



Original Research Paper

## EFEK NEUROPROTEKTIF *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) DENGAN TINGKAT DEPRESI PASCA STROKE ISKEMIK : STUDI CROSS SECTIONAL

Deri Lidya Minarti<sup>1</sup>, Andi Kurnia Bintang<sup>1</sup>, Muhammad Akbar<sup>1</sup>, Susi Aulina<sup>1</sup>, Ashari Bahar<sup>1</sup>, Irfan Idris<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia

Email Corresponding:  
[a.kurnia\\_b@yahoo.co.id](mailto:a.kurnia_b@yahoo.co.id)

Page : 379-386

**Kata Kunci :**  
BDNF,  
Tingkat Depresi,  
Pasca Stroke Iskemik

**Keywords:**  
*BDNF,*  
*Level of Depression,*  
*Post Ischemic Stroke*

**Published by:**  
Tadulako University,  
Managed by Faculty of Medicine.  
**Email:** healthytadulako@gmail.com  
**Phone (WA):** +6285242303103  
**Address:**  
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of  
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

### ABSTRAK

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) adalah protein yang memainkan peran penting dalam neuroplastisitas setelah serangan stroke. Kadar BDNF serum dan penurunan volume hipokampus berkorelasi erat dengan gangguan depresi. BDNF berperan penting dalam melindungi saraf, plastisitas otak, terutama setelah kerusakan sistem saraf pusat. Efek neuroprotektif BDNF dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik perlu dikaji lebih mendalam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar BDNF dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik. Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain cross-sectional. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umu Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit Jejaring Pendidikan. Total sampel dalam penelitian sebanyak 41 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Kadar BDNF serum diukur dengan menggunakan metode ELISA. Tingkat depresi diukur menggunakan skor HDRS. Data yang dikumpulkan selanjutnya dianalisis menggunakan Uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian diperoleh p value sebesar 0,000. Kesimpulan dalam penelitian yaitu terdapat efek neuroprotektif kadar BDNF serum dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik di Rumah Sakit Umu Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit Jejaring Pendidikan.

### ABSTRACT

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) is a protein that plays an important role in neuroplasticity after stroke. Serum BDNF levels and decreased hippocampal volume are closely related to depressive disorders. BDNF plays an important role in protecting nerves, brain plasticity, especially after central nervous system damage. The neuroprotective effect of BDNF on the level of depression after ischemic stroke needs to be studied in more depth. This study aims to determine the relationship between BDNF levels and levels of depression after ischemic stroke. This research is a type of observational analytical research using a cross-sectional design. The research was conducted at Dr. Central General Hospital. Wahidin Sudirohusodo Makassar and Education Network Hospital. The total sample in the study was 41 people who met the inclusion criteria. BDNF levels were carried out using the ELISA method. The level of depression was measured using the HDRS score. The data collected was then explained using the Kruskal Wallis Test. The research results obtained a p value of 0.000. The conclusion of the research is that there is a neuroprotective effect of serum BDNF levels on the level of depression after ischemic stroke at Dr. Umu Central Hospital. Wahidin Sudirohusodo Makassar and Education Network Hospital.

## PENDAHULUAN

Stroke adalah adanya tanda klinis fokal atau global yang terjadi mendadak, mengganggu fungsi serebral, dan berlangsung

selama lebih dari 24 jam atau menimbulkan kematian, tanpa adanya penyebab selain vaskular<sup>1</sup>. Stroke masih menjadi salah satu masalah utama kesehatan, bukan hanya di

Indonesia namun di dunia. WHO mencatat pada tahun 2020, terdapat 6,2 juta kematian yang disebabkan oleh stroke Indonesia memiliki angka kematian stroke tertinggi pada tahun 2010 sebesar 193,3/100.000 orang pertahun<sup>2</sup>.

*Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) berperan penting dalam melindungi saraf, plastisitas otak, terutama setelah kerusakan sistem saraf pusat. BDNF adalah bagian dari neurotrophin, yang dikenal karena perannya dalam proliferasi neuron, kelangsungan hidup neuron dan diferensiasi neuron<sup>3</sup>. Studi klinis menunjukkan bahwa kadar BDNF serum dan penurunan volume hipokampus berkorelasi erat dengan gangguan depresi pasca stroke<sup>4</sup>.

