskemik, maka alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari :

1. CT-Scan, untuk melihat gambaran iskemik di otak dengan menggunakan CT-Scan merek Siemens yang terdapat di bagian Radiologi RSUP Dr. Kariadi dan dibaca oleh dokter Spesialis Radiologi. Pemeriksaan ini juga digunakan untuk menyingkirkan adanya stroke hemoragik, lesi desak ruang, dan cedera kepala.
2. Berbagai peralatan diagnostik neurologis (palu refleks, alat pemeriksa sensorik, dan sebagainya) untuk menilai adanya defisit neurologis yang muncul akibat terjadinya stroke iskemik.

Untuk menilai terjadinya suatu demensia pasca stroke, maka alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari :

1. Status Mini Mental (Mini Mental State Examination = MMSE), dan CDT (Clock Drawing Test), untuk mendiagnosis adanya gangguan kognitif.
2. Skor Iskemik Hachinski untuk menyingkirkan diagnosis demensia Alzheimer dan demensia campuran.
3. Kriteria NINDS-AIRENS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences).

Diagnosis klinis probable vaskuler demensia meliputi semua hal di bawah ini :

- a. Demensia
- b. Penyakit serebrovaskuler
- c. Terdapat hubungan antara kedua gangguan di atas dengan satu atau lebih keadaan di bawah ini :

■ Awitan demensia berada dalam kurun waktu 3 bulan pasca stroke.

■ Deteriorasi fungsi kognitif yang mendadak atau berfluktuasi, defisit kognisi yang progresif yang progresif dan bersifat stepwise.

#### **4.8 Alur Penelitian**

Terhadap seluruh penderita yang masuk dalam kriteria inklusi, dinilai lokasi infark berdasarkan gambaran CT-Scan otak, baik itu infark tunggal atau multipel, pada satu lokasi atau lebih. Penilaian dilakukan oleh Spesialis Radiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

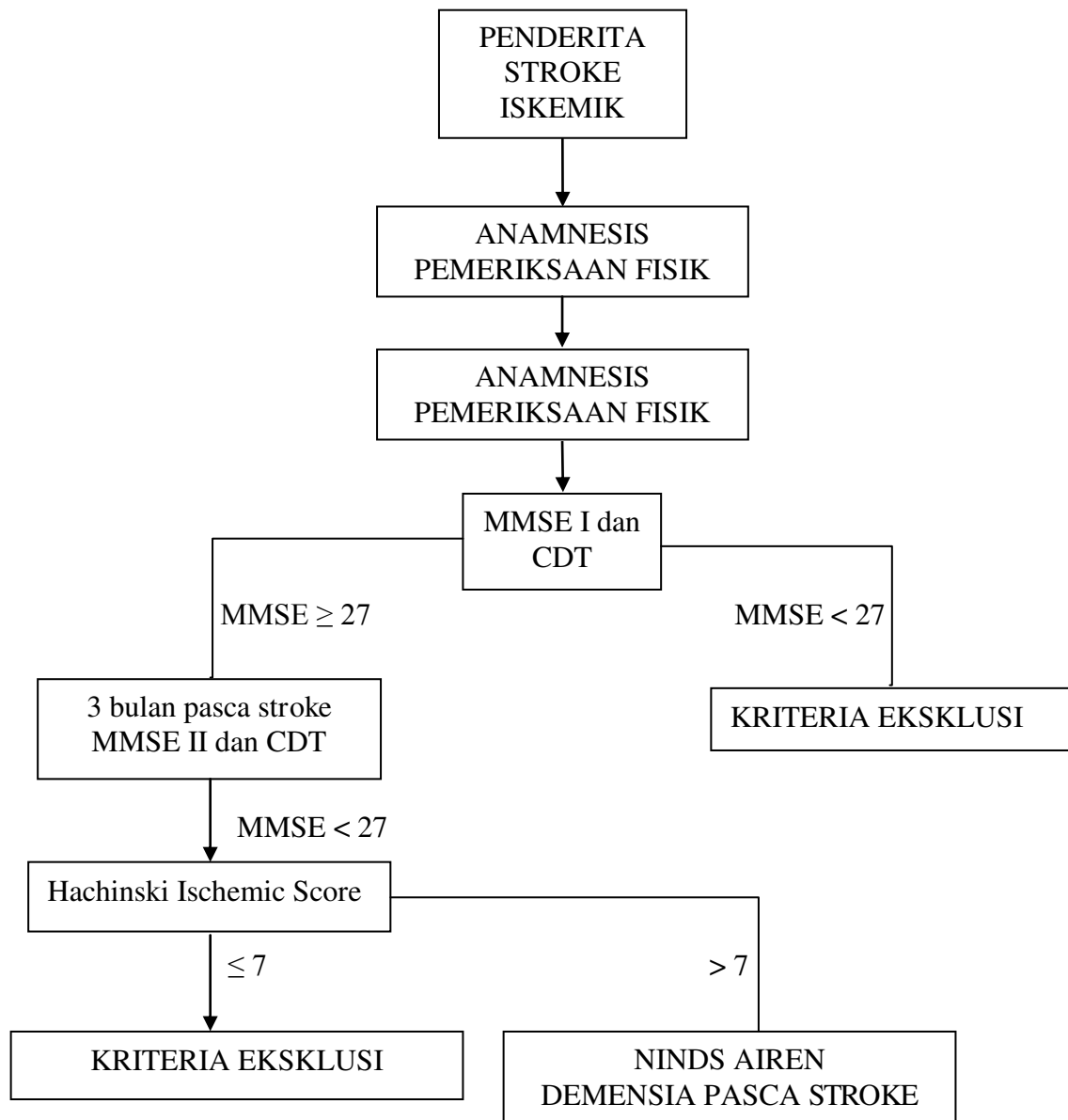
Para penderita stroke iskemik yang telah mengalami pemulihan dan dipulangkan, diperiksa dengan MMSE dan CDT. Jika nilai MMSE kurang dari 27, maka dimasukkan dalam kriteria eksklusi. Nilai MMSE lebih atau sama dengan 27, diikutkan dalam kriteria inklusi.

