

HUBUNGAN ANTARA KADAR 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA STROKE ISKEMIK

CORRELATION OF SERUM 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE CONCENTRATION WITH COGNITIVE FUNCTION IN ISCHEMIC STROKE

Alya Tursina *, Andi Basuki Prima Birawa*, Dede Gunawan*, Anna Tjandrawati**

ABSTRACT

Introduction: Post-stroke disabilities attributed to physical disorders can be worsened by the presence of cognitive dysfunction. Serum 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) is the result of free radical interaction with the C8 group of guanine base. Increased serum 8-OHdG concentration indicates neuronal damage, and affects cognitive function in ischemic stroke patients, examined using Montreal Cognitive Assessment–Indonesia version (MoCA-Ina).

Aims: To determine the correlation of serum 8-OHdG concentration with the decrease in cognitive function in ischemic stroke patients.

Method: This was a cross-sectional observational study in the acute phase of ischemic stroke patients in Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung, in September 2014 to January 2015. The serum 8-OHdG concentration was measured and cognitive function was assessed using MoCA-Ina. Statistical analysis was performed using non-parametric Kruskal-Wallis test and rank Spearman's correlation test.

Results: There were 44 subjects; most were female (66%), within 50-59 years age group (45.4%), and with elementary level of education (72%). ROC curve analysis revealed that the cut off point of serum 8-OHdG levels was 5.7ng/ml. Any levels above 5.7ng/ml showed cognitive dysfunction based on abnormal MoCA-Ina (90.9%). The correlation between increased levels of serum 8-OHdG and decreased cognitive function in acute ischemic stroke was very significant ($r_s = -0.807$, $p < 0.001$).

Discussion: This study showed strong significant negative correlation between serum 8-OHdG concentrations and cognitive dysfunction assessed using MoCA-Ina in acute ischemic stroke patients.

Keywords: 8-OHdG, cognitive function, ischemic stroke, MoCA-Ina.

ABSTRAK

Pendahuluan: Disabilitas pasca stroke selain gangguan fisik diperburuk dengan adanya gangguan fungsi kognitif. Senyawa 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) merupakan hasil interaksi radikal bebas dengan gugus C8 basa guanin. Peningkatan kadar 8-OHdG serum menandakan kerusakan sel neuron di otak dan memengaruhi penurunan fungsi kognitif penderita stroke iskemik yang diperiksa dengan menggunakan instrument Montreal Cognitive Assessment–versi Indonesia (MoCA-Ina).

Tujuan: Mengetahui hubungan peningkatan kadar 8-OHdG serum dengan penurunan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina pada stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian observasional dengan studi potong lintang pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada bulan September 2014 hingga Januari 2015. Dilakukan pengukuran kadar 8 OHdG serum dan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina. Analisis statistik menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis dan uji korelasi rank Spearman's.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan 44 subjek, terbanyak perempuan (66%) dan kelompok usia 50-59 tahun (45,4%). Berdasarkan kurva ROC (receiver operating characteristic) diperoleh cut off point kadar 8-OHdG serum 5,7ng/ml. Peningkatan kadar 8-OHdG menunjukkan gangguan fungsi kognitif (90,9%) yang sangat bermakna ($p < 0,001$, $r_s = -0,807$).

Diskusi: Terdapat korelasi negatif sangat kuat dan bermakna antara peningkatan kadar 8-OHdG serum dengan penurunan fungsi kognitif berdasarkan MoCA-Ina pada pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: 8-OhDG serum, fungsi kognitif, MoCa-Ina, stroke iskemik.

