

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Menurut WHO, stroke didefinisikan sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menyebabkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.²²

Stroke adalah istilah klinis untuk hilangnya perfusi di otak secara akut sesuai dengan teritorial vaskular. Dari definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke adalah :

1. Menimbulkan kelainan saraf yang sifatnya mendadak.
2. Kelainan saraf yang ada harus sesuai dengan daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu. Dengan manifestasi timbulnya gejala seperti defisit motorik, defisit sensorik, atau kesukaran dalam berbahasa.

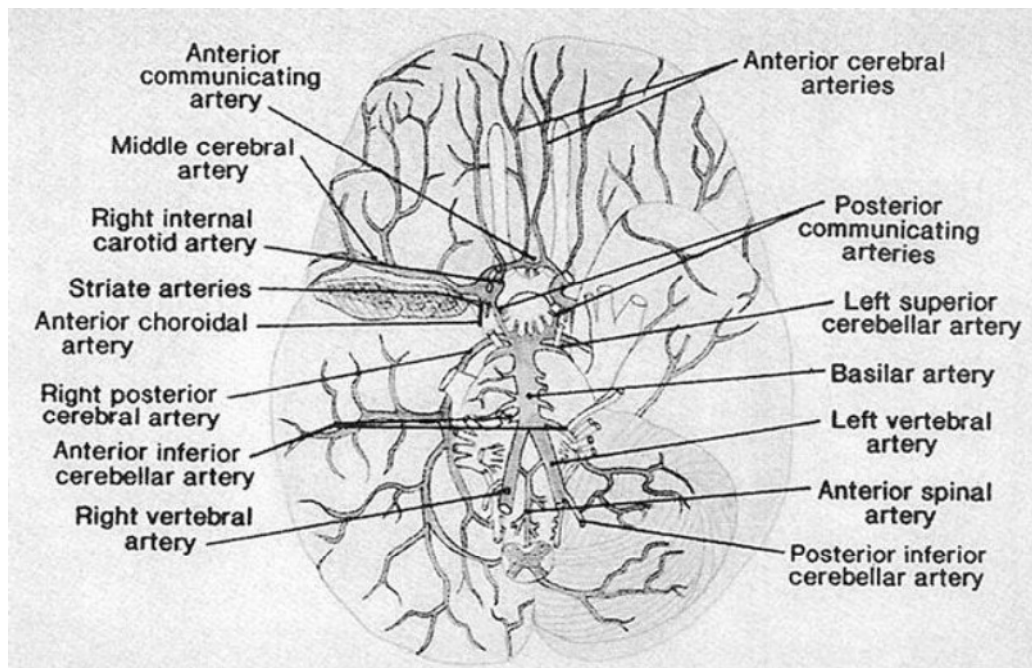
Stroke dibagi dalam dua kelompok utama yaitu stroke iskemik dengan persentase kurang lebih 87% dan sisanya 13% adalah stroke hemoragik. Subtipe dari stroke iskemik berupa stroke trombotik disebabkan oleh agregasi dari faktor-faktor darah pada tempat dimana pembuluh darah menyempit. Jenis lain stroke embolik, disebabkan tersumbatnya secara mendadak arteri di otak akibat jendalan darah benda asing yang terbawa aliran darah. Subtipe stroke hemoragik adalah perdarahan intra serebral yang disebabkan oleh banyak faktor dan perdarahan subaraknoid yang

umumnya karena pecahnya kantong aneurisma intrakranial atau pecahnya AVM (Arteriovenous malformation).²³

Stroke adalah salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Terdapat perbedaan mortalitas antara Eropa barat dan Eropa Timur. Hal ini sudah ditunjukkan dengan perbedaan faktor risiko dimana didapatkan level yang lebih tinggi pada faktor risiko hipertensi dan faktor risiko lain menyebabkan stroke yang lebih berat di Eropa Timur. Variasi regional juga sudah ditemukan di Eropa barat. Stroke merupakan penyebab terpenting mortalitas dan kecacatan jangka panjang di Eropa, dan perbedaan demografi akan meningkatkan insiden dan prevalen. Stroke juga penyebab tersering demencia vaskular, epilepsi pada usia lanjut dan depresi.²³

2.1.2 Vaskularisasi Otak

Otak mendapat vaskularisasi dari 2 pasang arteri besar yaitu sepasang arteri karotis interna dan sepasang arteri vertebralis dan cabang-cabangnya beranastomosis pada permukaan bawah otak membentuk sirkulus Willis.²⁴



Gambar 1 : Suplai darah ke otak (diambil dari Clinical Anatomy of the Brain and Spinal Cord Vascular System, Handbook of Stroke, 2006;402-04).²⁴

Berat otak sekitar 2 % dari berat tubuh, namun otak memakai 18 % dari total volume darah yang beredar dalam tubuh.²⁵ Darah merupakan sarana transportasi oksigen, nutrisi dan bahan-bahan lain yang sangat diperlukan untuk mempertahankan fungsi penting jaringan otak dan mengangkut sisa metabolit. Kehilangan kesadaran terjadi bila aliran darah ke otak berhenti 15 detik atau kurang, kerusakan jaringan otak yang permanen terjadi bila aliran darah ke otak terhenti dalam waktu 5 menit.

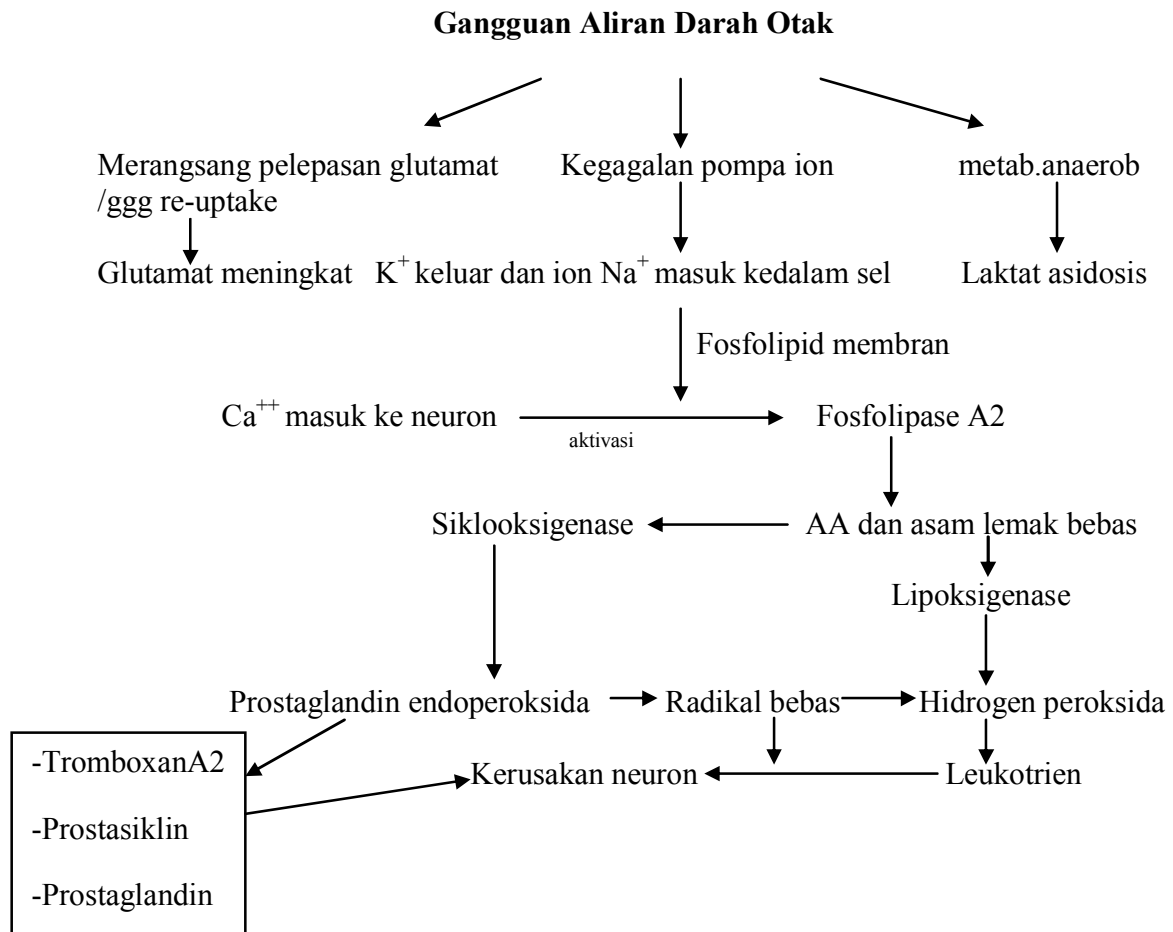
Penyakit serebrovaskular atau stroke, terjadi sebagai akibat gangguan pembuluh darah atau perdarahan dan penyebab terbanyak kecacatan neurologi.²⁵

