



Gangguan Kognitif Pasca-Stroke – Tinjauan Sistematis

Tifani Antonia Pradhea,¹ Intan Dwikarlina,² Aulia Wiratama Putra,³ Lisa Agustina,⁴ Derajat Fauzan Nardian⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak, ²Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, ³Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Tangerang, ⁵Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Seiring dengan meningkatnya jumlah penyintas *stroke*, meningkat pula kejadian gangguan kognitif yang merupakan salah satu komplikasi jangka panjang pasca-*stroke*. Komplikasi gangguan kognitif pasca-*stroke* penting diperhatikan karena berdampak menurunkan kualitas hidup, terutama pada lansia. **Metode:** Studi tinjauan literatur dari sumber *database* ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, dan Cochrane menggunakan beberapa kata kunci yang telah ditentukan. **Hasil dan Diskusi:** Didapatkan 9 artikel yang dianalisis. Penilaian gangguan kognitif pasca-*stroke* menggunakan MMSE dan MoCA. Sebagian besar pasien diketahui mengalami gangguan kognitif pasca-*stroke* mulai dari gangguan kognitif ringan hingga demensia vaskular atau demensia tipe lainnya. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko meliputi usia lanjut, wanita, tingkat dan durasi pendidikan lebih pendek, lokasi lesi tertentu di hemisfer kiri dengan keterlibatan struktur otak tertentu, tekanan darah tidak terkontrol dan fluktuatif, riwayat *stroke* dalam keluarga, penyakit komorbid, serta kehidupan sosial individualis. **Simpulan:** *Stroke* signifikan meningkatkan risiko gangguan kognitif dan demensia.

Kata kunci: Demensia pasca-*stroke*, gangguan kognitif pasca-*stroke*, gangguan kognitif vaskular.

ABSTRACT

Introduction: The increasing number of stroke survivors was accompanied by an increase of cognitive impairment incidence as one of the post-stroke long-term consequences. Post-stroke cognitive impairment needs to be highlighted because of impact on reducing the quality of life, especially in the elderly. **Methods:** Literature was extensively searched across ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, and Cochrane databases, using several predetermined keywords. **Results and Discussion:** Nine articles were analyzed. MMSE and MoCA assessments were used as parameters of post-stroke cognitive impairment. Most patients experience post-stroke cognitive impairment ranging from mild cognitive impairment to vascular dementia or other types of dementia. Risk factors include older age, female, lower and shorter education, location of lesions in the left hemisphere with involvement of certain brain structures, uncontrolled and fluctuating blood pressure, family history of stroke, comorbid diseases, as well as an individualistic social life. **Conclusion:** Stroke significantly increases the risk of cognitive impairment and dementia. Tifani Antonia Pradhea, Intan Dwikarlina, Aulia Wiratama Putra, Lisa Agustina, Derajat Fauzan Nardian. Post-stroke Cognitive Impairment – Systematic Review

Keywords: Post-stroke dementia, post-stroke cognitive impairment, vascular cognitive impairment.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Stroke tercatat sebagai penyebab kematian nomor dua di dunia, menyumbang 11,6% dari seluruh kematian di tahun 2019.¹ Angka kejadian *stroke* di Indonesia mencapai 500.000 orang per tahun dengan peningkatan prevalensi dari 8,3 per 1.000 penduduk pada 2007 menjadi 12,1 per 1.000 penduduk pada 2013.² Proporsi penderita *stroke* yang terus meningkat telah mengubah perhatian penanganan medis dari semula komplikasi

fase akut menjadi konsekuensi jangka panjang pasca-*stroke*.³ Gangguan kognitif pasca-*stroke* atau *post-stroke cognitive impairment* (PSCI) adalah komplikasi *stroke* berupa defisit pada domain perhatian, fungsi eksekutif, memori, bahasa, serta kemampuan visuoperseptual.⁴ Sebagian besar pasien *stroke* mengalami *mild cognitive impairment* (MCI) dalam 3 bulan pasca-serangan *stroke* dengan penurunan kognitif sebesar 0,8-2 poin pada skala *mini mental state examination* (MMSE).⁵

MMSE yang mengevaluasi 6 *domain* kognitif, yaitu memori, orientasi, registrasi, perhatian, bahasa, dan kemampuan visuokonstruksi dapat digunakan sebagai prediktor gangguan kognitif pasca-*stroke*.⁶ Selain MMSE, *Montreal cognitive assessment* (MoCA) juga dapat digunakan untuk menilai gangguan kognitif pasca-*stroke* dengan mengukur fungsi bahasa, memori, perhatian, abstraksi, dan orientasi.⁷ Pada penelitian Salvadori, *et al*, atas 118 pasien *stroke* iskemik atau hemoragik, 77 (65%)

Alamat Korespondensi email: tifaniantonia@gmail.com



mengalami gangguan kognitif pasca-stroke dengan skor MoCA rata-rata 22,82.⁸ Defisit kognitif berdampak pada penurunan kualitas hidup, fungsi mandiri, dan kemampuan kerja penderita.

Sebuah penelitian menunjukkan adanya hubungan erat antara stroke dan demensia. Satu dari 10 pasien akan mengalami demensia setelah stroke pertama dan 1 dari 3 pasien akan mengalami demensia pada stroke berulang.⁹ Studi lain menyebutkan sekitar 30% pasien stroke akan mengalami demensia dalam 1 tahun setelah stroke.¹⁰ Sebagian besar kasus demensia setelah stroke termasuk dalam istilah gangguan kognitif vaskular atau *vascular cognitive impairment* (VCI), yang diperkenalkan untuk menggabungkan spektrum perubahan kognitif yang terkait dengan semua penyebab penyakit pembuluh darah mulai dari VCI tanpa demensia hingga demensia nyata yang berasal dari gangguan

pembuluh darah.¹¹ Bagian dari spektrum VCI meliputi demensia vaskular (DVa) dan gangguan kognitif vaskular tanpa demensia atau *vascular cognitive impairment non-dementia* (VCIND) yang lebih sering terjadi pada pasien pasca-stroke.¹²

Selain spektrum VCI terdapat bukti kuat adanya interaksi sinergis antara patologi serebrovaskular dan penyakit Alzheimer, patologi vaskular menurunkan ambang batas patologi penyakit Alzheimer untuk demensia.^{13,14} Sebuah studi menemukan 40% individu dengan penyakit Alzheimer memiliki patologi vaskular lanjut (infark makroskopis, angiopati amiloid serebral, aterosklerosis, atau arteriosklerosis). Penelitian ini memperkuat pendapat bahwa patologi vaskular dan kondisi degeneratif sering dijumpai tumpang tindih pada penderita demensia.¹⁵ Pemahaman risiko gangguan kognitif pasien pasca-stroke diperlukan untuk mengevaluasi komplikasi,

khususnya disfungsi kognitif dan penurunan memori setelah diagnosis stroke.