Kemudian terhadap seluruh pasien yang telah memenuhi syarat kriteria inklusi dinilai fungsi kognitifnya dengan menggunakan pemeriksaan Mini Mental State Examination (MMSE), CDT (Clock Drawing Task). Pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah pasien yang dengan menggunakan MMSE memiliki nilai di bawah 27, dan hasil pemeriksaan CDT memiliki nilai kurang dari 4.

Terhadap pasien yang memiliki nilai MMSE di bawah 27, disingkirkan dari diagnosis demensia Alzheimer dan demensia campuran dengan menggunakan Skor Iskemik Hachinski, dimana nilai dari pemeriksaan tersebut harus lebih dari 7.

Seluruh pemeriksaan dilakukan dalam kurun waktu 3 bulan sejak timbulnya gejala klinis stroke iskemik. Ini sesuai dengan kriteria NINDS-AIREN dimana demensia pasca stroke timbul dalam kurun waktu 3 bulan setelah seseorang menderita stroke iskemik. Jika seluruh pemeriksaan memenuhi kriteria probable demensia vaskuler NINDS-AIREN maka pasien dinyatakan menderita demensia pasca stroke.

### Bagan Alur Penelitian



#### 4.9 Definisi Operasional Variabel

No.	Variabel	Batasan Operasional	Instrumen	Skala
1.	Stroke Iskemik	Stroke dengan gambaran infark pada pemeriksaan CT-Scan otak.	CT-Scan otak	Stroke Iskemik Bukan Stroke Iskemik Skala : Ordinal
2.	Lokasi Infark	Lokasi berdasarkan gambaran lesi di : Thalamus, ganglia basalis, serebelum, lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus oksipitalis., pons, medula oblongata	CT-Scan otak	Lobus Frontal Lobus Parietal Lobus Oksipital Lobus Temporal Ganglia Basalis Serebelum Thalamus Pons, medula oblongata Skala : Ordinal
2.	Lokasi Hemsifer	Lokasi berdasarkan gambaran lesi di : Hemsifer kanan, hemisfer kiri	CT-Scan otak	Hemsifer kanan Hemisfer kiri Skala : Ordinal
2.	Luas infark	Besar infark berdasarkan ukuran lakuner dan non lakuner	CT-Scan otak	Infark lakuner Infark non lakuner Skala : Ordinal
2.	Jumlah lesi iskemik	Jumlah berdasarkan jumlah yang ditemukan dalam ukuran tunggal (1 lesi iskemik) dan multipel (>1 lesi iskemik).	CT-Scan otak	Tunggal Multipel Skala : Ordinal
3.	Tingkat fungsi kognitif	Orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat kembali, dan bahasa, abstraksi	MMSE	Normal (27-30) Gangguan kognitif ringan (17-26) Demensia (0-16) Skala : Ordinal
4.	Demensia vaskuler	Awitan, prognosi, perjalanan, depresi, somatik, emosi, hipertensi, stroke, arterosklerosis, defisit neurologi.	Skor Iskemik Hachinski	Demensia Alzheimer (< 4) Demensia vaskuler (> 7) Demensa campuran (4-7) Skala : Ordinal
6.	Demensia Pasca Stroke	Fungsi kognitif, <i>neuroimaging</i> , onset	NINDS - AIREN	Demensia Pasca Stroke Bukan Demensia Pasca Stroke Skala : Ordinal