Penyakit aterosklerosis arteri besar intrakranial khususnya arteri serebri media adalah penyebab tersering stroke dan *transient ischemic attack* (TIA) diberbagai belahan dunia dari Eropa dan Amerika utara. Patologi aterosklerosis intrakranial tidak banyak berbeda dari aterosklerosis sistem sirkulasi ditempat lain seperti pada aorta dan koroner serta karotis. Timbunan lemak dengan variasi ketebalan kapsul sering ditemukan pada aterosklerosis arteri intrakranial.²⁶ Plak aterosklerosis sering dijumpai pada bifurkasio arteri atau di kelokan-kelokan arteri karotis. Tempat-tempat tersebut adalah yang terutama menangkis tekanan-tekanan akibat hipertensi.

2.1.3 Patofisiologi Stroke Iskemik

Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik, salah satunya adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri besar dan arteri kecil, dan juga melalui mekanisme emboli.

Penelitian tentang patofisiologi stroke dimulai dengan meneliti perubahan aliran darah otak di tingkat makrosirkulasi otak dan melakukan penelitian mendalam mengenai aspek perubahan seluler maupun subseluler akibat iskemi otak.



Gambar 2. Patofisiologi stroke iskemik (dikutip dari Aspek Diagnostik , Patofisiologi, Manajemen. Misbach J. Jakarta. Balai penerbit FKUI.1999:45-6)²⁶

2.1.4 Reaktif Oksigen Spesies dan Reaktif Nitrogen Spesies

Reactive Oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS) memperburuk iskemik otak dengan bereaksi dengan makromolekul, dan mengaktivasi apoptosis dan inflamasi. Ketika terjadi reperfusi, kadar O_2 yang tinggi merangsang pembentukan ROS dan mengakibatkan kerusakan jaringan secara langsung. ROS diduga meningkat akibat kerusakan mitokondria khususnya selama reperfusi, tapi

sistem *pro-oksidant* lain di otak diaktifkan saat kalsium intraseluler meningkat. ROS juga meningkat dengan diaktifkannya mikroglia dan leukosit perifer lewat sistem oksidasi NADPH.^{25,26}

Beberapa macam RNS adalah seperti nitric oxide (NO) dan peroxy nitrite ONOO, bentuk dari NO dan superoxide, dan khususnya merusak DNA. NO dibentuk dari L-arginin melalui sintesa nitric oxide synthase (NOS) isoform. Bentuk neural dari (nNOS) diaktifkan lewat stimulasi reseptor NMDA, mengingat induksi NOS (iNOS) meningkatkan produksi sel-sel inflamasi seperti mikroglia dan monosit. Secara farmakologi, inhibitor nNOS dan iNOS dan mutan genetik pada tikus percobaan menunjukkan bahwa inhibisi terhadap bentuk isoformnya memperbaiki outcome pada percobaan stroke. Isoform ketiga ditemukan di sel endotelial (eNOS) dipercaya menyebabkan vasodilatasi dan mungkin mempunyai peran penting dalam meningkatkan aliran darah lokal.²⁶

2.1.5 Inflamasi

Selama reperfusi, sel-sel inflamasi meningkat di daerah nekrosis. Walaupun respon inflamasi yang menyertai iskemik sejak lama diduga terlibat dalam perbaikan dan penyembuhan, respon ini juga berpotensi menimbulkan kerusakan, terutama sekali pada fase akut sampai fase subakut. Hal ini sama sekali tidak mengherankan sejak leukosit mampu memproduksi berbagai bahan reaktif dan protease toksik saat distimulasi. Reaksi inflamasi endogen juga terjadi di otak oleh mikroglia yang diaktivasi akibat adanya ROS. Mengendalikan proses-proses tersebut dengan

mencegah infiltrasi leukosit (dengan molekul anti adhesi), aktivasi mikroglia (minocycline), generasi leukosit reaktif (amino~guanidine yang menghambat iNOS atau apocynin yang menghambat NADPH oksidase) secara eksperimental sudah menunjukkan mereduksi iskemik.^{26,27}

2.1.6 Patogenesis Aterosklerosis

Terjadinya aterosklerosis diawali dari terbentuknya fatty streak yang kemudian berkembang progresif sampai terjadi lesi sebagai akibat dari gangguan aliran darah dan atau terbentuknya trombus yang menyebabkan iskemik pada organ target.¹³

Kerusakan endotel menyebabkan perubahan permeabilitas endotel, perubahan sel endotel atau perubahan hubungan antara sel endotel dan jaringan ikat dibawahnya. Sel endotel dapat terlepas sehingga terjadi hubungan langsung antara komponen darah dan dinding arteri. Kerusakan endotel akan menyebabkan pelepasan growth factor yang akan merangsang masuknya monosit ke lapisan intima pembuluh darah. Demikian pula halnya lipid akan masuk kedalam pembuluh darah melalui transport aktif dan pasif. Monosit pada dinding pembuluh darah akan berubah menjadi makrofag akan memfagosit kolesterol LDL, sehingga akan terbentuk foam sel.²⁶

Monosit berubah menjadi makrofag oleh *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang ekspresinya disebabkan oksidasi LDL dan faktor nuclear kappaB (NFkB). Kemampuan M-CSF merangsang pengambilan dan degradasi *modified* lipoprotein oleh *scavenger receptor* akan menyebabkan pembentukan sel busa yang akan menjadi *fatty streak* (prekursor plak atherosclerosis) dan selanjutnya akan menjadi

plak fibrosa. *Platelet derived Growth Factor* (PDGF) yang dihasilkan sel vaskular dan lekosit yang menginfiltrasi akan mempengaruhi migrasi dan proliferasi sel otot polos dari tunika media ke intima. Sel otot polos dengan matrik ekstraseluler akan membentuk kapsula fibrosa yang memisahkan inti lipid dengan aliran darah. *Transforming growth factor* (TGF)-beta akan menghambat proliferasi sel otot polos dan merangsang produksi matrik ekstraseluler. Pembentukan kapsula fibrosa plak aterosklerosis tergantung keseimbangan kedua hal tersebut.^{26,27}

Proses tersebut berlanjut dengan terjadinya sel-sel otot polos arteri dari tunika adventisia ke tunika intima akibat adanya pelepasan *platelet derived growth factor* (PDGF) oleh makrofag, sel endotel, dan trombosit. Selain itu, sel-sel otot polos tersebut yang kontraktif akan berproliferasi dan berubah menjadi fibrosis. Makrofag, sel endotel, sel otot polos maupun limfosit T (terdapat pada stadium awal plak aterosklerosis) akan mengeluarkan sitokin yang memperkuat interaksi antara sel-sel tersebut.²⁶

Adanya penimbunan kolesterol intra dan ekstra seluler disertai adanya fibrosis maka akan terbentuk plak fibrolipid. Pada inti dari plak tersebut, sel-sel lemak dan lainnya akan menjadi nekrosis dan terjadi kalsifikasi. Plak ini akan menginvasi dan menyebar ke dalam tunika media dinding pembuluh darah, sehingga pembuluh darah akan menebal dan terjadi penyempitan lumen. Degenerasi dan perdarahan pada pembuluh darah yang mengalami akan menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah sehingga terjadi perangsangan adhesi, aktivasi dan agregasi trombosit, yang

mengawali koagulasi darah dan trombosis. Trombosit akan terangsang dan menempel pada endotel yang rusak, sehingga terbentuk plak aterotrombotik.^{26,27}

Tempat tersering terjadinya *fatty streak* adalah di daerah bifurkasio dengan aliran darah yang turbulen. Arteri serebral plak sering terjadi pada bifurkasio arteri karotis dimana arteri carotis interna berasal. Aterosklerosis pada arteri serebri media (MCA) mempengaruhi bagian pertama (M1 segmen) dimana meluas dari tempat arteri berasal sampai bifurkasio pada fisura sylvian. Pada sistem vertebrobasiler plak sering ditemukan pada tempat asal arteri vertebral dan arteri basilar. Dengan bertambahnya usia *fatty streak* berubah menjadi plak fibrosa, sering ditemukan pada usia pertengahan dan orang tua.^{25,26} Plak ini terdiri dari inti seluler debris, *free* ekstraselular lipid, dan kristal kolesterol dibawah “cap” terdiri dari *foam cells*, otot polos yang berubah, limfosit dan *connective tissue*. Aterosklerosis berkembang menjadi *complicated lesion*, dimana terjadi kalsifikasi, deposit hemosiderin, dan gangguan permukaan lumen pembuluh darah.

