

**HUBUNGAN ANTARA TINGKAT GANGGUAN KOGNITIF
DENGAN STADIUM RETINOPATI DIABETIKA
PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2**



**Tesis
Untuk memenuhi persyaratan
Mencapai derajat Sarjana S-2**

MAGISTER ILMU BIOMEDIK

**Suryadi
G4A002079**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

TESIS

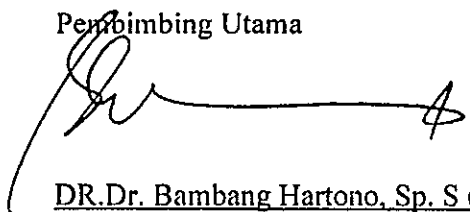
HUBUNGAN ANTARA TINGKAT GANGGUAN KOGNITIF DENGAN
STADIUM RETINOPATI DIABETIKA PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Disusun oleh :
Suryadi
G4A002079

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Pada tanggal September 2004
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

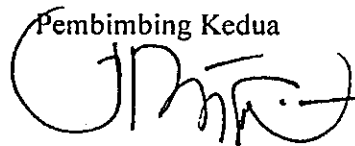
Menyetujui,
Komisi Pembimbing :

Pembimbing Utama

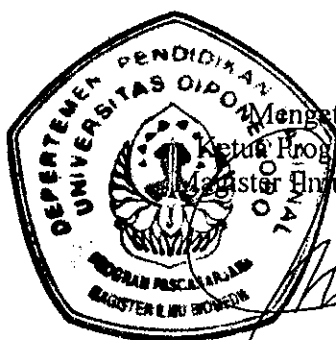


DR. Dr. Bambang Hartono, Sp. S (K)
NIP. 130 701 411

Pembimbing Kedua

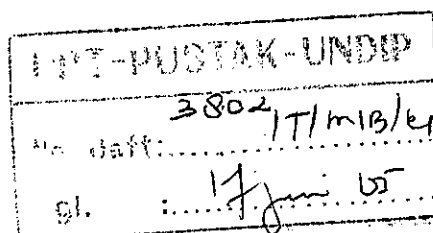


Dra. Frieda NRH, MS
NIP. 131 248 342



Mengetahui,
Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik

Prof. Dr. H. Soebowo, Sp.PA(K)
NIP. 130 352 549



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan dan jerih payah saya sendiri dan isi di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, September 2004

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. Identitas



Nama : Suryadi
Tempat / Tgl lahir : Semarang, 14 Pebruari 1964
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Widosari II Semarang : Lulus tahun 1978
2. SMP Negeri III Semarang : Lulus tahun 1981
3. SMA Negeri I Semarang : Lulus tahun 1984
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 1991
5. Spesialisasi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP : Lulus tahun 2004
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : Lulus tahun 2004

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1993 – 1996 : Dokter Puskesmas Kalijaga, Aikmel Lombok Timur
Nusa Tenggara Barat
2. Tahun 1996 – 1999 : Dokter Poliklinik

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua Ayah: H. Moengin Atmosoewarso
Ibu : Hj. Harini
2. Nama Istri : Ririn Hidayati, SE
3. Nama Anak : 1). Rafi Amanulah
2). Kharisa Zihni Lutfiana

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-NYA kepada kita semua, sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tugas-tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi serta Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut, maka tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialisasi dan magister yang kami tempuh. Adapun judul tesis saya adalah “Hubungan antara tingkat gangguan kognitif dengan stadium retinopati diabetika pada Diabetes Mellitus tipe 2”. Dengan tesis ini saya berharap dapat memberikan tambahan wawasan bagi klinisi dan masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam pengelolaan gangguan kognitif berkaitan dengan komplikasi DM.

Dalam kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh guru saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Saraf dan Program Magister Ilmu Biomedik.

Pertama-tama ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Dr. M. Noerjanto, Sp.S(K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat menuntut pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi. Juga selaku pembimbing materi serta metodologi dalam penelitian ini yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan bimbingan dan petunjuk hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dra. Frieda NRH, MS selaku pembimbing materi dan metodologi dalam penelitian ini yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan bimbingan dan pengarahan hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada saya dalam upaya menyelesaikan pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Bapak Dr. Setiawan, Sp.S(K), Bapak Dr. Soedomo Hadinoto, Sp.S(K), Bapak Dr. RB. Wirawan, Sp.S(K), Ibu Dr. M.I. Widiastuti Samekto, Sp.S(K), MSc., Bapak Dr. M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Bapak Dr. Y. Mardiyanto, Sp.S, Bapak Dr. Soetedjo, Sp.S(K), Dr. Dodik Tugasworo, Sp.S, Dr. Dani Rahmawati, Sp.S, Dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S dan Dr. Retnaningsih, Sp.S yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Soeharjo Hadisaputro, Sp.PD selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi syarat untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.

Kepada yang terhormat Bapak Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang serta Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr.Tjahjono, Sp.PA,FIAC selaku pengelola Program Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.

Kepada semua guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik selaku nara sumber yang telah senantiasa memberikan pengarahan, referensi dan dorongan moril selama mengikuti pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

Kepada semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal, Poliklinik Saraf, Poliklinik EEG-EMG, dan juga Bapak Sibud, Bapak Swastomo Djaya serta Ibu Dwi Yulastuti yang telah banyak

membantu saya dalam mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf serta magister ilmu biomedik.

Ucapan terima kasih ini secara khusus saya sampaikan kepada kedua orang tua dan mertua saya tercinta yang telah banyak memberi bantuan dan dorongan moril maupun materiil untuk keberhasilan saya dalam mencapai cita-cita.

Ucapan terima kasih secara tulus juga saya sampaikan kepada istri tercinta Ririn Hidayati dan anak-anakku Rafi Amanullah & Kharisa Zihni Lutfiana tercinta serta saudara-saudara saya tersayang yang dengan penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih telah memberi semangat dan dorongan baik moril maupun materiil sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada para pasien penelitian saya, atas kerja samanya yang baik saya ucapkan terima kasih yang mana penelitian ini tidak akan pernah ada tanpa kerja sama yang baik dari bapak maupun ibu sekalian.

Saya sadari bahwa tesis ini masih belum sempurna, untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca, khususnya dokter spesialis saraf agar tesis ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Allah SWT selalu melindungi kita semua. Amin.

Semarang, September 2004

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
RIWAYAT HIDUP	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK	xii
 BAB 1. PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar belakang penelitian	1
1.2. Rumusan masalah penelitian	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat hasil penelitian	5
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1. Anatomi dan fisiologi kognitif	6
2.1.1. Manifestasi gangguan kognitif	8
2.1.2. Tahapan penurunan fungsi kognitif	10
2.1.3. Proses yang terjadi pada penuaan	14
2.1.4. Penyakit lain yang menimbulkan gangguan memori	15
2.2. Diabetes Mellitus	19
2.2.1. Patogenesis mikroangiopati	20
2.2.2. Patofisiologi terjadinya gangguan memori	21
2.3. Retinopati Diabetika	24
2.3.1. Pengertian retinopati diabetika	24
2.3.2. Patofisiologi retinopati diabetika	25
2.3.3. Klasifikasi retinopati diabetika	26
2.4. Hipotesis	28
2.5. Kerangka teori	29
2.6. Kerangka konsep	30
 BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	 31
3.1. Rancang dan bangun penelitian	31
3.2. Tempat dan waktu	31
3.3. Populasi dan besar sampel minimal	32
3.4. Kelompok subyek	32
3.5. Variabel data	33
3.6. Batasan operasional	33
3.7. Prosedur penelitian	34
3.8. Alur penelitian	35

3.9. Analisis data	36
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
4.1. Hasil penelitian	37
4.1.1. Gambaran umum	37
4.1.2. Data analitik uji hubungan	38
4.2. Pembahasan	42
4.2.1. Gambaran umum	42
4.2.2. Hasil analisis data	43
BAB 5. SIMPULAN DAN SARAN	45
5.1. Simpulan	45
5.2. Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

No.		Halaman
1.	Karakteristik umum subyek dengan stadium retinopati diabetika ..	37
2.	Karakteristik umum subyek dengan tingkat gangguan kognitif	38
3.	Uji korelasi Kendall's tau _b stadium retinopati diabetika dengan MMSE, GDS, CDR dan tingkat gangguan kognitif	39
4.	Uji korelasi Kendall's tau _b variabel-variabel yang berpengaruh pada tingkat gangguan kognitif	42

DAFTAR GAMBAR

No.		Halaman
Gb.1	Retina normal	27
Gb.2	<i>Nonproliferatif Diabetic Retinopathy</i> (NPDR)	27
Gb.3	<i>Proliferatif Diabetic Retinopathy</i> (PDR)	27
Gb.4	Grafik variabilitas hasil pengukuran MMSE pada retinopati diabetika	40
Gb.5	Grafik variabilitas hasil pengukuran GDS pada retinopati diabetika	40
Gb.6	Grafik variabilitas hasil pengukuran CDR pada retinopati diabetika	41

DAFTAR LAMPIRAN

No.		Halaman
1.	Kuesioener	49
2.	Data	58
3.	Hasil analisis	60

HUBUNGAN ANTARA TINGKAT GANGGUAN KOGNITIF DENGAN STADIUM RETINOPATI DIABETIKA PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Suryadi, Bambang Hartono, Frieda NRH

Latar belakang dan Tujuan. Retinopati diabetika adalah manifestasi dari perubahan-perubahan proses biokimiawi, struktur jaringan dan mikrosirkulasi di dalam mata khususnya retina. Umumnya pertumbuhan retinopati diabetika didapatkan setelah lima tahun menderita DM. Pasien dengan retinopati diabetika (indikator dari hiperglikemi kronik) secara signifikan lebih menurun dalam kemampuan memecahkan masalah dan berpikir abstrak, proses informasi, perhatian dan konsentrasi. Semakin lama seseorang menderita DM tipe 2 kemungkinan akan terjadi komplikasi retinopati diabetika dengan stadium yang lebih berat, bersamaan dengan terjadinya komplikasi di otak berupa gangguan kognitif akibat hiperglikemi yang kronik. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji adanya hubungan stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif pada penderita DM tipe 2.

Metoda. Sembilan puluh tujuh pasien DM tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik 157 dan 158 RS Dr. Kariadi Semarang dilakukan pemeriksaan retinopati diabetika dan fungsi kognitif. Pemeriksaan retinopati diabetika dibagi menjadi 3 stadium dan fungsi kognitif menggunakan 3 instrumen yaitu MMSE, GDS, CDR. Tingkat fungsi kognitif dibagi menjadi 3 yaitu BSF, MCI dan demensia.

Hasil. Dari 97 pasien didapatkan pasien tanpa retinopati diabetika 52 orang (BSF 46 orang, MCI 6 orang) ; retinopati diabetika st.1 sejumlah 42 orang (BSF 12 orang, MCI 30 orang) ; retinopati diabetika st.2 sejumlah 3 orang (MCI 1 orang demensia 2 orang. Uji korelasi didapatkan hubungan yang signifikan antara retinopati diabetika dan tingkat gangguan kognitif dengan koefisien korelasi 0,647 ($p < 0,001$)

Kesimpulan. Bersamaan dengan adanya peningkatan stadium retinopati diabetika diikuti dengan penurunan fungsi kognitif. Sehingga stadium retinopati diabetika dapat digunakan sebagai indikator awal adanya gangguan kognitif, sebelum menjadi demensia.

Kata kunci : retinopati diabetika, kognitif, demensia, DM tipe 2

CORRELATION BETWEEN COGNITIVE DECLINE LEVEL AND DIABETIC RETINOPATHY STADIUM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Suryadi, Bambang Hartono, Frieda NRH

Background and purpose. Diabetic retinopathy is a manifestation of biochemistry, tissue structure and microcirculation changing processes, in the eye especially the retina. Generally the occurrence of diabetic retinopathy was started after five years of suffering from diabetes. The type 2 diabetic retinopathy (indicator of chronic hyperglycemias) has a significant correlation with the decline level of the ability in problem solving and abstract thinking, information processing, attention and concentration. The longer duration of type 2 diabetes causes worsening of diabetic retinopathy stadium and other complication such as brain function, resulting in cognitive decline as the impact of chronic hyperglycemias. The aim of this study is to find out whether there is a correlation between severity of diabetic retinopathy and cognitive decline in patients with type 2 diabetes.