METODE

Tinjauan literatur ini mengevaluasi pengaruh stroke terhadap perubahan kognitif pasien dengan timbulnya demensia. Penelusuran dari *database* jurnal, meliputi ScienceDirect, PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Pencarian literatur menggunakan kata kunci ("*Post-stroke Cognitive impairment*" OR "*Post-stroke Cognitive Dysfunction*") AND "MMSE" AND "MoCA". Kriteria inklusi adalah naskah lengkap berbahasa Inggris yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2013-2023) dengan desain studi longitudinal, uji klinis, ataupun uji acak terkontrol, serta memiliki parameter penilaian MMSE dan MoCA.

PEMBAHASAN

Dampak Stroke Terhadap Risiko Gangguan Kognitif dan Demensia

Tabel. Hasil analisis artikel.

| Penulis | Subjek | Hasil |
|---|--|---|
| Jacquin, <i>et al.</i> (2014) ¹⁶ | 220 pasien pasca-stroke (204 stroke iskemik dan 16 stroke hemoragik) | <ul style="list-style-type: none"> Sebanyak 104 pasien (47,3%) mengalami gangguan kognitif setelah 3 bulan pengamatan, 116 pasien (52,7%) lainnya tidak. Skor MMSE dan MoCA selama rawat inap dikaitkan dengan PSCI 3 bulan ($p < 0,0001$ masing-masing). |
| Fu, <i>et al.</i> (2017) ¹⁷ | 1.222 pasien pasca-stroke dalam 15 hari hingga 1 bulan (iskemik dan hemoragik) | <ul style="list-style-type: none"> Kemungkinan deteksi disfungsi eksekutif dengan MoCA 15 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan MMSE (OR 15,399). Hasil ini menunjukkan sensitivitas yang berbeda dalam menilai disfungsi eksekutif pasca-stroke antara MMSE dan MoCA. |
| Zhu, <i>et al.</i> (2020) ¹⁸ | 104 pasien pasca-stroke iskemik akut (<i>onset</i> dalam 2 minggu) | <ul style="list-style-type: none"> Setelah 3-6 bulan, 66 dari 104 pasien (63,5%) mengalami PSCI Pasien dengan skor MMSE ≤ 27 atau skor MoCA ≤ 21 pada awalnya memiliki risiko gangguan kognitif yang lebih besar. Skor batas optimal MoCA memiliki spesifisitas lebih tinggi (0,895) dan sensitivitas lebih rendah (0,636) dibandingkan dengan skor batas MMSE optimal (spesifisitas 0,816; sensitivitas, 0,682). Tingkat pendidikan, BMI, dan skor dasar MoCA adalah variabel independen signifikan ($p < 0,05$) terkait dengan gangguan kognitif pasca-stroke. |
| Delavaran, <i>et al.</i> (2016) ¹⁹ | 127 pasien pasca-stroke iskemik dan hemoragik setelah 10 tahun | <ul style="list-style-type: none"> MMSE menunjukkan PSCI sebesar 46%, sedangkan MoCA menghasilkan PSCI sebesar 61%. Di antara penderita stroke dengan MoCA < 25, 35% memiliki MMSE ≥ 27 ($p < 0,001$). Adanya hubungan signifikan antara status pasien stroke dan kemungkinan gangguan kognitif parah pada skor MMSE < 23 (OR = 2,5; $p = 0,004$). |
| Cumming, <i>et al.</i> (2013) ²⁰ | 60 pasien pasca-stroke iskemik ataupun hemoragik | <ul style="list-style-type: none"> Skor MoCA cenderung lebih rendah daripada skor MMSE, median MoCA adalah 21 dan median MMSE adalah 26. 39 dari 60 (65%) pasien mengalami gangguan kognitif. |
| Shen, <i>et al.</i> (2015) ²¹ | 105 pasien pasca-stroke iskemik akut (<i>onset</i> dalam 2 minggu) | <ul style="list-style-type: none"> 65 pasien (58,1%) memiliki diagnosis gangguan kognitif stroke dan sisanya 40 pasien (41,9%) mengalami stroke tanpa gangguan kognitif. MMSE memiliki sensitivitas 0,82 dan spesifisitas 0,78 pada batas optimal 27/28, dan MoCA memiliki sensitivitas 0,86 dan spesifisitas 0,75 pada batas 23/24. Sensitivitas MMSE sedikit lebih rendah dari MoCA. |