Aterosklerosis dapat menyebabkan stroke iskemik dengan cara trombosis yang menyebabkan tersumbatnya arteri-arteri besar terutama a.karotis interna, a. serebri media atau a. basilaris, dapat juga mengenai arteri kecil yang mengakibatkan terjadinya infark lakuner.²⁵ Sumbatan juga dapat terjadi pada vena-vena atau sinus venosa intra kranial. Dapat juga terjadi emboli, dimana stroke terjadi mendadak karena arteri serebri tersumbat oleh trombus dari jantung, arkus aorta atau arteri besar lainnya.

2.2 Fungsi Kognitif

2.2.1 Pengertian Fungsi Kognitif

Manusia dibedakan dengan makhluk lain oleh adanya fungsi luhur. Otak manusia jauh berbeda dengan otak binatang, karena adanya kortek asosiasi yang menduduki daerah antar berbagai kortek perseptif primer.²⁸

Memahami perubahan behavior yang terjadi pasien dengan penyakit, sangat penting mengetahui anatomi dan fisiologi dari bagian-bagian otak yang menghasilkan dan memelihara behavior yang normal. Terdapat empat tingkatan behavior, yaitu²⁹

1. Kesadaran atau *basic arousal*.
2. Kebutuhan dasar (*basic drivers*) dan insting hidup (*survival instinct*), yang terdiri antara lain makan, tidur, mempertahankan diri, dan prokreasi.
3. Fungsi intelektual, yaitu suatu kompleks dari kualitas manusia tingkat tinggi yang terdiri dari proses tingkat tinggi dari kalkulasi, berpikir abstrak, membangun bahasa dan persepsi.
4. Perilaku sosial dan personality, suatu kompleks behavior yang merupakan interaksi dari semua tingkatan behavior dan integrasi dari semua sistem di otak.

Membahas anatomi fungsi kortikal luhur, terdapat 3 sistem yang penting yaitu sistem kesadaran, sistem limbik, dan kortek.²⁹⁻³¹

Pengertian mengenai kognitif menurut Benson FD, *Cognition is the process by which information (internal and external) is manipulated in the brain*. Pendapat lain menurut Kaplan dan Sadock (1975), *Cognition is mental process of knowing and*

becoming aware. Pengertian yang lebih lebih sesuai dengan behavior neurology dan neuropsikologi : kognitif adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual dan auditorik) akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut.³²

Fungsi kognitif mempunyai empat item utama yang dapat dianalogikan dengan kerja dari komputer, yaitu³³ :

1. Fungsi reseptif.
2. Fungsi memori dan belajar.
3. Fungsi berpikir adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi.
4. Fungsi ekspresif.

2.2.2 Manifestasi Gangguan

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognisi.²⁸

1. **Gangguan bahasa** : Menurut *Critchley* (1959) yang dikutip dari *Sidarta* (1989) gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebutkan nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*category naming*), misalnya disuruh menyebutkan 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 dalam satu kategori, ini didasarkan karena adanya abstraksinya mulai menurun²⁸

2. **Gangguan memori** : Sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Tahap awal terganggu adalah memori baru, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan, lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan *recall*, yaitu²⁸ :
 1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dan *recall* hanya beberapa detik. Di sini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*).
 2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
 3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seusia hidup.
3. **Gangguan emosi** : Gangguan ini sering timbul pada penderita stroke. Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan 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 pada personality adalah emosi yang tumpul, disinhibition, kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif.³³

4. **Gangguan visuospasial** : 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.²⁸
5. **Gangguan kognisi (cognition)** : Fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama daya abstraksinya. Ia selalu berpikir konkret, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (*similarities*) mengalami penurunan.²⁸

2.2.3 Pemeriksaan Fungsi Kognitif

2.2.3.1 Mini Mental State Examination (MMSE)

Pemeriksaan gangguan fungsi kognisi salah satunya adalah dengan menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE) atau Tes Mini Mental (TMM), untuk menilai fungsi kognisi yang telah digunakan secara luas oleh para klinis untuk praktek klinik maupun penelitian.³⁴⁻³⁶ Selain untuk mendeteksi gangguan, juga untuk *follow up* perjalanan penyakit dan memonitor respon pengobatan.³⁴⁻³⁶ Tes ini mudah dilakukan dan membutuhkan waktu yang sangat singkat, kira-kira 10 menit.³⁷ MMSE ini pertama dikembangkan oleh Folstein *dkk* (1969) sebagai tes pendamping yang dapat digunakan untuk mendeteksi gangguan kognitif.

TMM telah digunakan dalam berbagai kultur dan etnik dan telah diterjemahkan dalam berbagai bahasa.^{34,36} Versi modifikasi juga telah digunakan untuk orang dengan gangguan pendengaran. Beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa MMSE menunjukkan level sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima. Fehrer dkk melaporkan bahwa 4 dari 5 item bahasa dari MMSE sensitivitasnya rendah tapi disimpulkan bahwa subtest memori, atensi dan konsentrasi dan konstruksi adalah valid.³⁵

Tes ini meliputi pemeriksaan orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengenal kembali (*recall*) dan bahasa.^{34,36} Bila pada pemeriksaan didapatkan nilai 23 atau kurang diduga terdapat gangguan kognitif. Tes ini cukup untuk skrining adanya gangguan fungsi kognitif dan demensia.

Dowell M et al, 1871 menyatakan bahwa MMSE³⁷ :

1. Mudah dilakukan dan menunjukkan reliabilitas yang bagus. Validitas sebagai tes skrining secara umum dapat diterima.
2. Meskipun batas yang tetap sudah ditentukan, validitasnya lemah untuk pasien dengan gangguan psikiatrik.
3. Tidak dapat digunakan untuk mendeteksi disfungsi otak fokal.
4. Tidak dapat digunakan untuk mendeteksi demensia ringan.

Beberapa penulis melaporkan bahwa nilai MMSE dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor sosiodemografik, termasuk di dalamnya adalah usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan status perkawinan, yang kedua adalah faktor lingkungan dan faktor *behavior*, yang termasuk pada faktor ini adalah beban

kehidupan secara umum, stress fisik, kontak sosial, aktifitas fisik, merokok dan minum alkohol. Penelitian lain melaporkan usia dan pendidikan mempengaruhi nilai MMSE. Sedangkan peneliti lain melaporkan bahwa yang mempengaruhi nilai MMSE hanya tingkat pendidikan saja. Beberapa modifikasi dari MMSE telah dilakukan supaya dapat digunakan pada negara tertentu.

Terdapat beberapa perbedaan diantara para ahli dalam menentukan klasifikasi penilaian MMSE. Grut et al dan Folstein et al mendapatkan nilai MMSE normal lebih besar atau sama dengan 27. Wind mengatakan nilai MMSE normal (27-30), curiga gangguan kognitif (22-26), dan pasti gangguan kognitif (< 21). Kukull et al menyatakan nilai normal MMSE adalah lebih besar atau sama dengan 27.³⁸

2.2.3.2 Clock Drawing Test (CDT)

CDT (*Clock Drawing Test*) telah diusulkan sebagai tes skrining cepat untuk disfungsi kognitif sekunder untuk demensia, delirium, atau kisaran penyakit neurologis dan psikiatris. Menurut Sulaiman, CDT melengkapi tes skrining cepat termasuk MMSE dan merupakan komponen "7 Menit Neurokognitif Pemutaran Baterai".