#### **4.10 Analisis Data**

1. Sebelum dianalisis data diedit, dikoding, ditabulasi dan dientry kedalam komputer.
2. Data dengan skala kategorial seperti jenis kelamin, karakteristik subyek penelitian, faktor-faktor risiko stroke, derajat hipertensi, timbulnya demensia pasca stroke dan sebagainya dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Variabel yang berskala kontinyu seperti umur, tekanan darah, hasil pemeriksaan laboratorium dan sebagainya dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku.
3. Untuk menguji hubungan kelompok umur, tingkat pendidikan, faktor-faktor risiko stroke, dan lokasi infark dengan demensia pasca stroke dilakukan uji  $\chi^2$ .
4. Pengaruh variabel bebas dan perancu terhadap kejadian demensi pasca stroke diuji dengan uji regresi logistik.
5. Uji statistik dilakukan dengan program SPSS for Windows v. 15 (SPSS Inc, USA).

#### **4.11 Etika Penelitian**

1. Sebelum melakukan penelitian dimintakan ethical clearance dari komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. Setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini, selanjutnya dimintakan persetujuan penderita atau keluarga (informed consent).
3. Untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti, responden tidak dibebani biaya tambahan.

#### **4.12 Keterbatasan Penelitian**

1. Selama 3 bulan pasca stroke, penderita stroke iskemik tidak sama dalam mengendalikan faktor-faktor risiko stroke.
2. Jumlah sampel yang mungkin masih kurang untuk memperoleh data yang lebih lengkap dan hasil yang lebih akurat.

## Bab 5

### HASIL PENELITIAN

Sebanyak 72 orang menjadi sampel penelitian. dari penelitian yang telah dilakukan didapat hasil yang berhubungan sebagai berikut :

#### 5.1. Karakteristik pasien

Tabel 1. Hubungan antara usia dengan demensia pasca stroke

Umur (tahun)	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	DV	Non DV		
≥ 60	11 (32,4%)	23 (67,6%)	34 (47,2%)	
< 60	10 (26,3%)	28 (73,7%)	38 (52,8%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100,0%)	0,764

Pada Tabel 1. terlihat umur pasien  $\geq 60$  tahun dan yang di bawah 60 tahun seimbang jumlahnya. Sedangkan pasien demensia pasca stroke mencapai 29,2%. Distribusi pasien demensia pasca stroke yang berumur  $\geq 60$  tahun lebih banyak (32,4%) dibanding pasien berumur  $< 60$  tahun (26,3%). Mean $\pm$ SD semua pasien 58,4 $\pm$ 10,2 tahun, sedangkan mean $\pm$ SD umur pasien yang mengalami demensia pasca stroke adalah 59,9 $\pm$ 10,2 tahun dan yang tidak mengalami demensia pasca stroke 57,8 $\pm$ 10,2 tahun. Namun demikian perbedaan ini secara statistik tidak signifikan.

Tabel 2. Hubungan antara jenis kelamin dengan demensia pasca stroke

Jenis kelamin	Status Demensia Pasca Stroke		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Perempuan	8 (26,7%)	22 (73,3%)	30 (47,2%)	
Laki-laki	13 (31%)	29 (69,0%)	42 (52,8%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100,0%)	0,895

Pada Tabel 2 terlihat sebanyak 26,7% pasien perempuan mengalami demensia pasca stroke, sedangkan ada 31% pasien laki-laki yang mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini tidak berbeda bermakna.