| Penulis | Subjek | Hasil |
|--|--------------------------------|---|
| Chaurasia, et al. (2019) ²² | 200 pasien pasca-stroke akut | <ul style="list-style-type: none"> Prevalensi gangguan kognitif pasca-stroke yang diukur dengan MoCA pada bulan ke-3 dan ke-6 masing-masing adalah 67% dan 31,6%. Prevalensi gangguan kognitif berdasarkan MMSE pada 3 bulan adalah 46,3%, berkurang menjadi 17,1% pada 6 bulan. |
| Yan, et al. (2022) ²³ | 92 pasien pasca-stroke | <ul style="list-style-type: none"> MoCA dan MMSE berkorelasi positif dengan semua aspek penilaian bahasa Tingkat klasifikasi gangguan kognitif pada <i>non-fluent aphasia</i> (NFA) menggunakan MOCA dan MMSE lebih tinggi dibandingkan pada <i>fluent aphasia</i> (FA) (masing-masing p = 0,015 dan p = 0,001). |
| Omran, et al. (2022) ²⁴ | 72 pasien pasca-stroke iskemik | <ul style="list-style-type: none"> 27 (37,5%) pasien mengalami gangguan kognitif MoCA ≤ 26 dengan skor rata-rata $20,37 \pm 3,24$. Selama pengamatan/<i>follow-up</i> 3 dan 6 bulan, 24 (33,3%) pasien mengalami peningkatan skor MoCA dengan hasil skor rata-rata $21,26 \pm 4,55$. 15 (20,8%) pasien mengalami gangguan kognitif dengan tes MMSE ≤ 26 dengan skor rata-rata $27,06 \pm 3,22$. Selama pengamatan/<i>follow-up</i> 3 dan 6 bulan, 13 (18,1%) pasien mengalami peningkatan skor MMSE dengan hasil skor rata-rata $27,35 \pm 3,30$. |

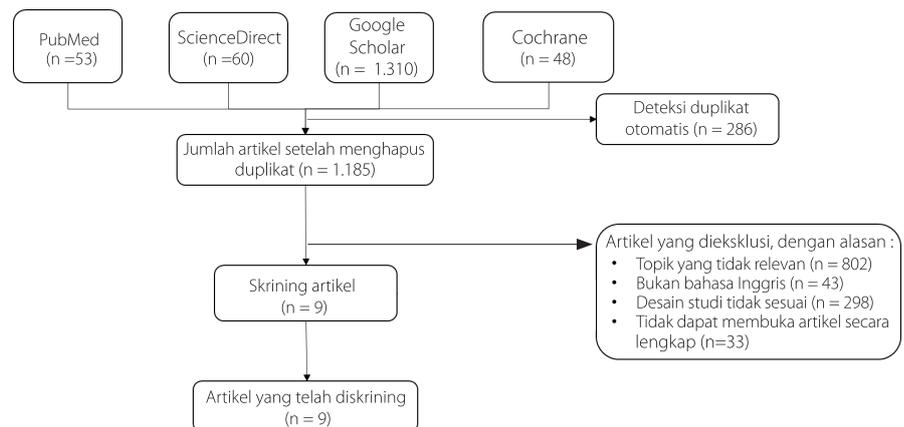
Keterangan: MMSE: *mini mental state examination* ; MoCA: *Montreal cognitive assessment*; BMI: *basal mass index*; PSCI: *post-stroke cognitive impairment*.

Stroke diketahui memiliki pengaruh terhadap penurunan kognitif; insiden demensia lebih tinggi pada orang yang menderita stroke dibandingkan mereka yang tidak menderita stroke.^{25,26} Risiko demensia ini ditemukan tertinggi pada 1 tahun setelah stroke dan terus meningkat hingga 11 tahun pasca-stroke.²⁷ Studi Zhu, et al, mendapatkan bahwa dari 104 pasien pasca-stroke iskemik akut dengan onset 2 minggu yang dinilai 3 hingga 6 bulan kemudian, 66 pasien (63,5%) mengalami gangguan kognitif.¹⁸ Temuan ini juga serupa dengan studi Cumming, et al, (39 pasien dengan gangguan kognitif dari total 60 pasien pasca-stroke iskemik dan hemoragik) dan Shen, et al, (65 pasien dengan gangguan kognitif dari 105 pasien pasca-stroke iskemik akut onset 2 minggu).^{20,21}

Gangguan kognitif pasca-stroke dinilai melalui MoCA dan MMSE. Studi Zhu, et al, menjumpai perbedaan nilai MoCA (≤ 21) dengan spesifisitas yang lebih tinggi (0,895) dibandingkan dengan MMSE (skor ≤ 27 , spesifisitas: 0,816).¹⁸ Diketahui bahwa sensitivitas MMSE (0,82) sedikit lebih rendah jika dibandingkan dengan MoCA (0,86).²¹ Prevalensi gangguan kognitif pasca-stroke yang diukur dengan MoCA pada bulan ke-3 dan ke-6 lebih tinggi daripada yang diukur dengan MMSE.²² Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa meskipun MoCA cenderung memberikan skor yang lebih rendah, MoCA memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada MMSE dalam mendeteksi disfungsi eksekutif dan gangguan kognitif pasca-stroke.^{17,18,20,21} Namun, MMSE juga tetap dapat diandalkan dalam penilaian gangguan kognitif, terutama pada pasien dengan skor lebih tinggi.¹⁸⁻²⁰

Gangguan kognitif setelah stroke ringan diketahui lebih melibatkan gangguan memori verbal, visual episodik, dan fungsi eksekutif dibandingkan dengan gangguan kognitif etiologi non-vaskular.²⁸ Pada studi ini, dibandingkan dengan pasien MCI non-vaskular, pasien MCI vaskular memiliki skor

satu tahun pertama pasca-stroke, penurunan kognisi global dan kognisi diamati pada seluruh domain, kecuali fungsi eksekutif ($p < 0,001$ untuk kognisi global).²⁹ Stroke onset usia muda juga menunjukkan perubahan kognitif serupa. Sebuah penelitian kohort di Austria pada populasi 150 pasien stroke muda



Gambar. Diagram alur skrining artikel.

lebih rendah pada skor pembelajaran langsung visual *Weschler's memory scale* ($p=0,042$), total skor pembelajaran *Rey auditory verbal learning test* ($p=0,001$) dan *recall* 20 menit ($p=0,026$), abstrak langsung *delayed matching to sample test-48* ($p=0,002$), subset pengenalan tertunda abstrak ($p=0,014$) dan signifikan membuat lebih banyak kesalahan total pada *Wisconsin card sorting test* ($p=0,040$).²⁸ Hal ini menunjukkan pada kelompok MCI dengan etiologi vaskular, terdapat gangguan signifikan dalam pembelajaran visual, subset memori pengenalan visual abstrak, kefasihan fonemik dan ingatan pengkodean verbal, konseptualisasi, serta fungsi eksekutif. Sebuah studi meta-analisis lain menemukan dalam