Kekuatan dan kelemahan dari tes menggambar jam terletak pada jumlah kognitif, motor dan fungsi persepsi yang diperlukan untuk keberhasilan penyelesaian secara bersamaan. orientasi, konseptualisasi waktu, organisasi spasial visual, memori dan fungsi eksekutif, pemahaman pendengaran, memori visual, pemrograman motorik, pengetahuan numerik, instruksi semantik, penghambatan stimulus mengganggu, konsentrasi dan frustrasi toleransi. Fungsi eksekutif yang diperlukan

untuk CDT melibatkan "fungsi kontrol yang kompleks panduan perilaku terarah tujuan dan tidak relevan atau ambigu isyarat lingkungan", dan bahwa tuntutan serupa juga dimiliki oleh keterampilan hidup mandiri.³⁹

2.2.4 Tahapan Penurunan Fungsi Kognitif

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 (demensia), yaitu : (1) mudah lupa (*forgetfulness*), (2) *Mild Cognitive Impairment* (MCI), (3) Demensia.

Mudah lupa (Forgetfulness)

Mudah lupa masih dianggap normal dan gangguan ini sering dialami subyek usia lanjut. Frekuensinya meningkat sesuai peningkatan usia. Lebih kurang 39% pada usia 50-60 tahun dan angka ini menjadi 85% pada usia 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.⁴⁰

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.

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Mild Cognitive Impairment merupakan gejala perantara antara gangguan memori atau kognitif terkait usia (*Age Associated Memori 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.^{40,41}

Prevalensi MCI di berbagai negara 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.^{42,43} 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.⁴⁰

Demensia

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

Terjadi kemunduran seperti hilang kemampuan memahami pembicaraan yang cepat, percakapan yang kompleks atau abstrak, humor yang sarkastis atau sindiran. 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. Gangguan kemampuan tetap berbicara dalam suatu topik, mudah tersinggung, marah, pembicaraan bisa menjadi kasar dan terkesan tidak sopan.⁴⁰

Demensia vaskular adalah demensia yang disebabkan oleh infark pada pembuluh darah kecil dan besar, misalnya *multi-infarct* dementia. Konsep terbaru menyatakan bahwa demensia vaskular juga sangat erat berhubungan dengan berbagai

mekanisme vaskular dan perubahan-perubahan dalam otak, berbagai faktor pada individu dan manifestasi klinis.⁴⁰

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

Demensia Pasca Stroke

Frekuensi demensia pasca stroke cukup tinggi yaitu berkisar 25-32% pada 3 bulan setelah onset stroke. Dikelompokkan menjadi:^{9,10}

1. Strategic infarct dementia

Disebabkan lesi infark terisolir di regio spesifik di serebral; thalamus, nukleus kaudatus, genu kapsula interna, girus angularis, atau hipokampus. Ditandai onset mendadak perubahan behavior dan gangguan kognitif.

Lesi hipokampus bilateral ditandai oleh amnesia, infark thalamus bilateral terdapat kondisi apatis/ gangguan pemusatan perhatian.

2. Demensia multi infark (Multy infarct dementia/ MID)

Disebut juga demensia vaskular subkortikal ditandai dengan episode/ kejadian TIA atau stroke erat hubungannya secara waktu dengan onset demensia. Dan CT Scan kepala atau MRI terdapat infark multipel terutama daerah kortikal-subkortikal. Keadaan ini dihubungkan dengan stroke aterotrombosis, stroke kardiak embolik dan gangguan hemodinamik lain. Terdapat defisit fokal

neurologik seperti hemiparesis, hemiparestesia, gangguan kognitif bertahap (*stepwise*) dan afasia.

3. Perdarahan/ hemoragik intraserebral

Perdarahan intraserebral biasanya multipel, disebabkan cedera otak yang luas yang menyebabkan demensia. Biasanya terdapat hipertensi kronis.

Demensia Vaskular Subkortikal

Lesi pada serebral berupa infark lakuner dan lesi substansia alba disertai demielinasi dan hilangnya akson, menurunnya jumlah oligodendrosit, astrositosis reaktif daerah subkortikal. Penderita dengan demensia vaskular subkortikal sering didapatkan riwayat gangguan vaskular multipel seperti hipertensi arterial, diabetes dan penyakit jantung iskemik.^{9,10} Dengan gejala klinik bertahap (*stepwise*), berkelanjutan dan progresif lambat. Gejala behavior dan psikiatrik berupa depresi, perubahan kepribadian, emosi labil, mental lamban. Sindrom tersebut diatas dikenal sindrom subkortikal atau sindrom frontosubkortikal. Sindrom kognitif pada demensia subkortikal terjadi akibat lesi pada sirkuit prefrontal-subkortikal yang dikenal dengan sindrom diseksekutif, terdiri dari gangguan proses informasi, *goal formulation, initiation, planning, organizing, executing, abstracting*, sedangkan defisit memori yang terjadi ringan dan bukan gejala utama yang mencolok.¹⁰ Penderita dengan demensia vaskular alami gangguan memori ringan biasanya diawali dengan disfungsi eksekutif. Fungsi eksekutif diperantarai oleh sirkuit kortiko-subkortikal yang berhubungan dengan kortek prefrontal, striatum-palidum dan talamus melalui lintasan

talamo-kortikal. Hingga adanya lesi vaskular dapat memutus lintasan tersebut yang dapat mempengaruhi atau memutuskan lintasan tersebut.¹⁰

Pemeriksaan penunjang berupa *imaging* serebral lebih jelas dengan MRI terutama flair, adanya iskemia substansia alba/ *white matter change lesion* dan infark lakuner daerah substansia grisea sisi dalam.⁹

2.2.5 Faktor-faktor Yang Menimbulkan Gangguan Kognitif

Beberapa penyakit atau kelainan pada otak dapat mengakibatkan kelainan atau gangguan fungsi kognitif, antara lain⁸⁻¹⁰ :

1. Cedera kepala
2. Obat-obat Toksik
3. Infeksi Susunan Saraf Pusat
4. Epilepsi
5. Penyakit Serebrovaskular
6. Tumor otak
7. Degenerasi

2.2.6 Hubungan Antara Stroke dan Gangguan Fungsi Kognitif

Otak bekerja secara keseluruhannya dengan menggunakan fungsi dari seluruh bagian. Proses mental manusia merupakan sistem fungsional kompleks dan tidak dapat dialokasikan secara sempit menurut bagian otak terbatas, tetapi berlangsung melalui partisipasi semua struktur otak.⁴¹ Sehingga kerusakan pada sel otak yang diakibatkan

oleh suatu keadaan atau penyakit dapat mengakibatkan gangguan pada proses mental tersebut.

Baik stroke iskemik maupun hemoragik dapat mengakibatkan kerusakan bahkan sampai kematian sel otak. Akibat dari keadaan tersebut dapat timbul suatu kelainan klinis sebagai akibat dari kerusakan sel otak pada bagian tertentu tetapi juga dapat berakibat terganggunya proses aktivitas mental atau fungsi kortikal luhur termasuk fungsi kognitif.⁴¹

Fungsi kognitif yang terganggu akibat penyakit vaskular disebut *Rockwood* (1997) sebagai gangguan kognitif vaskular yang dipengaruhi oleh faktor risiko vaskular. Gangguan kognitif ini dapat menjadi awal dari terjadinya demensia vaskular, sehingga dapat dicegah dari kemunduran lebih lanjut.³⁷ Demensia vaskular termasuk demensia yang dapat dicegah, sehingga sangat penting mengetahui faktor risiko dan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya.

Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai gangguan kognitif dan demensia pasca stroke. *Zhu dkk* (1998) dalam penelitiannya mengatakan bahwa stroke selain berhubungan dengan *disability* (ketidakmampuan) juga berhubungan dengan perkembangan demensia. Tipe stroke *silent* merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya gangguan kognitif. Dari hasil penelitiannya dikatakan bahwa stroke juga berhubungan dengan terjadinya gangguan kognitif tanpa adanya demensia.³⁷

Pasien stroke iskemik yang dirawat mempunyai risiko paling sedikit lima kali untuk terjadinya demensia. Mekanisme yang mendasari hubungan tersebut ada beberapa. Pertama stroke secara langsung atau sebagian penyebab utama demensia,

yang secara umum diklasifikasikan sebagai demensia multi infark atau demensia vaskular. Kedua adanya stroke memacu onset terjadinya demensia Alzheimer's. Lesi vaskular pada otak termasuk perubahan pada substansi alba, lesi degenerasi Alzheimer's dan usia sendiri berpengaruh pada perkembangan dari demensia.

