

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DIFFUSE INJURY

Diffuse injury adalah terjadinya cedera otak difus dan disfungsi neuron yang luas. Gaya / energi rotasi menyebabkan gesekan atau "*shearing injury*" dan regangan pada akson secara menyeluruh atau difus. Beberapa istilah yang digunakan adalah *shearing injury, diffuse damage of immediate impact type, diffuse white matter shearing injury, inner cerebral trauma, diffuse axonal injury, diffuse brain injury* atau *diffuse injury*.⁴ Konsep tentang DI pertama kali dijelaskan oleh Strich pada tahun 1956 sebagai degenerasi difus pada substansia alba akibat dari proses gesekan akson pada penderita yang mengalami demensia post traumatik.²⁹

Proses akselerasi-deselerasi menyebabkan kerusakan difus pada akson, dan selanjutnya diikuti beberapa proses toksik yang menyebabkan influks ion Ca secara berlebihan. Kerusakan ini bersifat reversibel selama akson mampu mengatasi influks ion Ca yang berlebihan tersebut. Regangan yang berlebihan juga akan merusak sitoskeleton dan mengganggu transport yang bersifat menetap sehingga menyebabkan transport pada akson berhenti total. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan lesi tampak sebagai "*axonal retraction ball*" yang tampak sesudah 12-72 jam.³⁰

Kaadaan yang lebih berat menyebabkan kerusakan pembuluh darah, dan pada CT scan tampak gambaran bercak-bercak perdarahan di substansia alba dari subkorteks, korpus kalosum sampai ke batang otak dikenal sebagai "*tissue tear hemorrhages*".

Secara mikroskopis didapatkan degenerasi aksonal tipe Wallerian yang mengakibatkan disintegrasi akson. Ini mungkin akibat kekacauan metabolisme dari kerusakan organel internal dan hilangnya integritas membran.⁴

Mediator Neurokimiawi Dan Seluler Cedera Kepala

Neurotrophin

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa faktor neurotropik disintesis atau dilepaskan pasca cedera kepala, kemungkinan ditujukan untuk memfasilitasi reparasi dan menstimulasi regenerasi neuron.¹⁵ Pertumbuhan dan diferensiasi sel neuron diatur oleh protein yaitu neurotrophin, yang bekerja secara endogenous signaling, mengatur *long-term survival* dan diferensiasi neuron selama perkembangan, dan mempertahankan viabilitas sel neuron serta neuroplastisitas saat dewasa.

BDNF termasuk golongan neurotrophin yang berperan tidak hanya pada *synaptic plasticity*, tetapi juga pada *learning process*. Bahkan reseptor dari BDNF, yaitu Tropomiosin related kinase B (TrkB) berperan dalam plastisitas dan regenerasi sel saraf. BDNF disekresi oleh neuron maupun sel glia, tetapi astrosit tidak memiliki kemampuan untuk mensintesisnya. Di otak, BDNF terdistribusi hampir di seluruh jaringan otak dengan konsentrasi berbeda, yaitu di korteks frontalis, parietalis,

cingulatus, infralimbik, thalamus, nucleus basalis, hipotalamus, lokus cerelous, korteks oksipital, temporal, retrosplenial, perirhinal, hipokampus, korteks entorhinal, dan batang otak serta serebelum. Konsentrasi tertinggi terdapat di hipokampus.

BDNF mempunyai peran potensial untuk meningkatkan fungsi dan survival neuron dopaminergik, GABAergik, noradrenergik, dan serotonergik . BDNF juga sebagai neurotransmitter-like yang memodulasi *Long-Term Potentiation* (LTP) sebagai respon sinaptik dari hipokampus dalam proses belajar dan memori serta berperan dalam *activity-dependent* dari plastisitas sinaptik. BDNF berasal dari bentuk immatur yaitu ProBDNF. Bila terjadi cedera otak maka ProBDNF dikeluarkan ke ruang ekstraselular , dengan bantuan plasmin dan enzim ekstraseluler protease berubah menjadi BDNF. ³¹

2.2. FUNGSI KOGNITIF

2.2.1. Pengertian Fungsi Kognitif

Pengertian kognitif menurut *behavioral neurology*, 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.⁹

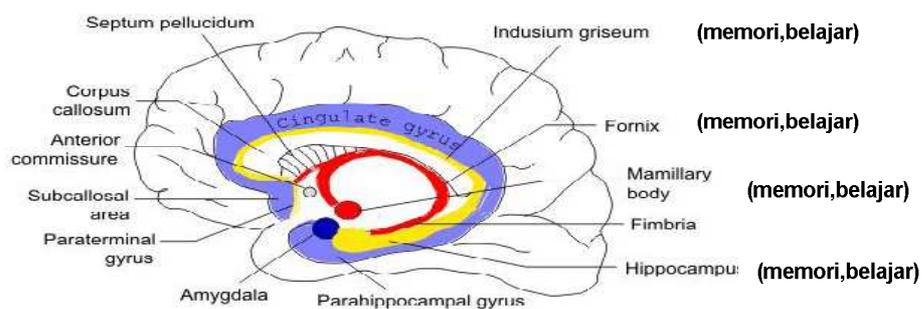
Konsep yang paling banyak dianut, bahwa fungsi kognitif mencakup lima domain, yaitu:¹⁰

- a. *attention* (pemusatan perhatian)

- b. *language* (bahasa)
- c. *memory* (daya ingat)
- d. *visuospatial* (pengenalan ruang)
- e. *executive function* (fungsi eksekutif: fungsi perencanaan, pengorganisasian dan pelaksanaan)

2.2.2. Anatomi Fungsional Fungsi Kognitif

Masing-masing domain kognitif tidak dapat berjalan sendiri-sendiri dalam menjalankan fungsinya, tetapi sebagai satu kesatuan, yang disebut sistem limbik.³² Struktur limbik terdiri dari amigdala, hipokampus, nukleus talamik anterior, girus subkalosus, girus cinguli, girus parahipokampus, formasio hipokampus, dan korpus mamillare. Alveus, fimbria, fornix, traktus mammilotalamikus, dan striae terminalis membentuk jaras – jaras penghubung sistem ini (Gambar.1).^{33,34}



Gambar 1. Sistem Limbik. Dikutip dari <http://spinwarp.ucsd.edu/Neuroweb/Text/br-800epi.htm>

Peran sentral sistem limbik meliputi memori, pembelajaran, motivasi, emosi, fungsi neuroendokrin, dan aktivitas otonom.³⁴ Struktur otak berikut ini bagian dari sistem limbik :^{32,33,35}

1. Amigdala, terlibat dalam pengaturan emosi, dimana pada hemisfer kanan dominan untuk belajar emosi dalam keadaan tidak sadar, dan pada hemisfer kiri dominan untuk belajar emosi pada saat sadar.
3. Hipokampus , terlibat dalam pembentukan memori jangka panjang, pemeliharaan fungsi kognitif yaitu proses pembelajaran.
4. Girus parahipokampus, berperan dalam pembentukan memori spasial.
5. Girus cinguli, mengatur fungsi otonom seperti denyut jantung, tekanan darah, dan kognitif yaitu atensi. Korteks cinguli anterior (ACC) merupakan struktur limbik terluas, berfungsi pada afektif, kognitif, otonom, perilaku dan motorik.
6. Forniks, membawa sinyal dari hipokampus ke *mammillary bodies* dan *septal nuclei*. Forniks berperan dalam memori dan pembelajaran.
7. Hipotalamus, berfungsi mengatur sistem saraf otonom melalui produksi dan pelepasan hormon, tekanan darah, denyut jantung, lapar, haus, libido dan siklus tidur/bangun, perubahan memori baru menjadi memori jangka panjang.
8. Talamus ialah kumpulan badan sel saraf di dalam diensefalon membentuk dinding lateral ventrikel tiga. Fungsi talamus sebagai pusat hantaran rangsang indra dari perifer ke korteks serebri. Dengan kata lain, talamus merupakan pusat pengaturan fungsi kognitif di otak / sebagai *stasiun relay* ke korteks serebri.