Methods. Ninety-seven patients with type 2 diabetes who came to clinic 157 and 158 at Kariadi hospital underwent cognitive function and diabetic retinopathy examination at the same time. Diabetic retinopathy was divided into 3 stage and stage of cognitive function there were used to evaluate 3 instruments : MMSE, GDS, CDR. Cognitive function staging was represented as (1) BSF, (2) MCI and (3) dementia.

Results. Out of 97 patients, 52 were without diabetic retinopathy (46 BSF cases, 6 MCI cases); 42 cases with stage 1 diabetic retinopathy (12 BSF cases, 30 MCI cases); 3 cases with stage 2 diabetic retinopathy (1 MCI cases, 2 dementia cases). There was significant correlation between diabetic retinopathy and cognitive decline. ($r = 0,647, p < 0,001$)

Conclusions. Stage of Diabetic retinopathy might be used as an indicator of early existence of cognitive impairment, before manifestation of dementia.

Keyword : diabetic retinopathy, cognitive, dementia, tipe 2 of DM

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang penelitian.

Dengan meningkatnya pelayanan kesehatan dan kesejahteraan rakyat Indonesia, usia harapan hidup juga akan meningkat. Di Indonesia, berdasarkan sensus tahun 1990, usia lanjut pada tahun 2000 jumlahnya akan meningkat menjadi $\pm 7\%$ dari seluruh penduduk atau sekitar 16 juta dengan angka harapan hidup antara 65-70 tahun.¹

Dengan bertambahnya jumlah usia lanjut akan menimbulkan permasalahan tersendiri bagi pelayanan kesehatan. Hal ini disebabkan karena usia lanjut mempunyai ciri "multi organ - multi patologi" yaitu banyak usia lanjut mengidap hipertensi, atherosklerosis, diabetes mellitus, walaupun tidak sampai mengalami serangan stroke mayor namun dapat menyebabkan multi infark di otak dengan lesi minimal tetapi cukup memberi dampak pada penurunan fungsi kognitif. Penampilan klinis usia lanjut terutama berhubungan dengan kemunduran fungsi kognitif, perubahan kepribadian dan kelambatan fungsi motorik.¹

Banyak data di negara-negara maju menunjukkan prevalensi demensia yang bervariasi. Di Swedia prevalensi demensia sebesar 16.3% pada pasien lansia yang berkunjung ke "primary care", di Spanyol, didapatkan prevalensi demensia sebesar 16,3%. Hasil penelitian pada kelompok masyarakat lansia di lingkungan perkotaan (Semarang, Oktober 2001) menunjukkan prevalensi cukup tinggi yaitu 16%, hal ini menunjukkan tidak berbeda jauh dengan hasil yang diperoleh di negara-negara maju. Sampai saat ini masih belum / jarang dijumpai di pusat

pelayanan kesehatan , pasien datang dengan keluhan “pikun”, karena masyarakat menganggap suatu hal yang wajar pada umur lebih dari 60 tahun. Estimasi prevalensi demensia akan terus meningkat, diperkirakan tahun 2025, di negara maju mencapai 35% dan di negara berkembang mencapai 25%.² Belum diketahui cara-cara untuk memprediksi atau mengevaluasi gangguan memori / kognitif ini.³

Pada penderita DM dapat terjadi hiperglikemia yang berkepanjangan , karena kurang terkontrolnya DM dengan baik. Adanya gangguan pada metabolisme lemak dan protein, maupun adanya resistensi insulin dan hipertensi, menyebabkan terjadinya komplikasi kronik pada pembuluh darah baik mikroangiopati seperti : retinopati, nefropati dan neuropati diabetika, maupun makroangiopati seperti : penyakit jantung koroner dan stroke.⁴

Retinopati diabetika adalah manifestasi dari perubahan-perubahan proses biokimiawi, struktur jaringan dan mikrosirkulasi di dalam mata khususnya retina. Pada umumnya timbul retinopati diabetika setelah 5 (lima) tahun menderita DM. Perkembangan retinopati diabetika melalui 2 (dua) stadium, yaitu : retinopati diabetika nonproliferatif dan retinopati diabetika proliferatif. Pasien dengan retinopati proliferatif menaikkan resiko terjadinya serangan jantung, stroke, nefropati diabetika, amputasi dan kematian.⁵ Pasien dengan retinopati diabetika (indikator dari hiperglikemia kronik) secara signifikan lebih menurun dalam kemampuan memecahkan masalah dan berpikir abstrak, pemrosesan informasi, perhatian dan konsentrasi.⁶

Terjadi peningkatan pada kasus demensia vaskuler, pasien usia lanjut dengan hipertensi / diabetes akan mempunyai kelainan pembuluh-pembuluh darah

kecil yang memberi darah *brain's white matter*. *Single photon emitting topography* (SPECT) merupakan alat diagnostik yang dapat mendeteksi perubahan awal pada otak (demensia vaskuler) sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan kelainan lebih lanjut.⁷

Penelitian pada kelompok orang usia menengah dengan *Cerebral White Matter Lesions* yang dideteksi dengan MRI, didapatkan juga adanya mikrovaskuler abnormal pada retina. Faktor resiko dari gangguan vaskuler di otak meningkat jika didapatkan retinopati pada orang dengan *Cerebral White Matter Lesions*.⁸

Pasien DM dapat digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) atau disebut juga diabetes tipe 1, dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) atau diabetes tipe 2. Kedua kelompok ini dapat mengalami komplikasi retinopati diabetika walaupun waktu timbulnya berbeda. DM tipe 1 disebabkan tidak ada produksi insulin, sedang DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Retinopati bisa dijumpai pada saat pertama kali penderita didiagnosis DM tipe 2.⁹

Pada penelitian ini dipilih sampel dengan DM tipe 2 karena prevalensinya lebih banyak DM tipe 2 dan adanya perbedaan klinik, etiologi serta patologinya.

Jadi semakin lama seseorang menderita DM tipe 2 kemungkinan akan terjadi komplikasi stadium retinopati diabetika yang lebih berat, bersamaan dengan terjadinya komplikasi di otak berupa gangguan kognitif akibat hiperglikemia yang kronik. Untuk itu perlu dikaji adanya hubungan stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif pada penderita DM tipe 2.

Mini Mental State Examination (MMSE), *Global Deterioration Scale* (GDS) dan *Clinical Dementia Rating* (CDR) adalah instrumen pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang digunakan dalam konsensus nasional “Pengenal dan penatalaksanaan demensia Alzheimer dan demensia lainnya“. Sedangkan untuk menyingkirkan adanya depresi digunakan instrumen skala depresi geriatrik.¹⁰

1.2. Masalah penelitian :

Adakah hubungan antara tingkat gangguan kognitif dengan stadium retinopati diabetika pada penderita DM tipe 2.

1.3. Tujuan penelitian :

1. Umum :

- Membuktikan adanya hubungan antara tingkat gangguan kognitif dengan stadium retinopati diabetika pada penderita DM tipe-2.

2. Khusus :

- Menganalisis korelasi antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif dengan pemeriksaan MMSE pada penderita DM tipe-2.
- Menganalisis korelasi antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif dengan pemeriksaan GDS pada penderita DM tipe-2.
- Menganalisis korelasi antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif dengan pemeriksaan CDR pada penderita DM tipe-2.

1.4. Manfaat hasil penelitian :

1. Mengetahui secara dini petunjuk akan adanya indikasi gangguan kognitif pada pasien DM tipe 2.
2. Sebagai pedoman dalam mengelola pasien DM yang berhubungan dengan faktor-faktor resiko terjadinya demensia, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup penderita DM tipe-2.
3. Sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya, dalam mencari cara mendiagnosis awal adanya gangguan kognitif, demensia dan *Alzheimer's Disease*.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan fisiologi kognitif.

Salah satu yang membedakan manusia dengan makhluk lain adalah dalam fungsi luhur. Otak manusia jauh berbeda dengan otak binatang, karena adanya korteks asosiasi yang menduduki daerah antar berbagai korteks perseptif primer.¹¹

Untuk memahami perubahan perilaku yang terjadi pada pasien dengan penyakit, sangat penting mengetahui anatomi dan fisiologi dari bagian-bagian otak yang menghasilkan dan memelihara perilaku yang normal. Terdapat empat tingkatan perilaku, yaitu ¹²:

- Pertama adalah kesadaran atau *basic arousal*. Fungsi ini diatur oleh *Ascending Activating System* yang terdiri dari formasio retikularis batang otak, talamus, sistem limbik dan korteks.
- Kedua adalah kebutuhan dasar (*basic drives*) dan insting hidup (*survival instinct*), yang terdiri antara lain makan, tidur, mempertahankan diri, dan prokreasi. Fungsi ini diatur oleh hipotalamus dan struktur-struktur lain yang berhubungan dengan sistem limbik. Termasuk disini adalah emosi dan memori.
- Ketiga adalah intelektual, yaitu suatu kompleks dari kualitas manusia tingkat tinggi yang terdiri dari proses tingkat tinggi dalam kalkulasi, berpikir abstrak, membangun bahasa dan persepsi. Struktur utama untuk fungsi tersebut terdapat pada korteks serebri.

- Keempat adalah perilaku sosial dan kepribadian, suatu kompleks perilaku yang merupakan interaksi dari semua tingkatan perilaku dan integrasi dari semua sistem di otak.

Fungsi kognitif mempunyai empat item utama yang dapat dianalogkan dengan kerja dari komputer, yaitu ¹³ :

1. Fungsi reseptif, yang melibatkan kemampuan untuk menseleksi, memproses, mengklasifikasikan dan mengintegrasikan informasi.
2. Fungsi memori dan belajar, yang maksudnya adalah mengumpulkan informasi dan memanggil kembali.
3. Fungsi berpikir adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi.
4. Fungsi ekspresif, yaitu informasi-informasi yang didapat dikomunikasikan dan dilakukan.

Otak manusia terdiri dari batang otak, dua belahan otak besar (hemisfer kanan dan kiri) dan serebelum atau otak kecil. Masing-masing bagian atau struktur terbagi lagi dalam bagian-bagian yang lebih rinci dan mempunyai fungsi khusus. Proses mental manusia merupakan sistem fungsional kompleks dan tidak dapat dilokalisasi secara sempit menurut bagian otak terbatas, tetapi berlangsung melalui partisipasi semua struktur otak, dan setiap struktur mempunyai peranan tertentu sendiri untuk organisasi sistem fungsional itu. Untuk meningkatkan kualitas otak diperlukan stimulasi khusus pula dari bagian-bagian tersebut. Stimulasi otak pada hakikatnya adalah proses pembelajaran (*learning process*) dan pada gilirannya mempengaruhi kemampuan intelektual dan kemampuan beradaptasi manusia terhadap lingkungannya. ¹⁴

Otak bekerja secara keseluruhannya dengan menggunakan fungsi dari seluruh bagian. Namun demikian, ada bagian-bagian tertentu yang mempunyai peranan menonjol dalam proses berpikir dan bertindak tertentu. Pembagian komponen intelek /fungsi luhur menjadi 5 komponen yakni bahasa, memori, visuospasial, emosi dan kognisi didasarkan pada teori lokalisasi dan spesialisasi bagian / fungsi otak.¹⁴

2.1.1. Manifestasi gangguan kognitif.

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.¹¹

- **Gangguan bahasa** : gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebut nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi untuk menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*categorical naming*), misalnya disuruh menyebut nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini. Misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda yang ditunjukkan tetapi mengalami kesulitan kalau diminta menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena daya abstraksinya mulai menurun.¹¹

- **Gangguan memori** : Gangguan mengingat sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Pada tahap awal yang terganggu adalah memori barunya, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Dalam klinik neurologi fungsi memori

dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan *recall*, yaitu ¹¹:

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

- **Gangguan emosi** : Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan melakukan kontrol terhadap ekspresi dari emosi. Tanda lain adalah menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa. Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak terhadap kepribadian adalah emosi yang tumpul, "disinhibition", kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif.¹³