Tabel 3. Hubungan antara tingkat pendidikan dengan demensia pasca stroke

Tingkat Pendidikan	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
SD	15 (51,7%)	14 (48,3%)	29 (40,2%)	
> SD	6 (14,0%)	37 (86,0%)	43 (59,8%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	0,001

Pada Tabel 3 terlihat sebanyak 51,7% pasien dengan tingkat pendidikan hanya setingkat Sekolah Dasar mengalami demensia pasca stroke, sedangkan ada 14,0% pasien dengan tingkat pendidikan lebih tinggi dari Sekolah Dasar mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini bermakna.



Tabel 4. Karakteristik faktor risiko stroke

Variabel	Demensia Pasca Stroke		Nilai-p
	Ya	Tidak	
<b>Hipertensi</b>			
■ Hipertensi	21 (29,2%)	49 (68,1%)	1,000
■ Tidak Hipertensi	0 (0,0%)	2 (2,8%)	
<b>DM</b>			
■ DM	2 (2,8%)	8 (11,1%)	0,713
■ Tidak DM	19 (26,4%)	43 (59,7%)	
<b>Dislipidemia</b>			
■ Dislipidemia	2 (2,8%)	4 (5,6%)	1,000
■ Tidak Dislipidemia	19 (26,4%)	47 (65,3%)	
<b>Kategori Hipertensi (JNC 7)</b>			
■ Normal	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0,825
■ Pre Hipertensi	2 (2,8%)	4 (5,6%)	
■ Derajat 1	6 (18,1%)	15 (41,7%)	
■ Derajat 2	13 (29,2%)	30 (70,8%)	

Pada Tabel 4 menunjukkan bahwa pada penderita stroke dengan faktor risiko hipertensi yang terjadi demensia pasca stroke ada 21 (29,2%) kasus, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p=1,0$ ). Pada penderita stroke dengan faktor risiko DM, ada 2 (2,8%) kasus demensia pasca stroke, perbedaan ini juga tidak bermakna ( $p=0,713$ ). Perbedaan tidak bermakna juga dijumpai pada dislipidemia, dimana ada 2 (2,8%) kasus terjadi demensia pasca stroke ( $p=1,0$ ). Untuk kategori hipertensi, pada hipertensi derajat 2 paling banyak terjadi demensia pasca stroke, yaitu 13 (29,2%) kasus, namun perbedaan ini juga tidak bermakna.

## 5.2. Lokasi Infark

Tabel 5. Hubungan antara lokasi infark di hemisfer kanan atau hemisfer kiri dengan demensia pasca stroke

Hemisfer Kanan / Hemisfer Kiri	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Kanan	13 (32,5%)	27 (67,5%)	29 (40,2%)	
Kiri	8 (25,0%)	24 (75,0%)	43 (59,8%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	0,664

Pada Tabel 5 terlihat sebanyak 32,5% pasien dengan lokasi infark pada hemisfer kanan mengalami demensia pasca stroke, sedangkan ada 25,0% pasien dengan lokasi infark pada hemisfer kiri mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini tidak berbeda bermakna.

Tabel 6. Hubungan antara lokasi infark di area motorik dengan demensia pasca stroke.

Area Motorik / Non Motorik	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Motorik	0 (0,0%)	28 (100%)	28 (38,9%)	
Non Motorik	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19 (26,4%)	
Motorik+Non Motorik	17 (68,0%)	8 (32,0%)	25 (34,7%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,0001

Pada Tabel 6 terlihat bahwa tidak ditemukan pasien dengan lokasi infark yang hanya melibatkan area motorik mengalami demensia pasca stroke. Ada 21,1% pasien dengan lokasi infark yang hanya melibatkan area non motorik mengalami demensia pasca stroke. Sedangkan ada 68,0% pasien dengan lokasi infark yang melibatkan baik area motorik maupun non

motorik mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini berbeda bermakna.

Tabel 7. Hubungan antara lokasi infark di korteks atau subkorteks dengan demensia pasca stroke.