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, **Departemen Patologi Klinik FK Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

Korespondensi: alya_nuryadin@yahoo.com

PENDAHULUAN

Stroke merupakan ancaman terbesar menimbulkan kecacatan dalam kehidupan manusia.^{1,2} Disabilitas pasca stroke selain disebabkan gangguan fisik juga dapat diperburuk dengan adanya gangguan fungsi kognitif. Beberapa penelitian menunjukkan 25% pasien pasca stroke mengalami demensia, hingga 4-6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penderita tanpa ada riwayat stroke.^{3,4} Gangguan kognitif yang sering terjadi pada pasien stroke melibatkan gangguan atensi, orientasi, memori, bahasa, dan fungsi eksekutif.⁴ Gangguan ini sering tidak terdiagnosis dan banyak diabaikan padahal dapat memengaruhi prognosis akhir dan kualitas hidup penderita stroke.^{4,5}

Kejadian gangguan fungsi kognitif lebih sering terjadi pada stroke iskemik dibandingkan dengan stroke perdarahan. Pada keadaan iskemia otak terjadi penurunan oksigen, peningkatan radikal bebas, dan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan dan kematian sel saraf otak yang akan berpengaruh terhadap fungsi otak secara keseluruhan serta menyebabkan gangguan fungsi kognitif.^{6,7,8} MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) merupakan instrumen yang dibuat untuk mendeteksi gangguan fungsi kognitif yang meliputi visuospasial, penamaan, atensi, bahasa, memori, abstraksi, dan orientasi. MoCA dikerjakan dalam waktu kurang lebih 15-20 menit dengan total skor 30 poin, nilai normal (*cut off point*) adalah ≥ 26 .⁹ Friedman mendapatkan bahwa MoCA lebih sensitif untuk menapis gangguan kognitif pada pasien stroke iskemik dibandingkan *Mini Mental State Examination* (MMSE).¹⁰ Demikian pula hasil uji validitas MoCA untuk mendeteksi gangguan fungsi kognitif pada stroke oleh Larner dkk dan Godefroy dkk sangat baik; yaitu sensitivitas 97% dan spesifisitas 60%.^{10,11}

Saat ini terdapat penanda 8-OHdG serum yang dapat mendeteksi tingkat kerusakan sel otak akibat stroke iskemik secara dini yaitu sepuluh menit setelah terjadi iskemia di otak akibat peningkatan radikal bebas, kemudian akan terus meningkat dalam waktu 3-4 jam.⁷ Kadar 8-OHdG serum dapat dideteksi dengan berbagai metode pemeriksaan, salah satunya metode ELISA yang pengerjaannya cepat dan mudah, efisien, akurat dan murah.¹² Pengukuran kadar 8-OHdG digunakan untuk menilai tingkat kerusakan otak, memprediksi tingkat stres oksidatif, mencegah perkembangan dan komplikasi penyakit stroke iskemik, serta mengetahui prognosis. Keunggulan pemeriksaan kadar 8-OHdG dibandingkan penanda stress oksidatif yang lain adalah dihasilkan dalam jumlah signifikan, bersifat DNA spesifik, dan dapat dideteksi dengan berbagai teknik pemeriksaan.¹³

MoCA versi Indonesia ini dipakai untuk menilai gangguan fungsi kognitif secara cepat, murah dengan akurasi yang baik dilihat dari sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi. Uji validasi dan realibilitas MoCA-Ina telah dilakukan oleh Husein N dkk dengan hasil skor validitas yang tinggi $>80\%$.¹⁴ Oleh karena itu, perlu dilakukan deteksi dini fungsi otak secara kuantitatif dengan pemeriksaan kadar 8-OHdG serum dan MoCA-Ina sebagai skrining gangguan fungsi kognitif pada stroke iskemik akut.

TUJUAN

Untuk menganalisis hubungan peningkatan kadar 8-OHdG dengan penurunan fungsi kognitif pada penderita stroke iskemik fase akut di RS. Hasan Sadikin, Bandung.

METODE

Bentuk penelitian ini adalah observasional dengan rancangan penelitian potong lintang secara konsekutif di Departemen/SMF Neurologi RSUP Dr.Hasan Sadikin, Bandung pada bulan September 2014 hingga Januari 2015.Kriteria inklusi adalah stroke iskemik fase akut pertamakali, komposmentis, dapat mengerti dan berbahasa Indonesia, pendidikan minimal kelas 3 SD, dan diagnosis stroke iskemik dibuktikan dengan CT *scan* kepala tanpa lesi multipel, lesi bilateral atau lesi vertebrobasiler. Kriteria eksklusi apabila ditemukan gangguan visual atau pendengaran yang berat dan afasia, *transient ischemic attack* (TIA) atau mempunyai kelainan ginjal. Subyek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, CT *scan* kepala,dan pemeriksaan kadar 8-OhDG serum, selanjutnya dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan kuesioner MoCA-Ina.