- **Gangguan visuospasial** : gangguan ini juga sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Secara obyektif gangguan visuospasial ini dapat ditentukan dengan meminta pasien mengkopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu.¹¹

- **Gangguan kognisi** : fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama gangguan daya abstraksinya. Ia selalu berpikir kongkrit,

sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (*similarities*) mengalami penurunan.¹¹

2.1.2. Tahapan penurunan fungsi kognitif.

Menua merupakan proses fisiologik, proses alami. Dipandang dari sudut fungsi kognitif maka kemunduran akibat proses menua biasanya akan terjadi, seperti kemunduran organ tubuh lainnya. Berbagai laporan studi yang dilakukan pada usia lanjut dengan menilai kemampuan psikometrik tiap tahun, menunjukkan bahwa kemampuan kognitif umum tidak menurun, setidaknya-tidaknya sampai umur 90 tahun. Maka sesungguhnya penuaan bisa dianggap sebagai *successful aging*.¹⁵

Terdapat tiga tahapan penurunan fungsi kognitif pada usia lanjut, mulai dari yang masih dianggap normal sampai patologik dan pola ini berujud sebagai spektrum mulai dari yang sangat ringan sampai berat, yaitu : (1) Mudah lupa (*Forgetfulness*), (2) *Mild Cognitive Impairment* (MCI), (3) Demensia.¹⁵

(1). Mudah lupa (*Forgetfulness*)

Mudah lupa masih dianggap normal dan gangguan ini sering dialami subyek usia lanjut. Frekuensinya meningkat sesuai peningkatan umur. Lebih kurang 39% pada umur 50-60 tahun dan angka ini menjadi 85% pada umur di atas 80 tahun. Istilah yang sering digunakan dalam kelompok ini adalah *Benign Senescent Forgetfulness* (BSF) atau *Age Associated Memory Impairment* (AAMI). Ciri-ciri kognitifnya adalah proses berfikir melambat; kurang menggunakan strategi memori yang tepat; kesulitan memusatkan perhatian; mudah beralih pada hal yang kurang perlu; memerlukan waktu yang lebih lama untuk belajar sesuatu

yang baru; memerlukan lebih banyak petunjuk / isyarat (*cue*) untuk mengingat kembali.¹⁵

Kriteria mudah lupa adalah :

1. mudah lupa nama benda, nama orang
2. memanggil kembali memori (*recall*) terganggu
3. mengingat kembali memori (*retrieval*) terganggu
4. bila diberi petunjuk (*cue*) bisa mengenal kembali
5. lebih sering menjabarkan fungsi atau bentuk daripada menyebutkan namanya

(2). Mild Cognitive Impairment (MCI)

Mild Cognitive Impairment merupakan gejala perantara antara gangguan memori atau kognitif terkait usia (*Age Associated Memory Impairment/AAMI*) dan demensia. Sebagian besar pasien dengan MCI menyadari akan adanya defisit memori. Keluhan pada umumnya berupa frustrasi, lambat dalam menemukan benda atau mengingat nama orang, atau kurang mampu melaksanakan aktivitas sehari-hari yang kompleks, sehingga mempengaruhi kualitas hidupnya. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari separuh (50-80%) orang yang mengalami MCI akan menderita demensia dalam waktu 5-7 tahun mendatang. Itulah sebabnya diperlukan penanganan dini untuk mencegah menurunnya fungsi kognitif.¹⁶

Dari rangkuman berbagai hasil penelitian di berbagai negara prevalensi MCI berkisar antara 6,5 – 30% pada golongan usia di atas 60 tahun. Kriteria diagnostik MCI adalah adanya gangguan daya ingat (memori) yang tidak sesuai dengan usianya namun belum demensia. Fungsi kognitif secara umum relatif

normal, demikian juga aktivitas hidup sehari-hari. Bila dibandingkan dengan orang-orang yang usianya sebaya serta orang-orang dengan pendidikan yang setara, maka terdapat gangguan yang jelas pada proses belajar (*learning*) dan *delayed recall*. Bila diukur dengan *Clinical Dementia Rating* (CDR), diperoleh hasil 0,5.⁽¹⁵⁾

Kriteria yang lebih jelas bagi MCI adalah :

1. gangguan memori yang dikeluhkan oleh pasiennya sendiri, keluarganya maupun dokter yang memeriksanya.
2. aktivitas sehari-hari masih normal
3. fungsi kognitif secara keseluruhan (global) normal
4. gangguan memori obyektif, atau gangguan pada salah satu wilayah kognitif, yang dibuktikan dengan skor yang jatuh di bawah 1,5 – 2,0 SD dari rata-rata kelompok umur yang sesuai dengan pasien
5. nilai CDR 0,5
6. tidak ada tanda demensia

Bilamana dalam praktek ditemukan seorang pasien yang mengalami gangguan memori berupa gangguan memori tunda (*delayed recall*) atau mengalami kesulitan mengingat kembali sebuah informasi walaupun telah diberikan bantuan isyarat (*cue*) padahal fungsi kognitif secara umum masih normal, maka perlu dipikirkan diagnosis MCI. Pada umumnya pasien MCI mengalami kemunduran dalam memori baru. Namun diagnosis MCI tidak boleh diterapkan pada individu-individu yang mempunyai gangguan psikiatrik, kesadaran yang berkabut atau minum obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat.¹⁵

(3). Demensia

Definisi menurut ICD-10, DSM IV, NINCDS-ARDA, demensia adalah suatu sindroma penurunan kemampuan intelektual progresif yang menyebabkan deteriorasi kognitif dan fungsional, sehingga mengakibatkan gangguan fungsi sosial, pekerjaan dan aktivitas sehari-hari.¹⁷

Dalam pemahaman juga mundur seperti hilangnya kemampuan untuk memahami pembicaraan yang cepat, percakapan yang kompleks atau abstrak, humor yang sarkastis atau sindiran. Dalam kemampuan bahasa dan bicara terjadi kemunduran pula yaitu kehilangan ide apa yang sedang dibicarakan, kehilangan kemampuan pemrosesan bahasa secara cepat, kehilangan kemampuan penamaan (*naming*) dengan cepat. Dalam bidang komunikasi sosial akan terjadi kehilangan kemampuan untuk tetap berbicara dalam topik, mudah tersinggung, marah, pembicaraan bisa menjadi kasar dan terkesan tidak sopan.¹⁵

Demensia vaskuler adalah demensia yang disebabkan oleh infark pada pembuluh darah kecil dan besar, misalnya *multi-infarct dementia*. Konsep terbaru menyatakan bahwa demensia vaskuler juga sangat erat berhubungan dengan berbagai mekanisme vaskuler dan perubahan-perubahan dalam otak, berbagai faktor pada individu dan manifestasi klinis.^{17,18}

Berlainan dengan demensia Alzheimer, dimana setelah terdiagnosa penyakit akan berjalan terus secara progresif sehingga dalam beberapa tahun (7-10 tahun) pasien biasanya sudah mencapai taraf terminal dan meninggal, demensia vaskuler mempunyai perjalanan yang fluktuatif, pasien bisa mengalami masa dimana gejala relatif stabil, sampai terkena serangan perburukan vaskuler

yang berikut. Karena itu pada demensia vaskuler relatif masih ada kesempatan untuk mengadakan intervensi yang bermakna, misalnya mengobati faktor risiko.¹⁹

Kriteria untuk demensia adalah¹⁵ :

A. kemunduran memori dengan ciri :

1. kehilangan orientasi waktu
2. sekedar kehilangan memori jangka panjang dan pendek (tidak selalu tampak jelas pada konversasi)
3. kehilangan informasi yang diperoleh
4. tidak dapat mengingat daftar lima item atau nomor telpon

B. kemunduran pemahaman

C. kemunduran kemampuan bicara dan bahasa

D. kemunduran komunikasi sosial

2.1.3. Proses yang terjadi pada penuaan.

Penyakit neurodegeneratif banyak terjadi pada orang tua, kemungkinan karena pada proses penuaan telah terdapat banyak kelainan neuron. Sel / jaringan yang masih muda dibekali kemampuan untuk memperbaharui diri, mempertahankan struktur dan fungsi, bertahan terhadap jejas dan mampu memperbaiki kerusakan yang mengenainya. Pada proses penuaan kemampuan ini berkurang dan hilang secara bertahap. Beberapa penyakit neurodegeneratif umumnya berhubungan dengan kelainan ini.²⁰

Banyak faktor yang mempengaruhi integritas susunan saraf pusat pada usia lebih dari 50 tahun, karena itu perlu pemeriksaan berkala mengenai fungsi memori dan kognitif.^{21,22}

Pada penuaan terdapat kelainan neuron yang sangat menonjol yaitu ²⁰:

1. Hilangnya sel neuron.
2. Hilangnya bagian-bagian neuron serta akumulasi lipofuscin intra sitoplasmik.
3. Pembentukan protein fibril abnormal pada neuron (*neurofibrillary tangle* = NFT) dan struktur abnormal yang disebut *neuritic plaque* (NP).

Apabila dibanding dengan sel neuron orang muda, maka akibat proses penuaan selain jumlah neuron sangat berkurang, juga terdapat NFT dan akumulasi lipofuscin pada sitoplasma serta NP pada neurit. Bangunan abnormal tersebut akan mengganggu fungsi neuron akibat mendesak organela dalam sitoplasma, maupun sistim hantaran impuls. ²⁰

2.1.4. Penyakit lain yang menimbulkan gangguan kognitif.

Beberapa gangguan juga dapat menimbulkan demensia, seperti metabolik, infeksi, dan gangguan struktural dapat menimbulkan gangguan kognitif / memori semata (*isolated*). Karena penyakit neurodegeneratif paling sering menyerang pada subyek di atas 65 tahun, dan karena penyakit ini khususnya mengenai hipokampus, maka memiliki andil besar dalam penurunan fungsi memori. Beberapa penyebab yang masih dugaan antara lain adalah perubahan-perubahan hormon-hormon adrenal dan gestasional, pasokan serebrovaskuler (demensia vaskuler), dan stres oksidatif, yang terkait dengan kemunduran-kemunduran neuronal. Penurunan memori yang terkait usia ini diduga mempunyai komponen genetik. Ringkasnya, latar belakang penurunan fungsi kognitif di usia lanjut mempunyai latar belakang yang sangat beragam.¹⁵ Adapun gangguan kognitif sangat berpengaruh pada terjadinya penyakit dan kematian.^{15,21}

1. Penyakit Parkinson.

Penyakit neurodegeneratif merupakan kelompok kelainan yang secara khas ditandai adanya degenerasi neuron secara progresif, timbul spontan mengenai daerah otak spesifik, medulla spinalis atau keduanya. Penyakit neurodegeneratif yang banyak menimbulkan demensia adalah penyakit Alzheimer, demensia *Lewy bodies* (DLB) dan penyakit Parkinson (*Parkinson's disease* = PD).^{20,21,23}

2. Stroke.

Pada kelompok kelainan ini demensia terjadi akibat problema sirkulasi darah pada otak (penyakit serebrovaskuler). Apabila dibandingkan dengan penyakit neurodegeneratif yang belum diketahui patogenesisnya, maka pada kelompok ini penyebab demensia diketahui, misalnya hemoragi serebri, trombosis atau emboli, atau iskemia yang menyebabkan kematian jaringan otak (stroke).^{17,24,25}

Demensia vaskuler di kepustakaan diperkirakan 20% dari kasus demensia. Kasus demensia vaskuler yang ditemukan adalah demensia multi-infarct (MID) 20 % (prosentase MID bersama AD 30-60 % dari seluruh demensia). Penyakit Binswanger (demensia vaskuler subkortikal) termasuk kasus yang jarang ditemukan, dan yang paling jarang adalah yang berhubungan dengan penyakit autoimun (SLE).²⁰

3. Trauma Kepala.

Trauma kepala telah dibuktikan menyebabkan gangguan kognitif. Penelitian mendapatkan hubungan yang kuat bahwa trauma kepala berat

merupakan awal terjadinya demensia. Hal itu didapatkan banyak kehilangan ingatan setelah beberapa tahun mengalami trauma kepala.^{21,23}