Korteks / Subkorteks	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Korteks	16 (26,7%)	44 (73,3%)	60 (83,3%)	
Subkorteks	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (4,2%)	
Korteks + Subkorteks	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (12,5%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,542

Pada Tabel 7 terlihat sebanyak 26,7% pasien dengan lokasi infark hanya di korteks mengalami demensia pasca stroke. Ada 33,3% pasien dengan lokasi infark di subkorteks mengalami demensia pasca stroke. Sedangkan ada 44,4% pasien dengan lokasi infark di korteks maupun subkorteks mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini tidak berbeda bermakna.

Tabel 8. Hubungan antara lokasi infark di korteks anterior atau korteks posterior dengan demensia pasca stroke

Area korteks	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Posterior	10 (16,9%)	49 (83,1%)	59 (81,9%)	
Anterior + Posterior	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (18,1%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,0001

Pada Tabel 8 terlihat bahwa ada 14,3% pasien dengan lokasi infark di luar lobus frontal mengalami demensia pasca stroke. Ada 84,6% pasien dengan lokasi infark di lobus frontal dan non frontal mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini berbeda bermakna.

Tabel 9. Hubungan antara lokasi infark di daerah ganglia basalis dengan demensia pasca stroke.

Ganglia basalis	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Ganglia basalis	5 (12,2%)	36 (87,8%)	60 (83,3%)	
Non GB	6 (40,0%)	9 (60,0%)	3 (4,2%)	
Ganglia basalis dan non GB	10 (62,5%)	6 (37,5%)	9 (12,5%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,001

Pada Tabel 9 terlihat sebanyak 12,2% pasien dengan lokasi infark hanya di ganglia basalis mengalami demensia pasca stroke. Ada 40,0% pasien dengan lokasi infark di luar ganglia basalis mengalami demensia pasca stroke. Sedangkan ada 62,5% pasien dengan lokasi infark baik di ganglia basalis maupun di luar ganglia basalis mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini berbeda bermakna.

Tabel 10. Hubungan antara lokasi infark di area limbik

Area Limbik	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Limbik	12 (60,0%)	8 (40,0%)	12 (16,7%)	
Non limbik	9 (7,3%)	43 (82,7%)	60 (83,3%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,001

Pada Tabel 10 terlihat bahwa ada 60,0% pasien dengan lokasi infark melibatkan area limbik mengalami demensia pasca stroke. Ada 7,3% pasien dengan lokasi infark di luar area limbik mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini berbeda bermakna.

Tabel 11. Hubungan antara jumlah infark dengan demensia pasca stroke.

Jumlah infark	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Tunggal	0 (0,0%)	35 (100%)	35 (48,6%)	
Multipel	21 (56,8%)	16 (43,2%)	37 (51,4%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,0001

Pada Tabel 11 terlihat bahwa tidak ditemukan pasien dengan infark tunggal yang mengalami demensia pasca stroke. Sedangkan ada 56,8% pasien dengan multipel infark yang mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini berbeda bermakna.

Tabel 12. Hubungan antara luas infark dengan demensia pasca stroke.

Luas infark	Status Demensia Vaskuler		Jumlah	Nilai-p
	Ya	Tidak		
Lakunar	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (16,7%)	
Non lakunar	18 (30,0%)	42 (70,0%)	60 (83,3%)	
Jumlah	21 (29,2%)	51 (70,8%)	72 (100%)	<0,513

Pada Tabel 12 terlihat bahwa ada 25,0% pasien dengan infark lakunar mengalami demensia pasca stroke. Ada 30,0% pasien dengan infark non lakunar mengalami demensia pasca stroke. Pada analisis statistik ternyata distribusi ini tidak berbeda bermakna.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 72 penderita stroke iskemik akut. Dengan menggunakan consecutive sampling, yang memenuhi kriteria penelitian terdiri atas laki-laki sebanyak 42 orang (52,8%) dan perempuan sebanyak 30 orang (47,2%). Demensia pasca stroke timbul pada wanita sebanyak 8 orang (26,7%), sedangkan pada laki-laki sebanyak 13 orang (31%). Rata-rata usia penderita stroke iskemik 58,4 ( $\pm$  10,2) tahun. Demensia ditemukan paling banyak timbul pada usia sama dengan di atas 60 tahun. Tingkat pendidikan penderita yang lebih banyak yang lebih tinggi dari sekolah dasar sebanyak 43 orang. Namun demikian timbulnya demensia pasca stroke lebih banyak pada penderita stroke iskemik yang hanya setingkat sekolah dasar, yaitu 15 orang. Dari penelitian sebelumnya dikemukakan demensia pasca stroke timbul lebih banyak pada laki-laki dibandingkan wanita, dengan usia di atas sama dengan 80 tahun lebih banyak dibandingkan di bawah 80 tahun. Sementara pada wanita usia yang paling banyak timbul demensia pasca stroke adalah usia antara 70 sampai dengan 79 tahun. Untuk tingkat pendidikan, data di berbagai negara berbeda-beda satu sama lain. Data bahwa penderita stroke iskemik dengan pendidikan setingkat sekolah dasar memiliki kecenderungan lebih banyak timbul demensia pasca stroke.<sup>6-10</sup>

