

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1. Definisi

WHO mendefinisikan stroke 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.⁵

2.1.2. Faktor Risiko Stroke Iskemik

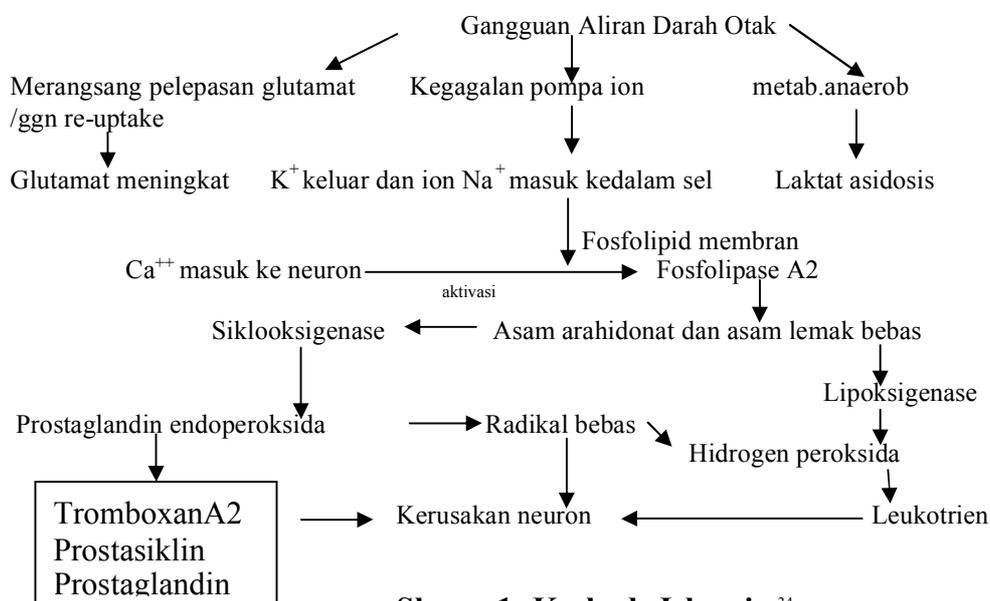
Faktor risiko merupakan faktor-faktor atau keadaan-keadaan yang memungkinkan terjadinya stroke. Stroke iskemik dapat disebabkan oleh berbagai risiko baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi, dapat berdiri sendiri maupun terjadi bersamaan.³²

Tabel 2 : Faktor Risiko Stroke³²

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:	Faktor risiko yang dapat dimodifikasi:
- Usia	- Riwayat stroke
- Jenis kelamin.	- Hipertensi
- Herediter	- Penyakit jantung
- Ras/etnik.	- Diabetes Melitus
	- Transient Ischemic Attack (TIA)
	- Penyakit karotris
	- Asimptomatis (stenosis karotis)
	- Hiperkolesterol
	- Penggunaan kontrasepsi oral
	- Hiperhomosisteinemia
	- Antibodi antifosfolipid
	- Hiperurisemia
	- Peninggian hematokrit dan kadar fibrinogen

2.1.3. Patofisiologi stroke non hemoragik

Penelitian tentang patofisiologi stroke dimulai dengan meneliti perubahan aliran darah otak di tingkat makrosirkulasi kemudian mikrosirkulasi otak dan melakukan penelitian mendalam mengenai aspek perubahan seluler maupun subseluler akibat iskemi otak. Dapat terjadi iskemi otak fokal dan global, iskemi global aliran otak secara keseluruhan menurun akibat tekanan perfusi sedangkan iskemi fokal terjadi akibat menurunnya tekanan perfusi otak regional. Keadaan ini disebabkan oleh sumbatan atau pecahnya salah satu pembuluh darah otak di daerah sumbatan atau tertutupnya aliran darah otak baik sebagian atau seluruh lumen pembuluh darah otak, penyebabnya antara lain perubahan patologik pada dinding arteri pembuluh darah otak menyebabkan trombosis yang diawali oleh proses aterosklerosis di tempat tersebut.³³



Skema 1: Kaskade Iskemia³⁴

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) ditandai oleh hiperglikemi kronik dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Secara umum, diabetes ditandai oleh hiperglikemi puasa tetapi pada gejala yang belum jelas dapat diketahui dengan adanya intoleransi terhadap glukosa. Akibat dari diabetes termasuk kerusakan jangka lama, disfungsi dan kegagalan berbagai organ, khususnya mata, ginjal, jantung dan pembuluh darah. Menurut *World Health Organization* DM secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. ^{17,35}

2.2.2. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler. ³⁵

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti tersebut di bawah ini:

- Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.

- Keluhan lain dapat berupa : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis diabetes dapat didasari satu dari kriteria-kriteria tersebut tapi harus dikonfirmasi dengan metode pemeriksaan laboratorium.³⁵

1. Gejala klasik diabetes (haus, sering kencing, penurunan berat badan) ditambah kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), atau
2. Gejala klasik DM ditambah Gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam sebelumnya. atau
3. Kadar Glukosa darah 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) setelah pemberian glukosa standar 75 mg.

2.2.3. Patogenesis aterogenesis pada diabetes mellitus

Penderita DM beresiko tinggi menjadi aterosklerosis. Hiperglikemi merupakan salah satu faktor terpenting dalam patogenesis timbulnya komplikasi kronik , khususnya vaskuler diabetik. Metabolisme abnormal yang menyertai diabetes menyebabkan disfungsi arteri. Abnormalitas meliputi hiperglikemia kronis, dislipidemia dan resistensi insulin. Faktor – faktor ini membuat arteri rentan terhadap aterosklerosis. Diabetes mengubah fungsi beberapa jenis sel, termasuk endotelium, sel otot polos, dan platelet. Substansi penting antara lain

nitric oxide (NO), *reactive oxygen species* (ROS), prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II, mengatur fungsi dan struktur pembuluh darah.³⁶

DM mengganggu vasodilatasi *endothelium dependent (nitric oxide mediated)* sebelum pembentukan atheroma. Hiperglikemia menghambat produksi *nitric oxide* dengan menghalangi aktivasi sintesis eNOS dan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), terutama anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), pada endotel dan sel otot polos. Anion superoksida langsung menghambat NO dengan membentuk ion peroxynitrite yang bersifat racun, yang memisahkan eNOS dengan mengoksidasi kofaktor, tetrahydrobiopterin, dan menyebabkan eNOS memproduksi $O_2^{\cdot-}$. Penurunan aktivitas NO berakibat menurunkan potensi vasodilatasi endotel (*endothelium dependent relaxing factor*) sehingga peran pengaturan homeostasis vaskuler terganggu.³⁶

Abnormalitas lain dari DM adalah resistensi insulin, menyebabkan kelebihan asam lemak bebas dari jaringan adiposa, yang mengaktifkan enzim protein kinase C (PKC), menghambat phosphatidylinositol-3 (PI-3) kinase (jalur eNOS agonis), dan meningkatkan produksi reaktif oksigen spesies (ROS), mekanismenya dengan langsung mengganggu produksi *nitric oxide* atau mengurangi bioavailabilitasnya. Menurunkan produksi peroxynitrite dan antiplatelet prostanoide prostacyclin. Bioavailabilitas NO progresif menurun bersamaan dengan meningkatnya peroxynitrite. Aktivasi PKC yang disebabkan berlimpahnya anion superoksida, menyebabkan sintesis enzim NAD(P)H oksidase yang secara signifikan lebih meningkatkan pembentukan anion superoksida.³⁶