9. Mammillary bodies, berperan dalam pembentukan memori dan pembelajaran.
10. Girus dentatus, berperan dalam memori baru dan mengatur kebahagiaan
11. Korteks entorhinal, penting dalam memori dan merupakan komponen asosiasi.

Sedangkan lobus otak yang ikut berperan dalam kognitif adalah :³²

1. Lobus frontalis

Fungsi lobus frontalis mengatur motorik, perilaku, kepribadian, bahasa, memori, orientasi spasial, belajar asosiatif, daya analisis dan sintesis. Sebagian korteks medial lobus frontalis dikaitkan sebagai bagian sistem limbik, karena banyaknya koneksi anatomik dengan struktur limbik dan adanya perubahan emosi bila terjadi kerusakan.

2. Lobus parietalis

Lobus parietalis berfungsi dalam membaca, persepsi, memori, dan visuospasial. Korteks ini menerima stimuli sensori (input visual, auditori, taktil) dari area asosiasi sekunder. Karena menerima input dari berbagai modalitas sensori sering disebut *korteks heteromodal* dan mampu membentuk asosiasi sensori (*cross modal association*). Sehingga manusia dapat menghubungkan input visual dan menggambarkan apa yang mereka lihat atau pegang.

3. Lobus temporalis

Lobus temporalis berfungsi mengatur pendengaran, penglihatan, emosi, memori, kategorisasi benda-benda, dan seleksi rangsangan auditorik dan visual.

4. Lobus oksipitalis

Lobus oksipitalis berfungsi mengatur penglihatan primer, visuospasial, memori, dan bahasa.

Serabut serabut di otak yang berfungsi dalam fungsi kognitif antara lain :³³

1. Serabut-serabut komisura

Serabut ini menghubungkan daerah-daerah yang sama pada kedua hemisfer. Serabut tersebut adalah korpus kalosum, komisura anterior, komisura posterior, fornix, dan komisura habenularum.

2. Serabut-serabut asosiasi

Serabut-serabut saraf ini penting menghubungkan berbagai daerah korteks di dalam hemisfer yang sama. Fasikulus uncinatus menghubungkan area bicara motorik primer dan girus pada permukaan inferior lobus frontalis dengan korteks polus pada lobus temporalis. Fasikulus longitudinalis superior merupakan berkas serabut saraf terbesar, menghubungkan bagian anterior lobus frontalis dengan lobus oksipitalis dan lobus temporalis. Fasikulus longitudinalis inferior berjalan ke anterior dari lobus oksipitalis, berjalan di lateral menuju radiasio optika, kemudian didistribusikan ke lobus temporalis. Fasikulus frontooksipitalis menghubungkan lobus frontalis dengan lobus oksipitalis dan temporalis. Fasikulus arkuatus berperan dalam fungsi bahasa dan bicara, menghubungkan area Wernicke dengan area Broca sehingga bisa membentuk pemahaman bahasa tulisan dan lisan serta memungkinkan orang dapat membaca sebuah kalimat, mengerti kalimat dan mengucapkannya dengan suara keras.

3. Serabut-serabut proyeksi

Serabut-serabut aferen dan eferen yang berjalan ke dan dari batang otak menuju seluruh korteks serebri pasti berjalan diantara massa inti substansia grisea yang besar di dalam hemisfer serebri. Di bagian atas batang otak, serabut – serabut ini membentuk kapsula interna, dan terdapat pula serabut-serabut yang menyebar ke semua jurusan menuju korteks serebri disebut korona radiata.

Uraian fungsional domain fungsi kognitif antara lain :

1. Perhatian (atensi)

Atensi adalah kemampuan untuk bereaksi atau memperhatikan satu stimulus tertentu, dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan aktifitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi merupakan kemampuan untuk mempertahankan atensi dalam periode yang lebih lama. Gangguan atensi dan konsentrasi akan mempengaruhi fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa, dan fungsi eksekutif.

2. Bahasa

Bahasa merupakan perangkat dasar komunikasi dan modalitas dasar yang membangun kemampuan fungsi kognitif. Jika terdapat gangguan bahasa, pemeriksaan kognitif seperti memori verbal, fungsi eksekutif akan mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan.

3. Memori

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan & penyandian informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat. Semua hal yang berpengaruh dalam ke tiga proses tersebut akan mempengaruhi fungsi memori.¹⁰

4. Visuospasial

Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar (misal : lingkaran, kubus) dan menyusun balok – balok. Semua lobus berperan dalam kemampuan konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan.

5. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif adalah kemampuan kognitif tinggi seperti cara berpikir dan kemampuan pemecahan masalah. Fungsi ini dimediasi oleh korteks prefrontal dorsolateral dan struktur subkortikal yang berhubungan dengan daerah tersebut. Fungsi eksekutif dapat terganggu bila sirkuit frontal – subkortikal terputus. Lezack membagi fungsi eksekutif menjadi 4 komponen yaitu *volition* (kemauan), *planning* (perencanaan), *purposive action* (bertujuan), *effective performance* (pelaksanaan yang efektif). Bila terjadi gangguan fungsi eksekutif, maka gejala yang muncul sesuai keempat komponen diatas

Berdasarkan uraian anatomi fungsional fungsi kognitif di atas dapat dihubungkan lokasi lesi dengan masing – masing domain kognitif antara lain :

1. Atensi : girus cinguli anterior di lobus frontal

2. Memori : sebagian besar temporal kanan (memori visual) dan temporal kiri (auditorik) antara lain hipokampus, forniks, girus dentatus, korteks entorhinal, dan lain – lain.
3. Bahasa : lobus frontal inferior (area Broca) dan lobus temporal (area Wernicke) pada hemisfer dominan.
4. Visuospasial : lobus parietal
5. Fungsi eksekutif : korteks prefrontal dorsolateral dan struktur subkortikal yang berhubungan dengan daerah tersebut.