4. Tumor Otak.

Tumor yang timbul lebih kedepan mungkin membesar sangat luas sebelum menyebabkan tanda fokal; terkadang sedikit gangguan memori, intelek, personalitas, berkembang menjadi demensia berat. Tumor ini dapat berasal dari jaringan otak sendiri ataupun dari metastasis.^{21,23}

5. Infeksi SSP.

Infeksi pada susunan saraf pusat secara langsung akan menyebabkan kerusakan sel otak, selain itu karena adanya vaskulitis akan mengganggu aliran darah yang akhirnya akan menambah kerusakan sel saraf mengakibatkan timbulnya demensia.^{21,23}

6. Epilepsi.

Gangguan kognitif pada penyandang epilepsi secara umum telah banyak dilaporkan, dengan dampak utamanya pada fungsi memori. Gangguan ini dapat bersifat sementara sampai gangguan memori yang permanen.²⁶

7. Depresi dan ansietas.

Demensia pada penderita depresi bisa sifatnya sebagai pseudodemensia. Dengan kata lain depresi, stress, kecemasan bisa memperburuk kognisi, oleh sebab itu menegakkan diagnosa yang tepat sangat penting.^{21,23}

8. Obat yang mempengaruhi Susunan Saraf Pusat (SSP).

Penyalahgunaan obat berakibat intoksikasi obat yang akan memperburuk kemampuan kognitif. Beberapa jenis obat diantaranya adalah anticholinergik,

sedativa, anti aritmia, anti psikotik, anti hipertensi, narkotik, antikonvulsan, anti histamin, kortikosteroid, agonis dopamine, anti depresan.²¹ Terpapar oleh carbon monooksida, zat alumunium, merkuri, arsenic juga menyebabkan gangguan kognitif.²³

Mini Mental State Examination (MMSE) adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang telah digunakan secara luas oleh para klinisi untuk praktek klinik maupun penelitian.²⁷

Banyak penelitian telah menggunakan *Global Deterioration Scale* (GDS) dan *Clinical Dementia Rating* (CDR) sebagai instrumen untuk mengetahui tingkat gangguan fungsi kognitif mulai dari yang normal karena aging sampai dengan demensia berat.²⁸

Mini Mental State Examination (MMSE), *Global Deterioration Scale* (GDS) dan *Clinical Dementia Rating* (CDR) adalah instrumen pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang digunakan dalam konsensus nasional "Pengenalannya dan penatalaksanaan demensia Alzheimer dan demensia lainnya". Untuk menyingkirkan adanya depresi digunakan instrumen skala depresi geriatrik.¹⁰ Pengelompokan skor instrumen MMSE, BSF bila skor : 27-30, MCI : 23-26, demensia : ≤ 22 ⁽²⁹⁾; instrumen GDS, BSF bila skor : 1-2, MCI : 3, demensia : ≥ 4 ; dan instrumen CDR, BSF bila skor : 0, MCI : (0,5), demensia : ≥ 1 . ⁽²⁸⁾

2.2. Diabetes Mellitus.

Diabetes mellitus (DM) adalah kelainan metabolik yang bersifat kronik, yang ditandai oleh kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, protein diikuti oleh komplikasi makro maupun mikrovaskular, dengan gejala klinik yang paling utama yaitu intoleransi glukosa.⁹

Kriteria diagnosis dari Diabetes Mellitus⁹:

1. Gejala klasik DM (Poliuri, Polidipsi, kehilangan BB tanpa sebab yang jelas)
ditambah kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl.
2. Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Dengan 8 jam tanpa intake kalori.
4. Glukosa darah 2 jam PP ≥ 200 mg/dl. Glukosa darah 2 jam setelah pembebanan larutan glukosa 75 gr dalam air. (Tes toleransi glukosa oral).

Diabetes Mellitus berdasarkan etiologi dan patogenesisnya digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (DM tipe 1) dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (DM tipe 2). Kedua kelompok ini dapat mengalami komplikasi retinopati diabetika.⁹

Diabetes Mellitus mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap gangguan kognitif sebesar 18 % pada perempuan dan 20 % pada laki-laki dengan usia 65 tahun atau lebih.³

2.2.1. Patogenesis mikroangiopati.

Sampai sekarang etiologi dan patofisiologi komplikasi DM belum dapat dijelaskan dengan tuntas, walaupun telah diketahui adanya korelasi antara progresivitas kelainan vaskuler dan jangka waktu terjadinya hiperglikemi.⁹

Penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas pasien DM adalah penyakit vaskuler. DM tipe 2 mempengaruhi pembuluh darah kecil (mikroangiopati) dan pembuluh darah besar (makroangiopati). Adapun kerusakan mikroangiopati memberikan manifestasi retinopati, neuropati dan nefropati, sedangkan makroangiopati memberi manifestasi penyakit jantung koroner, stroke.²⁹

Pada dasarnya kerusakan di berbagai organ ini mempunyai mekanisme umum yang sama. Mekanisme terjadinya gangguan ini dapat melalui ⁹:

1. Peningkatan aktivitas aldose reduktase.
2. Glikosilasi non enzimatis.
3. Pembentukan senyawa dikarbonil.
4. Stres oksidatif.

Hiperglikemi meningkatkan komplikasi vaskuler diabetes telah banyak disinggung serta dibuktikan namun belum banyak yang mengungkapkan tentang bagaimana mekanisme glukosa yang tinggi ini merusak jaringan. Hipotesis ini dapat dipakai sebagai tempat pijak teori di mana tindakan pengobatan maupun pencegahan dapat dirancang.⁹

DM mempercepat terjadinya aterosklerosis yang lebih berat serta lebih luas dan mulainya lebih dini. Aterosklerosis adalah keadaan dimana pembuluh darah arteri mengalami sklerosis atau pengerasan. Peristiwa ini merupakan salah

satu perubahan usia lanjut dan proses penuaan jaringan. Aterosklerosis tidak disebabkan oleh satu macam faktor tetapi oleh banyak faktor. Dengan demikian pengelolaan memerlukan koordinasi yang baik dari berbagai bidang.⁹

Secara garis besar ada tiga kelainan yang mendasari patogenesis mikroangiopati diabetik, yaitu : 1. penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler ; 2. perubahan hemodinamik ; 3. perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit.³⁰

Diabetes mempengaruhi fungsi kognitif melalui lebih dari satu mekanisme. Pasien dengan diabetes lebih besar resikonya terjadi gangguan serebrovaskuler, meskipun diabetes mempengaruhi penurunan fungsi kognitif melalui stroke dan penyakit mikrovaskuler subklinik. Bagaimanapun lebih kompleks mekanisme yang ikut berperan pada terjadinya gangguan kognitif.³

2.2.2. Patofisiologi terjadinya gangguan kognitif pada DM tipe 2.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara diabetes tipe 2 dan volume otak. Pada penelitian dengan pemeriksaan CT scan didapatkan bahwa umur, diabetes, hipertensi, gangguan serebrovaskuler kronik berkaitan dengan terjadinya atrofi otak.²¹

Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang khas dari diabetes, yang menjelaskan mekanisme hubungan antara diabetes dan disfungsi susunan saraf pusat. Pada keadaan hiperglikemia aliran darah ke otak berkurang menyebabkan gangguan *uptake* dan metabolisme glukosa pada orang usia lanjut dengan diabetes tipe 2.⁽²¹⁾

Transpot nutrien seperti glukosa dan cholin melalui sawar darah otak juga terhambat oleh hiperglikemia kronik dan dapat berpengaruh buruk pada proses metabolisme otak. Hiperglikemia kronik juga mempengaruhi susunan saraf pusat melalui proses *advanced glycosylation end-product* (AGE) yang diketahui menjadi dasar patologis kerusakan jaringan vaskuler dan berperan penting terhadap timbulnya banyak komplikasi pada diabetes.²¹

Hiperglikemia juga menyebabkan kerusakan susunan saraf pusat melalui beberapa mekanisme. Peningkatan aktivitas *aldose reductase*, bersamaan akumulasi sorbitol, deplesi *myo-inositol* dan perubahan dari aktivitas Na-K ATPase dapat mengganggu transportasi mikronutrien ke susunan saraf pusat, meningkatkan aktivitas protein kinase C. Akumulasi sorbitol menyebabkan perubahan metabolik yang meluas pada akhirnya menjadi bagian dari perkembangan dari neuropati perifer pada pasien diabetes. Pada keadaan ini didapatkan adanya gangguan dan ini berkaitan erat dengan tingkat kontrol metabolik. Mekanisme yang serupa diduga melatarbelakangi perkembangan terjadinya neuropati sentral pada orang diabetes, ditandai oleh perlambatan psikomotor dan *brain-stem auditory evoked potential latencies* yang memanjang. Kecepatan proses informasi, intelegensi juga dibuktikan berkaitan dengan *potential latencies*.²¹

Kerusakan *end-organ* sekunder pada DM sudah lama diketahui akibat pasif glukosa yang berlebihan jangka panjang melalui jalur metabolik, studi terbaru menemukan suatu mekanisme kedua patogenesis yang melibatkan perubahan aktif pada ekspresi gen di neuron-neuron Susunan Saraf Pusat (SSP).

Perubahan ekspresi gen ini mengakibatkan perubahan fungsional dan molekuler yang dapat menyebabkan kelainan adaptasi. Pada pemeriksaan didapatkan 2 bentuk perubahan dalam otak yang telah diteliti pada model binatang dan pasien diabetes : (1) adanya aktifitas berlebihan *magnocellular neurosecretory cells* dalam hipotalamus dan (2) adanya gambaran bagaimana perubahan plastisitas sinaps hipokampus dapat menyebabkan penurunan kognitif dan tingkah laku pada pasien diabetes. Perubahan ekspresi gen neuron pada DM menunjukkan jalur baru dari patogenesis diabetes. Jalur ini dapat memberi petunjuk perkembangan terapi melalui neuron target dapat memperlambat / mencegah terjadinya kerusakan *end-organ* dari diabetes.⁶

Penelitian pada suatu populasi usia lanjut dengan faktor resiko diikuti sejak usia 50 tahun, pada usia 70 tahun diperiksa secara bersamaan, tekanan darah, resistensi insulin, glukosa darah, profil lipid. Didapatkan hubungan yang signifikan antara gangguan kognitif dengan hipertensi dan diabetes.³¹

Hasil penelitian menunjukkan bahwa diabetes dan hipertensi keduanya tidak saling tergantung mempengaruhi fungsi kognitif pada kemampuan belajar dan memori. Dan lama menderita diabetes berpengaruh pada derajat hasil pengukuran fungsi kognitif.²¹

Dari Framingham Heart Study, mendapatkan bahwa pada perokok berat terjadi peningkatan ukuran plak pada dinding arteri dan risiko terjadinya stroke infark pada perokok akan sama dengan yang bukan perokok jika lamanya merokok tidak lebih dari 5 tahun. Oleh sebab itu keputusan untuk berhentinya

merokok akan sangat bermanfaat dalam menurunkan risiko terjadinya stroke; terutama pada perokok ringan (kurang dari 20 batang perhari).³²

Penelitian mengenai berbagai perubahan dalam otak hasil pemeriksaan CT-Scan, MRI atau pemeriksaan serebrovaskuler-patologi yang dihubungkan dengan berbagai faktor etiologi gejala gangguan kognitif. Mereka mendapatkan adanya hubungan lesi vaskuler dan perubahan dalam otak pada demensia vaskuler sebagai berikut : (1) ada beberapa kejadian kombinasi infark, perluasan dan jenis lesi substansia alba, tingkat dan letak atrofi, dan faktor risiko lain pada penderita (seperti umur, tingkat pendidikan) berkorelasi positif dengan demensia vaskuler; (2) infark pada demensia vaskuler dapat bilateral, multiplek dan lokasi yang dominan ialah di hemisfer dan struktur limbik (prefrontal-subkortikal dan limbik frontalis/medialis); (3) ada lesi pada daerah periventrikuler yang meluas kedalam substansia alba.¹⁷

Beberapa peneliti membuktikan bahwa kuantitas kerusakan jaringan otak akibat gangguan vaskuler sebanyak 100 ml akan sudah memperlihatkan tanda-tanda demensia.²¹