Kuller dkk (1998) mengatakan bahwa hubungan antara penyakit vaskular dan demensia telah berkembang dengan peningkatan penggunaan MRI dan CT, yang menunjukkan bahwa patologi vaskular subklinik di otak seperti infark *silent* dan perubahan substansi alba adalah kemungkinan penyebab vaskular yang dihubungkan dengan penurunan kognitif dan demensia.⁴²

Pohjasvaara dkk (1998) mengatakan bahwa faktor risiko demensia yang dihubungkan dengan stroke belum diketahui secara lengkap, berbagai faktor gambaran stroke (dysphasia, sindrom stroke dominan), karakteristik penderita (tingkat pendidikan) dan penyakit kardiovaskular yang mendahului berperan terhadap risiko tersebut.⁴⁴ *Pohjasvaara dkk* (1998) dalam penelitian lainnya mengatakan bahwa penurunan kognitif dan demensia sering terjadi pada pasien stroke iskemik, dan frekuensinya meningkat dengan meningkatnya usia.³⁸

Hasil penelitian *Pohjasvaara* didapatkan penurunan fungsi kognitif yang terjadi 3 bulan pasca stroke adalah 56,7% untuk paling sedikit 1 kategori, 31,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26,8%.⁷

Gangguan kognitif vaskular dipengaruhi oleh faktor risiko vaskular, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pencegahan. Dari penelitian *Desmond dkk* (1993) dikatakan bahwa faktor risiko spesifik penyakit serebrovaskular berhubungan dengan

disfungsi kognitif. Dari analisa regresi logistik didapatkan antara lain bahwa diabetes berhubungan dengan visuospasial, sedangkan hiperkolesterolemi berhubungan kuat dengan disfungsi memori.⁵

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa stroke menimbulkan gangguan fungsi kognitif dari yang sangat ringan sampai dengan yang berat, atau sampai keadaan demensia. Untuk melihat adanya gangguan fungsi kognitif dapat diperiksa dengan Tes Mini Mental (TMM) atau MMSE (*Mini-Mental State Examination*), di mana dapat ditemukan skor yang menurun pada satu dominan atau lebih. Sedangkan untuk keadaan demensia, harus ditegakkan dengan kriteria demensia dari DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*) dari *American Psychiatric Association* tahun 1994.¹⁰

2.3 Hipertensi

Berdasarkan etiologi dari hipertensi, dibagi menjadi dua golongan yaitu hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya atau idiopatik dan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang disebabkan oleh penyakit lain. Hipertensi primer lebih kurang 90% dari seluruh pasien hipertensi dan 10 % lainnya disebabkan hipertensi sekunder. Hanya 50% dari golongan hipertensi sekunder yang dapat diketahui sebabnya.⁴⁴ Klasifikasi hipertensi yang digunakan saat ini mengacu kepada *Joint National Committee VII*.

Tabel 2. Pembagian dan klasifikasi hipertensi

No	Kategori	Tekanan darah sistolik	Tekanan darah diastolik
1.	Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
2	Pre hipertensi	120 – 139 mmHg	80 – 89 mmHg
3.	Hipertensi derajat 1	140 - 159 mmHg	90 - 99 mmHg
4	Hipertensi derajat 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

Dikutip : Joint National Committee VII, USA. Department of Health and Human Services, May 2003.⁴⁵

Hipertensi merupakan faktor risiko utama pada stroke. Hipertensi sangat berpengaruh pada peredaran darah otak, karena menyebabkan terjadinya penebalan dan *remodeling* pembuluh darah hingga memperkecil diameternya. Perubahan ini menaikkan tahanan vaskular dan memicu terjadinya arterosklerosis.⁴⁶ Saat volume atau aliran darah melalui ginjal berubah maka sel-sel di ginjal mendeteksi perubahan itu akan melepas renin. Ini akan merubah atau mengkonversi Angiotensinogen menjadi Angiotensin I dibantu oleh Angiotensin Converting Enzym (ACE) menjadi Angiotensin II.¹³

ACE ini 90 % ada di jaringan dan 10 % ada di plasma. ACE di plasma berespon terhadap tekanan darah. ACE yang di jaringan akan mengkonversi AI menjadi A II yang berperan pada struktur pembuluh darah di sistem saraf pusat. Perubahan jangka panjang pada tonus vaskular yang disebabkan oleh Sistem Renin Angiotensin jaringan akan menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi vaskular. Bila ACE jaringan

berlebihan maka akan menyebabkan terjadinya mekanisme yang akan mempercepat aterosklerosis.¹³

Angiotensin II dalam tubuh, akan berikatan dengan reseptor, termasuk reseptor AT1 dan AT2. Ikatan Angiotensin II dengan AT1 mendisosiasi subunit guanine-nucleotid-binding protein (Gq/11), kemudian mengaktifkan fosfolipase G menjadi diacyl glycerol dan inositol trifosfat. Inositol trifosfat akan melepaskan Ca^{++} ke dalam sel melalui membran sel. Kalsium dan diacyl glycerol mengaktifkan enzim protein kinase C dan calciumcalmodulin kinase yang mengkatalisasi protein fosforilase dan akan menyebabkan regulasi fungsi sel. Hal ini secara klinis akan menyebabkan vasokonstriksi, retensi natrium, retensi air, supresi renin (*negative feed back*), stimulasi formasi superanoksie, aktivasi sistem saraf simpatis, peningkatan sekresi endotelin dan proliferasi sel yang pada akhirnya menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah.. Melalui ikatan dengan AT1 Angiotensin juga menstimulasi transkripsi protein seperti Activator Protein 1 (AP-1) dan NF-kB yang terbentuk akibat stres oksidatif yang melepaskan oksigen radikal. Reaksi ini akan meningkatkan aktifitas MCP1, TNF- α dan IL6 yang merupakan sitokin penyebab inflamasi.^{13,19}

Berlawanan dengan stimulasi yang disebabkan ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT1, ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT2 menyebabkan antiproliferasi atau menghambat pertumbuhan, diferensiasi sel, perbaikan jaringan, dan apoptosis. Disamping itu stimulasi AT2 juga menyebabkan terbentuknya nitric oxid dan prostaglandin (PGE2) yang bersifat vasodilator.^{13,19}

Angiotensin II yang terdapat pada monosit berpotensi menstimulasi NAD(P)H oxidase yang kemudian akan menstimulasi superoxide. Superoxidase dan Reaktif Oksigen Spesies lain dapat menginaktifkan Nitric Oxide (NO) sehingga bioviabilitasnya turun. Hal ini menyebabkan terjadi disfungsi endotel.⁴⁷

2.3.1 Disfungsi Endotel Pada Hipertensi

Disfungsi endotel merupakan pertanda awal aterosklerosis yang sering terlihat sebelum terjadi perubahan dinding vaskular. Disfungsi ini menetap dan juga berpengaruh terhadap stabilitas plak aterosklerosis di kemudian hari. Endotel mempunyai peran penting dalam hemoestasis vaskular. Disfungsi endotel menyebabkan gangguan vasomotor, pelekatan monosit, platelet, gangguan pengendalian pertumbuhan dan infiltrasi lemak yang merupakan proses aterosklerosis.^{47,48}

Hipertensi mempunyai efek buruk pada endotel dengan terjadinya .⁴⁸

1. Peningkatan faktor pembekuan seperti faktor von Willebrand dan meningkatnya aktivitas procoagulan dan dan cell surface thrombomodulin saat degradasi fibrin glycosylat gagal menyebabkan thrombotic state.
2. Perubahan tonus pembuluh darah oleh karena penurunan prostacyclin dan NO serta meningkatnya ekspresi, syntesis dan kadar plasma endothelin-1 menyebabkan terjadinya vasokonstriksi.
3. Meningkatnya produk akhir glycosylat.

Mekanisme tersebut menyebabkan disfungsi endotel sehingga terjadi peningkatan rigiditas kolagen pada pembuluh darah, hipertrofi vascular dan remodeling.