2.2.3. Mekanisme Gangguan Kognitif pada Diffuse Injury

1. Interaksi Cedera Kepala, Struktur Otak dan Gangguan Fungsi Kognitif

Patofisiologi DI disebabkan oleh *shearing process* akibat peristiwa akselerasi deselerasi sehingga mengganggu akson dan pembuluh darah. Distribusi utama pada white matter parasagital yang meluas dari otak ke batang otak. Pola ini yang bertanggung jawab pada gangguan kognitif berupa perhatian dan fungsi eksekutif.³⁰

2. Sistem Kolinergik pada Gangguan Kognitif

Penelitian cedera kepala pada binatang menunjukkan perubahan fungsi kolinergik hipokampus yang berhubungan dengan gangguan kognitif. Penelitian postmortem pada manusia juga menunjukkan bahwa cedera kepala menghasilkan disfungsi kolinergik korteks melalui hilangnya aferen kolinergik korteks.³⁶

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa abnormalitas di dalam sistem kolinergik kemungkinan memberikan kontribusi terhadap sekuel kognitif yaitu

kesadaran, atensi dan *working* memori. Sistem kolinergik terdiri dari serangkaian nuklei, terutama terletak di basal forebrain, rostral forebrain, dan talamus.^{2,37}

Penyebab penurunan fungsi kolinergik adalah penurunan sintesis asetilkolin, berubahnya pelepasan asetilkolin karena perubahan ikatan autoresptor asetilkolin dan signal transduksi, serta cedera pada proyeksi kolinergik. Neuron kolinergik pada cedera mengalami aktivasi dan melepaskan neurotransmiter berlebihan pada post-sinaptik target dan presinaptik aferen pada hipokampus, talamus, dan kortek frontalis. Lokasi ini penting untuk fungsi atensi, memori dan eksekutif.³⁷

3. Neuroinflamasi

Mekanisme pasti perubahan neurodegeneratif pasca cedera tak jelas tetapi ada hipotesis yang menyatakan bahwa menetapnya proses inflamatorik didalam otak mungkin memainkan peranan kunci. Untuk mendukung hipotesis ini, terdapat bukti peningkatan aktifitas mikroglial yang menetap dan dugaan mengenai hubungan antara tingkat aktifitas ini dengan genotip IL-1.³⁸

4. Kejadian Molekuler

Cedera otak difus menyebabkan terjadinya kerusakan sitoskeleton yang mengakibatkan berhentinya transport aksonal, pelepasan glutamat dan asetilkolin. *Uptake* glutamat oleh astrosit menyebabkan pembengkakan astrosit dan mempersempit lumen pembuluh darah, karena posisi kaki-kaki astrosit yang berdekatan dengan pembuluh darah. Menyempitnya pembuluh darah menyebabkan aliran darah serebri berkurang, kurangnya pengiriman O₂, akhirnya terjadi proses

glikolisis sehingga akan ada penumpukan laktat. Glutamat yang dilepaskan juga menyebabkan *voltage gated calcium channels* terbuka sehingga Ca masuk ke dalam neuron.

Shearing effect terhadap mitokondria menyebabkan pembengkakan dan gangguan fungsi mitokondria. Fungsi sitokrom oksidase II didalam mitokondria terganggu, produksi ATP berkurang, dan dilepaskan radikal bebas. Berkurangnya produksi ATP akan menyebabkan kegagalan pompa Na^+/K^+ ATPase. *Transition pore* mitokondria terbuka sehingga Ca dengan mudah masuk ke dalam mitokondria.³⁹

2.2.4. Domain Kognitif Yang Terganggu Akibat Diffuse Injury

Defisit kognitif yang sering muncul setelah cedera kepala adalah gangguan memori, konsentrasi dan atensi, kecepatan memproses informasi dan fungsi eksekutif.^{3,8,13}

1. Memori

Memori merupakan domain kognitif yang paling berat terganggu. Efek neuropsikologis dari *shear strain process* yang terpusat pada lobus temporalis anterior mempengaruhi hipokampus dan struktur neuronal yang berhubungan, yang pada keadaan normal melakukan storage dan retrieval memori baru. Hipokampus sangat rentan terhadap komplikasi hipoksik dan iskemik, dan mungkin mengalami kerusakan karena pelepasan asam amino eksitotoksik setelah cedera kepala.⁴⁰

Defisit fungsi memori setelah cedera kepala mungkin muncul dari perubahan didalam proses akuisisi, konsolidasi, atau *recall*, disebabkan kerusakan pada

hipokampus dan atau amigdala.⁴¹ Kerusakan hipokampus atau area lain yang berhubungan dengan lobus temporalis, akan menyebabkan defisit memori eksplisit.⁴²

Gangguan memori yang terjadi adalah adanya amnesia post traumatik yaitu *retrograde* dan *anterograde*.⁴¹

Defisit memori berat ditemukan pada 16% pasien yang sembuh dari cedera kepala ringan sampai sedang, 25% dari pasien yang sembuh dari cedera kepala berat. Tujuh tahun setelah DI, defisit memori merupakan gejala tunggal yang paling sering dilaporkan oleh pasien sebesar 53% dan keluarga mereka sebesar 79%.⁴⁰

2. Konsentrasi dan Atensi.

Pasien yang sembuh bisa mengalami gangguan atensi sebesar 9%.⁴⁰

3. Kecepatan Pengolahan Informasi.

Cedera kepala dapat mengakibatkan melambatnya kecepatan pengolahan informasi, bahkan pada pasien yang sembuh dari cedera kepala ringan.^{40,43}

4. Fungsi Eksekutif.

Fungsi ini sangat rentan terhadap efek destruktif DI dengan konsentrasi lesi daerah lobus frontalis. Pasien dengan disfungsi eksekutif mungkin tak memiliki inisiatif untuk melakukan tugas yang diperlukan, judgement dan tilikan diri.⁴⁰

5. Bahasa.

Hanya sekitar 2% pasien cedera kepala yang dirawat inap di bagian bedah saraf mengalami afasia. 51% terjadi afasia fluen, 35% afasia non fluen, dan 14% afasia global. Dari 21% pasien afasia akut, 43% nya terjadi kesembuhan penuh

fungsi bahasa, 29% terjadi afasia global, 29% sembuh untuk defisit bahasa spesifik, terutama anomia.²

6. Persepsi Visual.

Kemampuan visuoperseptual relatif terpelihara di dalam korteks posterior, karena derajat irregularitas struktural yang lebih rendah di dalam area ini dan dikelilingi oleh permukaan tengkorak yang relatif halus dan konveks.⁴⁰

2.2.5. Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Kognitif

Beberapa penyakit atau kelainan pada otak dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif, antara lain :

1. Usia

Dengan meningkatnya usia dapat terjadi perubahan fungsi kognitif yang sesuai dengan perubahan neurokimiawi dan morfologi (proses degeneratif). Usia lanjut juga menyebabkan otak lebih rentan terhadap efek primer atau sekunder cedera kepala, sehingga efek terjadinya gangguan kognitif lebih besar.⁴⁰