DM menyebabkan peningkatan produksi vasokonstriktor yang penting, seperti endotelin-1, yang mengaktifkan reseptor endotelin-A pada sel otot polos vaskuler untuk menginduksi vasokonstriksi. Dalam keadaan ini modulasi tonus vaskular, endotelin-1, meningkatkan garam ginjal dan retensi air, merangsang system renin-angiotensin dan menyebabkan hipertrofi sel otot polos pembuluh darah.^{36,37}

DM meningkatkan *endothelium – derived* vasoaktif seperti prostanoids vasokonstriktor dan angiotensin II. Migrasi sel limfosit T dan monosit ke intima berpartisipasi dalam atherogenesis. Cells T mensekresikan sitokin yang memodulasi pembentukan lesi. Monosit, setelah mencapai ruang subendothelial, oksidasi LDL via reseptor scavenger dan menjadi busa sel. Akumulasi sel busa mengarah pada pembentukan fatty streaks , ciri khas lesi aterosklerosis dini. DM menambah proses patologis tersebut.^{36,37}

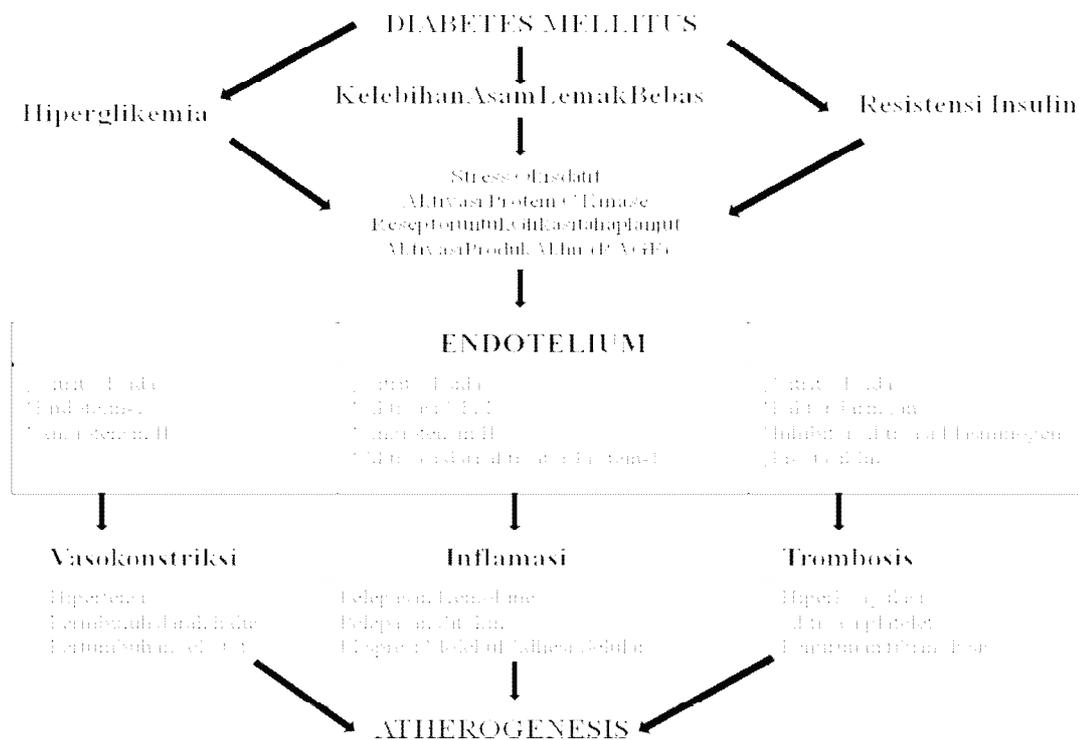
Hiperglikemia menyebabkan penurunan *nitric oxide*, peningkatan stress oksidatif dan reseptor untuk produksi glikasi dan produk aktivasi meningkat, peningkatan transkripsi nuclear factor kB (NF kB) dan aktifator protein I. Faktor-faktor ini mengatur ekspresi gen yang mengkode mediator atherogenesis; misalnya, molekul leukosit-sel adhesi pada permukaan endotel , leukosit menarik kemokin, seperti chemoattractant monosit protein yang merekrut limfosit dan monosit ke dalam dinding pembuluh darah dan mediator proinflamatori ditemukan dalam ateroma, termasuk interleukin 1 dan tumor necrosis factor. Aktivasi NF kB menyebabkan peningkatan ekspresi NAD(P)H maupun iNOS. Peningkatan ekspresi iNOS akan diikuti terjadinya pembentukan NO.^{36,37}

Produksi anion superoksida yang berlebihan disertai terjadinya peningkatan pembentukan NO, akan menyebabkan terbentuknya *peroxynitrite* (OONO⁻) yang merupakan oksidan yang sangat poten. *Peroxynitrite anion* bersifat sitotoksik oleh karena mengoksidasi sulfhidril dalam protein, peningkatan peroksidasi lipid dan nitrosin berpengaruh buruk pada beberapa jalur transduksi. Efek toksin nitrosin maupun peroksinitrite dapat menyebabkan peningkatan apoptosis pada miosit, sel endotel dan fibroblast pada penderita DM. Peroxynitrite akan menyebabkan terjadinya kerusakan DNA, kerusakan akan mengaktivasi PARP (*the nuclear enzyme poly ADP ribose polymerase*). Aktivasi ini selanjutnya menimbulkan penurunan konsentrasi substrat NAD⁺ intraseluler, memperlambat glikolisis dan transport electron, menurunkan pembentukan ATP, menghasilkan suatu *ADP ribosylation* GAPDH. Keseluruhan proses kerusakan DNA ini berakibat terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah penderita DM. ^{36,37}

Abnormalitas lipid sering ditemukan pada diabetes, seperti peningkatan lowdensity lipoprotein dan asam lemak bebas. Dan juga meningkatkan endothelial nuclear factor kB dan adesi molekul dan ekspresi sitokin. Selain meningkatkan aterosklerosis, diabetes juga membuat plak menjadi tidak stabil. Sel endotel pada diabetes menurunkan sintesis kolagen pada sel otot polos pembuluh darah. Diabetes juga meningkatkan produksi matriks metalloproteinase yang menyebabkan kerusakan kolagen. Saat kerusakan kolagen meningkat dan sintesisnya menurun, plak dapat ruptur lebih mudah, ini memicu terjadinya thrombus. Pada diabetes, sel endotel meningkatkan produksi sel-sel jaringan,

prokoagulan yang ditemukan pada plak aterosklerosis bersama dengan perubahan factor koagulasi dan faktor fibrinolitik.³⁶