(18-55 tahun) menemukan defisit yang sangat umum terletak pada kecepatan pemrosesan (56,0%), fleksibilitas atau fungsi eksekutif (49,5%), perhatian (46,4%), dan fungsi kognitif umum (42,1%).³⁰

Penelitian menunjukkan pasien stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) mengalami penurunan fungsi kognitif global dan sebagian besar domain lain secara keseluruhan ($p < 0,001$), kecuali domain memori verbal ($p=0,647$).³¹ Riwayat stroke diketahui meningkatkan risiko demensia Alzheimer (DA) sebesar 59%.³² Sebuah studi kohort prospektif di Swedia yang meneliti fungsi kognitif selama tahun pertama setelah stroke menemukan



bahwa penurunan kognisi setelah *stroke*, secara umum, meningkat dalam tiga bulan pertama.³³ Rosebud, *et al*, menemukan hanya 38% (n=201) penderita MCI, terlepas dari etiologi, yang mampu kembali memiliki fungsi kognitif normal dan 65% pasien akan mengalami peningkatan risiko sebesar 6,6 kali untuk berlanjut menjadi demensia [*Hazard ratio* (HR): 6,6, p<0,001].³⁴

Pengaruh Faktor Risiko *Stroke* terhadap Gangguan Kognitif Pasca-*Stroke*

■ Usia

He, *et al*, menemukan keterkaitan antara tingkat gangguan kognitif pada penderita *stroke* dan usia, gangguan kognitif cenderung meningkat setelah 5 tahun pasca-*stroke*, terutama pada pasien berusia 65 hingga 85 tahun.³⁵ Sebuah studi di Thailand oleh Dharmasaroja, *et al*, mendapatkan usia tua (≥ 70 tahun) akan berpeluang mendekati 5 kali lebih besar untuk terserang DVa dibandingkan pasien tanpa *stroke* (OR=4,994 dan p=0,006).³⁶ Penelitian lain juga menemukan hasil serupa yaitu insiden PSCI meningkat seiring bertambahnya usia, dari 71,2% pada 250 orang berusia 19-44 tahun menjadi 84,2% pada 8.076 orang berusia 75 tahun atau lebih.³⁵ Penelitian Lo, *et al*, mendapatkan usia sebagai faktor risiko yang signifikan terhadap penurunan kognisi global pasca-*stroke* (p<0,001).²⁹

■ Jenis Kelamin

Hingga saat ini, data keterkaitan jenis kelamin sebagai faktor risiko *stroke* terhadap penurunan kognitif pasca-*stroke* masih terbatas dan bersifat kontradiktif mengingat data mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti populasi/lokasi penelitian, interval pemulihan sebelum pengumpulan data dan status lajang.³⁷ Pada studi Tu, *et al*, prevalensi VCIND lebih tinggi pada wanita dibandingkan laki-laki, namun secara statistik belum signifikan.³⁸ Sebuah penelitian mendapatkan hasil prevalensi gangguan kognitif adalah 27,6% pada wanita dan 7,7% pada pria.³⁹ Penelitian lain menemukan tidak ada perbedaan signifikan pada laki-laki dengan riwayat *stroke* dibandingkan tanpa *stroke* (p=0,49 vs. p=0,10).³⁴

■ Status Pendidikan

Tingkat pendidikan dan lamanya waktu pendidikan berpengaruh terhadap faktor risiko DVa atau DA. Sebuah studi menemukan bahwa pasien *stroke* dengan pendidikan

rendah memiliki kemungkinan 1,8 kali lebih besar untuk mengalami demensia dan diketahui penyintas *stroke* dengan pendidikan tinggi mungkin lebih mampu mengompensasi cedera vaskular otak, sehingga mempertahankan tingkat fungsi yang lebih tinggi lebih lama.⁴⁰ Pada penelitian Saira, *et al*, ditemukan risiko demensia meningkat pada kategori pendidikan rendah (sekolah dasar, sekolah menengah belum tamat, dan kejuruan rendah) mendekati 1,5 kali (HR=1,46) diikuti oleh kategori pendidikan menengah (kejuruan menengah atau menengah) mendekati 1,4 kali (HR=1,36) dibandingkan dengan tingkat pendidikan tinggi.⁴¹

■ Lokasi Lesi

Dalam studi multikohort oleh Weaver, *et al*, dilaporkan adanya keterkaitan antara lokasi lesi infark pada lobus frontotemporal kiri, talamus kiri, dan lobus parietal kanan dengan kondisi PSCI.⁴² Studi potong lintang oleh Renjen, *et al*, juga menemukan hasil serupa, gangguan kognitif lebih sering terjadi pada pasien *stroke*; 80,7% lesi sisi kiri (p=0,176), 88,8% *silent infarct* (p=0,694), dan 100% atrofi kortikal berat (p=0,337).⁴³ Studi lain menerangkan bahwa terdeteksinya lesi *stroke* pada substansia alba otak berpeluang 5 kali lebih besar untuk terdiagnosis DVa (OR=5,555, p=0,004).³⁶ Lesi iskemik hemisfer serebral kiri merupakan faktor risiko demensia dengan peningkatan sebesar 3,09 kali lipat (OR=3,09) dengan lokasi paling umum yang menyebabkan demensia akibat infark adalah pada area ganglia basalis dan area frontal (gangguan ganglia frontal-basal-talamus-kortikal).⁴⁴

■ Tekanan Darah

Sebuah studi uji acak terkontrol pada 640 penderita MCI mendapatkan pengobatan intensif penurunan tekanan darah bermanfaat mengurangi risiko MCI sebesar 20% dibandingkan penderita tanpa pengobatan (HR=0,81).⁴⁵ Manfaat pengendalian tekanan darah dengan tujuan perbaikan fungsi kognitif memerlukan pemantauan yang lebih lama. Sebuah studi menunjukkan bukti bahwa hipertensi tidak memprediksi konversi dari MCI jenis apapun menjadi demensia (OR=1,05).⁴⁶ Studi uji acak terkontrol lain pada 166 pasien di Norwegia juga tidak menemukan hubungan signifikan antara kemampuan kognitif dan sasaran tekanan darah yang berbeda (p=0,070–1,0) serta

tidak mendapatkan hubungan signifikan antara pencapaian target tekanan darah atau penurunan tekanan darah setelah 1 tahun dan diagnosis MCI atau demensia (p=0,32–0,56).⁴⁷

