
Artikel Penelitian

HUBUNGAN KADAR *BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* (BDNF) SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PENDERITA STROKE ISKEMIK

A. Arsidin Mappa Madeng^{1*}, Ashari Bahar², Muhammad Akbar², Andi Alfian Zainuddin³, Andi Kurnia Bintang², Cahyono Kaelan²

¹Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Staf Pengajar Departemen/KSM Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Korespondensi : andiarzy27@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit neurologis utama karena tingginya angka kejadian, kegawatdaruratan, penyebab utama kecacatan, dan kematian. *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan salah satu *neurotrophin* golongan *neurotrophic*. BDNF terlibat dalam perkembangan sinapsis, platisitas sinapsis, dan fungsi kognitif dan meningkat pada stroke iskemik. Sehingga penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien dengan stroke iskemik. **Metode:** Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan pada 64 orang pasien stroke iskemik dengan onset 15-30 hari dengan usia 18-70 tahun. Pasien dengan gangguan fungsi kortikal luhur sebelumnya, buta huruf, afasia, Alzheimer, Parkinson dan depresi merupakan kriteria eksklusi. Usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, lokasi infark, kadar BDNF dan fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia* (MoCA-INA) 15-30 hari pascastroke merupakan variabel yang akan dianalisis. **Hasil:** Tingkat pendidikan berpengaruh pada fungsi kognitif dan terdapat korelasi kuat positif bermakna antara kadar BDNF dengan fungsi kognitif. Kadar *cut off* BDNF $\leq 1,3$ ng/mL memiliki sensitivitas 86,11% dan spesifitas 96,43% sebagai penanda gangguan kognitif dan bermakna pada variabel memori, visuospasial dan eksekutif. **Kesimpulan:** Kadar BDNF serum bermakna pada gangguan fungsi kognitif pasien stroke iskemik
Kata kunci : Stroke iskemik, BDNF, Fungsi kognitif, MoCA-INA

Abstract

Introduction: Stroke is a major neurological disease due to its high incidence, emergency, main cause of disability and death. *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) is one of the *neurotrophin* group *neurotrophic*. BDNF is involved in synapse development, plasticity, and cognitive function and is increased in ischemic stroke. This study aims to analyze the relationship between BDNF levels and cognitive function in patients with ischemic stroke. **Method:** Cross-sectional study was carried out on 64 ischemic stroke patients with an onset of 15-30 days aged 18-70 years. Patients with previous disorders of high cortical function, illiteracy, aphasia, Alzheimer's, Parkinson's and depression were exclusion criteria. Age, gender, education level, infarct location, BDNF levels and cognitive function using Indonesian version of the *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA-INA) 15-30 days post-stroke is the variable that will be analyzed. **Results:** Level of education has an effect on cognitive function and there is a significant correlation between BDNF level and cognitive function. BDNF cut-off ≤ 1.3 ng/mL has a sensitivity of 86.11% and a specificity of 96.43% as a marker of cognitive impairment and is significant for memory, visuospatial and executive variables. **Conclusion:** Serum BDNF levels are significant in impaired cognitive function in ischemic stroke patients

Kata kunci : Ischemic stroke, BDNF, Cognitive function, MoCA-INA

Pendahuluan

Stroke merupakan penyakit neurologis utama karena tingginya angka kejadian, penyebab utama kecacatan, dan kematian.¹ Angka kematian stroke tertinggi Indonesia pada tahun 2010 sebesar 192/100.000 orang pertahun.^{2,3}

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan salah satu dari empat *neurotrophin* yang termasuk kedalam golongan *neurotrophic*.⁴ BDNF merupakan *neurotrophin* penting yang terlibat dalam perkembangan sinapsis, platisitas sinapsis, dan fungsi kognitif yang berkaitan erat dengan fungsi kognitif yang meliputi pembentukan memori, proses belajar, dan perilaku.^{5,6}

Penurunan fungsi kognitif dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik dari individu maupun lingkungan.⁷ Faktor individu meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, faktor genetik, dan riwayat penyakit seperti stroke.^{8,9}

Kadar BDNF berkaitan dengan *upregulation* pascastroke akibat perubahan metabolisme dan kematian neuron serta interaksi inflamasi mikroglia dan astrosit sebagai sinyal neurogenesis.¹⁰ BDNF menentukan restorasi sinapsis pascastroke sehingga berhubungan dengan fungsi kognitif.^{11,12}

Kadar BDNF menurun pada stroke iskemik akut. Sehingga penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar BDNF dengan fungsi kognitif pada pasien dengan stroke iskemik.