Hiperglikemia, pengeluaran asam lemak bebas, dan resistensi insulin terjadi pada sel endotel penderita DM. Aktivasi dari sistem ini mengganggu fungsi endothelial, vasokonstriksi, meningkatkan inflamasi, dan mencetuskan thrombosis. Penurunan nitrit oksida dan meningkatkan konsentrasi endothelin-1 dan angiotensin II meningkatkan tonus vaskular dan pertumbuhan sel otot polos dan migrasi. Aktivasi dari faktor transkripsi nuclear B (NF-B) dan protein activator 1 menginduksi ekspresi gen inflamasi, dengan pembebasan dari kemokin yang mengikat leukosit, meningkatkan produksi sitokin inflamasi, dan ekspresi dari molecular adhesi sel. Meningkatkan produksi dari faktor jaringan dan plasmin activator inhibitor 1 membuat protrombotik, dan menurunkan nitrit oksida dari endotelium dan aktivasi trombosit prostasiklin (skema. 2)³⁶



Skema 2. Disfungsi endotel pada diabetes mellitus.³⁶

2.2.4. Retinopati Diabetika

2.2.4.1. Gambaran retina normal

Pembuluh retina semua muncul dari diskus, yang dinilai adalah bentuk, ukuran, dan warna diskus, ketajaman tepian dan ukur mangkuk fisiologik, pucat di pusat. Daerah makula berjarak kira-kira dua kali diameter diskus di sebelah temporal tepian diskus. Sebuah pantulan putih kecil atau “refleks” menandai pusat fovea. Fovea ini dikelilingi daerah yang lebih berpigmen gelap dan berbatas tidak tegas disebut makula. Cabang - cabang pembuluh darah retina datang dari segala arah namun berhenti di dekat fovea. Pembuluh retina utama kemudian diperiksa dan diikuti ke arah distal sejauh mungkin pada masing-masing kuadran (superior, inferior, temporal, dan nasal). Vena lebih gelap dan lebih lebar daripada arterinya.

Dinilai warna, kelokan, dan kaliber pembuluh darah, selain kelainan yang ada seperti aneurisma, hemoragi, atau eksudat.³⁸

2.2.4.2. Patofisiologi Retinopati diabetika

Patogenesis komplikasi okuler terkait DM bersifat kompleks. Faktor pertumbuhan endotel vaskuler (*vascular endothelial growth factor/ VEGF*) diakui sebagai salah satu mediator kunci dari hiperpermeabilitas vaskuler dan neovaskularisasi.³⁹

Hiperglikemia bertanggung jawab untuk 3 mekanisme patogenik dalam pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGE), meningkatkan diasilgliserol, dan meningkatkan stress oksidatif, semuanya bertanggung jawab dalam peningkatan protein kinase C (PKC). AGE adalah molekul yang terbentuk dari reaksi nonenzimatik untuk mengurangi gula dengan kelompok bebas amino dari protein, lipid, dan asam nukleat. Produk awal tersebut (misal, prekursor AGE) bersifat reversibel, tergantung pada konsentrasi glukosa. Konsentrasi glukosa yang tinggi akan menyebabkan pembentukan AGE yang ireversibel, yang menimbulkan kerusakan seluler karena dapat berikatan silang dengan protein lain (protein membrane basement, protein matriks seluler, dan komponen dinding pembuluh darah), mengubah fungsi protein. Selain itu, AGE dapat berikatan dengan beberapa reseptor, menyebabkan reuptake ke dalam sel atau memulai aktivasi selular dan peristiwa inflamatorik oksidatif. PKC juga menstimulasi produksi faktor pertumbuhan mirip insulin, yang berhubungan dengan kerusakan mikrovaskuler dan, merusak sawar darah retina.³⁹

Bersamaan atau setelah, terjadinya aktivasi PKC adalah stimulasi VEGF, yang penting untuk angiogenesis, selain meningkatkan permeabilitas vaskuler. Perlu diperhatikan, VEGF adalah suatu komponen endogen yang sangat menguntungkan. Efeknya secara normal diseimbangkan oleh faktor antiangiogenik. Kondisi diabetik mendestabilisasi keseimbangan antar kekuatan tersebut, yang memuluskan jalan untuk dimulainya neovaskularisasi. VEGF meningkat dalam cairan okuler pasien dengan penyakit yang mempunyai ciri hiperpermeabilitas dan neovaskularisasi, seperti pada retinopati diabetik.³⁹

Hipoksia menstimulasi produksi VEGF mRNA. Pada beberapa model binatang untuk iskemia, ekspresi VEGF berkorelasi dengan neovaskularisasi. VEGF merupakan salah satu mediator kunci dari hiperpermeabilitas vaskuler dan neovaskularisasi. VEGF menstimulasi protein kinase C (PKC) dalam kondisi iskemia. PKC juga terstimulasi oleh beberapa mekanisme patogenetika lain dalam kondisi hiperglikemik, terciptanya AGE, peningkatan diasilgliserol, dan peningkatan stress oksidatif. PKC adalah bagian dari sistem pembawa pesan kedua seluler, yang menghasilkan perubahan ekspresi gen dan fungsi protein.³⁹

Hiperglikemia yang berkepanjangan bertanggung jawab untuk komplikasi DM. Retinopati diabetika berkorelasi kuat dengan kontrol metabolik dari penyakit tersebut. Lama sakit diabetes juga terlibat dalam prevalensi komplikasi mikrovaskuler, menimbulkan kerusakan mikrovaskuler kumulatif dan memperbesar keterlibatan faktor resiko yang lain. Komplikasi diabetes mempunyai, mekanisme patogenetik yang sama dalam sel dan jaringan yang berbeda. Penelitian terhadap 139 sukarelawan menunjukkan bahwa arteriol retina

dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan resiko peristiwa serebrovaskuler. Pembuluh darah retina dapat dianggap sebagai cermin dari vaskulatura serebral.³⁹

2.2.4.3. Diagnosis dan klasifikasi retinopati diabetika

Diagnosis retinopati diabetik didasarkan atas hasil pemeriksaan funduskopi. Dalam klinis pemeriksaan funduskopi dapat digunakan untuk skrining. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) mengusulkan sebuah sistem klasifikasi untuk retinopati diabetik. Sistem ini didasarkan pada resiko progresi penyakit. Retinopati diabetik digolongkan sebagai retinopati diabetik nonproliferatif (RDNP) apabila hanya ditemukan perubahan mikrovaskular dalam retina. Kelainan fundus pada RDNP dapat berupa mikroaneurisma atau kelainan intraretina yang disebut *intraretinal microvascular abnormalities* (IRMA) akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Penyumbatan kapiler retina akan menimbulkan hambatan perfusi yang secara klinik ditandai dengan perdarahan, kelainan vena dan IRMA. Iskemia retina akibat hambatan perfusi akan merangsang proliferasi neovaskular. Neovaskular merupakan tanda khas retinopati diabetik proliferasi (RDP).¹⁷