Sebagian besar penelitian melaporkan prevalensi sekitar 30-40% pasien stroke iskemik yang dirawat di rumah sakit menderita depresi. Depresi memperburuk gangguan pasca stroke, meningkatkan ketidakberdayaan fisik pasien, semakin mengurangi kualitas hidup mereka, secara signifikan mengurangi efektivitas tindakan terapeutik dan rehabilitasi dan meningkatkan risiko kematian<sup>3</sup>.

Satu dari tiga pasien yang menderita stroke, melaporkan memiliki gejala depresi. Menurut data di Stroke Center dan Departemen Neurologi Universitas Ulsan Seoul Korea, bahwa prevalensi depresi pada stroke mulai dari 5 – 67%. Pada sebuah penelitian, depresi pada stroke sekitar 50% terjadi pada fase akut, hanya sekitar 12% terjadi setelah 1 tahun. Penelitian lainnya, prevalensi depresi mencapai 30% pada 3 bulan pasca stroke. Adapun depresi pra-stroke menjadi kontributor yang penting. Depresi pra-stroke sering disebut sebagai faktor risiko depresi pasca-stroke<sup>5</sup>. Tingginya prevalensi ini disebabkan oleh ketidakpuasan pasien dengan proses penyembuhan dan kemajuan luaran klinis. Depresi mengganggu proses penyembuhan dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi keparahan stroke,

gangguan kesehatan dan angka kematian yang lebih tinggi<sup>6</sup>.

Stroke iskemik adalah penyakit multifaktorial kompleks yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Stroke menjadi peringkat pertama penyebab kematian di Indonesia dimana 87% diantaranya berasal dari stroke iskemik<sup>7</sup>.

Sejak hari pertama serangan stroke, BDNF sudah bisa terdeteksi dalam serum dan dapat digunakan untuk mengetahui hubungan BDNF dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut. Melihat masih adanya kontroversi mengenai peranan BDNF dengan tingkat depresi pada stroke membuat peneliti bermaksud untuk mengetahui hubungan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) serum dengan tingkat gejala depresi pasien stroke iskemik subakut.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek neuroprotektif BDNF dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik. Diharapkan penelitian ini dapat membuka wawasan dan dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi terkait kadar BDNF, tingkat depresi, dan pasca stroke iskemik.

## BAHAN DAN CARA

**Persetujuan Etik.** Rekomendasi etik telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No: 904 / UN4.6.4.5.31 / PP36 / 2023) dan nomor protokol UH23100759.

**Populasi Studi.** Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah sakit jejaring pada bulan Oktober hingga Desember 2023. Sampel penelitian ini kemudian dipilih dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang dijelaskan di bawah ini. Ada 41 sampel yang dilibatkan dalam penelitian ini.

**Kriteria Inklusi dan Eksklusi.** Sampel penelitian adalah semua penderita stroke iskemik, riwayat serangan stroke pertama kali, pasien sadar, usia pasien 18-60 tahun dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Pasien dengan afasia dan gangguan kognitif yang berat, stroke berulang, mempunyai riwayat gangguan jiwa dikeluarkan dari sampel penelitian.

**Data Klinis dan Pengumpulan Sampel.** Pasien dengan diagnosis pasca stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dijelaskan mengenai prosedur penelitian dan meminta *informed consent* dari pasien/keluarga. Kemudian dilakukan penilaian dan pencatatan skor HDRS lalu mengambil sampel darah vena sebanyak 5 cc dalam tabung yang diberi antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan kadar serum BDNF di Laboratorium HUM RC. Serum diukur menggunakan metode ELISA dengan satuan ng/mL.

**Analisis statistik.** Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program perangkat lunak Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versi 27.0. Uji normalitas dengan *Shapiro-wilk* bila sampel penelitian <50. Digunakan uji statistik untuk korelasi antar variabel numerik menggunakan uji korelasi *Pearson* jika data terdistribusi normal atau uji korelasi *Spearman* jika data tidak terdistribusi normal sedangkan untuk data kategori dan numerik menggunakan uji *Kruskal Wallis* jika data tidak terdistribusi normal. Nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan untuk hubungan antar variabel penelitian.

**HASIL**

Sebanyak 41 subyek memenuhi kriteria inklusi dan berpartisipasi dalam penelitian ini. Pada tabel 1 menunjukkan bahwa karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia sebagian besar berusia 56-65 tahun sebanyak 19 orang (46,3%), jenis kelamin sebanyak 20 orang laki-laki (48,8%) dan 21 orang perempuan (51,2%). Subyek yang menderita hipertensi sebanyak 33

orang (80,5%), diabetes mellitus 17 orang (41,5%), dislipidemia sebanyak 15 orang (36,6%), dan subyek yang merokok sebanyak 7 orang (17,1%), sebanyak 3 orang (7,3%) dengan indeks massa tubuh obesitas I.