Metode

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional* dan dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah sakit jejaring pendidikan pada bulan Oktober 2022 sampai Maret 2023.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik pertama kali dengan onset 15-30 hari setelah serangan berusia di antara 18-70 tahun.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan gangguan fungsi kortikal luhur sebelumnya, buta huruf, afasia, Alzheimer, Parkinson dan depresi.

Terdapat 64 pasien stroke iskemik yang menjalani proses penelitian. Kadar BDNF ditentukan melalui pengambilan darah vena setelah diagnosis stroke iskemik ditegakkan dengan CT scan dan dinyatakan dalam ng/mL yang diambil 15-30 hari pascastroke.

Variabel usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, dan fungsi kognitif ditentukan berdasarkan hasil anamnesis yang dilakukan pada pasien. Lokasi infark ditentukan dengan CT scan.

Penilaian fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia* (MoCA-INA) 15 sampai 30 hari pascastroke dan dinyatakan normal jika ≥ 26 dan terganggu jika < 26 .

Penelitian dimulai setelah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin dengan No. Surat 567/UN4.6.4.5.31/PP36/2022 dan No. Protokol UH22080440. Hasil penelitian dianalisis menggunakan Microsoft Excel dan SPSS 24.0. Data disajikan dalam bentuk tabel tabulasi silang.

Hasil

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil jumlah laki-laki dan perempuan serta skor MoCA-INA terganggu dan normal sama, paling banyak pada kelompok umur 56-65 tahun (32,8%), tingkat pendidikan SMA (60,9%), dan lesi pada hemisfer dominan (48,4%).

Hanya tingkat pendidikan yang berbeda secara bermakna terhadap skor MoCA-INA, sementara variabel lain tidak signifikan.

Tabel 1. Hubungan Variabel dengan Skor MoCA-INA

Variabel	MoCA-INA				Total n	p-value
	Terganggu		Normal			
	n	%	n	%		
Jenis Kelamin						
Laki-Laki	17	53,1	15	46,9	32	0,063*
Perempuan	15	46,9	17	53,1	32	
Umur						
17-25	1	3,1	0	0	1	0,854***
26-35	1	3,1	1	3,1	2	
36-45	4	12,5	4	12,5	8	
46-55	9	28,1	11	34,4	20	
56-65	12	37,5	9	28,1	21	
>65	5	15,6	7	21,9	12	
Tingkat Pendidikan						
SMP	8	25	0	0	8	0,005*
SMA	7	21,9	3	9,4	10	
PT	14	43,8	25	78,1	39	
Lokasi						
Hemisfer dominan	16	50	15	46,9	31	0,274**
Hemisfer non dominan	11	34,4	7	21,9	18	
Campuran	5	15,6	10	31,3	15	

*Continuity Correction Test, ** Fisher Exact Test, *** Chi Square Test

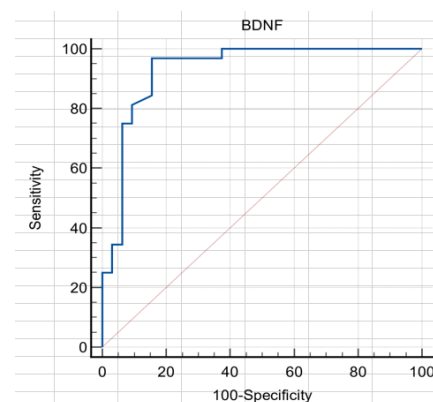
Kadar BDNF berkorelasi positif kuat terhadap fungsi kognitif yang diukur dengan MoCA-INA.

Tabel 2. Korelasi Kadar BDNF dengan Skor MoCA-INA

Variabel	MoCA-INA	
	p	r
Kadar BDNF	0,000*	0,677

*Spearman correlation test

Berdasarkan analisis kurva ROC didapatkan kadar BDNF $\leq 1,3$ ng/mL memiliki sensitivitas 86,11% dan spesifisitas 96,43% serta nilai prediksi positif 96,88% dan nilai prediksi negatif 84,38% dengan AUC 91,3%.



Gambar 1. Kurva ROC BDNF terhadap Skor MoCA-INA

Cut-off $\leq 1,3$ ng/mL secara bermakna terhadap gangguan kognitif berdasarkan tes MoCA-INA.