Analisis terhadap berbagai faktor risiko stroke menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien dengan hipertensi dan dengan yang tidak hipertensi, pasien dengan DM dan dengan yang tidak DM, serta pasien dengan dislipidemia dan dengan yang tidak dislipidemia. Tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna dalam penelitian ini terhadap berbagai faktor risiko stroke juga dimungkinkan karena perbedaan perlakuan terhadap berbagai faktor-faktor risiko yang dimiliki oleh para penderita stroke iskemik tersebut. Banyak dari penderita tidak melanjutkan untuk menjalani pengobatan terhadap

faktor-faktor risiko yang dimiliki. Ada juga kemungkinan tidak menjalani gaya hidup yang dapat memodifikasi berbagai faktor risiko stroke tersebut. Mekanisme pasti terjadinya gangguan fungsi kognitif pada orang-orang dengan hipertensi, DM, dan dislipidemia belum jelas diketahui. Telah diterima secara luas bahwa faktor-faktor risiko stroke menyebabkan percepatan terjadi arteriosklerosis pada jaringan otak yang pada penelitian ditunjukkan dengan adanya hubungan yang bermakna antara derajat arteriosklerosis retina dengan terjadinya gangguan kognitif. Faktor-faktor risiko stroke menyebabkan terbentuknya atheroma dan atherosklerosis pembuluh darah besar jaringan otak. Kapiler dan arteriola jaringan otak akan mengalami penebalan dinding oleh karena terjadi deposisi hyalin dan proliferasi tunika intima yang akan menyebabkan penyempitan diameter lumen dan peningkatan resistensi pembuluh darah. Hal tersebut akan menyebabkan penurunan perfusi jaringan otak yang dapat menyebabkan iskemia dan infark lakuna jaringan otak. Hipertensi, DM, dan dislipidemia kronik dapat menyebabkan gangguan fungsi sawar otak yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar otak. Hal ini akan menyebabkan jaringan otak khususnya substansi putih menjadi lebih mudah mengalami kerusakan akibat adanya stimulus dari luar. Kerusakan pembuluh darah kecil jaringan otak selain menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah otak tetapi juga menyebabkan gangguan fungsi vasomotor dan penurunan kapasitas dilatasi pembuluh darah otak. Di lain pihak juga dilaporkan bahwa tekanan darah sistemik merupakan faktor yang amat menentukan perfusi jaringan otak sehingga pada penderita hipertensi kronik dimana telah terjadi adaptasi mekanisme autoregulasi pembuluh darah otak, tekanan darah yang tinggi diperlukan untuk menjaga perfusi jaringan otak yang adekuat.<sup>1-5</sup>

Analisis terhadap lokasi infark menunjukkan bahwa demensia pasca stroke memiliki kecenderungan lebih besar timbul pada pasien-pasien dengan infark yang terletak pada lokasi-lokasi tertentu. Jumlah pasien yang mengalami demensia, dengan lokasi infark yang melibatkan area motorik (lobus frontal dan kapsula interna) dan non motorik adalah sebanyak