Retinopati diabetik nonproliferatif merupakan bentuk yang paling ringan dan sering tidak memperlihatkan gejala. Mikroaneurisma yang terjadi pada kapiler retina merupakan tanda awal yang dapat dilihat pada retinopati diabetik non proliferasi. Dengan oftalmoskopi, mikroaneurisma tampak berupa bintik merah sering kelihatan pada bagian posterior. Terjadinya mikroaneurisma diduga

berhubungan dengan faktor vasoproliferatif yang dihasilkan endotel, kelemahan dinding kapiler akibat berkurangnya sel perisit, serta meningkatnya tekanan intraluminal kapiler. Kelainan morfologi lain ialah penebalan membran basalis, perdarahan ringan, eksudat keras yang tampak sebagai bercak berwarna kuning dan eksudat lunak yang tampak sebagai *cotton wool spot*. Perdarahan terjadi akibat kebocoran eritrosit, eksudat terjadi akibat kebocoran dan deposisi lipoprotein plasma, sedangkan edema terjadi akibat kebocoran cairan plasma. Retinopati diabetik nonproliferatif berat sering disebut juga sebagai retinopati diabetik iskemik, obstruktif atau preproliferatif. Gambaran yang dapat ditemukan yaitu bentuk kapiler yang berkelok tidak teratur akibat dilatasi yang tidak beraturan dan *cotton wool spot*, yaitu daerah retina dengan gambaran bercak berwarna putih pucat dimana kapiler mengalami sumbatan. Dalam waktu 1-3 tahun, retinopati diabetik nonproliferatif berat (retinopati preproliferatif) sering berkembang menjadi retinopati diabetik proliferasi.¹⁷

Retinopati diabetik proliferasi ditandai dengan pembentukan pembuluh darah baru. Pembuluh darah baru tersebut hanya terdiri dari satu lapisan sel endotel tanpa sel perisit dan membrana basalis sehingga bersifat sangat rapuh dan mudah mengalami perdarahan. Pembuluh darah baru tersebut sangat berbahaya karena bertumbuh secara abnormal keluar dari retina dan meluas sampai ke vitreus, menyebabkan perdarahan disana dan dapat menimbulkan kebutaan. Perdarahan kedalam vitreus akan menghalangi transmisi cahaya ke dalam mata dan memberi penampakan berupa bercak warna merah, abu-abu atau hitam pada lapangan penglihatan. Apabila perdarahan terus berulang, dapat terjadi jaringan

fibrosis atau sikatriks pada retina. Oleh karena retina hanya bernpa lapisan tipis yang terdiri dari beberapa sel saja , maka sikatriks dan jaringan fibrosis yang terjadi dapat menarik retina sampai terlepas sehingga terjadi ablasio retina. ¹⁷ Dalam tabel 3 menunjukkan klasifikasi retinopati diabetika yang banyak dipakai internasional. ^{17,39}

Tabel 3. Klasifikasi Retinopati Diabetik Internasional ^{17,39}

Belum tampak retinopati diabetik : funduskopi tanpa abnormalitas
<p>Retinopati diabetik non proliferasif</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retinopati diabetik non proliferasif minimal : terdapat ≥ 1 tanda berupa dilatasi vena, mikroaneurisma, perdarahan intraretina yang kecil atau eksudat keras. 2. Retinopati diabetik non proliferasif ringan sampai sedang: terdapat ≥ 1 tanda berupa dilatasi vena derajat ringan, perdarahan, eksudat keras, eksudat lunak atau IRMA. 3. Retinopati diabetik non proliferasif berat: terdapat ≥ 1 tanda berupa perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran retina, dilatasi vena pada 2 kuadran atau IRMA pada 1 kuadran. 4. Retinopati diabetik non proliferasif sangat berat: ditemukan ≥ 2 tanda pada retinopati diabetik non proliferasif berat.
<p>Retinopati diabetik proliferasif</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retinopati diabetik proliferasif ringan (tanpa risiko tinggi): bila ditemukan minimal adanya neovaskular pada discus yang mencakup $< \frac{1}{4}$ dari daerah discus tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus atau neovaskular di mana saja di retina tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus. 2. Retinopati proliferasif risiko tinggi: apabila ditemukan 3 atau 4 dari factor risiko sebagai berikut: a) ditemukan pembuluh darah baru dimana saja di retina, b) ditemukan pembuluh darah baru pada atau dekat discus optikus, c) pembuluh darah baru yang tergolong sedang atau berat yang mencakup $> \frac{1}{4}$ daerah discus, d) perdarahan vitreus, adanya pembuluh darah baru yang jelas pada discus optikus atau setiap adanya pembuluh darah baru yang disertai perdarahan, merupakan dua gambaran yang paling sering ditemukan pada retinopati proliferasif risiko tinggi.

2.2.5. Gangguan kognitif pada diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah sebuah penyakit metabolik yang dapat mempunyai efek yang sangat merusak pada banyak organ di dalam tubuh. Salah

satu komplikasi diabetes mellitus adalah disfungsi kognitif. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dapat mengalami gangguan kognitif.¹⁴

Pengendalian kadar gula darah berperan dalam menentukan derajat disfungsi kognitif yang terdeteksi pada pasien dengan diabetes tipe 2. Yaffe dkk menemukan bahwa pasien dengan HbA1c lebih dari 7,0% mempunyai peningkatan empat kali lipat mengalami gangguan kognitif ringan. Pengendalian kadar glukosa yang buruk menyebabkan fungsi kognitif yang buruk juga.¹⁴

2.2.5.1. Patofisiologi disfungsi kognitif pada diabetes mellitus

Hipotesis mengenai patofisiologi yang mendasari disfungsi kognitif pada pasien diabetes bermacam - macam, antara lain peran hiperglikemia, penyakit vaskuler, hipoglikemia, resistensi insulin, dan deposisi amiloid. Penyebab disfungsi kognitif pada pasien diabetes merupakan kombinasi dari faktor-faktor tersebut, tergantung tipe diabetes, komorbiditas, umur, dan tipe terapi.¹⁴

2.2.5.1.1. Peran hiperglikemia terhadap disfungsi kognitif pada DM.

Hiperglikemia menyebabkan aktivasi jalur poliol, peningkatan formasi *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi diasilgliserol dari protein kinase C, dan peningkatan perlintasan glukosa pada jalur heksosamin. Mekanisme yang sama dapat terjadi di otak dan menimbulkan perubahan pada fungsi kognitif yang terdeteksi pada pasien dengan diabetes.¹⁴

Mencit diabetik (HbA1c 32% vs. 12% pada mencit kontrol) yang menunjukkan gangguan kognitif ditemukan mengalami peningkatan ekspresi

RAGE pada neuron dan sel glial serta kerusakan pada substansia alba dan myelin, menunjukkan kemungkinan adanya peran RAGE dalam perkembangan disfungsi serebral.¹⁴

Hiperglikemia akibat diabetes memindahkan glukosa ke arah produksi khitin, maka kemungkinan akumulasi molekul tersebut dapat berperan pada abnormalitas kognisi. Hiperglikemia juga menyebabkan kerusakan organ akhir melalui peningkatan pada spesies oksigen reaktif (ROS), terutama superoksida, yang kemudian dapat mengakibatkan peningkatan aktivasi jalur poliol, peningkatan formasi AGE, aktivasi protein kinase C, dan peningkatan perlintasan glukosa pada jalur heksosamin. Faktor transkripsi faktor nuklir κ B, sebuah penanda gen proinflamasi yang di-up-regulasi oleh AGE, dan protein S-100, suatu penanda cedera otak yang dapat berikatan dengan RAGE, keduanya di-up-regulasi di dalam hipokampus pada percobaan binatang. Data menunjukkan bahwa stress oksidatif dapat memicu kaskade kerusakan neuronal.¹⁴