Peningkatan Angiotensin II bersama dengan peningkatan shear stress menyebabkan terjadinya remodeling pembuluh darah yang mengawali lesi aterosklerosis melalui jalur :^{13,47,48}

1. Peningkatan regulasi cytokines, growth factor dan adhesion molecules.
2. Perubahan metabolisme lipid.
3. Peningkatan produksi ROS. Meningkatnya stres oksidatif oleh karena stimulasi NAD(P)H oksidase.
4. Angiotensin II mengurangi produksi NO endotelial dan menghambat pertumbuhan seluler, meningkatkan endotelial trombogenicity dan adhesi sel proinflamasi, MMP2 pada SMC yang menyebabkan progresi plak, dan menjadi ruptur.

Kondisi hipertensi angiotensin II akan berikatan dengan reseptor AT1 yang banyak terdapat pada vascular smooth muscles cells (VSMCs). Ikatan reseptor AT-1-AII meningkatkan aktivasi *signal transduction pathway* akibat hiperglikemi dan mengaktifkan produksi ROS, PKC, HBP, NF-kB selanjutnya menstimulasi sintesa matriks ekstraseluler dan mediator inflamasi melalui perubahan ekspresi gene.⁴⁷

Angiotensin II mengaktifkan intracellular *signaling pathway* penyebab aterosklerosis melalui produksi reactive oxygen species (ROS), mediator inflamasi, oksidasi LDL, disfungsi endotel, degradasi matrik dan trombosis. Aktifasi NF-B oleh Angiotensin II menyebabkan meningkatnya adhesi molekul seperti ICAM-1, VCAM-

1 dan E-selectin dan MCP-1 yang terlibat pada adesi dan inflamasi sel. Angiotensin II juga memproduksi autocrine growth factor seperti TGF dan PDGF, stimulating cellular hypertrophy dan proliferasi sel otot polos. Growth factor seperti TGF dan PDGF dan stimulating cellular hypertrophy yang diproduksi Angiotensin II akan menyebabkan peningkatan ketebalan dinding otot polos melalui sintesis, proliferasi, migrasi sehingga memperberat aterosklerosis. Stres oksidatif pada hipertensi akan memacu oksidasi LDL-C yang kemudian akan ditangkap sel busa membentuk inti plak. Hal ini juga akan memfasilitasi adesi monosit ke endotel. LDL-C akan mengalami glikosilasi yang kemudian akan berperan pada terbentuknya sel busa. Formasi ini bersifat imunogenik dan memacu agregasi platelet. LDL-C yang teroksidasi tidak dikenal oleh reseptor sehingga ditangkap oleh makrofag. Makrofag menjadi besar sekali dan migrasi ke endotel menjadi core lipid dari plak. Core lipid ini sangat toksik terhadap endotel dan merusak, menyebabkan meningkatnya ekspresi endotel *derive adhesion* sehingga endotel menjadi merah dan lengket.^{47,48}

Peningkatan tekanan darah mengawali aterogenesis yang dimodulasi oleh stimulus biomekanikal dari pulsasi aliran darah, seperti peningkatan tekanan hidrostatik atau cyclic strain yang kemudian dapat mempengaruhi ekspresi dan fungsi gen sel endotel. Cyclic *strain* dapat meningkatkan ekspresi ICAM-1 yang menyebabkan adhesi monosit semakin besar terhadap sel endotel. Peningkatan cyclic *strain* juga mengatur ekspresi mRNA dan sekresi MCP-1. MCP-1 berperan dalam pengambilan monosit dan proses inflamasi pada aterosklerosis. Stimulus angiotensin

II menghasilkan aktivasi inflamatori yang akan meningkatkan ekspresi dan pelepasan IL-6. dan stimulus pengikatan ICAM-1.

Faktor vasokonstriksi endoperoksidase diproduksi melalui stimulus enzim siklooksigenase (COX-1). Bersama radikal bebas superoksid yang terbentuk akibat hipertensi berkepanjangan, peroksidase derivat COX-1 menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.^{47,48}

2.3.2. Hubungan Hipertensi Dengan Gangguan Kognitif

Mekanisme pasti terjadinya gangguan kognitif pada hipertensi belum sepenuhnya dipahami. Suatu hipertensi menyebabkan percepatan terjadinya arterosklerosis pada jaringan otak yang berimplikasi pada gangguan kognitif, yang mana pada penelitian sebelumnya ditunjukkan adanya hubungan bermakna antara derajat retinopati hipertensi sebagai akibat hipertensi lama yang mana selain proses terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah retina sendiri juga peristiwa arterosklerosis.²¹ Kapiler dan arteriola jaringan otak akan mengalami penebalan dinding oleh karena terjadi deposisi hyalin dan proliferasi tunika intima yang akan menyebabkan penyempitan diameter lumen dan peningkatan resistensi pembuluh darah. Hal tersebut memicu terjadinya gangguan perfusi serebral, memungkinkan terjadinya iskemia berkelanjutan pada gangguan aliran pembuluh darah yang kecil hingga timbul suatu infark lakuner. Hipertensi kronik dapat menyebabkan gangguan fungsi sawar otak yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar otak. Hal ini

akan menyebabkan jaringan otak khususnya substansi alba menjadi lebih mudah mengalami kerusakan akibat adanya stimulus dari luar.²¹

Hipertensi tak terkontrol yang menetap berhubungan dengan kerusakan WMH (*White Matter Hyperintensities*) yang lebih besar. Tingkat tekanan darah tampaknya juga berperan, dengan nilai tekanan darah yang lebih tinggi berhubungan dengan derajat WMH yang lebih tinggi.⁵⁶ WMH dan *silent infarct* dianggap sebagai penanda iskemi serebral kronik yang disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah serebral kecil. Peningkatan tekanan darah sistolik mempengaruhi fungsi kognitif terutama pada usia lanjut, dimana terjadinya gangguan mikrosirkulasi dan disfungsi endotel juga berperan pada gangguan fungsi kognitif pada hipertensi. Penatalaksanaan efektif hipertensi dapat mempertahankan fungsi kognitif, beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat tekanan darah tertentu, terutama tekanan darah sistolik sebesar setidaknya 130 mmHg penting dalam mempertahankan fungsi kognitif pada lansia.¹⁹ Retinopati merupakan indikator kontrol tekanan darah yang buruk pada pasien hipertensif, risiko demensia telah mengalami peningkatan pada kelompok dengan retinopati. Sehingga penatalaksanaan hipertensi yang adekuat dapat sekaligus mengurangi risiko berulangnya stroke iskemik sebagai pemicu timbulnya gangguan kognitif, juga mengurangi komplikasi vaskular dan aterosklerosis yang ikut mempengaruhi penurunan fungsi kognitif pada orang dengan lanjut usia.¹⁹

2.3.3 Retinopati Hipertensi

Hipertensi akan menimbulkan komplikasi atau kerusakan pada berbagai organ sasaran, seperti, jantung, pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, ginjal dan retina. Kelainan retina yang terjadi (retinopati) pada penderita hipertensi dikenal dengan nama retinopati hipertensi.⁴⁹ Komplikasi pada retina dapat disebabkan langsung oleh hipertensi itu sendiri berupa vasokonstriksi dan kebocoran pembuluh darah, atau tidak langsung, yaitu karena ateriolsklerosis/ aterosklerosis. Kelainan yang dapat ditemukan pada retinopati hipertensi antara lain vasokonstriksi arterioli, perubahan refleksi pembuluh darah, *crossing phenomenon*, *cotton wool spot*, perdarahan retina dan sebagainya.⁵⁰

Pemeriksaan funduskopi memungkinkan melihat pembuluh darah retina dan perubahan yang terjadi pada retina akibat hipertensi. Keadaan pembuluh darah retina dapat dipakai sebagai ukuran keadaan pembuluh darah didalam organ tubuh lain. Usia penderita, berat ringannya hipertensi dan lamanya hipertensi yang diderita akan mempengaruhi jenis dan luasnya perubahan patologis di dalam fundus okuli.⁵⁰

2.3.4 Gambaran Retina Normal

Gambaran fundus normal, yang diperiksa adalah papil saraf optik, pembuluh darah retina, retina dan makula.⁵¹

Papil saraf optik. Berbentuk bulat atau lonjong, berwarna merah kekuningan dengan diameter lebih kurang 1,5 mm. Bagian tengah papil saraf optik terdapat cekungan yang warnanya lebih pucat. Arteri dan vena retina sentral terdapat ditengah papil

saraf optik. Batas papil saraf optik dengan retina disekitarnya berbatas tegas terutama pada bagian temporal.⁵¹