Analisis statistik awal menggunakan uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov test* untuk menguji normalitas data. Penelitian ini memiliki data kadar 8-OHdG serum yang tidak berdistribusi normal, sehingga digunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji statistik bermakna dengan nilai $p < 0,05$. Analisis lebih lanjut dengan melakukan analisis *post hoc* menggunakan uji *Mann-Whitney* jika pada uji *Kruskal-Wallis* menghasilkan nilai $p < 0,05$. Analisis korelasi kadar 8-OHdG dengan derajat defisit neurologis memakai uji korelasi rank *Spearman's*.¹⁶

HASIL

Didapatkan 44 subjek penelitian(Tabel 1), lebih banyak perempuan (66%) dengan usia terbanyak 50-59 tahun (45,4%). Onset stroke tersering adalah ≤ 24 jam dengan faktor risiko utama hipertensi (86,3%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek (n=44)

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	15	34,0
• Perempuan	29	66,0
Usia (tahun)		
• 30-39	1	2,3
• 40-49	11	25,0
• 50-59	20	45,4
• 60-69	9	20,4
• ≥ 70	3	6,9
Pendidikan		
• SD (6 tahun)	32	72,7
• SLTP (9 tahun)	5	11,3
• SLTA (12 tahun)	7	16,0
Onset Stroke		
• ≤ 24 jam	30	68,2
• > 24 jam	14	31,8
Faktor Risiko		
• Hipertensi	38	86,3
• Dislipidemia	23	52,3
• Diabetes Mellitus	10	22,7

Tabel 2. Karakteristik Subjek Berdasarkan MoCA-Ina

Karakteristik	n	MoCA-Ina		p
		Abnormal (n=20)	Normal (n=24)	
Pendidikan				
• SD	32	14	18	0,785*
• SLTP	5	2	3	
• SLTA	7	4	3	
Usia (tahun)				
• 30-39	1	0	1	
• 40-49	11	6	5	0,795**
• 50-59	20	9	11	
• 60-69	9	2	7	
• ≥ 70	3	3	0	
Onset Stroke				
• ≤ 24 jam	30	16	14	0,124*
• > 24 jam	14	4	10	

*Chi square, **uji Mann-Whitney

Tabel 2 menunjukkan pendidikan subjek terbanyak di tingkat SD (72%). Hampir separuh subjek mengalami gangguan kognitif dengan hasil MoCA-Ina abnormal (43,8%), terutama pada kelompok usia 50-59 tahun, walaupun tidak bermakna (p=0,795). Sebaran nilai MoCA-Ina berdasarkan kategori yang mendapat nilai normal 11 orang (55%) dan nilai abnormal 9 orang (45%) dengan uji statistik tidak bermakna (p=0,795).

Dari kesemua faktor risiko, dislipidemia menunjukkan uji statistik yang bermakna pada peningkatan kadar trigliserida dengan hasil MoCA-Ina abnormal (p=0,020). Faktor risiko tekanan darah, kadar lipid yang lain serta gula darah tidak berbeda bermakna (tabel tidak ditampilkan).