Selain kerusakan organ akhir akibat hiperglikemia, perubahan fungsi neurotransmitter juga berperan pada disfungsi kognitif. Pada tikus diabetik terdapat gangguan potensiasi jangka panjang, didefinisikan sebagai penyengatan kekuatan sinaptik jangka panjang tergantung aktivitas, pada neuron yang kaya reseptor untuk neurotransmitter N-metil-D-aspartat (NMDA), yang dapat berperan pada defisit belajar. Perubahan neurokimiawi lain yang telah teramati, meliputi penurunan asetilkolin, penurunan pergantian serotonin, penurunan aktivitas dopamine, dan peningkatan norepinefrin pada otak binatang dengan diabetes.¹⁴

2.2.5.1.2. Peran penyakit vaskuler terhadap disfungsi kognitif pada DM.

Pasien dengan DM mengalami peningkatan 2 hingga 6 kali lipat untuk resiko stroke trombotik, dan penyakit vaskuler, ini berperan terhadap terjadinya gangguan kognitif. Penebalan membran basement kapiler, penanda dari mikroangiopati diabetik, juga ditemukan pada otak pasien dengan diabetes. Pasien dengan diabetes juga ditemukan secara global mengalami penurunan laju aliran darah serebral dan besar penurunannya berkorelasi dengan lama sakitnya. Penurunan aliran darah serebral, digabung dengan stimulasi reseptor tromboksan A₂ yang terjadi pada pasien dengan diabetes, dapat berperan pada ketidakmampuan pembuluh darah serebral untuk ber vasodilatasi secara adekuat, yang kemudian dapat meningkatkan kemungkinan iskemia. Iskemia dan hiperglikemia berbahaya bagi otak. Level glukosa darah yang sedikit meninggi (lebih dari 8,6 mmol/liter) pada manusia ketika terjadi gangguan serebrovaskuler berkorelasi dengan pemulihan klinis yang lebih buruk.¹⁴

Salah satu mekanisme potensial dimana hiperglikemia dapat memperbesar kerusakan iskemik adalah akumulasi laktat. Hiperglikemia menghasilkan lebih banyak substrat untuk membentuk laktat, menimbulkan asidosis seluler dan memperberat cedera. Mekanisme yang lain adalah akumulasi glutamate dalam situasi hiperglikemia dan iskemia. Glutamate, suatu neurotransmitter asam amino eksitatorik, telah terbukti menyebabkan kerusakan neuronal di dalam otak. Meskipun mekanisme pastinya belum diketahui, tidak adanya C-peptida pada pasien dengan diabetes dapat memperberat gangguan kognitif melalui kerjanya pada endothelium.¹⁴

2.2.5.1.3. Peran hipoglikemia terhadap disfungsi kognitif pada DM.

Penelitian terhadap binatang percobaan, setelah 30-60 menit level glukosa darah berada diantara 0,12 dan 1,36 mmol/liter, terjadi nekrosis neuronal yang disertai peningkatan aspartat ekstraseluler, alkalemia, dan kegagalan energi neuronal, yang pada akhirnya menghasilkan elektroensefalograf mendatar. Korteks, ganglia basalis, dan hipokampus paling rawan terhadap hipoglikemia, dengan nekrosis laminar dan gliosis ditemukan pada region tersebut pada otopsi yang dilakukan pada pasien yang meninggal karena hipoglikemia. Penelitian dengan otopsi manusia lainnya yang dilakukan setelah kematian akibat hipoglikemia menunjukkan nekrosis multifokal atau difus pada korteks serebral dan kromatolisis sel-sel ganglion.¹⁴

2.2.5.1.4. Peran resistensi insulin dan amiloid terhadap disfungsi kognitif pada diabetes mellitus.

Diabetes dan insulin dapat mempengaruhi potensiasi jangka panjang. Potensiasi jangka panjang sangat menentukan dalam pembentukan memori dan diinduksi oleh aktivasi reseptor NMDA, suatu proses yang di-upregulasi dengan keberadaan insulin. Tikus dengan diabetes, dan dianggap mengalami defisiensi insulin relatif, terdapat penurunan potensiasi jangka panjang di hipokampus yang diukur secara elektrofisiologi. Bila potensiasi jangka panjang menurun, neuron hipokampus tikus yang terpapar insulin menunjukkan inhibisi spontan.

Kemungkinan reduksi pada uptake glukosa mempunyai efek langsung terhadap bagaimana insulin meregulasi fungsi hipokampus pada pasien DM. ¹⁴

Resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe 2 dapat berperan pada disfungsi kognitif melalui tiga mekanisme. Pertama, disfungsi kognitif pada pasien dengan diabetes tipe 2 berkorelasi dengan penanda inflamatorik, dan peningkatan inflamasi berperan dalam perkembangan penyakit Alzheimer atau makrovaskuler. Peninggian protein C-reaktif, dan peninggian IL-6 mempengaruhi gangguan fungsi kognitif. Pasien dengan diabetes tipe 2 mempunyai level penanda inflamatorik lebih tinggi, antara lain protein C-reaktif, α -1-antitripsin, IL-6, dan molekul adhesi interseluler 1 daripada populasi kontrol. ¹⁴

Mekanisme potensial kedua, resistensi insulin dan diabetes tipe 2 berperan pada disfungsi kognitif adalah terputusnya aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Baik binatang maupun manusia dengan DM mengalami up-regulasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, dengan peningkatan kortisol serum dibanding dengan kontrol. Hiperkortisolemia ternyata menyebabkan disfungsi kognitif. DM menimbulkan *up-regulasi* aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dan hiperkortisolemia yang dapat menyebabkan disfungsi kognitif. ¹⁴

Mekanisme potensial ketiga dimana resistensi insulin dapat secara tidak langsung berperan dalam disfungsi kognitif adalah dengan meningkatkan pembentukan plak senilis. B-amiloid dibentuk dari pembelahan protein prekursor amiloid (APP), diproduksi di neuron, oleh enzim sekretase β dan γ . B-amiloid akhirnya terdegradasi oleh enzim pemecah insulin. Peptide β amiloid dapat dengan sendirinya berikatan dengan RAGE dan menghasilkan disfungsi

mikroglial dan neuronal serta stress oksidatif. Insulin dan resistensi insulin dapat mempengaruhi metabolisme APP dan β -amiloid, sehingga berpotensi memperbesar beban plak senilis serebral. Resistensi insulin dapat menyebabkan penurunan degradasi APP yang dapat diatasi dengan meninggikan level insulin dalam serum dan kemungkinan besar juga di jaringan.¹⁴