Kondisi hipertensi pada usia dewasa (tekanan darah sistolik (TDS) ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 80 mmHg) dengan fluktuasi TDD ≥ 5 mmHg diketahui berhubungan dengan 37% hingga 52% kelebihan risiko demensia (TDS tinggi (RR=1,54), TDD tinggi (RR=1,50), dan perubahan TDD berlebihan (RR=1,65). Pada penelitian ini, didapatkan bukti yang menunjukkan efek perlindungan kuat dari pengobatan antihipertensi selama 5 tahun terhadap risiko demensia dan penyakit Alzheimer.⁴⁸ Studi Kim, *et al*, menemukan hasil serupa, subjek pasca-*stroke* yang menunjukkan variasi atau fluktuasi tekanan darah pada kunjungan berbeda berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif (p<0,0001).⁴⁹ Mekanisme yang mendasari diperkirakan adalah pada pasien *stroke* iskemik didapatkan gangguan autoregulasi tekanan darah, yang kemudian diperburuk dengan fluktuasi tekanan darah akan menyebabkan hipoperfusi serebral berulang. Hipoperfusi serebral ini berdampak pada kerusakan protein-protein penting pada *paranodal axon-glia junctions* yang merupakan komponen fungsional penting pada substansia alba otak.⁴⁹

■ Riwayat *Stroke* dalam Keluarga

Penelitian Tu, *et al*, menemukan bahwa riwayat *stroke* dalam keluarga merupakan faktor risiko DVa yang menunjukkan DVa pasca-*stroke* iskemik mungkin dipengaruhi oleh faktor genetik. Adanya riwayat *stroke* dalam keluarga menyebabkan probabilitas DVa pada kelompok VCIND 8 kali lebih besar (OR=8,029 dan 95% interval kepercayaan (IK) 2,468–26,116).³⁸ Studi lain juga menunjukkan predisposisi genetik memiliki pengaruh terhadap peningkatan risiko demensia sebesar 1,5 kali lipat.⁹ Terdapat laporan yang menyatakan bahwa pada pasien DVa subkortikal dengan riwayat *stroke* dalam keluarga lebih cenderung memiliki status fungsional lebih buruk; pasien DVa subkortikal yang memiliki riwayat keluarga *stroke* memiliki rentang hidup yang lebih singkat dibandingkan pasien DVa subkortikal yang tidak memiliki riwayat *stroke* dalam keluarga (p=0,048).⁵⁰



■ Penyakit Komorbid Sistemik

Bukti menunjukkan penyakit komorbid dikaitkan dengan penurunan kognitif pasien pasca-*stroke*. Studi She, *et al*, menunjukkan hubungan signifikan antara jumlah penyakit penyerta dan kemungkinan lebih tinggi mengalami gangguan kognitif (OR=1,11, $p=0,017$) dengan pola penyakit degeneratif-kardiopulmoner (OR=1,34) dan pola penyakit metabolik-ginjal (OR=1,28).⁵¹ Pada studi analisis lain didapatkan sebagian besar pasien *stroke* (69%) mempunyai penyakit penyerta multipel berupa diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, dan penyakit arteri koroner.³⁷ Pada penelitian ini juga ditemukan hubungan signifikan antara peningkatan total skor *stroke prognosis instrument II* (SPI-II), yaitu skor untuk menilai risiko kekambuhan *stroke* dalam dua tahun setelah *stroke* awal serta keparahan penyakit penyerta, dengan penurunan skor MoCA dan MMSE ($p=0,01$ dan $p=0,03$, masing-masing pada tes MoCA dan MMSE).³⁷

Hiperlipidemia merupakan faktor risiko DVa. Hiperlipidemia diketahui berperan menyebabkan aterosklerosis dan stenosis vaskular yang memengaruhi aliran darah otak dan dapat membentuk *neurofibrillary tangles* serta beta-amiloid. Hiperlipidemia menyebabkan peluang DVa pada kelompok VCIND 12 kali lipat lebih besar (OR=12,483).³⁸ Cheng, *et al*, mendapatkan tingkat *triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol* (TG/HDL-C) yang lebih tinggi pada fase akut *stroke* iskemik memperkirakan adanya PSCI pada 3 bulan setelah *stroke*. Dibandingkan dengan pasien tanpa PSCI, pasien dengan PSCI memiliki tingkat TG/HDL-C yang lebih tinggi saat masuk rumah sakit ($p<0,01$) dan didapatkan hubungan signifikan antara tingkat TG/HDL-C dan PSCI ($p<0,01$).⁵²

Hubungan lipid dan demensia yaitu adanya gen apolipoprotein E merupakan faktor risiko genetik terkuat untuk terjadinya DA dan terlibat dalam transportasi kolesterol. Sebuah studi meta-analisis oleh Zhirong, *et al*, menjelaskan manfaat penggunaan *statin* pasca-*stroke* dikaitkan dengan penurunan risiko gangguan kognitif pada pasien pasca-*stroke* dengan OR gabungan demensia dan gangguan kognitif masing-masing didapatkan sebesar 0,89 ($n=1$) dan 0,56 ($n=3$).⁵³ Studi lain oleh Kim, *et al*, menemukan perbedaan signifikan tingkat TC ($p=0,019$) dan tingkat *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) antara

kelompok PSCI dan tanpa PSCI ($p=0,045$).⁵⁴ Pada penelitian tersebut juga dijelaskan tidak didapatkan perbedaan signifikan pada tingkat TG ($p=0,777$) dan tingkat HDL-C ($p=0,055$).⁵⁴