2.3. Retinopati Diabetika.

2.3.1. Pengertian retinopati diabetika.

Retinopati diabetika adalah kelainan retina, sebagai komplikasi dari diabetes mellitus. Kelainan retina yang timbul dapat dideteksi dengan pemeriksaan sederhana, menggunakan oftalmoskop maupun dengan pemeriksaan yang lebih canggih, yaitu *Fundus Flourescein Angiografi* (FFA). Dimana dengan

pemeriksaan FFA retinopati diabetika dapat diketahui dengan lebih tegas dan lebih dini.³³

Insidens retinopati diabetika, dari beberapa laporan didapatkan angka yang sangat bervariasi.. Insidens retinopati diabetika terus bertambah dari tahun ketahun, karena umur harapan hidup penderita diabetes mellitus bertambah dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, terutama : lamanya menderita DM, umur waktu menderita DM, terkontrol tidaknya DM.^{33,34}

2.3.2. Patofisiologi retinopati diabetika.

Akibat hiperglikemi persisten, pada DM dapat timbul berbagai gangguan di berbagai organ seperti mata (katarak, retinopati), ginjal (nefropati), susunan saraf (neuropati) dan pembuluh darah (aterosklerosis, penyakit jantung koroner). Pada dasarnya kerusakan di berbagai organ ini mempunyai mekanisme umum yang sama.³⁴

Perubahan pada pembuluh darah kapiler merupakan kelainan yang paling awal dan sangat khas dari retinopati diabetik. Perubahan itu terdapat pada : membrana basalis, sel perisit dan sel endotel dinding pembuluh darah kapiler retina, yaitu penebalan membrana basalis, hilangnya sel perisit dan kerusakan sel endotel dinding pembuluh darah kapiler retina, menyebabkan sumbatan pada kapiler tersebut.^{33,34}

Berkurang atau hilangnya sel perisit ini berhasil dibuktikan melalui teknik imunobiokimiawi. Dibuktikan pula bahwa *aldose-reduktase* terdapat paling banyak dalam sel perisit tersebut. Oleh karena itu pada keadaan hiperglikemia pembentukan sorbitol juga terjadi paling banyak dalam sel-sel tersebut. Akibat

timbunan sorbitol terjadi degenerasi dan kematian sel perisit intramural menyebabkan lemahnya dinding kapiler yang menggembung dan berubah menjadi mikroaneurisma. Struktur patologik ini mudah pecah, menimbulkan perdarahan, disusul dengan proliferasi retina dan kemudian lepasnya retina dari dasar (*ablatio retinae*).^{33,34}

Selain perubahan-perubahan yang terjadi pada dinding pembuluh darah, juga terjadi perubahan pada aliran dan komposisi darah, dimana viskositas darah meningkat dan mudah menggumpal. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya oklusi vaskuler, sehingga pembuluh darah nampak melebar, berkelok dan dijumpai perdarahan perivaskuler. Oklusi vaskuler menimbulkan area non perfusi yang menyebabkan iskemik pada makula, sedangkan perubahan permeabilitas vaskuler menyebabkan edema pada macula, yang kemudian diikuti pembentukan pembuluh darah baru.^{33,34}

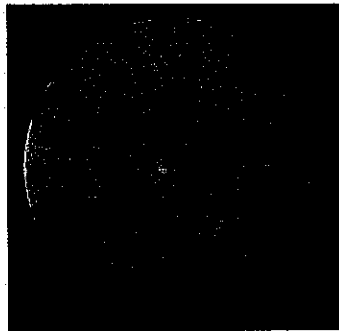
Dari beberapa penelitian dikatakan retinopati diabetika stadium lanjut berhubungan dengan faktor resiko penyakit kardiovaskuler. Pasien dengan retinopati diabetika stadium proliferasi meningkatkan resiko terjadinya serangan jantung, gangguan pembuluh darah otak (stroke), nefropati dan kematian.³⁴

2.3.3. Klasifikasi retinopati diabetika.

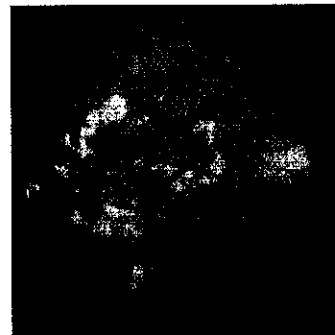
Pertumbuhan retinopati diabetika melalui 2 (dua) stadium, yaitu³⁴ :

Stadium 1 : *Nonproliferative Dabetic Retinopathy* (NPDR)

- adanya dilatasi vena, mikroaneurisma, *hard exudat*, *Cotton wool exudates*, perdarahan dan disertai atau tidak adanya makulopati.



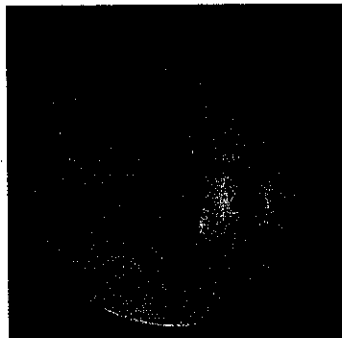
Gambar 1. Retina Normal



Gambar 2. *Nonproliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)*

Stadium 2 : *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)*

- neovaskularisasi dapat ditemukan pada papil nervus optikus, retina, iris.
- proliferasi jaringan ikat, perdarahan korpus vitreum dan ablasio retina.



Gambar 3. *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)*

Penelitian pada kelompok orang pada usia pertengahan dengan *Cerebral White Matter Lesions* yang dideteksi dengan MRI, didapatkan juga adanya mikrovaskuler abnormal pada retina. Faktor risiko dari gangguan vaskuler di otak meningkat jika didapatkan retinopati pada orang dengan *Cerebral White Matter Lesions*.⁸

Pasien dengan retinopati diabetika (indikator dari hiperglikemia kronik) secara signifikan lebih menurun dalam kemampuan memecahkan masalah dan berpikir abstrak, pemrosesan informasi, perhatian dan konsentrasi.⁶

2.4. Hipotesis.

Pada pasien DM dengan hiperglikemia kronis dapat terjadi penurunan fungsi kognitif, retinopati diabetika merupakan indikator dari hiperglikemia kronik.

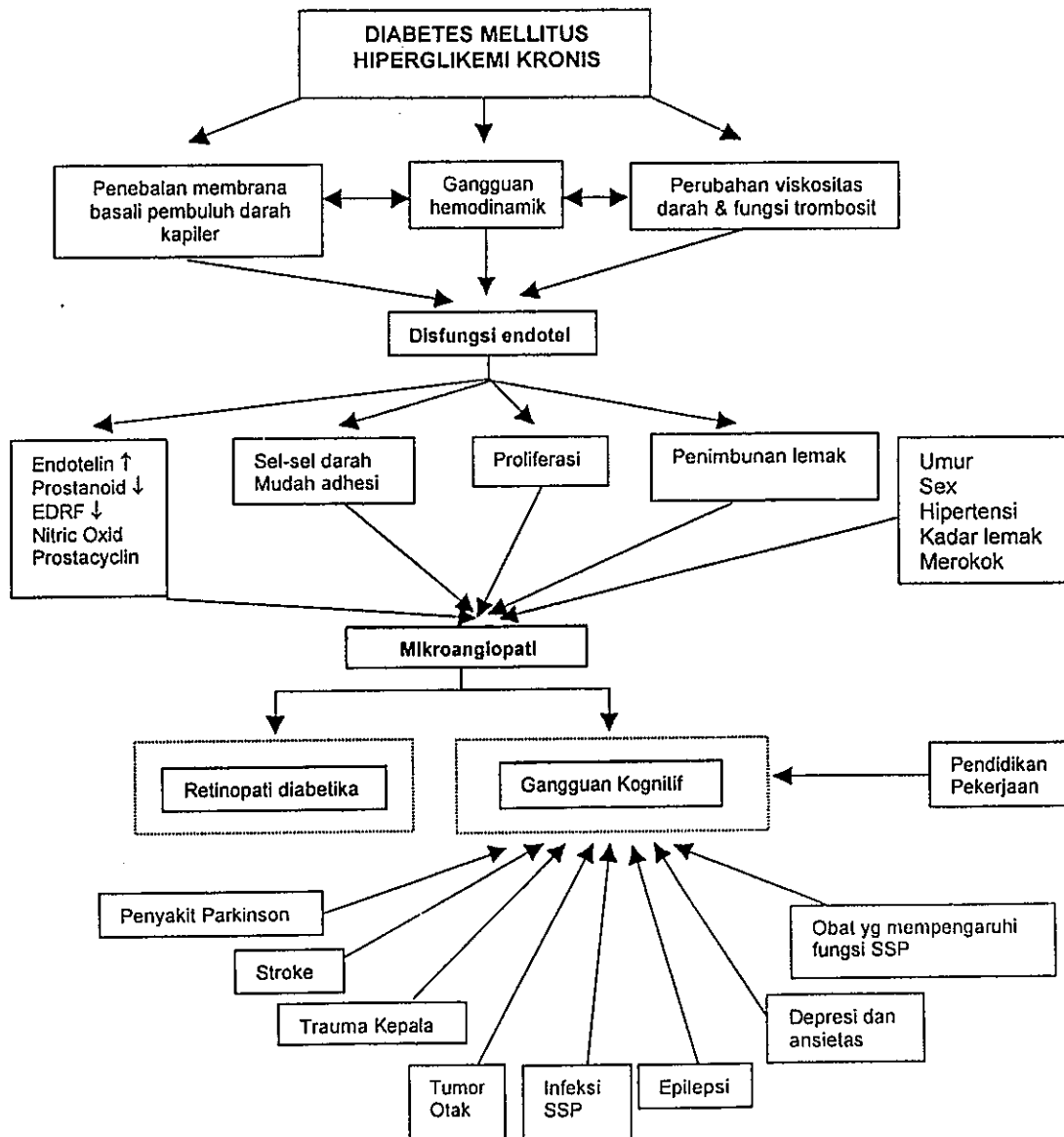
Mayor : Terdapat hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif.

Minor : a. Terdapat hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan skor MMSE.

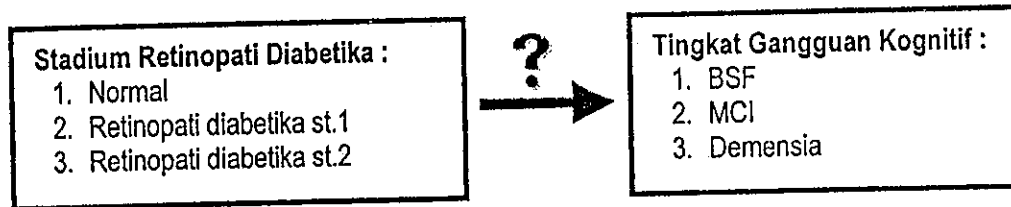
b. Terdapat hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan skor GDS.

c. Terdapat hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan skor CDR.

2.5. Kerangka Teori.



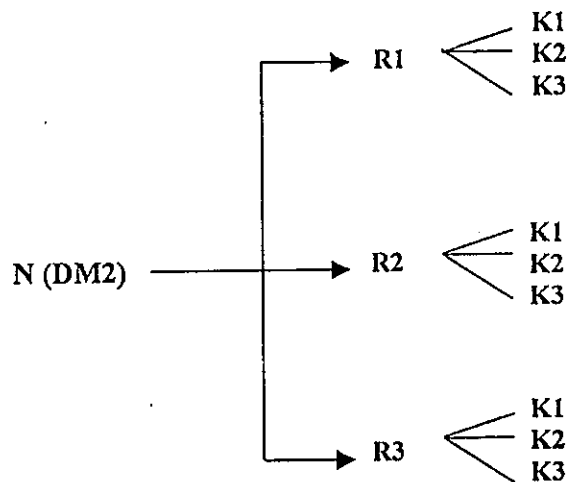
2.6. Kerangka Konsep.



3. METODE PENELITIAN

3.1. Rancang dan bangun penelitian.

Rancangan penelitian adalah *Cross Sectional*.