Tabel 3. Uji Chi Square Cut off BDNF terhadap Skor MoCA-INA

BDNF Cut Off:1,3 ng/mL	MoCA-INA		Jumlah	P-value
	Terganggu	Normal		
$\leq 1,3$	n 31	5	36	0,000*

	%	96,9	15,6	56,3
> 1,3	n	1	27	28
	%	3,1	84,4	43,8
Jumlah	n	32	32	64
	%	100,0	100,0	100,0

Berdasarkan uji pada kelompok tes MoCA-INA, kadar BDNF bermakna pada semua komponen kecuali atensi dan bahasa.

Tabel 4. Hubungan Kadar BDNF dengan Komponen MoCA-INA

		BDNF					Nilai <i>p</i>
		Mean	SD	Medi-an	Min	Max	
Atensi	Ya	1,08	0,07	1,05	1,04	1,19	0,170
	Tidak	1,52	1,04	1,29	0,10	5,37	
Memo-ri	Ya	0,98	0,39	1,05	0,16	1,51	0,001*
	Tidak	1,71	1,12	1,42	0,10	5,37	
Visuo-spasial	Ya	0,91	0,34	0,94	0,10	1,30	0,000*
	Tidak	1,72	1,10	1,45	0,16	5,37	
Ekse-kutif	Ya	0,87	0,35	0,88	0,10	1,29	0,000*
	Tidak	1,68	1,08	1,35	0,16	5,37	
Bahasa	Ya	1,11	0,24	1,14	0,74	1,51	0,080
	Tidak	1,57	1,10	1,32	0,10	5,37	

*Uji Mann-Whitney*bermakna*

Pembahasan

Dari 64 subjek penelitian, didapatkan kadar rerata BDNF serum adalah $1,489 \pm 1,015$ ng/ml. Tingkat BDNF selama 24 jam pertama stroke secara signifikan lebih tinggi di antara pasien di bawah 65 tahun dibandingkan dengan orang yang lebih tua.¹³ Selain itu, konsentrasi BDNF yang rendah dikaitkan dengan status klinis selama masa tindak lanjut 90 hari.¹⁴ Konsentrasi BDNF serum yang rendah pada fase akut dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk pada dua tahun setelah stroke.¹⁵ Oleh karena itu, tingkat serum BDNF mungkin

berkorelasi dengan tingkat fungsional pada pasien stroke.^{16,17}

BDNF telah banyak digunakan pada stroke sebagai indikator regenerasi dan pemulihan saraf.^{18,19} Perannya dalam angiogenesis, neurogenesis, perbaikan otak, dan plastisitas sinaptik telah diungkapkan melalui percobaan pada hewan dan telah menetapkan BDNF sebagai komponen penting pemulihan pasca stroke.²⁰⁻²²

Dari pemeriksaan skor MoCA-INA didapatkan $22,560 \pm 5,095$. Stroke tidak hanya menyebabkan kecacatan karena disfungsi motorik, namun juga sering terjadi gangguan fungsi kognitif.²³ Gangguan kognitif berfluktuasi sesuai fase stroke.⁸ Gangguan kognitif pada fase stroke akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain seperti respon sekunder infark.²⁴ Gangguan kognitif tidak hanya terjadi pada infark di kortikal, namun dapat juga terjadi pada infark di subkorteks karena mengenai sirkuit-sirkuit yang ikut mengatur fungsi kognitif antar bagian-bagian di otak. Gangguan kognitif juga dapat terjadi sekunder akibat gangguan sensorik, visual, dan motorik.

Subjek pada penelitian ini didapatkan median skor MoCA-INA yang kurang dari normal (<26) menunjukkan bahwa pada stroke iskemik akut akan terjadi penurunan fungsi kognitif. Hal ini berkaitan dengan kejadian penurunan fungsi kognitif dan kejadian demensia vaskuler. Fenomena ini terjadi paling

sering dalam bulan pertama pasca onset stroke pertama.

Pada penelitian ini dijumpai adanya hubungan yang signifikan antara kadar BDNF dengan skor MoCA-INA. Berdasarkan penelitian sebelumnya, tingkat BDNF yang lebih tinggi dikaitkan dengan kinerja tes kognitif yang lebih baik pada orang dewasa yang sehat. Peningkatan fungsi kognitif dan kadar serum BDNF secara simultan dapat pula ditemukan setelah latihan fisik secara teratur. Kadar BDNF yang tinggi berkorelasi dengan perbaikan fungsi kognitif.^{25,26}