■ Penyakit Komorbid Serebrovaskular

Penyakit pembuluh darah kecil otak atau *cerebral small vessel disease* (CSVD) yang terlokalisasi pada arteri kecil, arteriol, vena, dan kapiler otak juga dikaitkan dengan risiko *stroke* dan demensia. Sebuah studi meta-analisis mendapatkan kaitan antara temuan gambaran atrofi serebral (OR=2,48), *microbleeds* (OR=1,36), dan peningkatan *white matter hyperintensities* (WMH) (OR=1,26) dengan peningkatan risiko penurunan kognitif masing-masing sebesar 2,5 kali, 1,4 kali dan 1,26 kali.⁵⁵ Penemuan WMH dengan derajat lebih tinggi menunjukkan risiko *stroke* berulang yang lebih tinggi dan mampu memprediksi PSCI mengingat tingkat keparahan WMH akan meningkat seiring bertambahnya usia dan faktor risiko vaskular lainnya, seperti hipertensi, merokok, diabetes melitus, kolesterol, dan riwayat penyakit pembuluh darah.⁵⁶ Penelitian Arba, *et al*, menemukan pada pasien-pasien dengan gambaran *small vessel disease* (SVD) secara signifikan berhubungan dengan gambaran *medial temporal lobe atrophy* (MTA) ($p<0,001$); MTA merupakan satu-satunya gambaran radiologis yang secara independen dikaitkan dengan gangguan kognitif demensia yang didefinisikan menggunakan skor MMSE ≤ 26 dan MMSE ≤ 23 .⁵⁷

■ Kehidupan Sosial

Peluang demensia pada lanjut usia (lansia) dengan kehidupan sendiri sebesar 2 kali lipat (OR=2,13, $p<0,001$), bercerai/berpisah/duda ketika berusia ≤ 55 tahun sebesar 1,75 kali lipat (OR=1,75, $p<0,001$), dan bercerai/berpisah/duda ketika berusia >55 tahun sebesar 1,16 kali lipat (OR=1,16, $p<0,001$) dibandingkan dengan lansia yang menikah.⁵⁸ Kehidupan sosial yang individualis menyebabkan DVa pada kelompok VCIND dengan probabilitas 22 kali lipat lebih besar (OR=22,129). Pasien DVa tidak dapat mengurus dirinya sendiri atau berkomunikasi dengan orang lain, sehingga mengurangi kontak dengan dunia luar, terjadi penurunan impuls saraf, *cortical arousal*, dan tingkat aktivitas korteks serebri yang mengarah ke pengurangan bertahap fungsi korteks serebri dan dapat berlanjut ke perburukan gangguan kognitif.³⁸ Kontak sosial

penting karena interaksi sosial memengaruhi struktur otak dan lebih meningkatkan efisiensi penggunaan jaringan otak.⁵⁹

■ Neuroinflamasi

Neuroinflamasi merupakan salah satu kontributor terhadap penurunan fungsi kognitif pasca-*stroke*. Pasien dengan kelainan kognitif memiliki tingkat sitokin inflamasi yang lebih tinggi, seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, dan IL-12, dibandingkan pasien dengan kognisi normal setelah *stroke*, sehingga menyebabkan kerusakan saraf dan penurunan fungsi kognitif.⁶⁰ Salah satu *marker* neuroinflamasi pada *stroke* yang banyak diteliti adalah mikroglial M1 dan mikroglial M2. Berdasarkan studi Huang, *et al*, ditemukan subjek yang mengalami penurunan fungsi kognitif, memiliki jumlah makrofag M1 lebih tinggi (50,17%) dan makrofag M2 lebih rendah (0,49%) dibandingkan subjek yang mengalami perbaikan fungsi kognitif pasca-fase akut *stroke*.⁶¹ Hal ini sesuai dengan teori bahwa aktivasi mikroglial M1 akan memicu produksi *reactive oxygen species* yang bersifat destruktif terhadap neuron, sedangkan aktivasi mikroglial M2 dikaitkan dengan resolusi dari inflamasi. Pada sebuah studi ditemukan penurunan jumlah makrofag M1 berkaitan dengan perbaikan fungsi kognitif, sehingga pada fase resolusi *stroke* akut mungkin dapat ditemukan perbaikan fungsi kognitif pasca-*stroke*.⁶¹

Radang sistemik dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif dan demensia. Studi Lee, *et al*, menemukan *neutrophil lymphocyte ratio* pada *stroke* iskemik stadium akut secara signifikan berhubungan dengan PSCI pada 3 bulan setelah *stroke*, secara khusus dikaitkan dengan peluang mendekati 3,3 kali lebih besar mengalami disfungsi kognitif pada *domain* memori dan visuospasial dibandingkan subjek kontrol (OR=3,26, $p=0,002$).⁶² Infeksi juga merupakan komplikasi *stroke* yang paling sering yang terjadi melalui jalur inflamasi sistemik, sehingga memicu gangguan respons mikroglial pada otak yang menua dan mengakibatkan perkembangan penyakit Alzheimer dan *small vessel disease* (SVD). Infeksi dikaitkan dengan PSCI akut dan dalam kurun 6 bulan ($p<0,05$) dengan hubungan lebih kuat dengan kasus infeksi berat (infeksi ditambah *systemic inflammatory response syndrome*; $p=0,02$) dengan gangguan didominasi pada



fungsi bahasa, fungsi eksekutif, dan *domain* perhatian, serta gangguan pemrosesan angka selama 6 bulan ($p < 0,05$) dikaitkan dengan infeksi.⁶³

SIMPULAN

Stroke secara signifikan meningkatkan risiko gangguan kognitif dan terjadinya demensia.

Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya penurunan kognitif dan risiko demensia meliputi usia yang lebih tua, kecenderungan pada jenis kelamin wanita, tingkat dan durasi pendidikan yang lebih rendah, lokasi lesi *stroke* di hemisfer kiri otak, tekanan darah yang tidak terkontrol dan fluktuatif, riwayat *stroke* dalam keluarga,

penyakit komorbid, dan kehidupan sosial individualis. Faktor neuroinflamasi pada *stroke* juga ditemukan berhubungan dan menjadi salah satu kontributor penurunan fungsi kognitif. Identifikasi dan tata laksana faktor-faktor risiko tersebut secara dini disarankan untuk mengurangi risiko komplikasi gangguan kognitif pasien pasca-*stroke*.