2. Pendidikan

Banyak studi menunjukkan bahwa pendidikan yang lebih tinggi, berisiko rendah menderita penyakit Alzheimer.⁴⁴ Tingkat fungsi intelektual premorbid mempengaruhi kemungkinan penyembuhan fungsi kognitif dan respon terhadap rehabilitasi.⁴¹

3. Genetik

Termasuk faktor genetik adalah faktor bawaan, jenis kelamin dan ras. Penyakit genetik yang berhubungan dengan gangguan kognitif diantaranya Huntington, Alzheimer, Pick, Fragile X, Duchenne Muscular Distrofi, dan sindroma Down.⁴⁵

4. Berbagai penyebab yang dapat mempengaruhi perkembangan otak pada masa prenatal dan pasca natal.⁴⁶

5. Cedera kepala

Cedera kepala dapat mengakibatkan perubahan kognitif, biasanya jenis cedera kepala tertutup. Menurut Levin, Benton dan Grossman dalam *Neurobehavioral Consequences of Closed Head Injury* yang dikutip Sidiarto, gangguan kognitif yang dapat timbul pada cedera kepala antara lain amnesia anterograd dan retrograd, fungsi memori, gangguan kemampuan konstruksi, fungsi bahasa, persepsi, kemampuan motorik dan kemampuan psikiatrik.⁴⁷

6. Obat-obat toksik

Beberapa zat toksik yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif antara lain karbonmonoksida, logam berat, alkohol, obat-obatan (seperti kokain, mariyuana, halusinogen), amfetamin.

7. Infeksi susunan saraf pusat

Beberapa penyakit infeksi SSP seperti meningitis, ensefalitis maupun abses otak dapat mengakibatkan gejala sisa berupa gangguan kognitif.

8. Epilepsi

Frekuensi dan variasi gangguan kognitif yang terlihat pada penderita epilepsi cukup tinggi, dan dampak psikologis maupun sosial juga tinggi. Obat-obat epilepsi sendiri dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan kognitif.⁴⁸

9. Penyakit serebrovaskuler

Gangguan kognitif yang timbul pada penyakit serebrovaskuler dapat menjadi awal terjadinya demensia vaskuler. Frekuensi terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke meningkat.⁴⁹

10. Tumor otak

Tumor otak mengakibatkan perluasan lesi fokal yang dapat menimbulkan satu atau kombinasi beberapa gejala kognitif. Gejala-gejala yang dapat timbul antara lain afasia, disorientasi, kesulitan membaca, menulis, atau berhitung, kebingungan, dan gejala psikiatrik. Gejala lain dapat terjadi sesuai dengan lokasi tumor.

11. Nutrisi

Zat gizi yang dibutuhkan untuk perkembangan otak bukan hanya zat gizi makro tetapi juga zat gizi mikro.⁵⁰ Diperkirakan 10 % dari total seng berada di otak dan berada pada neuron di hipokampus yaitu menempati lumen vesikel sinaps yang berisi glutamat. Seng ikut berperan dalam neuromodulator pada glutaminergik sinaps. Bila terjadi defisiensi seng maka akan terjadi gangguan terhadap penghantaran stimulus yang diterima oleh akson dan badan neuron sehingga dapat terjadi gangguan memori.^{50,51} Kekurangan yodium dapat menyebabkan

kemunduran mental, terlambatnya perkembangan motorik, gangguan otot dan saraf, gangguan bicara, pendengaran serta pertumbuhan yang terhambat.⁵⁰

12. Hormon Tiroid

Defisit atau kelebihan hormon tiroid selama perkembangan dapat berefek buruk pada fungsi neurologi. Karena laju produksi sel-sel pada berbagai regio otak berbeda-beda waktunya, maka periode kritis aksi hormon tiroid pada proliferasi sel berbagai regio otak tertentu akan berbeda-beda pula.⁵² Fungsi hormon tiroid ini erat kaitannya dengan intake yodium.

13. Stres

Selain reaksi emosional, orang seringkali menunjukkan gangguan kognitif yang cukup berat jika berhadapan dengan stresor yang serius. Akan sulit berkonsentrasi dan mengorganisasikan pikiran secara logis.⁵³ Solomon Synder menemukan pada tikus yang stres mempunyai volume hipokampus lebih kecil daripada tikus yang tidak stres.^{53,54} Ekspresi gen neurotropin di otak juga dimodulasi oleh stres. Ekspresi BDNF menurun sebagai respon stres jangka pendek ataupun panjang, yang mungkin menyumbang terhadap kerusakan hipokampus.⁵⁴

2.2.6. Diagnosis Gangguan Fungsi Kognitif

Prasyarat pemeriksaan fungsi kognitif adalah derajat kesadaran harus baik. Instrumen yang digunakan untuk mendiagnosis gangguan kognitif antara lain :^{55,56}

1. Mini Mental Status Examination (MMSE) dan Clock Drawing Tes (CDT)

Pemeriksaan fungsi kognitif meliputi pemeriksaan domain-domain kognitif diantaranya atensi, bahasa, memori, visuospasial dan fungsi eksekutif. Untuk pemeriksaan lima domain tersebut dapat digunakan pemeriksaan MMSE (atensi, bahasa, memori, visuospasial) dan CDT (fungsi eksekutif). Bila salah satu dari domain tersebut ada gangguan dapat dikatakan ada gangguan fungsi kognitif. Untuk memeriksa fungsi kognitif, pemeriksaan CDT tidak dapat dipisahkan dari MMSE karena CDT melengkapi domain kognitif yang tidak terdapat pada MMSE.

Pemeriksaan MMSE memiliki keuntungan waktunya cepat (5-10 menit) dan mudah dikerjakan serta dapat digunakan untuk memonitor perubahan dan perkembangan fungsi kognitif. Dalam pemeriksaan MMSE terdapat komponen orientasi, registrasi, atensi, kalkulasi, *recall* / mengingat kembali, bahasa, dan visuokonstruksi. Sedangkan penilaiannya terdiri dari beberapa hal : penilaian orientasi (misal tahun berapa ?), memori segera dan tertunda dari 3 kata (misal apel, meja, dan mata uang), penamaan (misal pensil, televisi), pengulangan ungkapan (misal jika tidak, dan atau tetapi), kemampuan mengikuti perintah sederhana (misal ambil sebuah kertas dengan tangan kananmu, lipat di tengah dan letakkan di lantai), menulis (misal tulis sebuah kalimat), fungsi visuospasial (mengkopi gambar segilima berpotongan) dan atensi (misal tujuh serial atau pilihan, ejaan kata – kata WORLD dari belakang). Skor MMSE normal 24-30, bila skor kurang dari 24 mengindikasikan gangguan fungsi kognitif. Namun pada

subyek berpendidikan bila skor MMSE ≤ 27 dicurigai suatu gangguan fungsi kognitif.