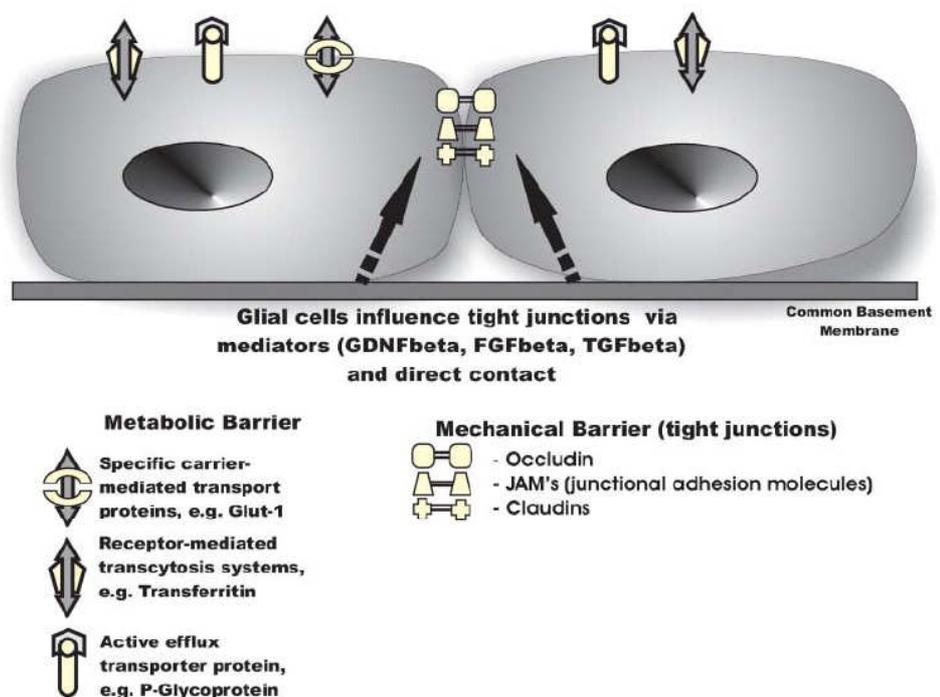
2.2.6. Persamaan antara mikrovaskuler serebral dan retina

Mikrovaskuler retinal dan serebri memiliki banyak kesamaan sifat-sifat morfologi dan fisiologi. Terdapat bukti bahwa terjadi perubahan microvascular retinal pada penyakit serebrovaskular dan analisis retinal / gambaran mikrovaskular retinal sekarang ini berpotensi sebagai penanda / marker dari mikrovaskular serebri.¹⁵

Retina dan otak adalah jaringan dengan metabolisme paling aktif. Secara embrio, retina adalah perpanjangan diencephalon, dan kedua organ memiliki vaskularisasi yang sama selama perkembangannya. Terdapat hubungan anatomi diantara kedua suplai darah makrovaskular dan mikrovaskular untuk otak dan retina, dan kedua jaringan vaskular memiliki proses pengaturan vaskular yang sama.¹⁵

Sawar endotel terdapat pada mikrosirkulasi serebral dan retina. Fungsi sawar ini untuk menjaga saraf dari racun eksogen, sebagai buffer darah dan membatasi transfer hidrofilik dan molekul besar, sel-sel hematogen di otak dan retina. Sawar ini terdiri dari kedua komponen mekanis dan metabolik (gambar 1). Sawar mekanis terutama karena adanya *tight junctional intercellular complexes*

antara sel endotel serebral dan pembuluh darah retina. Sawar endotel tidak lagi dianggap sebagai sawar membran lipid statis, tetapi dinamis, dengan transportasi membrane spesifik dan selektif sebagai sawar metabolik. Terdapat *specific carrier-mediated transport proteins* pada sawar darah otak dan sawar darah retina.¹⁵



Gambar 1: Diagram skematik komponen mekanik dan metabolik sawar darah otak dan sawar darah retina.¹⁵

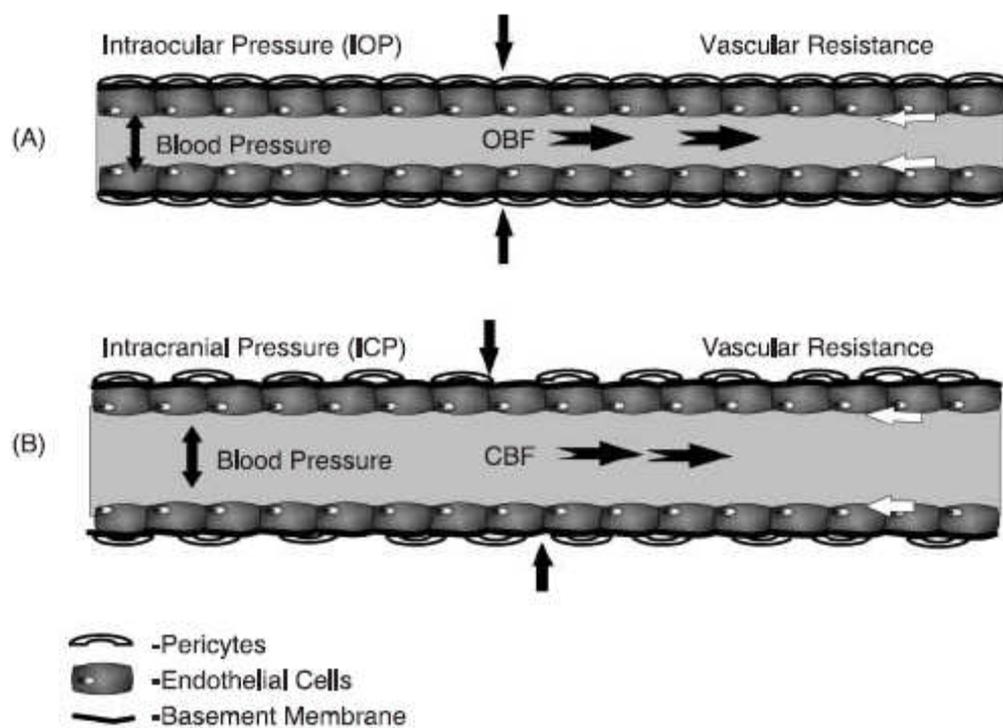
Sel endotel dari kapiler otak dan retina membentuk lapisan tunggal pada lumen kapiler (gambar 2). Bersifat *non-fenestrated* dan memiliki *tight junctional intercellular complexes* antara sel-sel endotel pada luminal otak dan pembuluh darah retina. *Tight junctional intercellular complexes* terdiri dari beberapa protein, termasuk occludin, *junctional adhesion molecules (JAM)* dan claudin.

Protein transmembran yang sering ditemukan diantara *submembranous tight junction* adalah zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3). *Tight junctions* merupakan komponen mekanis dari sawar darah otak dan sawar darah retina.¹⁵

Sel endotel memiliki *vesikel pinocytotic*. Yang banyak terdapat pada mitokondria dan *specific carriermediated transport proteins* merupakan fitur dari kedua *vasculatures*. Transportasi ini membentuk mekanisme yang berperan penting dalam metabolisme komponen dari sawar darah otak dan sawar darah retina dan terdiri dari GLUT1 dan GLUT3 (untuk transportasi glukosa) dan sistem transportasi protein asam amino spesifik. Ini merupakan penanda metabolik sawar endotel yang merupakan *specific carriermediated transport proteins* beberapa nutrisi seperti glukosa dan asam amino melintasi *tight junctions*, serta degradasi enzimatik molekul-molekul saat melintasi sawar darah otak dan sawar darah retina. Terdapat postulat bahwa distribusi asimetris membran plasma protein pada endotel (luminal vs abluminal) menyebabkan endotelium terpolarisasi, yang menciptakan resistensi listrik untuk permeabilitas.¹⁵