DAFTAR PUSTAKA

1. GBD 2019 Stroke Collaborators, Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Syarfaini, Nildawati, Aeni S, Surahmawati, Adha AS, Amansyah M. Risk factors preparation of stroke incidence in health institution employees who check up at the Health Service EXPO Event Indonesia. *Gac Sanit.* 2021;35(Suppl 1):S49–52. DOI: 10.1016/j.gaceta.2020.12.014.
3. Georgakis MK, Fang R, Daring M, Wollenweber FA, Bode FJ, Stosser S, et al. Cerebral small vessel disease burden and cognitive and functional outcomes after stroke: A multicenter prospective cohort study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2023;19(4):1152–63. DOI: 10.1002/alz.12744.
4. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1288–94. DOI: 10.1111/ene.12743.
5. Teuschl Y, Matz K, Brainin M. Prevention of post-stroke cognitive decline: A review focusing on lifestyle interventions. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):35–49. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03757.x.
6. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
7. Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the mini-mental state examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke. *Clin Rehabil.* 2015;29(7):694–704. DOI: 10.1177/0269215514553012.
8. Salvadori E, Cova I, Mele F, Pomati S, Pantoni L. Prediction of post-stroke cognitive impairment by Montreal cognitive assessment (MoCA) performances in acute stroke: comparison of three normative datasets. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(8):1855–63. DOI: 10.1007/s40520-022-02133-9.
9. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: An update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol.* 2015; 22(2):229–38:13-6. DOI: 10.1111/ene.12626.
10. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: A post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1677–91. DOI: 10.2147/NDT.S67184.
11. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):915–25. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.01.015.
12. Tan HH, Xu J, Teoh HL, Chan BPL, Seet RCS, Venketasubramanian N, et al. Decline in changing Montreal cognitive assessment (MoCA) scores is associated with post-stroke cognitive decline determined by a formal neuropsychological evaluation. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173291. DOI: 10.1371/journal.pone.0173291.
13. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004;62(7):1148–55. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118211.78503.f5.
14. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Bretschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain J Neurol.* 2013;136(Pt 9):2697–706. DOI: 10.1093/brain/awt188.
15. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol.* 2018;83(1):74–83. DOI: 10.1002/ana.25123.
16. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, Graule-Petot A, Daubail B, Osseby GV, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;40(4):1029–38. DOI: 10.3233/JAD-131580.
17. Fu C, Jin X, Chen B, Xue F, Niu H, Guo R, et al. Comparison of the mini-mental state examination and Montreal cognitive assessment executive subtests in detecting post-stroke cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(12):2329–35. DOI: 10.1111/ggi.13069.18.
18. Zhu Y, Zhao S, Fan Z, Li Z, He F, Lin C, et al. Evaluation of the mini-mental state examination and the Montreal cognitive assessment for predicting post-stroke cognitive impairment during the acute phase in Chinese minor stroke patients. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:236. DOI: 10.3389/



- fnagi.2020.00236.
19. Delavaran H, Jonsson AC, Lovkvist H, Iwarsson S, Elmstahl S, Norrving B, et al. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(3):187–94. doi: 10.1111/ane.12709.
 20. Cumming TB, Churilov L, Linden T, Bernhardt J. Montreal cognitive assessment and mini-mental state examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(2):122–9. DOI: 10.1111/ane.12084.
 21. Shen YJ, Wang WA, Huang FD, Chen J, Liu HY, Xia YL, et al. The use of MMSE and MoCA in patients with acute ischemic stroke in clinical. *Internat J Neurosci.* 2016;126(5):442–7. DOI: 10.3109/00207454.2015.1031749.
 22. Chaurasia RN, Sharma J, Pathak A, Mishra VN, Joshi D. Poststroke cognitive decline: A longitudinal study from a tertiary care center. *J Neurosci Rural Pract.* 2019;10(3):459–64. DOI: 10.1055/s-0039-1697872.
 23. Yan Z, Xu S, Wei D, He X, Li C, Zhang Y, et al. Comparison of three cognitive assessment methods in post-stroke aphasia patients. *Front Psychol.* 2022;13:896095. doi: 10.3389/fpsyg.2022.896095.
 24. Omran MSL, Ibrahim NHM, Zaki MA. Cognitive impairment after first-ever ischemic stroke. *Al-Azhar Assiut Med J [Internet].* 2022;20(4). https://journals.lww.com/aamj/fulltext/2022/20040/cognitive_impairment_after_first_ever_ischemic.5.aspx.
 25. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA.* 2015;314(1):41–51. DOI: 10.1001/jama.2015.6968.
 26. Portegies MLP, Wolters FJ, Hofman A, Ikram MK, Koudstaal PJ, Ikram MA. Prestroke vascular pathology and the risk of recurrent stroke and poststroke dementia. *Stroke.* 2016; 47(8): 2119–22. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014094.
 27. Guo X, Ostling S, Kern S, Johansson L, Skoog I. Increased risk for dementia both before and after stroke: A population-based study in women followed over 44 years. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018; 14(10): 1253–60. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.05.009.
 28. Divya KP, Menon RN, Varma RP, Sylaja PN, Thomas B, Kesavadas C, et al. Post-stroke cognitive impairment - A cross-sectional comparison study between mild cognitive impairment of vascular and non-vascular etiology. *J Neurol Sci.* 2017;372:356–62. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.031.
 29. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Bae HJ, Lim JS, Godefroy O, et al. Long-term cognitive decline after stroke: An individual participant data meta-analysis. *Stroke.* 2022; 53(4): 1318–27. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035796.
 30. Pinter D, Enzinger C, Gattringer T, Eppinger S, Niederkorn K, Horner S, et al. Prevalence and short-term changes of cognitive dysfunction in young ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2019;26(5):727–32. DOI: 10.1111/ene.13879.
 31. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Wen W, Brodaty H. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(12):1324–30. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306776.
 32. Pase MP, Satizabal CL, Seshadri S. The role of improved vascular health in the declining incidence of dementia. *Stroke.* 2017;48(7):2013–20. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.013369.
 33. Buvarp D, Rafsten L, Abzhandadze T, Sunnerhagen KS. A prospective cohort study on longitudinal trajectories of cognitive function after stroke. *Sci Rep.* 2021;11(1):17271. DOI: 10.1038/s41598-021-96347-y.
 34. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology.* 2014; 82(4): 317–25. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000055.
 35. He A, Wang Z, Wu X, Sun W, Yang K, Feng W, et al. Incidence of post-stroke cognitive impairment in patients with first-ever ischemic stroke: A multicenter cross-sectional study in China. *Lancet Reg Health – West Pac [Internet].* 2023 Apr 01 [cited 2023 Oct 25];33. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(23\)00005-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(23)00005-6/fulltext).
 36. Dharmasaroja PA, Limwongse C, Charernboon T. Incidence and risk factors of vascular dementia in Thai stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104878. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104878.
 37. Morrison HW, White MM, Rothers JL, Taylor-Piliae RE. Examining the associations between post-stroke cognitive function and common comorbid conditions among stroke survivors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):13445. DOI: 10.3390/ijerph192013445.
 38. Tu Q, Ding B, Yang X, Bai S, Tu J, Liu X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58(2):236–47. DOI: 10.1016/j.archger.2013.09.006.
 39. Onadja Y, Atchessi N, Soura BA, Rossier C, Zunzunegui MV. Gender differences in cognitive impairment and mobility disability in old age: A cross-sectional study in Ouagadougou, Burkina Faso. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):311–8. DOI: 10.1016/j.archger.2013.06.007.
 40. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Duering M, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia. *Circ Res.* 2022;130(8):1252–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
 41. Mirza SS, Portegies MLP, Wolters FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Tiemeier H, et al. Higher education is associated with a lower risk of dementia after a stroke or TIA. The Rotterdam study. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):120–7. DOI: 10.1159/000443649.
 42. Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, Abrigo J, Bae HJ, Barbay M, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: A pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):448–59. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.