- N : Besar sampel pasien DM tipe 2
- R1 : Pasien DM tipe 2 tanpa retinopati
- R2 : Pasien DM tipe 2 dengan retinopati stadium 1
- R3 : Pasien DM tipe 2 dengan retinopati stadium 2
- K1 : Pasien DM tipe 2 dengan BSF
- K2 : Pasien DM tipe 2 dengan MCI
- K3 : Pasien DM tipe 2 dengan Demensia

3.2. Tempat dan waktu.

- Tempat : Penelitian dilakukan di Poliklinik Ilmu Penyakit Dalam (158)
dan Poliklinik Saraf (157) RS. Dr. Kariadi Semarang.
- Waktu : September 2003 – Maret 2004

3.3. Populasi dan besar sampel minimal.

Penghitungan besar sampel menggunakan cara dari Lwanga dan Lemeshow (WHO 1991). Dengan tingkat kepercayaan 95 % dan perkiraan proporsi populasi 0,5 didapatkan jumlah sample 97.

Perhitungan sampel dengan rumus :

$$N = Z^2 \cdot P(1-P) / d$$

N : besar sampel

Z^2 : tingkat kepercayaan 95 % = 1,96

P : perkiraan proporsi populasi (0,5)

N : 97

3.4. Kelompok subyek

1. Kriteria inklusi:

- Penderita DM tipe 2 laki-laki maupun perempuan, usia ≥ 50 tahun yang berobat jalan di Poliklinik Ilmu Penyakit Dalam (158) dan Poliklinik Saraf (157) RS.Dr. Kariadi.
- Bersedia dengan sukarela menjadi responden.

2. Kriteria eksklusi:

- Penderita Penyakit Parkinson
- Penderita Stroke
- Penderita dengan riwayat trauma kepala
- Penderita tumor otak
- Penderita dengan riwayat infeksi susunan saraf pusat (SSP)
- Penyandang epilepsi
- Penderita dengan depresi / ansietas
- Penderita dengan riwayat memakai obat-obatan yang pengaruhi SSP

3.5. Variabel data

- a. Variabel tergantung : Tingkat gangguan kognitif
- b. Variabel bebas : Stadium retinopati diabetika

3.6. Batasan operasional

VARIABEL	BATASAN OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI																
1.Diabetes Mellitus Tipe 2	Riwayat mendapat terapi DM Kenaikan kadar gula darah yang ditandai dengan : -Gula darah puasa ≥ 126 mg/ dl, - Gula darah 2 jam PP ≥ 200 mg/ dl	Kuesioner Laboratorium RS dr. Kariadi : -GD puasa -GD 2 jam PP	Numerik : - GD 1 - GD 2																
2.Retinopati diabetika	Pemeriksaan funduskopi oleh residen mata -St.1 (<i>Non Proliferative Diabetic Retinopathy</i>) : adanya dilatasi vena, mikroaneurisma, <i>hard exudat</i> dan <i>cotton wool exudates</i> , perdarahan disertai atau tidak adanya makulopati. -St.2 (<i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>): neovaskularisasi yg ditemukan pada papil nervus optikus, retina, iris dan proliferasi jaringan ikat, perdarahan korpus vitreum dan ablasio vitreous	Funduskopi merek Heine	- Tanpa retinopati diabetika - Stadium 1 - Stadium 2																
3.Gangguan kognitif :	Pemeriksaan tes kognitif dilakukan oleh peneliti <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BSF</th> <th>MCI</th> <th>Demensia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMSE</td> <td>27-30</td> <td>26-23</td> <td>< 22</td> </tr> <tr> <td>GDS</td> <td>1-2</td> <td>3</td> <td>4-7</td> </tr> <tr> <td>CDR</td> <td>0</td> <td>0,5</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>		BSF	MCI	Demensia	MMSE	27-30	26-23	< 22	GDS	1-2	3	4-7	CDR	0	0,5	1-3	Instrumen : - MMSE - GDS - CDR	Dibagi menjadi 3 katagori : - BSF - MCI - Demensia
	BSF	MCI	Demensia																
MMSE	27-30	26-23	< 22																
GDS	1-2	3	4-7																
CDR	0	0,5	1-3																
4.Hipertensi	Riwayat mendapat terapi hipertensi Kenaikan Tekanan Darah yang ditandai dgn TD sistole > 140 mmHg dan diastole > 90 mmHg	Kuesioner Tensimeter merek NOVA	Numerik																

5.Retinopati hipertensi	Pemeriksaan funduskopi oleh residen mata - Tanpa retinopati hipertensi - Dengan retinopati hipertensi (grade 1-4)	Funduskopi merek Heine	- Tanpa retinopati hipertensi - retinopati hipertensi (+)
6.Dislipidemia	Keadaan dimana kadar kolesterol total > 200 mg / dl dan atau trigliserida > 200 mg / dl	Laboratorium RS dr. Kariadi : - kolesterol total - trigliserida	Numerik
7.Perokok	Tidak : bila merokok < 20 batang/hari Ya : bila merokok ≥ 20 batang/hari	Kuesioner	Tidak / Ya
8.Jenis kelamin	Status kelamin yang ditentukan dengan observasi dan identitas diri	Kuesioner Pemeriksaan fisik	Laki laki / perempuan
9.Penyakit Parkinson	Riwayat minum obat penyakit Parkinson dan Gejala klinis penyakit Parkinson (+)	Kuesioner Pemeriksaan fisik	Eksklusi
10.Stroke	Riwayat stroke dan defisit neurologis fokal (+)	Kuesioner Pemeriksaan fisik	Eksklusi
11.Trauma kepala	Riwayat trauma kepala dengan gangguan kesadaran (+)	Kuesioner	Eksklusi
12.Tumor otak	Riwayat dirawat dengan tumor otak dan defisit neurologis fokal (+)	Kuesioner Pemeriksaan fisik	Eksklusi
13.Infeksi SSP	Riwayat dirawat dengan infeksi SSP dan defisit neurologis fokal (+)	Kuesioner Pemeriksaan fisik	Eksklusi
14.Epilepsi	Riwayat epilepsi / minum obat anti epilepsi (+)	Kuesioner	Eksklusi
15.Depresi / ansietas	Skor Skala Depresi Geriatrik 15, bila skor ≥ 5 didapatkan depresi	Instrumen Geriatric DS	Eksklusi
16.Obat yang pengaruhi SSP	Riwayat minum obat yang pengaruhi SSP(+)	Kuesioner	Eksklusi

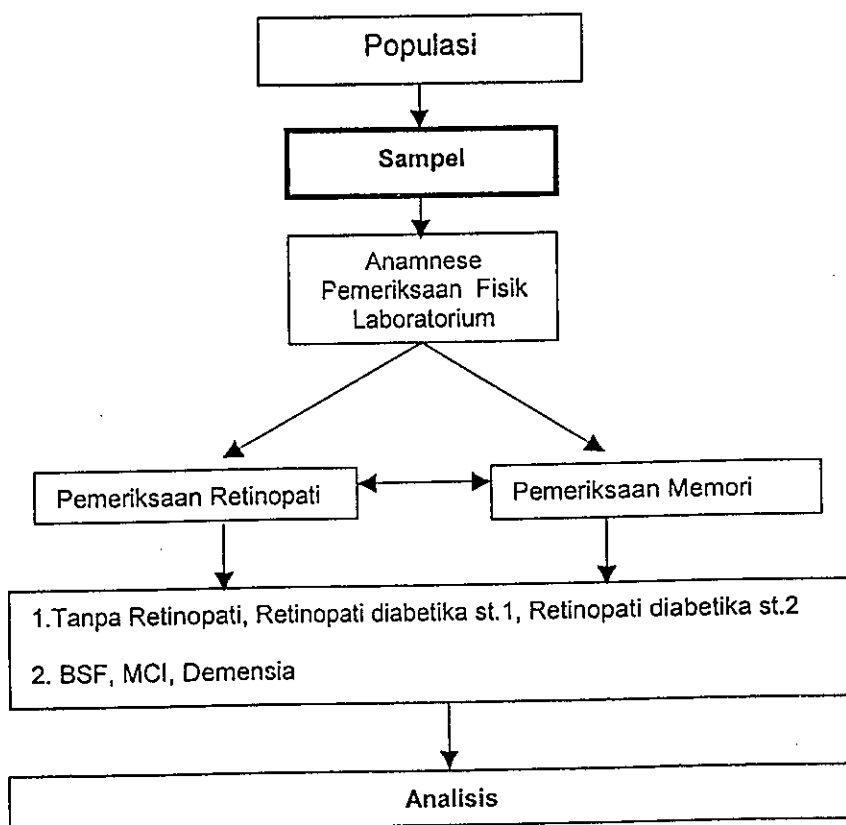
3.7. Prosedur penelitian

1. Penderita DM tipe 2 yang rawat jalan di Poliklinik Penyakit Saraf (157) Poliklinik Penyakit Dalam (158) RS.Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia untuk dijadikan

sampel penelitian dilakukan anamnesa, skrining depresi dan pemeriksaan kognitif dengan instrumen MMSE, GDS, CDR residen bagian saraf (peneliti) dan pemeriksaan retinopati diabetika/hipertensi oleh dokter residen mata tingkat konsulen antar bangsal.

2. Pemeriksaan tekanan darah dilakukan di poliklinik 157 dan 158 oleh residen poliklinik/peneliti dengan menggunakan tensimeter air raksa merek NOVA.
3. Pemeriksaan kadar gula darah I / II, kolesterol total, trigliserid dilakukan sesuai standar laboratorium RS. Dr. Kariadi Semarang.

3.8. Alur penelitian



3.9. Analisis Data

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Dan semua data diproses menggunakan komputer dengan bantuan software SPSS for Windows 10.0. Selain analisa deskriptif juga dilakukan uji korelasi menggunakan *Kendall's Tau_b* dan uji beda menggunakan *Kruskal-Wallis Test*, *Mann-Whitney Test U*. Uji regresi logistik dilakukan terhadap faktor-faktor yang berpengaruh pada gangguan kognitif. Semua perhitungan dinyatakan bermakna bila didapatkan nilai $p < 0,05$.⁽³⁵⁾

4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Gambaran umum

Telah dilakukan penelitian terhadap 97 pasien Diabetes Mellitus tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik 157 dan 158 RS.Dr. Kariadi Semarang. Dari tabel 1, 97 subyek dengan perincian pasien jenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu sejumlah 52 orang (53,6%) dibandingkan pasien laki-laki 45 orang (46,4%).

Tabel 1. Karakteristik umum subyek dengan retinopati diabetika

	Jumlah (N)	Stadium retinopati diabetika			p.
		Normal	Stadium 1	Stadium 2	
Umur	97	63,4±9,40	61,7±8,23	64,3±7,23	0,523 *
Jenis kelamin					
laki-laki	45 (46,4%)	27 (51,9%)	17 (40,5%)	1 (33,3%)	0,234 **
perempuan	52 (53,6%)	25 (48,1%)	25 (59,5%)	2 (66,7%)	
Tingkat pendidikan					
Tamat SD	19 (19,6%)	9 (17,3%)	9 (21,4%)	1 (33,3%)	0,659 *
Tamat SLTP	22 (22,7%)	9 (17,3%)	13 (31,0%)	-	
Tamat SLTA	27 (27,8%)	17 (32,7%)	8 (19,0%)	2 (66,7%)	
Tm Akademi	13 (13,4%)	8 (15,4%)	5 (11,9%)	-	
Tamat PT	16 (16,5%)	9 (17,3%)	7 (16,7%)	-	
Pekerjaan					
Tdk bekerja	28 (28,9%)	11 (21,2%)	17 (40,5%)	-	0,308 *
Guru	8 (8,2%)	6 (11,5%)	2 (4,8%)	-	
Administrasi	13 (13,4%)	8 (15,4%)	4 (9,5%)	1 (33,3%)	
Wiraswasta	4 (4,1%)	1 (1,9%)	3 (7,1%)	-	
Pegawai	44 (45,4%)	26 (50,0%)	16 (38,1%)	2 (66,7%)	
Retinopati hipertensi					
Ret Ht (-)	54 (55,7%)	28 (53,8%)	25 (59,5%)	1 (33,3%)	0,806 **
Ret Ht (+)	43 (44,3%)	24 (46,2%)	17 (40,5%)	2 (66,7%)	
Merokok					
Tdk perokok	91 (93,8%)	48 (92,3%)	40 (95,2%)	3 (100%)	0,483 **
Perokok	6 (6,2%)	4 (7,7%)	2 (4,8%)	-	
Tekanan Darah					
TD sistole	97	137,2±20,35	138,2±16,96	133,3±28,87	0,248 **
TD diastole	97	85,2±9,02	84,8±10,82	83,3±11,55	0,716 **
Gula Darah					
GD 1	97	122,2±27,80	134,1±40,33	183,3±93,59	0,355 **
GD 2	97	164,9±47,77	182,6±61,01	247,0±152,42	0,179 **
Kolesterol	97	198,3±38,68	194,5±41,71	263,3±17,90	0,332 **
Trigliserid	97	137,9±56,45	133,1±53,50	163,3±8,08	0,137 **
Tingkat gangguan kognitif					
BSF	58 (59,8)	46 (88,5%)	12 (28,6%)	-	0,000 **
MCI	37 (38,1)	6 (11,5%)	30 (71,4%)	1 (33,3%)	
Demensia	2 (2,1)	-	-	2 (66,7%)	

* Uji beda dengan Kruskal Wallis

** Uji beda dengan Mann Whitney U

Dari 97 subyek dengan perincian : 58 kasus dengan BSF, 37 kasus dengan MCI dan 2 kasus dengan demensia. Karakteristik umum subyek dan kontribusinya pada gangguan kognitif dapat dilihat dalam tabel-2.