Pemeriksaan CDT dapat digunakan untuk penilaian beberapa fungsi kognitif diantaranya visuokonstruksi, orientasi, konsep waktu, visuospasial, memori, komprehensi auditorik, dan yang paling penting untuk menilai fungsi eksekutif. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini $\pm 85\%$. Pemeriksaan CDT ini juga mempunyai unsur kemampuan motorik dimana subyek diminta menggambar jam dinding ukuran besar, lengkap dengan angka-angkanya dan menggambarkan jarum jam yang menunjukkan pukul “sebelas lewat sepuluh menit”. Ada empat komponen yang dinilai yaitu menggambar lingkaran tertutup (skor 1), meletakkan angka-angka dalam posisi yang benar (skor 1), ke-12 angka lengkap (skor 1), dan meletakkan jarum-jarum jam pada posisi yang tepat(skor 1). Nilai *cut-off* penilaian ini bersifat subyektif. Seseorang dengan fungsi eksekutif yang normal mempunyai skor total 4 dan bila tidak normal skornya kurang dari 4. Skor yang kurang dari 4 perlu evaluasi fungsi kognitif lebih lanjut.

2. Galveston Orientation and Amnesia Test
3. TOKEN Test.
4. Continuous Performance Test (CPT) dan Vigilance Complex Task (VCT)
5. Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)
6. Trail Making Test (TMT)
7. Digit Span Forward dan Backward

8. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

9. Disability Rating Scale (DRS)

2.3. PERAN LATIHAN FISIK TERHADAP FUNGSI KOGNITIF

2.3.1. Pengertian Latihan Fisik

Menurut lokakarya *Neurobiologi Exercise* di Pusat Penelitian Biomedis Pennington, LA, tahun 2004 dan *Physical Activity Guidelines for Americans* tahun 2008, aktivitas fisik adalah gerakan badan yang dihasilkan oleh kontraksi otot-otot skeletal dan meningkatkan pengeluaran energi yang melebihi pengeluaran energi saat istirahat. Istilah ini bisa disamakan dengan *exercise* / latihan fisik yaitu gerakan badan yang terencana, terstruktur, dan berulang – ulang.^{22,23}

Sedangkan yang disebut latihan aerobik/ ketahanan / aktivitas kardiorespirasi membutuhkan oksigenasi sel-sel otot untuk memetabolisme asam lemak bebas menjadi energi untuk kontraksi otot dan mempunyai ciri gerakan ritmik dari kelompok-kelompok otot besar, yang berlangsung sekurang-kurangnya 10 menit.⁵⁶

Standar baku untuk mengukur kebugaran kardiorespirasi adalah tes kapasitas oksigen maksimal (VO_{2max}). VO_{2max} / *maximal oxygen uptake* adalah kapasitas tubuh untuk mentransport dan menggunakan oksigen selama penggunaan maksimal dalam latihan.²⁴ Intensitas latihan aerobik disebut moderat bila nilainya 40-60% VO_{2max} (setara dengan 50-70% denyut jantung maksimal) dan kuat bila $> 60\%$ VO_{2max} ($>70\%$ denyut jantung maksimal).⁵⁶

Physical Activity Guidelines merekomendasikan aktivitas fisik pada dewasa adalah akumulasi latihan 30 menit/hari dalam satu minggu (150 menit) dengan intensitas moderat. ²³ Manfaat latihan fisik terhadap kesehatan mental dan kognitif didapatkan pada aktivitas aerobik 30-60 menit setiap sesi selama 3-5 hari/minggu.^{23,56} Meskipun mekanisme bagaimana latihan fisik mempengaruhi fungsi fisiologis telah terdokumentasi dengan baik, mekanisme pengaruh latihan fisik terhadap fungsi kognitif masih diperdebatkan. ⁵⁶

2.3.2. Dasar Teori Pengaruh Latihan Fisik terhadap Fungsi Kognitif

Terdapat empat teori yang dominan didalam kepustakaan mengenai dampak latihan fisik terhadap fungsi kognitif, yaitu : ⁵⁶

1. Sirkulasi serebral

Latihan fisik berperan dalam kapasitas aerobik dan sirkulasi serebral, serta meningkatkan fungsi neuron yang mengaktivasi serabut otot. Diperkirakan bahwa penyakit-penyakit penuaan, seperti penyakit kardiovaskuler, berperan dalam inefisiensi sirkulasi serebral dan menurunkan oksigenasi otak. Berdasarkan model ini, penurunan aliran darah otak berhubungan dengan berkurangnya oksigenasi otak, yang kemudian menimbulkan penurunan fungsi otak. Mekanisme yang bertanggung jawab pada penurunan fungsi otak bukanlah aliran darah otak total, tetapi aliran darah regional. Secara teori, latihan fisik akan meningkatkan aliran darah regional pada area otak yang spesifik, meliputi prefrontal, somatosensorik, dan korteks motorik primer. Latihan fisik diharapkan memperkecil penurunan

aliran darah pada area otak spesifik yang terjadi secara alamiah. Konsisten dengan teori ini, dinyatakan bahwa peningkatan ketersediaan oksigen di dalam otak dengan latihan fisik berperan dalam metabolisme neurotransmitter, khususnya asetilkolin, dopamin, norepinefrin, dan serotonin, yang kemudian menimbulkan perubahan fungsi neurofisiologis dan neuropsikologis. Untuk mendukung hipotesis ini, telah ditemukan bahwa pemberian oksigen murni berhubungan dengan perbaikan pada fungsi neuropsikologis lansia dengan PPOK.

2. Stimulasi fisik dan mental

Latihan fisik meningkatkan stimulasi fisik dan mental, yang berperan pada proses perhatian.

3. Efek psikologis

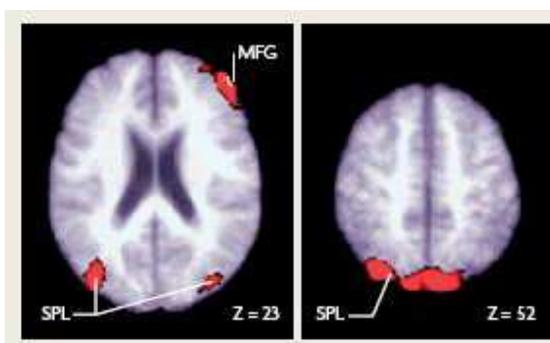
Fungsi kognitif dapat terganggu pada individu yang mengalami depresi atau kecemasan, maka perbaikan fungsi kognitif dapat dihasilkan dari peningkatan kesejahteraan psikologis setelah latihan fisik.

4. Tonus simpatik

Adanya stimulasi simpatis yang berlebihan berkaitan dengan gangguan kognitif pada uji fungsi kognitif, maka penurunan pada tonus simpatis yang menyertai latihan fisik kronik dapat berperan untuk memperbaiki fungsi kognitif.