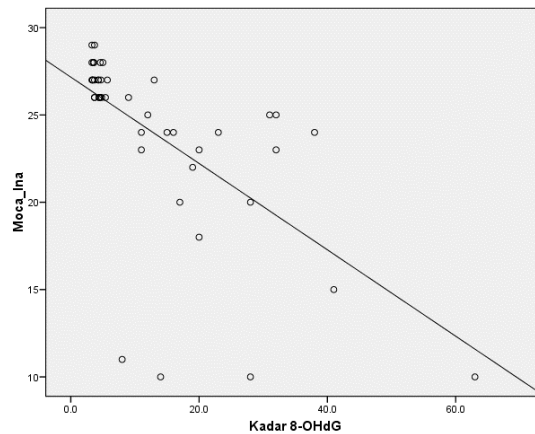
Tabel 3. Hubungan Kadar 8-OHdG Serum dengan MoCA-Ina

Kadar 8-OHdG serum (ng/ml)	MoCA-Ina		p
	Abnormal n=20	Normal n=24	
Rerata (SD)	23,9(13,1)	4,7(2,1)	
Median	20,0	4,3	<0,001
Rentang	8,0-63,0	3,3-13,0	
Kadar 8-OHdG berdasarkan titik potong:			
• >5,7	20 (100%)	2 (8,3%)	22 (50%)
• ≤ 5,7	0	22(91,7%)	22 (50%)

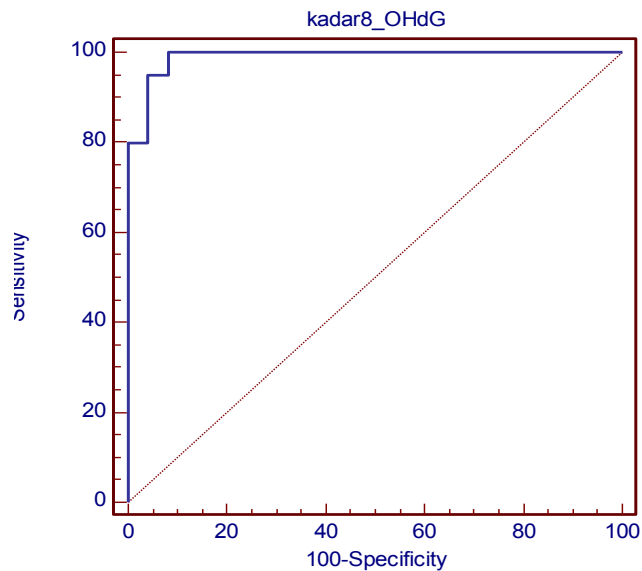
Tabel 4. Korelasi Kadar 8-OHdG Serum dengan MoCA-Ina

Korelasi Spearman's rho	Kadar 8-OHdG Serum(ng/ml)	MoCA-Ina	p
Kadar 8-OHdG serum(ng/ml)	$r_s = 1,000$	$r_s = -0,807$	<0,001
MoCA-Ina	$r_s = -0,807$	$r_s = 1,000$	<0,001

Rerata kadar 8-OHdG pada kelompok dengan MoCA-Ina abnormal jauh lebih tinggi (Tabel 3) secara bermakna ($p < 0,001$). Selanjutnya ditentukan nilai titik potong (*cut off point*) melalui kurva ROC (*receiver operating characteristic*), yaitu kadar 8-OHdG lebih dari 5,7 ng/ml dapat menunjukkan mulai adanya gangguan fungsi kognitif (Gambar 1 dan 2). Pada penelitian ini kadar serum 8-OHdG $\leq 5,7$ ng/ml nilai MoCA-Ina 100% normal, sedangkan pada kadar lebih dari itu, 90,9% MoCA-Ina abnormal.