Tabel 2. Karakteristik umum subyek dengan tingkat gangguan kognitif

Variabel	Jumlah (N)	Tingkat Gangguan Kognitif			p
		BSF (58)	MCI (37)	Demensia (2)	
Umur	97	62,6±9,41	62,7±8,07	68,5±0,71	0,263 *
Jenis kelamin					
laki-laki	45 (46,4%)	26 (44,8%)	18 (48,6%)	1 (50%)	0,707 **
perempuan	52 (53,6%)	32 (55,2%)	19 (51,4%)	1 (50%)	
Tingkat pendidikan					
Tamat SD	19 (19,6%)	11 (19,0%)	8 (21,6%)	-	0,643 *
Tamat SLTP	22 (22,7%)	14 (24,1%)	8 (21,6%)	-	
Tamat SLTA	27 (27,8%)	19 (32,8%)	6 (16,2%)	2 (100%)	
Tm Akademi	13 (13,4%)	7 (12,1%)	6 (16,2%)	-	
Tamat PT	16 (16,5%)	7 (12,1%)	9 (24,3%)	-	
Pekerjaan					
Tdk bekerja	28 (28,9%)	14 (24,1%)	14 (37,8%)	-	0,071 *
Guru	8 (8,2%)	8 (13,8%)	-	-	
Administrasi	13 (13,4%)	9 (15,5%)	4 (10,8%)	-	
Wiraswasta	4 (4,1%)	2 (3,4%)	2 (5,4%)	-	
Pegawai	44 (45,4%)	25 (43,1%)	17 (45,9%)	2 (100%)	
Retinopati diabetika					
TanpaRetDM	52 (53,6%)	46 (79,3%)	6 (16,2%)	-	0,000 *
Ret DM st.1	42 (43,3%)	12 (20,7%)	30 (81,1%)	-	
Ret DM st.2	3 (3,1%)	-	1 (2,7%)	2 (100%)	
Retinopati hipertensi					
Ret Hi (-)	54 (55,7%)	35 (60,3%)	19 (51,4%)	-	0,201 **
Ret Hi (+)	43 (44,3%)	23 (39,7%)	18 (48,6%)	2 (100%)	
Merokok					
Tdk perokok	91 (93,8%)	54 (93,1%)	35 (94,6%)	2 (100%)	0,700 **
Perokok	6 (6,2%)	4 (6,9%)	2 (5,4%)	-	
Tekanan Darah					
TD sistole	97	136,9±19,95	137,7±17,97	150±00	0,396 **
TD diastole	97	83,9±9,46	86,4±10,45	90±00	0,238 **
Gula Darah					
GD 1	97	128,6±39,36	130,1±48,00	130,0±21,21	0,922 **
GD 2	97	173,5±53,09	178,4±70,13	159,0±1,41	0,945 **
Kolesterol	97	196,8±39,42	198,6±43,11	253,0±00	0,604 **
Trigliserid	97	137,9±56,45	131,7±53,76	168,0±00	0,590 **

* Uji beda dengan Kruskal Wallis

** Uji beda dengan Mann Whitney U

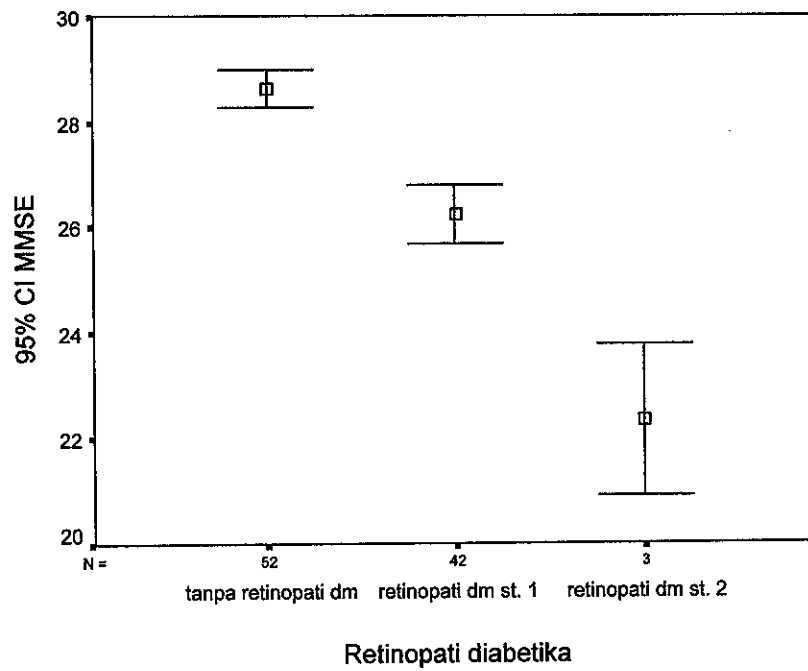
4.1.2. Data analitik uji hubungan

Dari uji korelasi *Kendall's tau_b* menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif dengan koefisien korelasi 0,647. ($p < 0,000$) dapat dilihat dalam tabel 3.

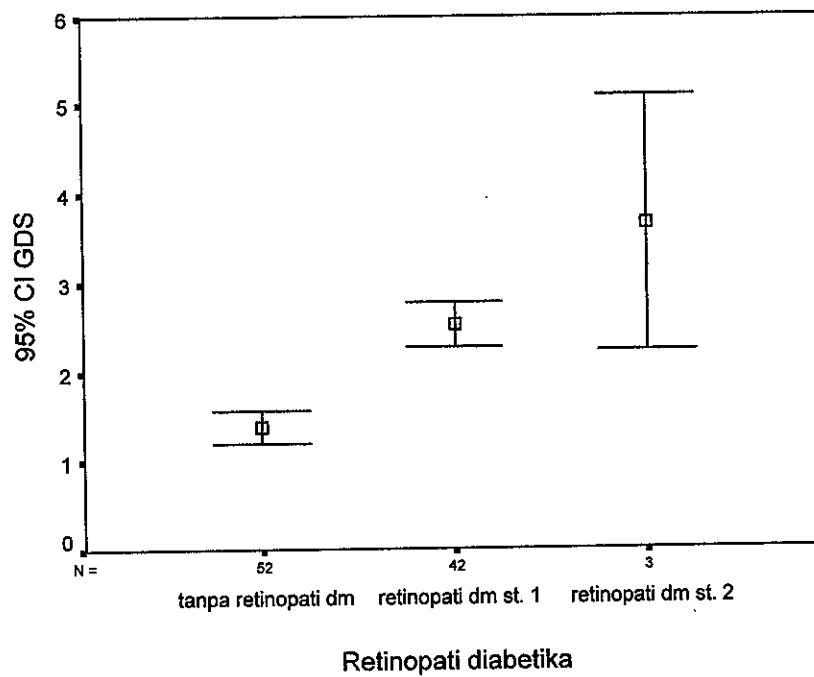
Tabel 3. Uji korelasi *Kendall's tau_b* retinopati diabetika dengan MMSE, GDS, CDR dan tingkat gangguan kognitif

	Retinopati diabetika	MMSE	GDS	CDR	Tk. gangguan kognitif
<i>Kendall's tau_b</i>					
Retinopati diabetika	-	r: -0,574 $p < 0,000$	r: 0,615 $p < 0,000$	r: 0,647 $p < 0,000$	r: 0,647 $p < 0,000$
MMSE	r: -0,574 $p < 0,000$	-	r: -0,813 $p < 0,000$	r: -0,773 $p < 0,000$	r: -0,773 $p < 0,000$
GDS	r: 0,615 $p < 0,001$	r: -0,813 $p < 0,000$	-	r: 0,899 $p < 0,000$	r: 0,899 $p < 0,000$
CDR	r: 0,647 $p < 0,000$	r: -0,773 $p < 0,000$	r: 0,899 $p < 0,000$	-	r: 1,000 $p < 0,000$
Tk. kognitif	r: 0,647 $p < 0,000$	r: -0,773 $p < 0,000$	r: 0,899 $p < 0,000$	r: 1,000 $p < 0,000$	-

Dari grafik (Gambar-4) dapat dilihat hasil pemeriksaan fungsi kognitif dengan instrumen MMSE didapatkan skor dengan gradasi yang semakin rendah pada pasien yang stadium retinopati diabetikanya semakin berat, yang berarti tingkat gangguan kognitif yang semakin memburuk.



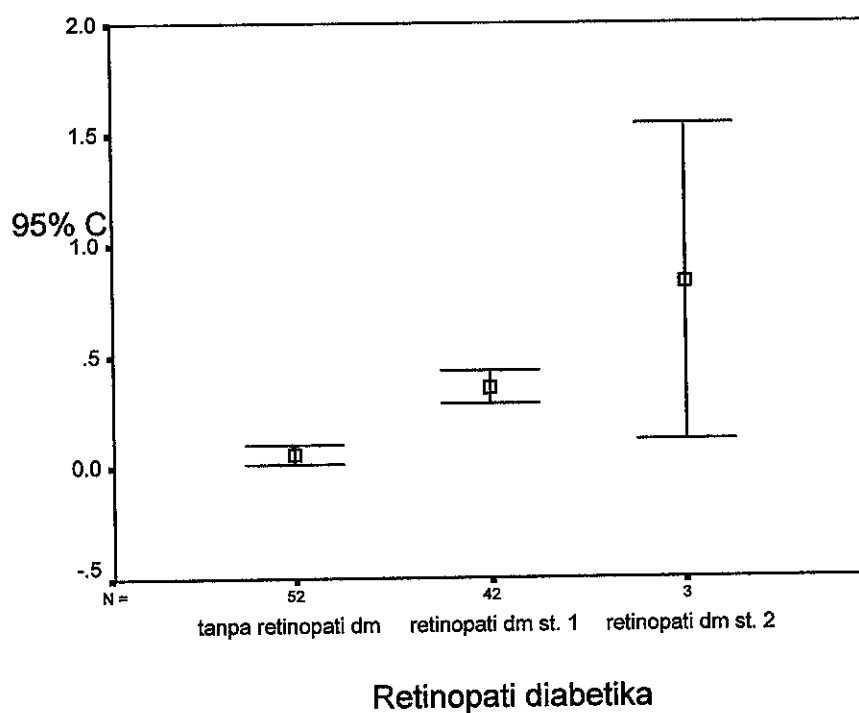
Gambar 4. Variabilitas hasil pengukuran MMSE pada retinopati diabetika



Gambar 5. Variabilitas hasil pengukuran GDS pada retinopati diabetika

Dari grafik (Gambar-5) dapat dilihat hasil pemeriksaan fungsi kognitif dengan instrumen GDS didapatkan skor dengan gradasi yang semakin meningkat pada pasien yang stadium retinopati diabetikanya semakin berat, yang berarti tingkat gangguan kognitif yang semakin memburuk.