2.3.3. Bukti Neuroimaging

Neuroimaging menunjukkan bahwa latihan fisik mengakibatkan perubahan nyata pada struktur dan fungsi otak.⁵⁷ Colcombe dkk menyatakan latihan fisik aerobik 6 bulan pada lansia menunjukkan peningkatan aktivasi girus mid frontal (MFG) dan lobus parietal superior (SPL), regio otak yang berfungsi untuk perhatian dan *working memory* (Gambar.2)



Gambar 2. Peningkatan aktivasi regional otak.⁵⁷

Latihan fisik memiliki efek kognitif baik secara luas maupun spesifik, luas dalam arti bahwa berbagai proses kognitif yang berbeda memperoleh manfaat dari partisipasi latihan fisik, dan spesifik dalam arti bahwa efek terhadap beberapa proses kognitif, terutama proses eksekutif. Latihan fisik memiliki efek kognitif secara luas dalam pengertian bahwa individu pada kelompok latihan fisik aerobik menunjukkan efek latihan pada semua kategori proses kognitif dan efek spesifik dalam pengertian bahwa efek latihan fisik adalah lebih besar pada proses eksekutif, dibanding untuk proses kognitif lainnya.⁵⁷

2.3.4. Bukti Neurofisiologi

ERP (*event-related brain potentials*) dan P 300⁴⁴

ERP merupakan perubahan potensial otak yang menggambarkan proses pengolahan stimulus yang diterima, dan rentan terhadap latihan fisik. Pemeriksaan ERP digunakan untuk mengevaluasi aktivitas kognitif, terutama yang berkaitan dengan atensi, persepsi memori, fungsi eksekutif, dan kontrol perilaku.⁴⁴

Gelombang P300 (P3) merupakan potensial aksi yang digunakan sebagai salah satu alat ukur obyektif fungsi kognitif. P3 adalah gelombang positif dengan puncak 300-800 ms setelah onset stimulus, merupakan komponen endogen dari ERP yang mencerminkan aktivitas saraf yang mendasari fungsi kognitif misalnya alokasi sumber perhatian dan pembaharuan memori.^{44,58}

Jaringan saraf yang menimbulkan P3 meliputi lobus frontal, ACC, lobus temporal inferior, formasio hipokampus, dan korteks parietal.⁵⁸ Disimpulkan bahwa latihan fisik meningkatkan amplitudo P3 dan penurunan latensi P3.⁴⁴

2.3.5. Efek Latihan Fisik terhadap Fungsi Kognitif

Latihan fisik dapat meningkatkan ekspresi gen yang mengkode beberapa neurotrofin otak seperti BDNF dan juga memiliki pengaruh neurogeneratif dan neuroprotektif terhadap otak dengan merangsang pertumbuhan dan perkembangan sel baru serta melindungi terhadap kerusakan saraf iskemik pada formasio hipokampus dan kerusakan neurotoksik di neostriatum.²²

Latihan fisik secara signifikan meningkatkan kadar *mitochondrial uncoupling protein 2* di hipokampus, suatu faktor penyeimbang energi yang terkait dengan pemeliharaan homeostasis kalsium, produksi ATP, dan pengaturan radikal bebas.

Uncoupling protein 2 mengatur produksi BDNF oleh sel hipokampus, serta sistem molekuler di bawah kendali BDNF (mis, CREB, sinapsin I, kalsium-kalmodulin kinase II) yang penting dalam proses belajar dan memori.²²

Latihan fisik juga meningkatkan outcome cedera otak traumatik, namun aplikasi waktu dan intensitas latihan masih diperdebatkan. Sebagai contoh, latihan fisik selama 2 minggu, tapi tidak segera, setelah cedera otak ringan, akan mengurangi efek cedera melalui mekanisme yang diperantarai oleh BDNF.²²

Perkembangan motorik dan kognitif pada umumnya dipelajari secara terpisah serta dipandang sebagai fenomena yang independen. Para pakar neurosains telah mencari hubungan antara area di otak yang terlibat dalam gerakan dengan area kognitif. Ini akan dapat menjelaskan mengapa sebagian pasien dengan penyakit Parkinson juga menunjukkan perburukan status mental, begitu pula dengan penyakit kognitif seperti ADHD, disleksia, gangguan perkembangan bahasa dan autisme mempunyai problem motorik. Baru dasawarsa terakhir ini ditemukan 2 area di otak yang sebelumnya ditengarai hanya berhubungan dengan kontrol gerakan ternyata juga penting dalam koordinasi pikiran, yaitu ganglia basalis dan serebellum. Area ini juga berhubungan dengan lobus frontal yang berperan besar dalam fungsi kognitif.⁵³

Plastisitas otak diperlukan dalam memahami konteks ini. Istilah neuroplastisitas / plastisitas otak / plastisitas kortikal berasal dari bahasa Yunani “plastikos” yang berarti “membentuk”. Neuroplastisitas mengacu pada perubahan struktural dan fungsional otak yang disebabkan oleh latihan dan pengalaman baru,

kapasitas otak untuk belajar, mengingat, serta kemampuan untuk mereorganisasi dan sembuh dari cedera.²¹

Semua penelitian pada akhirnya mempunyai satu kesimpulan bahwa otak bukanlah organ yang statis namun berubah secara dinamis dan mengalami perubahan-perubahan atau reorganisasi sepanjang waktu dengan bertumbuhnya neuron baru.²⁰

Peningkatan proliferasi sel dan ketahanan sel girus dentata hipokampus yang dipicu oleh latihan dapat terjadi di banyak tahap perkembangan, seperti masa dewasa muda dan usia tua. Bahkan pada anak anjing yang baru lahir dengan ibu yang telah menjalani latihan aerobik selama periode gestasional kehamilan, menunjukkan sel hipokampus yang bertahan dalam jumlah besar dibanding anak anjing yang lahir dari ibu *sedentary*. Penyakit Alzheimer yang ditandai oleh penurunan jumlah neuron di hipokampus, dapat diperbaiki, sebagian oleh peningkatan neurogenesis oleh latihan fisik dibuktikan penurunan plak amyloid- β ekstraseluler.⁵⁷

Pada binatang, dibuktikan bahwa latihan fisik akan meningkatkan jumlah neuron-neuron baru yang diperantarai oleh BDNF. Latihan akan meningkatkan kadar BDNF dalam hipokampus, dan BDNF meningkatkan survival neuron-neuron yang baru berdiferensiasi.^{53,57}

BDNF yaitu suatu faktor neurotrofik yang ditemukan pertama kali di otak. Selain di otak juga ditemukan di perifer seperti di retina, motor neuron, ginjal, prostat dll. BDNF merupakan suatu protein yang mempunyai aktifitas pada neuron-neuron pada sistem saraf pusat dan perifer yang membantu survival neuron dan

meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi neuron dan sinaps baru. Di otak, BDNF ditemukan aktif di hipokampus, korteks dan *basal forebrain* – area yang vital dalam proses belajar, mengingat dan proses pikir yang lebih tinggi (*higher thinking*). Tikus yang lahir tanpa kemampuan membentuk BDNF akan menderita defek perkembangan di otak dan sistem saraf sensoris serta biasanya akan mati segera setelah lahir.¹⁵

BDNF penting untuk *long-term potentiation* (LTP) dan untuk pertumbuhan serta ketahanan neuron baru. Kadar BDNF di hipokampus secara langsung berkaitan dengan peningkatan proses belajar dan memori pada hewan pengerat dengan terapi latihan. Bahkan pada manusia, konsentrasi serum BDNF mengalami peningkatan setelah latihan akut pada dewasa muda.⁵⁷