Gambar 1. Korelasi Kadar 8-OHdG Serum dengan Skor MoCA-Ina



Gambar 2. Kurva ROC Kadar 8-OHdG

Hasil analisis korelasi *rank Spearman's* antara peningkatan kadar 8-OHdG serum yang bermakna dengan penurunan nilai MoCA-Ina ($r_s = -0,807$, $p < 0,001$). Hal ini menunjukkan makin tinggi kadar 8-OHdG serum, makin menurun fungsi kognitif pada penderita stroke iskemik.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan kejadian stroke berdasarkan usia bergeser ke usia yang dewasa muda dan yang paling banyak adalah perempuan. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 dinyatakan bahwa prevalensi penyakit stroke meningkat seiring dengan bertambahnya umur, tertinggi pada umur ≥ 75 tahun dan prevalensi stroke pada laki-laki sama dengan perempuan.¹⁷ Secara teoritis risiko stroke meningkat sejak usia 45 tahun baik pada laki-laki atau perempuan. Penambahan usia tiap tiga tahun akan meningkatkan risiko stroke 11-20%.^{18,19} Keadaan ini dapat terjadi karena sejalan dengan bertambahnya usia terjadi proses degenerasi yang akan meningkatkan proses aterosklerosis yang disebabkan penimbunan plak di dalam pembuluh darah, sehingga pembuluh darah mengalami penyempitan.^{20,21}

Pendidikan sangat memengaruhi fungsi kognitif seseorang. Berbagai penelitian tentang plastisitas otak didapatkan pada proses pendidikan sel-sel neuron akan diaktivasi dan distimulasi untuk terus berkembang, sehingga semakin dini seorang anak mendapat pendidikan dan semakin lama pendidikan berjalan, maka fungsi kognitif akan semakin baik. Pendidikan yang rendah berhubungan dengan peningkatan prevalensi demensia. Graves dkk mendapatkan orang yang berpendidikan tinggi mempunyai kapasitas otak yang jauh lebih besar dengan jumlah sinaps yang lebih banyak dibandingkan dengan yang berpendidikan rendah.²²

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tingkat pendidikan SD paling banyak dengan hasil MoCA-Ina yang normal 56,3% sedangkan yang abnormal 43,8% dengan uji statistik tidak bermakna ($p=0,785$). Hal ini bisa disebabkan karena subjek penelitian adalah pasien stroke yang masing-masing subjek berbeda luas lesinya dan juga nilai normal titik potong MoCA-Ina yang dipakai seharusnya disesuaikan dengan lama pendidikan dari subjek penelitian. Penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian PrasetyoBT dkk yang menentukan nilai normal rerata MoCA-Ina berdasarkan lama pendidikan yaitu didapatkan hasil nilai rerata pendidikan 6 tahun yaitu 20, nilai rerata pendidikan 7-12 tahun yaitu 24, sedangkan pada pendidikan >12 tahun didapatkan nilai 25,5. Pada uji korelasi menggunakan tes *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai rerata MoCa-Ina berbeda bermakna sesuai dengan tingkat pendidikan dengan $p=0,000$, sehingga semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka nilai MoCA-Ina semakin baik.²³

Berdasarkan onset stroke yakni jangka waktu pada awal berlangsungnya serangan stroke iskemik sampai penderita datang ke RS Hasan Sadikin diperoleh hasil paling banyak ≤ 24 jam. Kadar 8-OHdG akan terus meningkat dalam 3-4 jam. Mizukoshi dkk menyatakan kadar 8-OHdG tetap meningkat sampai hari kelima stroke iskemik onset akut kemudian kadarnya akan menurun.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Thompson mendapat waktu paruh 8-OHdG adalah 11 menit.²⁴

Faktor risiko stroke terbanyak pada subjek penelitian adalah hipertensi (86,3%). Penelitian ini menunjukkan antara kadar 8-OHdG serum dengan faktor risiko hipertensi tidak berbeda bermakna secara statistik (TS $p=0,546$ dan TD $p=0,625$). Hipertensi dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya stroke empat sampai enam kali.²⁵ Kemungkinan stroke akan semakin besar apabila tekanan darah tinggi. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Kerusakan pembuluh darah akan mengaktifkan sistem pembekuan darah melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik, yang akan menghasilkan trombin. Trombin akan merubah fibrinogen menjadi fibrin yang akan menstabilkan massa trombosit sehingga terbentuk trombus.^{26,27} Trombus yang terjadi dapat lepas, sehingga menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah otak yang merupakan penyebab terjadi stroke. Komplikasi yang terjadi pada hipertensi diakibatkan oleh perubahan struktur arteri dan arterial sistemik, terutama terjadi pada kasus hipertensi yang tidak diobati.^{28,29}