43. Renjen PN, Gauba C, Chaudhari D. Cognitive impairment after stroke. *Cureus* 2015;7(9):e335. DOI: 10.7759/cureus.335.
44. El-Sheik WM, El-Emam AI, El-Rahman AAEGA, Salim GM. Predictors of dementia after first ischemic stroke. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):216–22. DOI: 10.1590/1980-57642021dn15-020009.
45. Gaussoin SA, Pajewski NM, Chelune G, Cleveland ML, Crowe MG, Launer LJ, et al. Effect of intensive blood pressure control on subtypes of mild cognitive impairment and risk of progression from SPRINT study. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(5):1384–93. DOI: 10.1111/jgs.17583.
46. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(4): 323–34. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14070878.
47. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, Oksengard AR, Wyller TB, Engedal K, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:311–6. DOI: 10.2147/VHRM.S82839.
48. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020;76(1):217–25. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
49. Kim Y, Lim JS, Oh MS, Yu KH, Lee JS, Park JH, et al. Blood pressure variability is related to faster cognitive decline in ischemic stroke patients: PICASSO subanalysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):5049. DOI: 10.1038/s41598-021-83945-z.
50. Kim JH, Go SM, Seo SW, Kim SH, Chin J, Moon SY, et al. Survival in subcortical vascular dementia: Predictors and comparison to probable Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(3–4):210–21. DOI: 10.1159/000434626.
51. She R, Yan Z, Hao Y, Zhang Z, Du Y, Liang Y, et al. Comorbidity in patients with first-ever ischemic stroke: Disease patterns and their associations with cognitive and physical function. *Front Aging Neurosci*. 2022;14: 887032. DOI: 10.3389/fnagi.2022.887032.
52. Cheng Y, Zhu H, Chen J, Li L, Liu C, Gao Y, et al. Serum TG/HDL-C level at the acute phase of ischemic stroke is associated with post-stroke cognitive impairment. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022;43(10):5977–84. DOI: 10.1007/s10072-022-06267-6.
53. Yang Z, Wang H, Edwards D, Ding C, Yan L, Brayne C, et al. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2020;57:100962. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100962.
54. Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):602. DOI: 10.3390/ijms23020602.
55. Ball EL, Shah M, Ross E, Sutherland R, Squires C, Mead GE, et al. Predictors of post-stroke cognitive impairment using acute structural MRI neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2023;18(5):543–54. DOI: 10.1177/17474930221120349.
56. Teng Z, Dong Y, Zhang D, An J, Lv P. Cerebral small vessel disease and post-stroke cognitive impairment. *Int J Neurosci*. 2017;127(9):824–30. DOI: 10.1080/00207454.2016.1261291.
57. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, Ali M, Lees KR, Inzitari D, et al. Cerebral small vessel disease, medial temporal lobe atrophy and cognitive status in patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):276–82. DOI: 10.1111/ene.13191.
58. Chen ZC, Wu H, Wang XD, Zeng Y, Huang G, Lv Y, et al. Association between marital status and cognitive impairment based on a cross-sectional study in China. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(1). DOI: 10.1002/gps.5649.
59. Abdin E, Chong SA, Peh CX, Vaingankar JA, Chua BY, Verma S, et al. The mediational role of physical activity, social contact and stroke on the association between age, education, employment and dementia in an Asian older adult population. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):98. DOI: 10.1186/s12888-017-1272-8.
60. Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, Ma L, De Silva DA, Wong MC, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2015;10(4):513–8. DOI: 10.1111/ijss.12001.
61. Huang LC, Hsieh SW, Tsai CC, Chen CH, Yang YH. The role of cilostazol and inflammation in cognitive impairment after ischemic stroke. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2021;36:15333175211016185. DOI: 10.1177/15333175211016185.
62. Lee M, Lim JS, Kim CH, Lee SH, Kim Y, Hun Lee J, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio predicts post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients. *Front Neurol*. 2021;12:693318. DOI: 10.3389/fneur.2021.693318.
63. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology* 2019;93(24):e2257–71. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008612.