17 orang (68,0%) dibandingkan dengan pasien yang lokasi infark hanya melibatkan area motorik (0,0%) dan pasien yang lokasi infark tidak melibatkan area motorik yaitu sebanyak 4 orang (21,1%). Data ini menunjukkan bahwa tampaknya timbulnya suatu demensia tidak dipengaruhi oleh keterlibatan korteks motorik maupun non motorik, jika infark yang timbul berada hanya pada area motorik maupun hanya pada area non motorik. Jumlah pasien dengan lokasi infark yang melibatkan korteks anterior yang mengalami demensia pasca stroke sebanyak 11 orang (84,6%) dibandingkan dengan pasien yang lokasi infark tidak melibatkan korteks anterior sebanyak 10 orang (18,1%). Jumlah pasien dengan lokasi infark yang melibatkan ganglia basalis yang mengalami demensia pasca stroke sebanyak 60 orang (62,5%) dibandingkan dengan pasien dengan lokasi infark yang tidak melibatkan ganglia basalis yaitu sebanyak 6 orang (40,0%). Jumlah pasien dengan lokasi infark yang melibatkan area limbik yang mengalami demensia pasca stroke sebanyak 12 orang (60,0%) dibandingkan dengan pasien dengan lokasi infark yang tidak melibatkan area limbik yaitu sebanyak 9 orang (7,3%).

Dari hasil analisis terhadap lokasi infark, bisa digambarkan bahwa ada keterkaitan yang kuat antara lokasi infark dengan kejadian demensia pasca stroke. Lokasi infark yang paling berpengaruh terhadap kejadian demensia pasca stroke terutama lokasi di korteks otak anterior yang melibatkan sirkuit atau jalur frontal-subkortikal. Jalur ini melibatkan lobus frontal, ganglia basalis, dan sistem limbik (talamus dan hipotalamus) sebagai elemen-elemennya. Area korteks otak posterior (lobus parietal, lobus temporal, dan lobus oksipital) memiliki peran penting dalam menjalankan fungsi kognitif, terutama dengan fungsinya sebagai pengumpul informasi dari berbagai stimulus sensorik ke otak. Baik area korteks posterior maupun area korteks anterior sama-sama terhubung dengan sistem limbik, namun tampaknya sirkuit frontal-subkortikal memiliki peran yang lebih penting dalam terjadinya gangguan kognitif, khususnya demensia pasca stroke. Gangguan neurotransmitter pada sirkuit frontal-

subkortikal, yang didahului oleh proses iskemik pada area ini, memicu terjadinya gangguan kognitif, sebagai awal terjadinya suatu demensia.<sup>6-8,20-24</sup>

Analisis terhadap jumlah infark menggambarkan, demensia pasca stroke timbul paling banyak pada penderita dengan jumlah infark lebih dari satu atau multipel infark, yaitu 21 orang (56,8%). Dalam penelitian ini tidak ditemukan demensia pasca stroke penderita stroke iskemik dengan infark tunggal. Jumlah infark yang lebih dari satu memungkinkan terjadinya gangguan pada jalur atau sirkuit yang berperan dalam menjalankan fungsi kognitif. Jalur atau sirkuit itu bisa berupa sirkuit antar korteks maupun sirkuit frontal-subkortikal. Namun demikian dalam berbagai referensi disebutkan bahwa suatu infark tunggal di tempat yang strategis, memungkinkan terjadinya suatu demensia vaskular.<sup>20-24</sup>

Data-data di atas menunjukkan bahwa demensia pasca stroke dapat diprediksi sedini mungkin, dengan melakukan analisa terhadap lokasi terjadinya infark dan jumlah infark, sehingga dapat dilakukan pencegahan. Tindakan pencegahan dapat dilakukan baik dengan intervensi farmakologis maupun non farmakologis. Jika tindakan pencegahan ini berhasil dilakukan, maka gangguan pekerjaan dan hubungan sosial seorang penderita stroke dapat dikurangi dan dengan demikian kualitas hidupnya dapat ditingkatkan.<sup>18-19</sup>

## BAB 7

### SIMPULAN DAN SARAN

#### a. Simpulan

1. Ada hubungan antara lokasi infark dan jumlah infark dengan terjadinya suatu demensia pasca stroke pada penderita stroke iskemik
2. Tidak terdapat hubungan antara luas/besar infark dengan timbulnya demensia pasca stroke pada penderita stroke iskemik.