Pembuluh darah retina. Arteri dan vena retina sentral sebenarnya adalah arteriol dan venule, dalam keadaan normal dindingnya bersifat transparan, sehingga yang terlihat adalah kolom darahnya. Pembuluh darah tersebut mempunyai empat cabang utama, masing-masing berjalan kearah nasal superior, temporal superior, nasal inferior dan temporal inferior. Arteriol dan venule berjalan bersama dan kadang saling bersilangan, persilangan ini dikenal sebagai persilangan arterio-venosa. Perbedaan oftalmoskop antara arteri dan vena dapat dengan melihat :

1. Warna : Pembuluh arteri tampak lebih muda dibanding pembuluh vena.
2. Ukuran : Diameter arteri lebih kecil dibanding vena, Perbandingan arteri vena dalam keadaan normal adalah 2 : 3 .
3. Reflek cahaya : Pada arteri reflek ini dapat diikuti tanpa terputus sampai percabangan terkecil, reflek tampak tegas, lebar teratur kira-kira sepertiga bagian tengah kolom darah, sedangkan pada vena reflek terputus-putus dan lebih sempit.⁵¹

Retina. Jaringan transparan, warna merah yang terlihat pada pemeriksaan funduskopi disebabkan warna merah darah yang terdapat dalam kapiler retina dan pembuluh darah koroid, warna merah tersebut dalam keadaan normal dapat lebih muda atau lebih gelap.

2.3.5 Patologi Retinopati Hipertensi

Peningkatan tekanan darah sistemik akan menyebabkan vasokonstriksi arteriol, pada retina bisa terjadi merata (difus) diseluruh retina, namun kadang – kadang terjadi secara segmental (setempat). Terjadinya vasokonstriksi yang setempat ini belum jelas mekanismenya. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung lama menyebabkan rusaknya inner blood retinal sehingga terjadi ekstrasvasi plasma dan sel darah merah ke retina. Perdarahan biasanya terjadi pada lapisan serat saraf retina (distribusi mengikuti serat saraf) sehingga perdarahan terlihat seperti lidah api (*flame shaped*). Bila perdarahan terjadi pada lapisan nuklear atau pleksiform, bentuknya lebih bulat atau *blotlike appearance*.^{52,53}

Efek hipertensi yang lama juga menyebabkan perubahan pada pembuluh darah berupa arteriolsklerosis ataupun arterosklerosis. Arteriolsklerosis adalah perubahan yang terjadi pada arteriol. Dinding arteriol menebal karena pada lapisan media terjadi hipertrofi jaringan otot, tunika intima mengalami hialinisasi dan endotel mengalami hipertrofi, sehingga membentuk lapisan konsentris yang multipel, secara histologis memberikan gambaran seperti kulit bawang (*onion skin*). Lumen pembuluh menjadi kecil. Sedangkan arterosklerosis adalah perubahan yang terjadi pada pembuluh yang lebih besar. Kondisi arterosklerosis ini juga terdapat deposit lipid yang sering disertai oleh kalsifikasi dan fibrosis, jika ini terlepas dapat menyebabkan trombosis.^{51,52}

Bila terjadi area iskemik fokal pada lapisan serat saraf, serat saraf ini menjadi edema, secara histologis tampak menyerupai suatu kelompok cystoid bodies.

Kelainan ini dikenal dengan *cotton woll spot* (soft exudates), pada funduskopi terlihat sebagai area putih abu-abu, seperti kapas, dengan batas yang tidak tegas.^{50,52}

Sklerosis juga dapat ditemukan pada orang tua tanpa hipertensi, yang terjadi karena proses penuaan, dikenal dengan *senile* atau *involutional sclerosis*. Biasanya timbul setelah dekade keenam, dan terutama mengenai arteri yang besar.⁵² Bertambahnya ketebalan dinding arteriol karena proses arteriosklerosis menyebabkan perubahan refleksi cahaya arteriol. Kondisi normal dinding arteriol tidak terlihat, yang terlihat adalah sel darah merah di dalam lumen. Pantulan cahaya dari permukaan dinding arteriol yang konveks terlihat seperti garis tipis yang mengkilat di tengah kolom darah (refleksi cahaya normal).

Dinding pembuluh yang menebal, berakibat hilangnya pantulan refleksi cahaya normal dan cahaya terlihat lebih luas dan buram. Ini merupakan tanda awal dari arteriosklerosis.^{51,52} Meningkatnya ketebalan dinding dan berkurangnya lumen arteriol, menimbulkan campuran antara warna merah kolom darah dan warna kuning dari dinding pembuluh yang sklerotik (dinding pembuluh darah sklerotik kurang tembus pandang), sehingga tampak warna merah coklat, yang dikenal dengan refleksi kawat tembaga (*copper wire reflex*). Bila proses arteriosklerosis berlanjut, dinding pembuluh bertambah tebal dan lumen bertambah kecil, yang akhirnya hampir tidak terlihat, sehingga pada tempat tersebut hanya terlihat garis putih, yang dikenal dengan refleksi kawat perak (*silver wire reflex*).^{51,52}

Persilangan arteriol dan vena memperlihatkan fenomena *crossing*, dimana dinding arteriol yang kaku menekan vena yang dindingnya lembut, karena pada

tempat persilangan tersebut arteriol dan vena terbungkus oleh satu selubung jaringan ikat. Kondisi normal pada persilangan arteriol vena tidak terjadi penekanan maupun elevasi vena, tidak ada perubahan diameter maupun warna arteriol dan vena. Saat sklerosis, vena yang berada di bawah arteriol (70 % vena menyilang di bawah arteri) tidak terlihat atau tersembunyi karena hilangnya transparansi arteri, vena seolah-olah terputus, dimana terputusnya vena terlihat secara perlahan-lahan dan muncul kembali setelah persilangan juga perlahan-lahan, yang memberi gambaran arteriolo venous nicking, petanda ini dikenal dengan *Gunn's Sign*. Petanda ini bervariasi tergantung beratnya sklerosis, dimana pada sklerosis yang lebih berat dapat menyebabkan vena mengalami defleksi pada daerah persilangan, yang terlihat seperti huruf S atau Z. dikenal dengan *Salus's Sign*.⁵⁰⁻⁵²

Gambaran fundus pada retinopati hipertensi disebabkan oleh vasokonstriksi, kebocoran dan arteriosklerosis. Vasokonstriksi ditandai oleh penyempitan pembuluh darah yang difus atau segmental. Vasokonstriksi ini merupakan respon utama arteriol dan arteri sentralis retina terhadap hipertensi sistemik, dimana derajat konstriksi ini dipengaruhi oleh adanya fibrosis yang sudah terjadi sebelumnya. Karena itu pada pasien yang sudah tua dimana sudah terjadi kekakuan pembuluh darah, konstriksi pembuluh darah tidak terlihat. Vasokonstriksi yang murni biasanya terlihat pada pasien usia muda. Adanya vasokonstriksi yang difus pada retina kadang sulit untuk diketahui. Terdapat 2 cara untuk mengetahui vasokonstriksi tersebut, yaitu dengan membandingkan dengan pembuluh darah orang sehat dan dengan membandingkan rasio antara arteri dan vena.⁵⁰⁻⁵²

Aterosklerosis menyebabkan penebalan dari dinding pembuluh darah. Pada funduskopi terlihat perubahan refleksi pembuluh darah retina berupa *copper wire*, *silver wire* dan pada persilangan arteriol vena terlihat crossing phenomen berupa *Gunn's sign*, *Salus sign*, dan elevasi vena diatas arteriol ataupun stasis vena bagian distal. Walaupun tanda ini tidak menunjukkan beratnya hipertensi, tapi dengan adanya gambaran ini menunjukkan hipertensi telah berjalan beberapa tahun sebelumnya.⁵⁰⁻⁵²

2.3.6 Klasifikasi Retinopati Hipertensi.

Secara klinis, perubahan morfologis pada retina akibat hipertensi dibagi menjadi beberapa kelompok. Klasifikasi tersebut antara lain pernah dibuat oleh Keith – Wagener – Barker pada tahun 1939 dan juga oleh Scheie pada tahun 1953.⁵¹

Klasifikasi Keith – Wagener – Barker membagi retinopati hipertensi dmenjadi empat kelompok, yaitu^{51,52}

Kelompok I : Belum ada kelainan nyata pada arteri, didapatkan hipertrofi dinding dan penciutan lumen, *copper wire* atau *silver wire* refleks.