**Tabel 1. Karakteristik Responden**

Variabel	Frekuensi	%
<b>Usia (tahun)</b>		
17-25	2	4,9
36-45	3	7,3
46-55	17	41,5
56-65	19	46,3
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-Laki	20	48,8
Perempuan	21	51,2
<b>IMT</b>		
Underweight	7	17,1
Normal	21	51,2
Overweight	10	24,4
Obesitas I	3	7,3
<b>Hipertensi</b>		
Ya	33	80,5
Tidak	8	19,5
<b>Diabetes Mellitus</b>		
Ya	17	41,5
Tidak	24	58,5
<b>Dislipidemia</b>		
Ya	15	36,6
Tidak	26	63,4
<b>Merokok</b>		
Ya	7	17,1
Tidak	34	82,9
<b>Tingkat Depresi</b>		
Ringan	16	39,0
Sedang	17	41,5
Berat	8	19,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>

Sumber: Data Primer 2023

Tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah responden terbanyak yaitu pada kelompok usia 56-65 tahun sebanyak 19 orang (46,3%). Responden dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 20 orang (48,8%) dan yang berjenis kelamin perempuan sebanyak 21 orang (51,2%), responden dengan kelompok IMT terbanyak yaitu pada kelompok IMT normal sebanyak 21 orang (51,2%), responden yang menderita hipertensi sebanyak 33 orang (80,5%), responden yang menderita diabetes melitus sebanyak 17 orang (41,5%), responden yang menderita dislipidemia sebanyak 15 orang (36,6%), responden didapatkan lebih banyak

yang tidak merokok sebanyak 34 orang (82,9%) dan responden dengan kelompok tingkatan depresi tertinggi yaitu pada kelompok depresi sedang sebanyak 17 orang(41,5%).

**Tabel 2. Sebaran nilai Mean, Standar Deviasi, Median, Minimum, dan Maksimum Kadar BDNF serum dan skor HDRS**

Variabel	Median	Min	Maks
Kadar BDNF	1,83	0,03	7,80
Skor HDRS	15	8	22

Sumber: Data Primer 2023

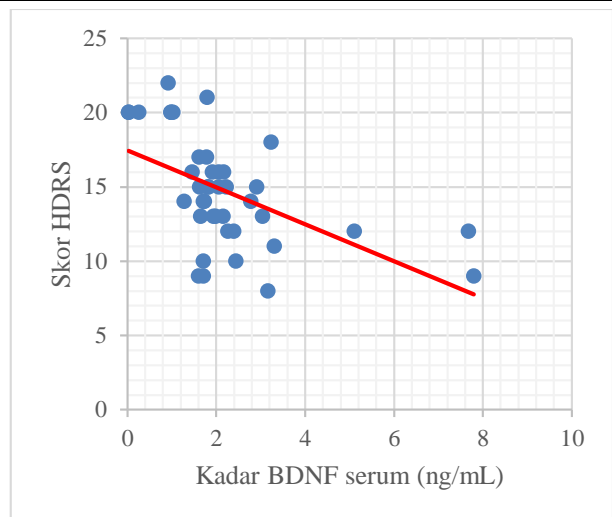
Pada tabel 2 menunjukkan nilai median kadar BDNF serum sebesar 1,83 ng/mL, dengan rentang nilai minimum 0,03 ng/mL dan nilai maksimum 7,80 ng/mL dan skor HDRS dengan nilai median 15 dengan skor minimum 8 dan nilai maksimum 22.

**Tabel 3. Hubungan Kadar BDNF Serum Dengan Tingkat Depresi**

BDNF (ng/mL)	Tingkat Depresi			Nilai p
	Ringan	Sedang	Berat	
Mean	3,12	2,01	0,75	0,000*
SD	2,01	0,61	0,52	
Median	2,33	1,83	0,95	
Minimum	1,60	1,28	0,03	
Maksimum	7,80	3,23	1,79	

\*uji Kruskal Wallis

Tabel 3 menunjukkan hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat depresi. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai p value (0,000) < 0,05 yang berarti terdapat hubungan kadar BDNF serum dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik.