Dari grafik (Gambar-6) dapat dilihat hasil pemeriksaan fungsi kognitif dengan instrumen CDR didapatkan skor dengan gradasi yang semakin meningkat pada pasien yang stadium retinopati diabetikanya semakin berat, yang berarti tingkat gangguan kognitif yang semakin memburuk.



Gambar 6. Variabilitas hasil pengukuran CDR pada retinopati diabetika

Dari tabel 4 dapat dilihat kontribusi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap gangguan kognitif pada uji regresi logistik.

Tabel 4: Regresi logistik untuk OR beberapa faktor yang berpengaruh terhadap gangguan kognitif

No.	Variabel	OR	OR 95 % CI		p
			Lower	Upper	
1	Retinopati diabetika	40,718	10,067	164,695	0,000
2	Retinopati hipertensi	2,595	0,875	10,008	0,081
3	Pendidikan	1,654	0,993	2,755	0,053
4	Jenis kelamin	1,348	0,357	5,081	0,660
5	Umur	1,027	0,957	1,102	0,462
6	Merokok	0,970	0,084	11,141	0,980

4.2. Pembahasan

4.2.1. Gambaran umum

Dari rangkuman berbagai hasil penelitian di berbagai negara prevalensi MCI berkisar antara 6,5 – 30% pada golongan usia di atas 60 tahun.¹⁵ Penelitian lain menunjukkan bahwa lebih dari separuh (50-80%) orang yang mengalami MCI akan menderita demensia dalam waktu 5-7 tahun mendatang. Itulah sebabnya diperlukan penanganan dini untuk mencegah menurunnya fungsi kognitif.¹⁶

Diabetes Mellitus mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap gangguan kognitif sebesar 18 % pada perempuan dan 20 % pada laki-laki dengan usia 65 tahun atau lebih.³

Pada penelitian ini didapatkan hasil prevalensi insiden yang berbeda yaitu pasien dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu sejumlah 52 orang (53,6%) dibandingkan pasien laki-laki 45 orang (46,4%), hal ini kemungkinan karena prosentase kunjungan lebih banyak pasien dengan jenis kelamin perempuan. Sedangkan untuk insiden berdasarkan umur pasien MCI tidak jauh berbeda dengan rerata umur $62,65 \pm 8,07$.

4.2.2. Hasil analisis data

Pasien dengan retinopati diabetika (indikator dari hiperglikemi kronik) secara signifikan lebih menurun dalam kemampuan memecahkan masalah dan berpikir abstrak, proses informasi, perhatian dan konsentrasi.⁶

Dari uraian uji korelasi variabel hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa ada hubungan yang amat bermakna antara retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif, dengan koefisien korelasi 0,647 ($p < 0,000$)

Hal ini lebih terlihat jelas gambaran ketiga grafik hasil pemeriksaan dengan instrumen MMSE, GDS dan CDR. Didapatkan hasil yang sesuai yaitu bersamaan dengan semakin beratnya stadium retinopati diabetika didapatkan juga tingkat gangguan kognitif yang semakin memburuk.

Pada uji regresi logistik (tabel 4) faktor-faktor yang berpengaruh pada gangguan kognitif didapatkan kontribusi retinopati diabetika yang paling kuat diikuti retinopati hipertensi dengan melihat gejala klinis pada retina, disamping faktor pendidikan, jenis kelamin, umur dan merokok.

Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang khas dari diabetes, yang menjelaskan mekanisme hubungan antara diabetes dan disfungsi susunan saraf pusat. Pada keadaan hiperglikemia aliran darah ke otak berkurang menyebabkan gangguan *uptake* dan metabolisme glukosa pada orang usia lanjut dengan diabetes tipe-2. Dan lama menderita diabetes berpengaruh pada derajat hasil pengukuran fungsi kognitif.¹⁷

Terjadi peningkatan pada kasus demensia vaskuler, pasien usia lanjut dengan hipertensi / diabetes akan mempunyai kelainan pembuluh-pembuluh darah

kecil yang memberi darah *brain's white matter*. *Single photon emitting topography* (SPECT) merupakan alat diagnostik yang dapat mendeteksi perubahan awal pada otak (demensia vaskuler) sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan kelainan lebih lanjut.⁷

Penelitian pada kelompok orang usia menengah dengan *Cerebral White Matter Lesions* yang dideteksi dengan MRI, didapatkan juga adanya mikrovaskuler abnormal pada retina. Faktor resiko dari gangguan vaskuler di otak meningkat jika didapatkan retinopati pada orang dengan *Cerebral White Matter Lesions*.⁸

Penulis berpendapat retinopati diabetika dapat digunakan sebagai indikator kemungkinan adanya penurunan fungsi kognitif pada penderita DM, karena retinopati diabetika merupakan tanda kelainan endotel (vaskuler) yang dapat dilihat dengan alat sederhana (oftalmoskop), dimana kemungkinan juga telah terjadi komplikasi pada organ target lain (misal pada otak : demensia vaskuler) akibat hiperglikemi kronik.

Pada penelitian ini karena adanya keterbatasan sebaran jumlah sampel pada masing-masing tingkatan baik pada retinopati diabetika maupun pada gangguan kognitif, sehingga hasilnya tidak semua sesuai dengan penelitian yang sudah ada. Karena itu suatu penelitian dengan populasi yang berbeda akan diperoleh hasil yang berbeda pula.

5. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan.

- 5.1.1. Ada hubungan yang signifikan antara stadium retinopati diabetika dengan tingkat gangguan kognitif.

Sehingga stadium retinopati diabetika dapat digunakan sebagai indikator awal adanya gangguan kognitif.

- 5.1.2. Hasil pemeriksaan dengan instrumen MMSE, GDS dan CDR. Didapatkan hasil yang sesuai yaitu bersamaan dengan semakin beratnya stadium retinopati diabetika didapatkan juga tingkat gangguan kognitif yang semakin memburuk.

5.2. Saran

- 5.2.1. Pemeriksaan stadium retinopati diabetika secara berkala pada penderita DM tipe 2 penting untuk mengetahui seberapa jauh terjadinya komplikasi akibat hiperglikemia yang kronik.

Dan bila sudah didapatkan adanya kelainan retinopati diabetika dipertimbangan untuk pemeriksaan fungsi kognitif untuk mengetahui adanya gangguan kognitif sedini mungkin, sehingga terjadinya demensia dapat dihambat / dicegah.

- 5.2.2. Bagi klinisi untuk pemeriksaan / skrening fungsi kognitif secara praktis dapat digunakan instrumen MMSE, GDS atau CDR terutama bila sudah didapatkan adanya retinopati diabetika.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mardjono M. Aspek - aspek klinik neurologi geriatrik. Dalam : Simposium neurogeriatri. Palembang, Bagian Neurologi FK Unsri, 1996 : 1-15.
2. Rahmawati D. Manajemen demensia. Dalam : *Cognitif problem in elderly*. Neurology-Update. Temu Regional Neurologi Jateng-DIY ke XIX, 2002 : 1-9.
3. Bennett DA. *Diabetes and change in cognitive function*. Arch. Interned 2000, 160 : 141-143.
4. Escandon JC, Cipolla M. *Diabetes and endothelial dysfunction : a clinical perspective*. Endocrin society. 2001 : 36-52.
5. Wilardjo. Beberapa segi tentang retinopati diabetik. Kumpulan naskah lengkap kuliah umum dan simposia. KONAS III PERKENI. 1993 : 269-72.
6. Klein JP, Waxman SG. *The brain in diabetes : molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage*. Lancet Neurology 2003; 2 : 548-54
7. Winter A. *Differential diagnosis of memory dysfunction finding the cause when your patient can't remember*. Livingstone.1990. Available from: URL; <http://www.afpafitness.com/articles/memory.htm>.
8. Wong TY, Klein R, Sharrett R, Couper DJ, Klein BEK, Liao DP. *Cerebral white matter lesion, retinopathy and incident clinical stroke*. JAMA 2002; vol 288 (1) : 67-74.
9. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetesmellitus*. Diabetes Care 2002, 25 : s5-s15.
10. Dikot Y. Pengenalan dan Penatalaksanaan Demensia Alzheimer dan Demensia lainnya. Ed.1. 2003 : 4-78.
11. Kusumoputro S. Gangguan fungsi luhur pada pasien post stroke. Malam klinik Ikatan alumni Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Jakarta 13 Agustus 1989 : 6-14.
12. Strub RL, Black FW. *Neurobehaviour disorders : A Clinical Approach*. Philadelphia : F A Davis Company. 1981: 10-41, 311-446.
13. Lezak MD. *Neuropsychological Assesment*. 3 rd ed. New York : Oxford University Press. 1995 : 17-40.

14. Kusumoputro S. Gangguan fungsi luhur pada cedera kranioserebral. *Neurona*. 1999; 16 : 12 – 15.
15. Hartono B. Konsep dan pendekatan masalah kognitif pada usia lanjut : Terfokus pada deteksi dini. Dalam : *Cognitif problem in elderly*. Temu Regional Neurologi Jateng-DIY ke XIX, 2002 : 1-6.
16. Purwadi T. Manajemen penderita Mild Cognitive Impairment (MCI). Simposium Demensia. Pertemuan Ilmiah Nasional Neurogeriatri Pertama. Jakarta. 2002 : 7-14.
17. Lamsudin R. Demensia vaskuler. Tinjauan aspek serebrovaskuler-patologi, kriteria, diagnosis, epidemiologi, faktor risiko, pencegahan dan pengobatan. *Berkala Neuro Sains*, 1999; vol 1 (1) : 1-10.
18. Arvanitakis Z. *Dementia and vascular disease*. Jacksonville medicine 2000. Available from: URL, : [http :// www.tgila.com/](http://www.tgila.com/)
19. Gunawan B. Pendidikan kedokteran berkelanjutan. Up date on neurologi 2002. Surabaya. 2002 : 10-1.
20. Tjahjono. Patobiologi demensia. Simposium penatalaksanaan mutakhir penyakit demensia. Semarang, 1999 : 1-8.
21. Purba JS. Demensia dan Penyakit Alzheimer. Balai Penerbit FKUI. Jakarta, 2002 : 1-20.
22. Katzman R, Terry R. *Normal aging of the nervous system*. In: *Principle of Geriatric Neurology*. Philadelphia, FA Davis Co., 1993: 18-47.
23. Carayannis GP. *Memory / cognitive function loss*. ReGenesis Medical Center. 2000 : 1-4.
24. Ryan CM, Geckle M. *Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults ?*. Pittsburgh 2000. Available from : URL, : [http :// www.diabetesonestop.com/diabetes/pdfs/DMRRvol161ss5Art1.pdf](http://www.diabetesonestop.com/diabetes/pdfs/DMRRvol161ss5Art1.pdf).
25. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agustino RB. Intellectual Decline After Stroke : The Farmingham study. *Stroke*. 1998: 805-11.
26. Devinsky O. Cognitive and behavioural effect of antiepileptic drugs. *Epilepsi*. 1995 ; 36 : s46-s65.

27. Setyopranoto I, Lamsudin R. Kesepakatan Penilaian Mini Mental State Examination (MMSE) pada Penderita Stroke Iskhemik Akut di RSUP Dr. Sardjito. Yogyakarta. Berkala Neuro Sains. 1999; vol 1 (1) : 69-72.
28. Golomb J, Kluger A, Garard P, Feris SH. Clinician's manual on Mild Cognitive Impairment. 2003 :1-14.
29. Fisman GK. *Multi-infarct dementia*. Medlineplus. Boston. 2002. Available from: URL,: [http : www.hiethics.com](http://www.hiethics.com)
30. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskular pada Diabetes Mellitus: Penatalaksanaan Rasional Diabetes Mellitus. Semarang 1994: 1- 13.
31. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to Cognitive Impairment A 20-Year Follow-up of 999 Men. Hypertension AHA 1998; 31:780-86.
32. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson Rbaeglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. BMJ 1986; 293:6-8.
33. Constable I. J. *Assesing the risk of Diabetic Retinopathy*. Am J Ophthalmol. 1997; vol 288 (1) : 53- 61.
34. Fflynn HW, Bressler SB, Brown GC, Meredith T, Regillo CD. *Retina and vitreus*. Section 12, 2002 : 86-222.
35. Santoso S. SPSS versi 10. Jakarta. PT Gramedia. 2002 : 285-321.