Penurunan fungsi kognitif di antara penderita stroke dikaitkan dengan kadar BDNF perifer yang jauh lebih rendah, menunjukkan bahwa BDNF dapat memengaruhi fungsi kognitif pada periode pasca-stroke.²⁷ Neuron dan sel glial berfungsi sebagai sumber BDNF endogen, sehingga setelah iskemik dan cedera otak lainnya akan menyebabkan produksi BDNF pula. BDNF mengatur interaksi homeostatis antara neuron, sel glial, dan pembuluh darah, yang bersama-sama disebut sebagai unit neurovaskular. Oleh karena itu, gangguannya dapat menyebabkan perubahan respon jaringan terhadap cedera vaskular. BDNF memainkan peran penting dalam memediasi transmisi sinaptik dan plastisitas sinaptik, yang membentuk dasar molekuler pembelajaran dan memori.

Pada penelitian ini ditemukan gangguan domain eksekutif, visuospasial, dan memori memiliki kadar BDNF serum lebih rendah dibandingkan dengan komponen yang

lain. Pada studi lain disebutkan terdapat hubungan antara kadar protein serum BDNF terhadap berbagai domain fungsi kognitif pasien skizofrenia, serta korelasi positif yang signifikan antara serum BDNF dengan kecepatan pemrosesan dan tingkat perhatian subjek. Konsentrasi serum BDNF pada hendaya kognitif ringan lebih rendah dibandingkan kontrol dan terdapat korelasi positif antara serum BDNF dengan nilai memori.^{8,12,28} Tidak terdapat mekanisme khusus domain tertentu memiliki nilai kemaknaan dibanding mekanisme lain. Penelitian sebelumnya menunjukkan korteks hippocampal dengan yang lebih tebal berkaitan dengan kadar BDNF yang lebih tinggi begitu pula dengan fungsi eksekutif dan visuospasial.^{11,29,30} Selain itu, fungsi atensi dan bahasa tidak berpengaruh merupakan variasi bergantung pada stimulasi yang diberikan pascastroke. Perbedaan ini berkaitan dengan polimorfisme gen yang mengode BDNF.³¹

Pada penelitian ini diperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas kadar BDNF dalam prediksi fungsi kognitif pasien stroke iskemik. Penelitian ini didapatkan sensitivitas sebesar 86,11% dan spesifisitas sebesar 96,43% dan bermakna. Dengan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) diperoleh *cut off* kadar BDNF serum $\leq 1,3$ ng/mL dapat dipakai untuk memprediksi gangguan kognitif berdasarkan skor MoCA-INA. Kondisi ini memungkinkan pemeriksaan BDNF serum dapat dipakai untuk memprediksi *outcome* pada pasien dengan stroke iskemik.³²⁻³⁴

Kesimpulan dan Saran

Kadar BDNF serum yang tinggi berhubungan secara signifikan terhadap fungsi kognitif yang baik pada pasien stroke iskemik. Pada pasien stroke iskemik dapat terjadi penurunan kadar BDNF. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar BDNF serum dengan fungsi kognitif yang diukur menggunakan MoCA-INA pada pasien stroke iskemik. BDNF dapat digunakan sebagai prediktor fungsi kognitif pada pasien pasca-stroke iskemik. Temuan ini merupakan temuan jangka pendek, sehingga diperlukan pengukuran pada rentang waktu lebih lama dan cakupan yang lebih luas.