#### b. Saran

1. Lokasi dan jumlah infark dapat dijadikan bahan acuan dalam memprediksi timbulnya suatu demensia pasca stroke. Dengan demikian tindakan pencegahan dapat dilakukan.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan lebih mengendalikan faktor-faktor risiko stroke.
3. Korteks anterior / lobus frontal memiliki peran penting dalam menjalankan fungsi kognitif. Namun dalam penelitian ini tidak didapat sampel dengan infark yang terjadi hanya pada korteks anterior / lobus frontal. Dengan ini perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Tim bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Undip. Materi lokakarya stroke: Penatalaksanaan stroke di RS Kariadi Semarang. Semarang: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Undip; 1996; 30-32.
2. Kurtzke JF. Epidemiology: stroke, pathophysiology, diagnosis, and management. 1<sup>st</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1996; 3-19.
3. Sherki YG, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: Current state. Journal of American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. America: 2002; 54: 271-84.
4. Jennie MN, Yudiarto LY. Pengelolaan mutakhir stroke: Patofisiologi stroke. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang; 1992; 17-26.
5. Murray R.K, Granner D.K, Mayes P.A, Rodwell V.W. Harper's biochemistry. 24<sup>th</sup> ed. Stamford: Appleton & Lange; 1993; 120-122; 736-37.
6. Erkinjuntti T, Gauthier S. Vascular Cognitive Impairment. London: Martin Dunitz Ltd; 2002; 9-20; 27-37; 67-177; 205-23
7. Kelompok Studi Fungsi Luhur PERDOSSI. Konsensus pengenalan dini dan penatalaksanaan demensia vaskuler. Edisi 2. Jakarta: Eisai; 2004; 1-7; 30; 40-41
8. Markam S, Markam SS. Pengantar neuro-psikologi. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001; 23-92
9. Lamsuddin R. Epidemiologi klinik demensia. Dalam: Samekto W dan Sutarni S (eds) Simposium Demensia, aspek neurobiology dan tatalaksana. Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada; 1995; 47-72

10. Wibowo S. Peran donepezil dalam terapi penyakit Alzheimer. Berkala Neuro Sains, Fokus Demensia. Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada ; Yogyakarta: 1999; 21-29
11. Setyopranoto I, Lamsudin R. Kesepakatan penilaian Mini Mental State Examination (MMSE) pada penderita stroke iskemik akut. Berkala Neuro Sains, Fokus Demensia. Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada ; Yogyakarta: 1999; 21-29
12. Hartono B. Vascular dementia update and clinical management. Proceeding of Recent Advance in Dementia and Management. Eisai. Bali: 2003; 1-6.
13. Joesoef AA. Kaitan neurotransmitter pada demensia. Proceeding of Simposium Demensia, Pertemuan Regional Neurology XV. Surakarta: 1998
14. Lumbantobing SM. Demensia multi infark (demensia vaskular). Proceeding of Simposium Demensia, Pertemuan Regional Neurology XV. Surakarta: 1998
15. Wijoto. Gangguan fungsi kognitif pada stroke. Proceeding of Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan : Update On Neurology. Surabaya: 2002.
16. Budiarto G. Demensia vaskuler dan penatalaksanaannya. Proceeding of Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan : Update On Neurology. Surabaya: 2002
17. Was'an M. Demensia pasca stroke. Suplemen BKM XV. Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada; 1999; 59-69
18. Wibowo S. Farmakoterapi demensia. Proceeding of Simposium Demensia, Pertemuan Regional Neurology XV. Surakarta: 1998
19. Douglas S, James I, Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. Advances in psychiatric treatment (2004). 10 : 171-77.
20. Carlson N. Physiology of behaviour. 8<sup>th</sup> ed. Pearson Education, Inc. United States of America: 2004; 66-100. Snell R. Neuroanatomik Klinik. 2<sup>nd</sup> ed. EGC. Jakarta: 1996; 539

21. Victor M, Ropper A. Dementia and the amnesic (Korsakoff) syndrome. In Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill. United States of America: 2001; 444-464.
22. Roman GC. Neurology Science 2002; 203-204: 7-10
23. Arvanitakis J. Hachinski V. Vascular cognitive impairment: What else do we need to learn? In: Alzheimer disease. 2<sup>nd</sup> ed. Terry RD, Katzman R, Bick KL, and Sisodia S (eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
24. Hartono B, Wibowo S, Rahmawati D. Cognitive problems in elderly. Proceeding of Temu Regional Neurologi. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2002.