\*Uji korelasi Spearman

**Gambar 2. Hubungan kadar BDNF serum dengan skor HDRS**

Gambar 2 menunjukkan korelasi negatif semakin rendah kadar BDNF serum, maka semakin tinggi tingkat depresi yang diderita.

## PEMBAHASAN

Stroke iskemik adalah stroke yang terjadi akibat suplai darah ke jaringan otak berkurang, hal ini disebabkan karena onstruksi total atau Sebagian pembuluh darah otak. Hampir 80% pasien stroke merupakan stroke iskemik. Penyebab stroke iskemik antara lain yaitu thrombosis, emboli dan hipoperfusi global. Adapun faktor resiko yang terjadinya stroke iskemik yaitu hipertensi, diabetes melitus, merokok, fibrilasi atrium dan disfungsi bentrikel kiri.

Berdasarkan hasil penelitian didapat kan bahwa dari 41 responden penderita stroke iskemik, terdapat 33 orang (80,5%) yang menderita hipertensi, sebanyak 17 orang (41,5%) yang menderita diabetes melitus, responden yang memiliki IMT *overweigh* sebanyak 10 orang (24,4%) dan sebanyak 7 orang (17,1%) yang merokok.

Hipertensi adalah salah satu penyakit yang paling banyak diderita oleh responden penelitian. Faktor risiko yang paling sering menyebabkan stroke adalah tekanan darah tinggi (hipertensi). Beberapa faktor risiko yang

mempengaruhi tekanan darah tinggi antara lain kebiasaan merokok, Riwayat keluarga yang mengidap darah tinggi, budaya memasak dan makan gorengan, santan, kebiasaan kurang berolahraga dan kurangnya aktivitas fisik<sup>8</sup>.

Orang dengan tekanan darah tinggi akan menyebabkan juga tingginya tekanan di dinding arteri sehingga dapat menimbulkan kebocoran arteri otak, hingga rupture pada arteri otak yang akan menimbulkan terjadinya stroke<sup>9</sup>.

Diabetes melitus termasuk dalam salah satu penyakit yang telah lama menjadi masalah kesehatan serius<sup>10</sup>. Menurut Pinzon (2019) diabetes melitus dapat menjadi salah satu faktor risiko kejadian stroke dikarenakan semakin tinggi kadar gula darah seseorang maka semakin rentan juga terserang penyakit stroke<sup>11</sup>.

Diketahui bahwa Subyek berusia 56-65 tahun sebanyak 19 orang (46,3%). Frey et al. melaporkan rerata usia pasien stroke iskemik 57-71 tahun. Insidensi stroke menjadi dua kali lipat setiap 10 tahun setelah usia 55 tahun. Seiring bertambahnya usia, sirkulasi mikro dan makro otak mengalami perubahan struktural dan fungsional. Perubahan mikrosirkulasi terkait usia dimediasi oleh disfungsi endotel dan gangguan autoregulasi serebral<sup>12,13</sup>. Jenis kelamin sebesar 20 orang laki-laki (48,8%) dan 21 orang perempuan (51,2%). Secara umum insidensi stroke lebih banyak pada laki-laki bila dibandingkan perempuan, akan tetapi resiko stroke lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Insidensi meningkat terutama pada pascamenopause<sup>714</sup>. Subyek yang menderita hipertensi sebanyak 33 orang (80,5%), diabetes mellitus 17 orang (41,5%), dislipidemia 15 orang (36,6%). Hipertensi meningkatkan stressor pada endotel vaskular, remodeling arteri yang jika berkepanjangan dapat menyebabkan hipoperfusi dan gangguan hemodinamik ke otak. Hiperglikemia berkontribusi pada patogenesis komplikasi makrovaskular yang dapat menyebabkan

disfungsi endotel. Kadar High Density Lipoprotein (HDL) yang rendah juga menyebabkan risiko yang lebih besar terjadinya stroke iskemik<sup>1516</sup>. Penderita obesitas sebanyak 3 orang (7,3%), subyek yang merokok sebanyak 7 orang (17,1%) . Obesitas merupakan faktor risiko utama pada stroke iskemik. Patologi yang mengikuti kondisi ini berhubungan dengan adanya inflamasi. Pengurangan adiposa jaringan visceral secara konsisten berkorelasi dengan peningkatan *outcome* stroke iskemik. Merokok mempunyai dampak buruk jangka panjang dengan meningkatkan angka kejadian penyakit kardiovaskular ataupun kematian<sup>17,18</sup>.