Daftar Pustaka

1. Lanas F, Seron P. Facing the stroke burden worldwide. *Lancet Glob Health*. 2021;9(3):e235–6.
2. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012–2014. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118784312.
3. Wijaya HR, Supriyanto E, Salim MIM, Siregar KN, Eryando T. Stroke management cost: Review in Indonesia, Malaysia and Singapore. In *Kurdistan, Iraq*; 2019 [cited 2023 May 30]. p. 030022. Available from: <https://pubs.aip.org/aip/acp/article/846138>
4. Notaras M, Van Den Buuse M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *The Neuroscientist*. 2019 Oct;25(5):434–54.
5. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 19;23(12):6827.
6. Silakarma D, Sudewi AAR. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cognitive functions. *Bali Med J*. 2019 Aug 1;8(2):518–25.
7. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health*. 2018 Aug;72(8):685–94.
8. Zhang X, Bi X. Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers. *J Mol Neurosci*. 2020 Aug;70(8):1244–54.
9. Farokhi-Sisakht F, Farhoudi M, Sadigh-Eteghad S, Mahmoudi J, Mohaddes G. Cognitive Rehabilitation Improves Ischemic Stroke-Induced Cognitive Impairment: Role of Growth Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Oct;28(10):104299.
10. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury. *Front Physiol*. 2019 Apr 26;10:486.
11. Piepmeier AT, Etnier JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. *J Sport Health Sci*. 2015 Mar;4(1):14–23.
12. Hassan TM, Yarube IU. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in stroke survivors with cognitive impairment. *Pathophysiology*. 2018 Dec;25(4):405–10.
13. Mizoguchi Y, Yao H, Imamura Y, Hashimoto M, Monji A. Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: the Sefuri study. *Sci Rep*. 2020 Oct 5;10(1):16442.
14. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzikonstantinou S, Petridis F, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Mex)*. 2021 Mar 22;57(3):297.
15. Molinari C, Morsanuto V, Ruga S, Notte F, Farghali M, Galla R, et al. The Role of BDNF on Aging-Modulation Markers. *Brain Sci*. 2020 May 9;10(5):285.
16. Dong BE, Chen H, Sakata K. BDNF deficiency and enriched environment treatment affect neurotransmitter gene expression differently across ages. *J Neurochem*. 2020 Jul;154(1):41–55.
17. Yap NY, Toh YL, Tan CJ, Acharya MM, Chan A. Relationship between cytokines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in trajectories of cancer-related cognitive impairment. *Cytokine*. 2021 Aug;144:155556.
18. Luo W, Liu T, Li S, Wen H, Zhou F, Zafonte R, et al. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res*. 2019 Aug;10(4):342–51.
19. Abdullahi A, Truijen S, Saeys W. Neurobiology of Recovery of Motor Function after Stroke: The Central Nervous System Biomarker Effects of Constraint-Induced Movement Therapy. *Neural Plast*. 2020 Jun 15;2020:1–12.
20. Bogorad MI, DeStefano JG, Linville RM, Wong AD, Searson PC. Cerebrovascular plasticity: Processes that lead to changes in the architecture of brain microvessels. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Aug;39(8):1413–32.
21. Liu W, Wang X, O'Connor M, Wang G, Han F. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities. *Neural Plast*. 2020 Jan 27;2020:1–13.
22. Astuti A, Sutarni S, Setyopranoto I. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level may Predict the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients. *Biomed Pharmacol J*. 2020 Dec 31;13(4):1963–73.
23. Xing Y, Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2020 Oct;57(10):4218–31.
24. Ng FC, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Thijs V, Wu TY, et al. Microvascular Dysfunction in Blood-Brain Barrier Disruption and Hypoperfusion Within the Infarct Posttreatment Are Associated With Cerebral Edema. *Stroke*. 2022 May;53(5):1597–605.
25. Niimi M, Hashimoto K, Kakuda W, Miyano S, Momosaki R, Ishima T, et al. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke. Zhou R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 23;11(3):e0152241.
26. Ashcroft SK, Ironside DD, Johnson L, Kuys SS, Thompson-Butel AG. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022 Dec;53(12):3706–16.
27. Pedard M, Brenière C, Pernet N, Vergely C, Béjot Y, Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells and stroke outcome. *Exp Biol Med*. 2018 Nov;243(15–16):1207–11.
28. Xu HB, Xu YH, He Y, Xue F, Wei J, Zhang H, et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar;27(3):709–15.
29. Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. *J Neurosci Res*. 2020 Mar;98(3):537–48.
30. Rezaei S, Asgari-Mobarake K, Keshavarz P, Tolami HF, Saravani MF, Saberi A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66met (rs6265) Polymorphism Associated with Global and Multi-Domain Cognitive Impairment in Ischemic Stroke Patients. *Act Nerv Super (Praha)*. 2017 Mar;59(1):28–36.
31. Han Z, Qi L, Xu Q, Xu M, Cai L, Wong J, et al. BDNF Met allele Is Associated With

▪

Lower Cognitive Function in Poststroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020 Mar;34(3):247–59.

32. Setyopranoto I, Prodjohardjono A, Sutarni S, Susianti NA, Hardhantyo M, Vidyanti AN. Lower serum BDNF as a predictor of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients. *F1000Research*. 2022 Jul 6;11:749.

33. Han Z, Qi L, Xu Q, Xu M, Cai L, Wong J, et al. BDNF Met allele Is Associated With Lower Cognitive Function in Poststroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020 Mar;34(3):247–59.

34. Øverberg LT, Lugg EF, Gaarder M, Langhammer B, Thommessen B, Rønning OM, et al. Plasma levels of BDNF and EGF are reduced in acute stroke patients. *Heliyon*. 2022 Jun;8(6):e09661.