Kelompok II : Mulai terlihat kelainan pada arteri seperti *copper wire* atau *silver wire*.

Kelompok III : Kelompok II + arteriospasmе. Disini dapat terlihat edema retina, eksudat di daerah makula (*Star shaped figure*).

Kelompok IV : Kelompok III + papil edema.

Kelompok I dan II didominasi oleh sklerosis, disebut juga retinopati arteriosklerotik atau retinopati hipertensi benigna. Biasanya didapatkan pada orang

tua. Kelompok III dan IV didominasi oleh arteriospasma. Disebut juga retinopati arteriospastik atau retinopati hipertensi maligna.

Scheie membedakan perubahan fundus akibat hipertensi dan arteriosklerosis menjadi 5 grade, yaitu sebagai berikut^{51,52} :

Grade 0 : Belum ditemukan kelainan pada pembuluh darah retina, walaupun pasien sudah didiagnosis menderita hipertensi.

Grade 1 : Terlihat vasokonstriksi arteri yang difus, terutama pembuluh yang kecil.

Grade 2 : Vasokonstriksi arteri tampak nyata, disertai iregularitas setempat.

Grade 3 : Grade 2 + perdarahan retina dan atau eksudat.

Grade 4 : Grade 3 + papiledema.

Klasifikasi Scheie untuk arteriosklerosis adalah

Grade 0 : Normal

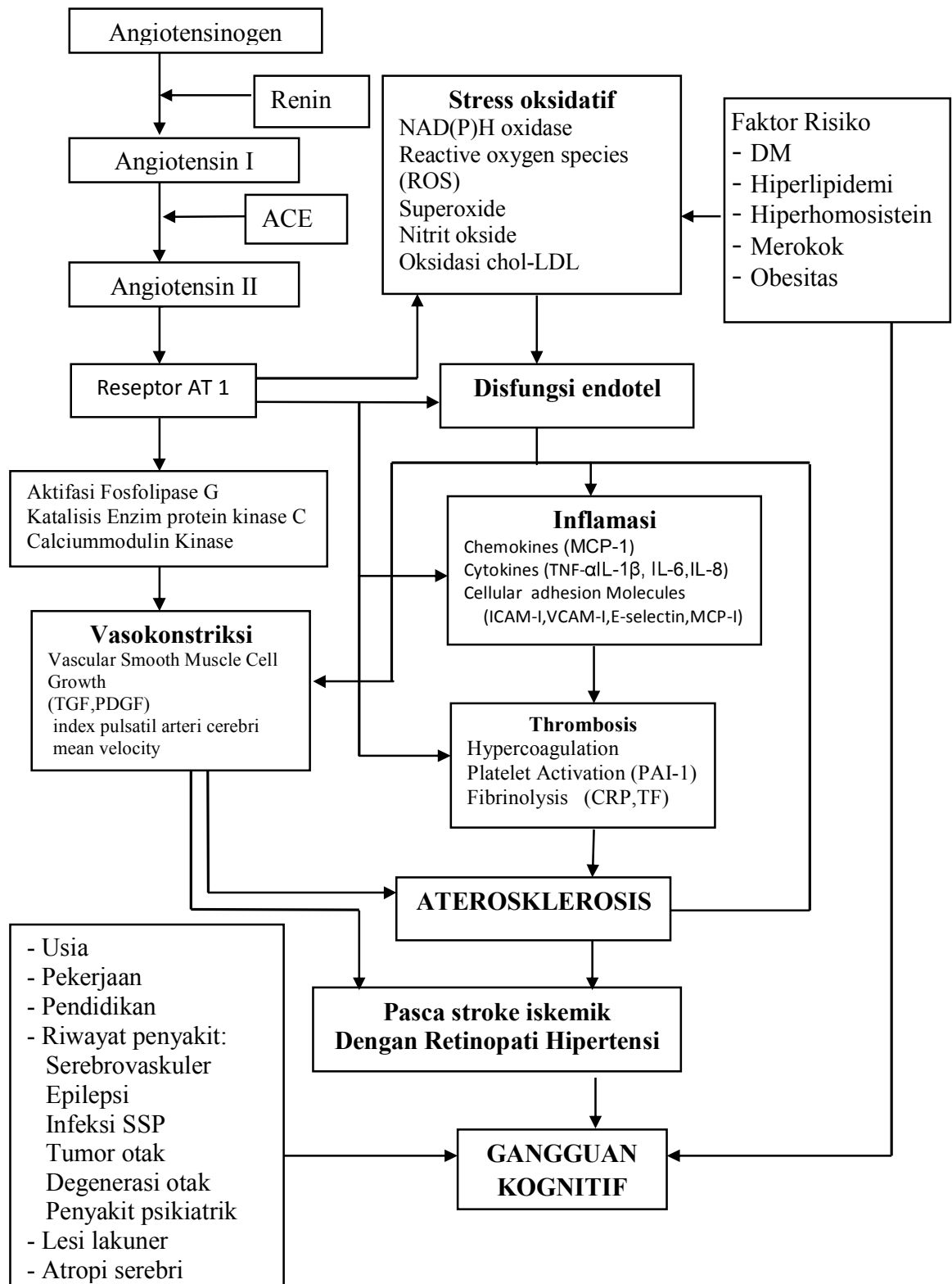
Grade 1 : Reflek pembuluh darah yang melebar, dengan penekanan arteri vena yang minimal atau belum ada.

Grade 2 : Peningkatan refleksi pembuluh arteri dan perubahan persilangan arteri vena yang nyata.

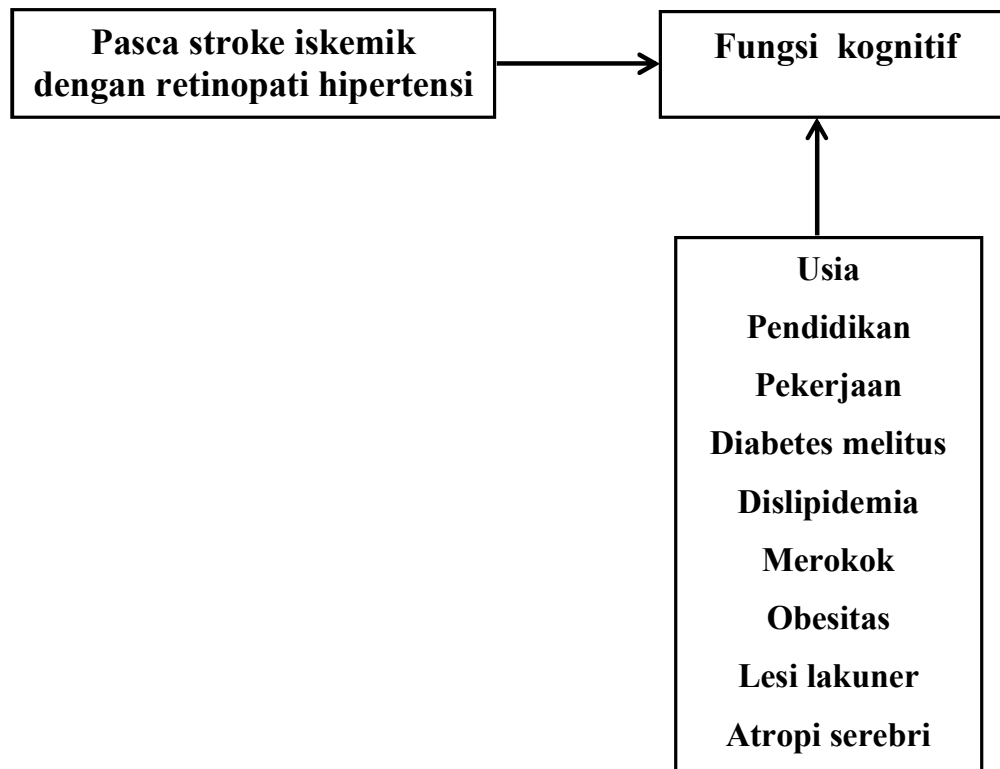
Grade 3 : *Copper wire appearance* dan penekanan arteri vena yang nyata.

Grade 4 : *Silver wire appearance*, dan perubahan persilangan arteri vena lebih nyata.

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Terdapat hubungan antara gangguan kognitif pada penderita pasca stroke iskemik dengan derajat retinopati hipertensi