Median kadar BDNF serum yaitu sebesar 1,83 ng/mL. Nilai terendah adalah 0,03 ng/mL dan nilai tertinggi 7,80 ng/mL. Algin et al. melibatkan 75 pasien stroke iskemik menunjukkan secara signifikan lebih rendah ( $p < 0,0001$ ) pada pasien stroke iskemik<sup>19</sup>. Syafrita et al. meneliti 72 subyek menemukan bahwa kadar BDNF serum pada secara signifikan lebih rendah pada pasien depresi pasca stroke iskemik ( $6,44 \pm 5,74$  ng/mL) dibandingkan dengan orang sehat ( $7,52 \pm 6,63$  ng/mL), dengan kadar BDNF serum berkorelasi negatif ( $r = -0,308$ )<sup>6</sup>.

Dari penelitian ini didapatkan skor HDRS yaitu nilai median 15 dengan nilai terendah 8 dan nilai tertinggi 22. Berkurangnya aktivitas motorik berkorelasi dengan depresi. Peningkatan mood meningkatkan aktivitas motorik. Depresi pasca stroke dapat mempengaruhi luaran klinis yang secara langsung dapat menurunkan fungsi fisik, sosial dan kognitif serta proses biologis neuroplastisitas. Kecacatan fisik, tingkat keparahan stroke, riwayat depresi sebelumnya serta dukungan keluarga dan sosial dapat menjadi prediktor depresi pasca stroke dikemudian hari<sup>20,21</sup>.

Berdasarkan uji korelasi *Spearman*, diperoleh nilai *p value* sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang artinya bahwa terdapat hubungan atau korelasi kadar BDNF serum dengan tingkat

depresi pasien pasca stroke iskemik. Yang et al menemukan konsentrasi serum BDNF yang rendah merupakan prediktor berharga untuk terjadinya depresi pasca stroke ( $p = 0,002$ ). Syafrita mempelajari kadar BDNF serum pada fase akut stroke secara signifikan lebih rendah pada pasien depresi pasca stroke dibandingkan dengan pasien non- depresi pasca stroke ( $p = 0,009$ )<sup>6,22</sup>.

Pada pasien depresi pasca stroke iskemik memiliki kadar BDNF yang rendah. BDNF memediasi hubungan antara neurogenesis dan depresi pada stroke. BDNF adalah bagian yang penting pada fungsi neuron, plastisitas, dan regulasi neurogenesis untuk kontrol mood. Penurunan kadar BDNF dan berkurangnya dukungan neurotrofik memiliki kaitan yang erat dengan stress, menyebabkan perubahan struktural atrofik di hipokampus. Berkurangnya volume pada struktur hipokampus akan bertambah sesuai lama sakit dan jumlah waktu ketika depresi yang terjadi tidak diobati<sup>23,24,25</sup>. Studi pada manusia juga melaporkan adanya penurunan ekspresi BDNF di hipokampus dan korteks prefrontal pada pasien stroke dengan depresi berat. Hilangnya aktivitas neurotrofik berkaitan dengan terjadinya depresi, dimana pada depresi mayor terjadi pengurangan 5-10% volume hipokampus. Plastisitas neuron di hipokampus diubah oleh stress yang meningkatkan risiko depresi<sup>23,24</sup>

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu pengukuran kadar BDNF serum yang hanya dilakukan satu kali, sehingga tidak dapat dinilai apakah terjadi penurunan atau peningkatan kadar BDNF sebelumnya dan penilaian masih bersifat subjektif pada saat dilakukan anamnesis untuk pengukuran skor HDRS.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dalam penelitian ini, kami menemukan terdapat efek neuroprotektif kadar BDNF serum dengan tingkat depresi pasca stroke

iskemik. Semakin rendah kadar BDNF serum maka semakin berat tingkat depresi pasca stroke iskemik.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menilai kadar BDNF serum dengan tingkat depresi pasca stroke iskemik dihubungkan dengan intervensi farmakoterapi dan skrining pada semua pasien stroke untuk mengevaluasi gejala depresi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didukung oleh Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Global Stroke Fact Sheet 2019*.; 2020.
2. Riskesdas. *Laporan Provinsi Sulawesi Selatan Riskesdas 2018*.; 2019.
3. Murawska-ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M, et al. BDNF Impact on Biological Markers of Depression — Role of Physical Exercise and Training. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Published online 2021:1-21.
4. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13(August):1-25. doi:10.3389/fncel.2019.00363
5. Taylor-rowan M, Momoh O, Ayerbe L, Evans JJ, Stott DJ, Quinn TJ. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *psychological Medicine*. 2018;(Agust).
6. Syafrita Y, Amir D, Susanti R, Fadhilah I. Relationship of brain-derived neurotrophic stroke depression. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(94):41-46.
7. Rasyid, Al, Muhammad Kuriawan et al. *Buku Ajar Neurologi*. (Aninditha T, Wiratman W, eds.). Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2022.