Pericyte mengelilingi sel endotel kapiler. *Pericytes* terdapat pada lapisan dasar membrane dengan sel endotel, merupakan struktur yang membentuk mikrovaskular dan diperlukan untuk pembentukan sawar darah otak dan sawar darah retina. *Pericytes* retina melapisi sel endotel retina dan jaringan serebral (gambar 2). *Pericytes* merupakan bagian dari sel otot polos pembuluh darah kapiler yang mengandung α -*smooth muscle* dan bersifat kontraktile. *Pericytes* serebral juga memiliki peran fagositik, yang merupakan pertahanan antara darah dan otak.¹⁵

Membran *basement* merupakan bagian struktur mikrovaskular, membran *basement* mempengaruhi fungsi sel endotel, filtrasi makromolekul dan sel adhesi. Membran basement serebral merupakan tempat deposisi peptida β amiloid pada penyakit Alzheimer. Penebalan patologis pada *membrane basement* mikrovaskuler retina terjadi pada retinopati diabetika serta pada penyakit pembuluh darah kecil yang jarang, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL)*.¹⁵



Gambar 2 : Diagram skematik pembuluh darah retina dan serebri¹⁵

Mikrovaskuler retina dan otak merupakan proses *astrocytic* (dikenal sebagai *perivascular end feet*). Astrosit retina (sel Mueller) juga merupakan sawar

dalam sel endotel vaskular, melalui pelepasan faktor humoral seperti *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), dan kontak langsung. Baik astrosit otak dan astrosit retina juga berperan dalam angiogenesis, merangsang sel endotel dan diferensiasi pericyte. Dalam respon terhadap hipoksia, astrosit retina (yang mendominasi lapisan serat saraf) merangsang pelepasan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang akan merangsang pertumbuhan pembuluh darah retina di seluruh permukaan retina, menggunakan proses *astrocytic* untuk angiogenesis. Mikroglia otak dan retina memiliki sifat fagositik, fagositosis neuron otak dan retina terjadi setelah cedera.¹⁵

Otak dan retina memiliki mekanisme kontrol yang menyebabkan aliran darah tetap konstan dan pengiriman nutrisi dalam menghadapi berbagai faktor eksternal, seperti tekanan darah sistemik. Ini merupakan proses *autoregulasi* pada sirkulasi retina dan sirkulasi serebral. Tekanan perfusi sirkulasi serebral berhubungan dengan tekanan darah sistemik dan tekanan intrakranial dengan hubungan berikut: aliran darah serebral = (tekanan darah arteri rata-rata - tekanan intrakranial) / tahanan vaskular. Tekanan perfusi sirkulasi okular berhubungan dengan tekanan darah sistemik dan tekanan intraokular: aliran darah okular = (tekanan darah arteri rata-rata - tekanan intraocular) / tahanan vaskular. Untuk mempertahankan aliran darah serebral pada rentang sistemik tekanan darah, resistensi vaskular harus disesuaikan. Hal ini dimediasi oleh otot polos vaskular arteriol otak dan retina serta sel pericyte (melalui perubahan diameter pembuluh darah). Aliran darah cerebral dipertahankan sekitar 50 dan 160 mmHg *mean arterial blood pressure* (MABP). Pada kasus

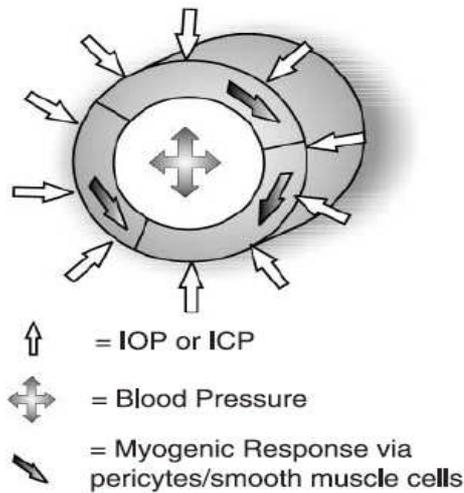
peningkatan tekanan intraokular (TIO), batas autoregulasi adalah sekitar 40 - 45 mmHg MABP. Dengan meningkatkan tekanan darah sistemik sekitar 40%, autoregulasi diatasi, dan aliran darah retina akan meningkat.¹⁵

Tingkat autoregulasi sirkulasi pembuluh darah retina bervariasi.

Autoregulasi terdiri dari dua komponen:

(A) Miogenik, Ini didefinisikan sebagai kapasitas dari sel-sel otot polos *vascular* dan *pericytes* dari *microvasculature* retina dan serebral dalam menghadapi peningkatan tekanan transmural, dan divisualisasikan dalam pembuluh darah retina dan otak, peningkatan tonus vaskuler dan penurunan diameter lumen (gambar 3).¹⁵

(B) Metabolik, Aliran darah otak dan retina berhubungan dengan metabolik lokal yang tergantung pada aktifitas saraf. Oleh karena itu, aliran darah serebral berkaitan dengan penggunaan glukosa (suatu indikator dari aktifitas neuron) dan rata-rata metabolisme oksigen serebral. Faktor – faktor metabolic terdiri dari: PO₂, PCO₂, pH, NO, Endotelin, arachidonic, metabolit asam, histamine, dopamine, adenosine, acetylcholine, vasopressin, reactive free oxygen radicals, adrenomedullin, substansi P, kanal K, calcitonin gene related peptide (gambar 3).¹⁵



Gambar 3: Diagram skematik komponen miogenik dan metabolic dari autoregulasi mikrovaskuler retina dan serebri.¹⁵

Mikrovaskular retina dan serebral mengalami perubahan seiring dengan terjadinya proses penuaan. Penurunan aliran darah serebral, penurunan glukosa dan metabolisme oksigen dan gangguan integritas struktural dari anatomi mikrovaskular terjadi pada proses penuaan otak. Demikian pula, aliran darah retina menurun secara bertahap seiring dengan usia dan terjadi penurunan metabolisme. Penelitian Jappesen menunjukkan bukti usia terkait dengan penurunan autoregulasi pembuluh darah retina, yang terkait dengan peningkatan tekanan darah sistemik. Pembuluh darah serebral mengalami perubahan morfologi seiring dengan usia, termasuk penebalan membran *basement*, serta penurunan sel endotel dan *pericyte*. Kepadatan *microvasculature* otak juga menurun seiring dengan usia.¹⁵

Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat perubahan mikrovaskuler retina pada penurunan fungsi kognitif. Terdapat kelainan arteriol retina, termasuk penyempitan, arteriolosclerosis dan adanya eksudat retina, berkorelasi dengan

tanda-tanda MRI otak seperti lesi pada substansia alba. Selain itu, adanya infark lakunar berkorelasi dengan eksudasi retina. Pada penelitian *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* didapatkan hubungan antara kelainan mikrovaskular retina dan gangguan kognitif (Diuji menggunakan *delayed word recall test, digit symbol subtest and word fluency test*) pada populasi usia pertengahan. Terdapat kelainan mikrovaskular retina seperti retinopati, mikroaneurisma, perdarahan retina dan eksudat berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Permeabilitas vaskular dapat menjadi unsur penting dalam perubahan pembuluh darah serebral yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Anomali retina berhubungan dengan gangguan kognitif (OR 1,62 - 3,00) dan perdarahan retina (OR 1,99 - 4,10).¹⁵