Mula-mula akan terjadi hipertrofi tunika media, diikuti dengan hialinisasi setempat, dan penebalan fibrosis tunika intima yang akhirnya menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Tekanan darah yang tinggi dan menetap akan menimbulkan trauma langsung terhadap dinding pembuluh darah arteri koronaria, sehingga memudahkan terjadinya proses aterosklerosis koroner. Hal ini menyebabkan angina pectoris, insufisiensi koroner dan infark miokard lebih sering didapatkan pada penderita hipertensi dibandingkan orang normal. Peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kolesterol HDL akan menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah. Kolesterol HDL mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses aterosklerosis karena mengangkut kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati.^{28,29,30}

Hipertensi merupakan faktor perancu yang dapat memengaruhi kadar 8-OHdG serum sebagai penanda kerusakan DNA oksidatif. Peningkatan produksi radikal bebas pada hipertensi disebabkan aktivasi reseptor angiotensin tipe I (ATI) oleh angiotensin II sehingga akan mengaktifasi NADPH oksidase dan superoksida. Anion superoksida dapat bereaksi dengan nitrit oksidase sehingga terbentuk peroksinitrit yang merupakan radikal bebas sangat kuat. Radikal bebas dalam jumlah banyak akan menyebabkan teroksidasinya protein, lipid, DNA secara ireversibel menyebabkan peningkatan kadar 8-OHdG serum.^{27,30} Subash dkk menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar 8-OHdG pada kelompok penderita hipertensi esensial yaitu $15,9 \pm 5,9$ ng/mg kreatinin, sementara kadar 8-OHdG pada kelompok penderita hipertensi yang telah mendapat terapi antihipertensi yaitu $11,7 \pm 2,9$ ng/mg kreatinin.³²

Hasil analisis statistik pada penelitian ini diperoleh korelasi *rank Spearman's* antara kadar 8-OHdG serum dengan fungsi kognitif berdasarkan MoCA-Ina diperoleh $rs = -0,807$, $p < 0,001$ yang sangat bermakna. Hal ini menunjukkan makin tinggi kadar 8-OHdG serum, makin menurun fungsi kognitif pada penderita stroke iskemik. Penelitian Gao dkk di Puerto Rican menyatakan stress oksidatif pada DNA juga berperan dalam patomekanisme gangguan kognitif karena dari hasil penelitiannya menemukan bahwa peningkatan kadar konsentrasi 8-OHdG merupakan penanda stress oksidatif DNA global dan terdapat hubungan yang signifikan dengan rendahnya fungsi kognitif.¹³

KETERBATASAN PENELITIAN

Penanda 8-OHdG serum merupakan penanda stres oksidatif, bersifat kurang stabil, dan dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko stroke iskemik seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung koroner, dislipidemia, dan merokok pada penelitian ini faktor risiko sebagai faktor perancu tidak dapat disingkirkan dengan menggunakan multivariat dikarenakan jumlah sampel yang terbatas. Selain itu keterbatasan penelitian ini adalah dalam penilaian gangguan kognitif hanya menggunakan MoCa-Ina dengan nilai normal MoCa-Ina yang dipakai pada penelitian ini seharusnya lebih disesuaikan dengan pendidikan dan usia pada masyarakat Indonesia hal ini dikarenakan tidak terdapatnya data kognitif MoCa-Ina.

KESIMPULAN

Peningkatan kadar 8-OHdG serum berkorelasi negatif sangat kuat pada nilai lebih dari 5,7ng/ml berhubungan bermakna dengan penurunan fungsi kognitif yang dinilai dengan MoCA-Ina pada pasien stroke iskemik akut.