8. Setiawati D, Nuraeni I, Karimah I, Bachtiar HRA. Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Tekanan Darah Lansia di Puskesmas Kahuripan Kota Tasikmalaya. *Healthy Tadulako Journal*. 2022;8(2):114-119.
9. Handayani F, Bintang AK, Kaelan C. Hubungan Hipertensi, Diabetes Mellitus dan Dislipidemia Dengan Luaran Klinis Pasien Iskemik Stroke Dengan Hipersomnia. *Healthy Tadulako Journal*. 2018;4(1):1-6.
10. Hanifah NN. Pemberian Diet Diabetes Melitus V (1900 kkal) H (Pra Bedah) dan Diet Diabetes Melitus VI (2100 kkal) H (Pasca Operasi) Pada Pasien Penyakit Kanker Hati Dengan Penyakit Riwayat Kencing Manis : Sebuah Laporan Khusus. *Healthy Tadulako Journal*. 2022;8(2):74-83.
11. Pinzon R. *AWAS STROKE! Pengertian, Gejala, Tindakan, Perawatan Dan Pencegahan*. CV. Andi Offset; 2019.
12. Frey J, Najib U, Lilly C, Adcock A, Adcock A. Novel TMS for Stroke and Depression ( NoTSAD ): Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Safe and Effective Treatment for Post-stroke Depression. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(August):1-7. doi:10.3389/fneur.2020.00788
13. Yoon CW, Bushnell D. Stroke in Women : A Review Focused on Epidemiology , Risk Factors , and Outcomes. *Journal Of Stroke*. 2023;25(1):2-15.
14. Wang Y, Dai Y, Zheng J, et al. Sex difference in the incidence of stroke and its corresponding influence factors : results from a follow-up 8 . 4 years of rural China hypertensive prospective cohort study. *Springer Nature Journal*. 2019;12(72):1-10.
15. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With Increased Risk of Ischemic Stroke in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *American*. 2019;(12):3347-3354. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026099
16. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan S lung. The importance of comorbidities in ischemic stroke : Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018;39(12):2129-2149. doi:10.1177/0271678X18800589
17. Chaudhary D, Khan A, Gupta M, et al. PLOS ONE Obesity and mortality after the first ischemic stroke : Is obesity paradox real? *Pone Journal*. Published online 2021:1-12. doi:10.1371/journal.pone.0246877
18. Matsuo R, Ago T, Kiyuna F, Sato N. Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *American Hearth Association Journal*. 2020;(3):846-852. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027230
19. Algin A, Erdogan MO, Aydin I, Poyraz MK, Sirik M. American Journal of Emergency Medicine Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke ☆. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019;(xxxx):1-4. doi:10.1016/j.ajem.2019.02.037
20. Bewernick BH, Urbach AS, Bröder A, Kayser S, Eduard T. Author ' s Accepted Manuscript. *Psychiatry Research*. Published online 2016. doi:10.1016/j.psychres.2016.09.009
21. Khedr EM, Abdelrahman AA, Desoky T, Zaki AF, Gamea A. Post-stroke depression : frequency , risk factors , and impact on quality of life among 103 stroke patients — hospital-based study. *The Egyptoan Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. Published online 2020:1-8.
22. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020;14(April):1-12. doi:10.3389/fncel.2020.00082
23. Miyanishi H, Nitta A. A Role of BDNF in the Depression Pathogenesis and a Potential Target as Antidepressant : The Modulator of Stress Sensitivity “ Shati / Nat81-BDNF System ” in the Dorsal Striatum. *Pharmaceuticals*. 2021;14.

24. Rana T, Behl T, Sehgal A, Srivastava P, Bungau S. Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s12031-020-01754-x
25. Singh RDS, Pandhi A, Alexandrov A V. Post Stroke Depression. *IntechOpen*. Published online 2019.