Latihan fisik juga meningkatkan *uptake* otak terhadap IGF-1 yang bersirkulasi, yaitu sebuah faktor yang meningkatkan diferensiasi neuronal dan meningkatkan ekspresi gen BDNF hipokampus. Selain itu, juga meningkatkan uptake *Fibroblast growth factor* (FGF-2) yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel-sel hipokampus. Latihan fisik juga meningkatkan produksi dan pelepasan VEGF pada hewan, mengakibatkan pembentukan pembuluh darah baru. Proses angiogenik yang berasal dari latihan fisik aerobik ini terjadi pada masa anak-anak sampai tua. Maka, latihan akan mengaktivasi sejumlah faktor yang bermuara pada neurogenesis.^{53,57}

Proliferasi sel di otak disertai dengan peningkatan kebutuhan nutrisi. Pertumbuhan pembuluh darah baru tergantung adanya molekul seperti VEGF dan

IGF-1. Injeksi sistemik IGF-1 efektif merangsang angiogenesis di otak dan bisa merangsang pembentukan pembuluh darah baru melalui pengaturan VEGF, faktor pertumbuhan yang terutama terkait dengan pembentukan dan perkembangan pembuluh darah.⁵⁷

Contoh penelitian binatang, van Praag dkk memberikan latihan fisik lari pada tikus berumur muda maupun tua. Dari hasil penelitian ditemukan adanya peningkatan fungsi kognitif dan peningkatan neurogenesis di hipokampus pada dua kelompok tersebut dibandingkan kontrol, walaupun neurogenesis tikus muda ditemukan lebih banyak dibandingkan tikus tua.⁵⁹

Fernando Gomez-Pinilla dkk meneliti tikus yang secara sukarela berlari di dalam roda selama 3 atau 7 hari. Ditemukan peningkatan BDNF dan mekanisme yang terkait baik di hari ke 3 ataupun hari ke 7 dibandingkan dengan tikus yang hidup sedenter. Jarak tempuh lari juga ditemukan berbanding lurus dengan peningkatan mRNA BDNF.⁶⁰ Mekanisme yang terkait tersebut selain BDNF juga ditemukan peningkatan reseptor BDNF, adanya peningkatan sinapsin I, *growth-associated protein 43* (GAP-43) serta *cyclic AMP response element-binding protein* (CREB).⁶⁰

Sinapsin I merupakan fosfoprotein spesifik terminal saraf dan terlibat dalam pengeluaran neurotransmitter, pemanjangan akson dan pemeliharaan sinaptik. BDNF mempengaruhi sintesis dan fosforilasi sinapsin I, meningkatkan pelepasan neurotransmitter. GAP-43 ada dalam terminal akson yang sedang tumbuh dan

mempunyai peranan penting dalam pertumbuhan akson, pelepasan neurotransmitter serta proses belajar dan mengingat.⁶⁰

CREB adalah salah satu faktor transkripsi di otak dan dapat dimodulasi oleh BDNF, dibutuhkan untuk berbagai bentuk mengingat termasuk pembelajaran spasial dan memainkan peran dalam ketahanan neuronal bersama-sama dengan BDNF. CREB juga merupakan regulator penting dalam ekspresi gen yang diinduksi oleh BDNF. CREB difosforilasi oleh BDNF pada tempat regulasi transkripsi serta CREB dapat memberi umpan balik pada BDNF dengan mengatur transkripsi gen melalui mekanisme yang tergantung kalsium.⁶⁰

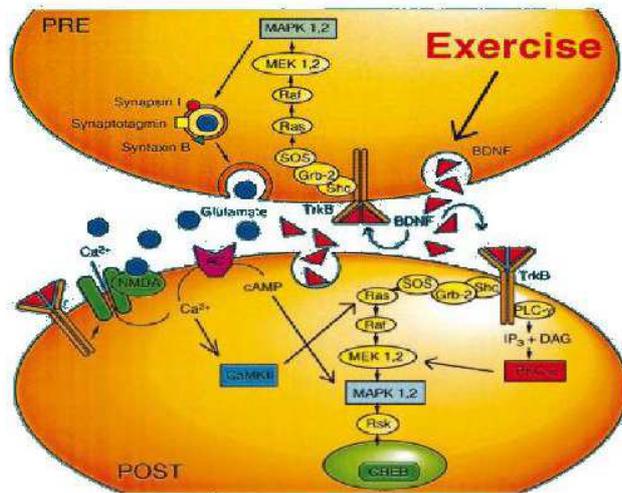
Latihan fisik juga meningkatkan ekspresi beberapa gen yang berasosiasi dengan fungsi sinaps. Selain *synapsin I*, latihan meningkatkan mRNA untuk *syntaxin* dan *synaptotagmin*. Terjadi peningkatan regulasi *Synapsin I* dalam periode akut latihan fisik (hari 3 dan 7) dan berperan pada pelepasan vesikel sinaps. *Synaptotagmin* dan *syntaxin* meningkat pada 3 waktu pengukuran tetapi *synaptotagmin* menunjukkan peningkatan progresif pada periode latihan yang semakin panjang. *Synaptotagmin* berperan dalam pembentukan vesikel sinaps, sedangkan *syntaxin* berperan pada proses exositosis.⁶¹

BDNF meningkatkan fosforilasi *synapsin I* melalui aktivasi reseptor TrkB pada terminal presinaps sehingga mengakibatkan pengeluaran neurotransmitter. Peningkatan mRNA TrkB dan *synapsin I* pada fase awal latihan fisik pada sinaps melalui sistem BDNF. Dimungkinkan bahwa peningkatan kadar BDNF sebagai

akibat dari latihan akan memfasilitasi mobilisasi dan formasi vesikel sinaptik dan plastisitas sinaps.¹⁸

Jalur sinyal intraseluler umum, seperti MAP-K/ERK (*mitogen-activated / extracellular signal-regulated protein kinase*) dan Cam-K (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*) juga terlibat tetapi pada periode latihan fisik yang berbeda. Jalur Cam-K *up-regulasi* dengan latihan fisik jangka pendek sedangkan jalur MAP-K lebih berperan pada latihan fisik jangka panjang (setelah 7 hari). MAP-K/ERK juga terlibat dalam plastisitas sinaps dan pembentukan memori.¹⁸