SARAN

Perlunya pemeriksaan kadar 8-OHdG serum pada stroke iskemik untuk menunjukkan adanya gangguan fungsi kognitif serta penelitian lebih lanjut dalam besaran sampel yang lebih besar dan analisis prognostik untuk menilai prognosis dari gangguan fungsi kognitif

pada pasien stroke iskemik. Perlu juga penelitian lebih lanjut tentang penentuan nilai normal MoCA-Ina berdasarkan pendidikan dan usia yang sesuai dengan masyarakat Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sacco R L, Kasner S E, Broderick J P, Caplan L R. An updated definition of stroke for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *J American Heart Association: Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
2. Donald IJ, Robert JA, Todd MB, Mercedes C. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
3. Danovska M, Stamenov B, Alexandrova M, Peychinska D. Post-stroke cognitive impairment-phenomenology and prognostic factor. *Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2012;18(3):290-7.
4. Nys G, van Zandvoort M, de Kort P, Jansen B, de Haan E, Kappelle L. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):408-16.
5. Misbach J, Ali W. Stroke in Indonesia: a first large prospective hospital-based study of acute stroke in 28 hospitals in Indonesia. *J Clin Neurosci*. 2001;8(3):245-9.
6. Makin SD, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):893-900.
7. Mizukoshi G, Katsura K, Watanabe M, Katayama Y. Evaluation of therapeutic efficacy of free radical scavenger in patients with ischemic stroke. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006;18(2):53-60.
8. Nakajima H, Unoda K, Ito T, Kitaoka H, Kimura F, Hanafusa T. The relation of urinary 8-OHdG, a marker of oxidative stress to DNA, and clinical outcomes for ischemic stroke. *Open Neuro J*. 2012;6:51-7.
9. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am Geriatric soc*. 2005;53(4):695-9.
10. Friedman, Lauren E. Evaluating the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE) for cognitive impairment post stroke: a validation study against the cognistat [tesis]. London: The University of Western Ontario; 2012.
11. Lerner AJ. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of-or as well as-the MMSE? *International Psychogeriatrics*. 2012. 24(3):391-6.
12. BIOLABS C. Oxiselect Oxidative DNA Damage ELISA Kit (8-OHdG Quantitation). San Diego, CA: Cell Biolabs; 2012.
13. Gao X, Qiang Lai C, Scott T, Shen J, Cai T. Urinary 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine and cognitive function in Puerto Rican adults. *American Journal of Epidemiology*, 2010;172(3):271-8.
14. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Uji validitas dan reliabilitas Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. MRU FK UI. 2009.
15. Dahlan MS. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2012.
16. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-4. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
17. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Akses pelayanan kesehatan: stroke. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan Indonesia; 2013.
18. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*. 2008;121(3):570. 2008;121:570-4.
19. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: a multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. 2002;7(1):40-53.

20. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(5):402-9.
21. Mahmoudi M, Mercer J, Bennett M. DNA damage and repair in atherosclerosis. *Cardiovascular Res.* 2006;71(2):259-68.
22. Kolb B, Gibb R, Robinson T. Brain plasticity and behavior. *Current Directions in Psychological Science.* 2003;12(1):1-5.
23. Prasetyo BT, Lumempouw S, Ramli Y, Herqutanto. Nilai normal Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina). *Journal Neurona.* 2011;29(1).
24. Thompson HJ. DNA oxidation products, antioxidant status, and cancer prevention. *J Nutrition.* 2004;134(11):3186S-7S.
25. Fitzgerald MJT. *Clinical neuroanatomy and neuroscience.* Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
26. Hall HA, Bassiouny HS. *Pathophysiology of carotid atherosclerosis. Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis.* London: Springer-Verlag; 2012.
27. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
28. Simionescu M, Sima AV. Morphology of atherosclerotic lesions. Dalam: Wick G, Grundtman C, editors. *Inflammation and atherosclerosis.* Wien: Springer-Verlag; 2012. hlm 19-37.
29. Fitzgerald MJT. *Clinical neuroanatomy and neuroscience.* Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
30. Hall HA, Bassiouny HS. *Pathophysiology of carotid atherosclerosis: ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis.* London: Springer-Verlag; 2012.
31. Subash P, Gurumurthy P, Sarasabharathi A, Cherian K. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and total antioxidant status in essential hypertension with South Indian population. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25(2):127-32.