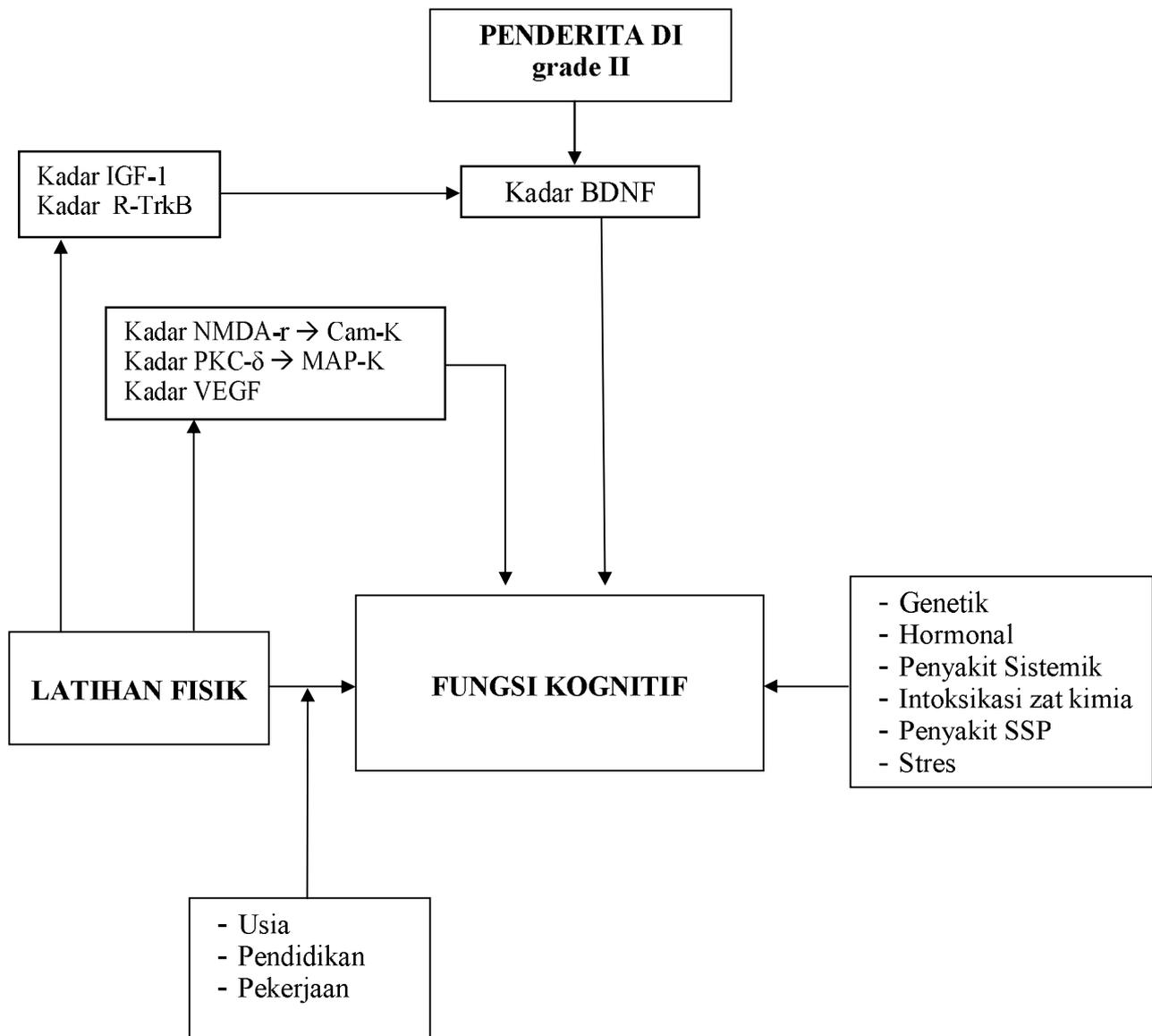
Cam-K diregulasi oleh sistem reseptor NMDA, di mana berespon terhadap latihan fisik jangka pendek. Peningkatan ekspresi sub unit NMDA-R akibat latihan fisik menunjukkan sebuah efek *downstream* dari latihan fisik selama fase akut. Ekspresi PKC (*protein kinase C*)- δ terlihat meningkat secara bermakna setelah 7 hari latihan fisik. PKC- δ dibutuhkan untuk aktivasi kaskade MAP-K dan untuk pertumbuhan neurit.¹⁸



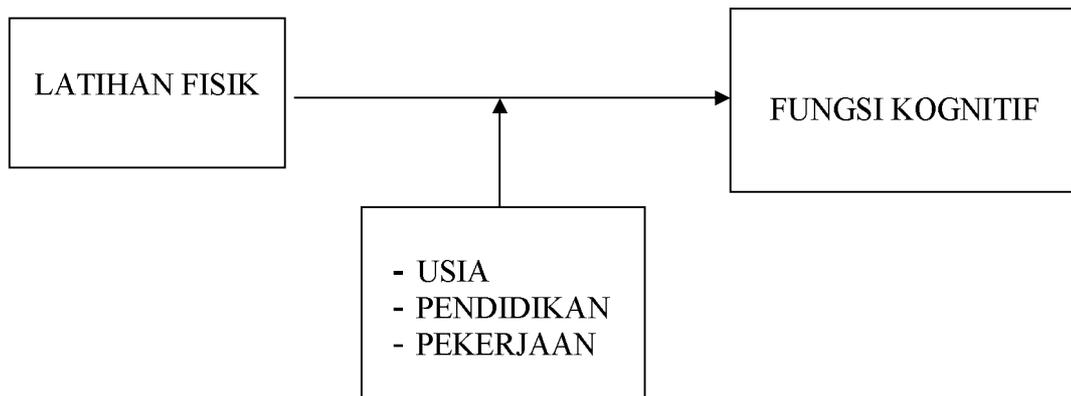
Gambar.3. Mekanisme potensial latihan fisik dalam memodulasi plastisitas neuronal di hipokampus.¹⁸

Secara ringkas dalam gambar 3 dijelaskan bahwa peningkatan ekspresi BDNF akibat latihan fisik dapat mempengaruhi plastisitas neuronal baik pada terminal pre dan pasca sinaps. Transduksi sinyal BDNF dimediasi secara primer melalui reseptor TrkB yang ekspresinya diup-regulasi oleh latihan fisik. Sinyal TrkB pada terminal pre dan pasca sinaps berakibat pada peningkatan regulasi beberapa gen *downstream* seperti MAP-K I, MAP-K II, PKC- δ dan CAM-K II. Lebih lagi, pada terminal presinaps, latihan fisik dapat berperan pada synapsin, synaptotagmin dan syntaxin untuk memodulasi pengeluaran neurotransmitter. Sebagai tambahan, efek pasca sinaps dapat dimediasi melalui influks ion Ca^{2+} melalui reseptor NMDA, di mana ekspresinya diup-regulasi juga oleh latihan fisik. Hal ini pada gilirannya mengaktifkan kaskade MAP-K melalui CAM-K. MAP-K yang teraktivasi mungkin bekerja pada faktor transkripsi CREB, yang juga diup-regulasi oleh latihan fisik.¹⁸

2.4. Kerangka teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

2.6.1. Hipotesis mayor

Terdapat perbedaan fungsi kognitif penderita diffuse injury grade II dengan pemberian latihan fisik awal dan latihan fisik standar.

2.6.2. Hipotesis minor

1. Terdapat perbedaan skor MMSE dan CDT antara sebelum dan setelah latihan fisik pada kedua kelompok.
2. Terdapat perbedaan skor MMSE dan CDT antara kelompok latihan fisik awal dan kelompok latihan fisik standar setelah latihan fisik.
3. Terdapat perbedaan selisih skor MMSE dan CDT pada kedua kelompok.