2.2.7. Patofisiologi kerusakan sawar darah otak pada diabetes melitus

Mikroaneurisma dan perdarahan retina mengindikasikan penyakit mikrovaskular yang lebih berat dan didapatkan hubungan antara kelainan retina dan insiden stroke. Kerusakan sawar darah otak merupakan patologi terjadinya gangguan kognitif dan stroke. Selain itu, studi ARIC mendapatkan bukti bahwa perubahan mikrovaskular retina berhubungan dengan lesi pada substansia alba, pelebaran sulcus dan pembesaran ventrikel pada MRI pada populasi paruh baya. Dengan adanya retinopati, pada pemeriksaan MRI ditemukan lesi pada substansia alba 18,1 kali lebih mungkin untuk terjadinya stroke dibanding populasi tanpa lesi pada substansia alba atau retinopati.¹⁵

Patologi vaskuler merupakan gangguan utama pada diabetes mellitus. Abnormalitas struktur otak, kognitif, defisit belajar dan memori juga muncul pada pasien DM. Patologi vaskuler primer yang melibatkan kaskade inflamatorik dan kerusakan sawar darah otak, akan mengakibatkan kebocoran komponen vaskuler dari serum ke dalam jaringan otak dan dapat menimbulkan disfungsi otak yang akan menghasilkan gangguan proses berpikir, mood, dan perilaku.^{15,21}

Kerusakan pembuluh darah kecil, akibat hiperglikemia, disebabkan oleh disfungsi endotel, penurunan perfusi, proliferasi sel endotel abnormal dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Pasien DM menunjukkan kerusakan mikrovaskuler yang sama pada sistem saraf pusat yang dapat menimbulkan peningkatan insidensi kemunduran kognitif, demensia vaskuler, infark lakuner dan penyakit Alzheimer.²¹

Perbatasan antara darah dan jaringan neural atau rongga cairannya terdapat tiga lapisan penghalang: (1) Sawar darah otak yang terdapat dalam kapiler di seluruh otak, dibentuk oleh sel endotel yang memisahkan antara darah dan cairan interstisial otak, (2) Epitel pleksus khoroideus antara darah dan cairan serebrospinalis ventrikuler, dan (3) epitel arakhnoidea antara darah dan cairan serebrospinalis subarachnoid.²¹

Integritas sawar darah otak berubah dalam berbagai kondisi patologis. Perubahan dimanifestasikan oleh kebocoran transbarier, dan aktivasi sawar darah otak, yang berhubungan dengan ekspresi dan sekresi faktor-faktor imun oleh komponen selulernya. Aktivitas seluler reaktif dalam sambungan neurovaskuler termasuk peningkatan aktivitas migratorik perisit dan proliferasi pembuluh darah

akibat upregulasi faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF). Pembukaan sawar darah otak mengakibatkan jaringan otak terpapar molekul dari serum (secara normal bersifat *nonpermeable*), yang berperan sebagai mediator pemberi sinyal mekanisme perbaikan otak tetapi juga dapat memfasilitasi kerusakan sawar darah otak. Agen-agen yang dilepaskan selama inflamasi memperbesar permeabilitas endotel otak. Aktivasi reseptor B2 bradikinin sel endotel menghasilkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler dan mengakibatkan aktivasi nitric oksida sintase (eNOS) endothelial yang mendorong pembukaan *tight junctions* dan meningkatkan permeabilitas. Bradikinin dapat mengaktifasi jalur NF- κ B di dalam astrosit, mengakibatkan pelepasan interleukin-6 (IL-6), yang dapat memperbesar efek dengan menyerang endotel. *Tumor necrosis factor* - α (TNF- α) meningkatkan permeabilitas sawar darah otak melalui aksi langsung pada endotel dan secara tidak langsung melalui produksi endotelin-1 dan pelepasan IL-1 β dari astrosit.²¹

Pelepasan mediator dari komponen seluler sentral dan perifer serta jaringan konektif setelah cedera, juga dapat mempengaruhi permeabilitas sawar darah otak. Pelepasan IL-1 β dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi atau perubahan lokalisasi *tight junction protein occludin* dan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak.²¹

Model binatang cedera iskemik pada tikus diabetik menunjukkan bahwa hiperglikemia secara signifikan memperburuk permeabilitas sawar darah otak, pembentukan edema, dan manifestasi neurologis. Kerusakan sawar darah otak pasca cedera iskemia/reperfusi menghasilkan ekstrasvasasi sel inflamasi dan cairan

ke dalam jaringan otak, dan menunjukkan bahwa kerusakan sawar darah otak mempunyai peran penting dalam pathogenesis kerusakan otak terkait dengan hiperglikemia sistemik. Pemeriksaan MRI pasca pemberian gadolinium intravena mengidentifikasi peningkatan permeabilitas sawar darah otak pada pasien diabetik dibandingkan dengan kontrol.²¹

Aktivitas metabolik normal jaringan neural dipengaruhi transportasi glukosa secara konstan. Akibat tuntutan metabolik yang tinggi, transport glukosa dari darah melintasi sawar darah otak ke dalam sel otak dimediasi oleh transport terfasilitasi cepat. Protein transporter glukosa (GLUT), terutama GLUT1 dan GLUT3 memastikan pasokan glukosa. Protein GLUT1 banyak terekspresi pada sawar darah otak dan GLUT3 terutama ditemukan di neuron. Ekspresi GLUT1 dikendalikan oleh level glukosa darah, untuk mempertahankan distribusi yang memadai untuk fungsi neuronal yang optimal.^{15,21}

Diabetes mellitus menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme glukosa, mengakibatkan perubahan transport glukosa ke dalam otak. Pardrdige dkk menunjukkan adanya penurunan ekspresi dan aktivitas GLUT1 pada tikus diabetik yang menimbulkan reduksi transport glukosa pada diabetes yang tak terkontrol. Pada hiperglikemia kronik dan peningkatan kerusakan vaskuler menunjukkan bahwa metabolisme glukosa abnormal mengakibatkan pembentukan *spesies oksigen reaktif* (ROS) yang diikuti oleh stress oksidatif, disfungsi mitokondrial dan respon inflamasi. Hiperglikemia diperkirakan berperan dalam pembentukan protein fase akut dan respon inflamasi.²¹

Mekanisme inflamasi yang mendasari patologi vaskuler pada DM terjadi pada vaskular perifer dan sistem saraf pusat. Pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGEs) melalui glikasi protein darah merupakan konsekuensi dari hiperglikemia, dan mengakibatkan penurunan fungsi ginjal dan patologi pembuluh darah kecil. Akumulasi AGE dapat menginduksi inflamasi vaskuler melalui interaksi antara AGE dan reseptor spesifik AGE (RAGE). Aktivasi AGE dari RAGE endotel mendorong upregulasi molekul adhesi endotel termasuk molekul adhesi sel vaskuler-1 (VCAM-1) dan mengaktifkan faktor transkripsi faktor inti- κ B (NF- κ B). VCAM-1 meningkatkan adhesivitas monosit dan permeabilitas vaskuler sedangkan NF- κ B meregulasi berbagai gen target proinflamatorik dan proatherosklerotik pada sel endotel dan sel otot polos vaskuler juga pada makrofag.²¹

Struktur antara sawar darah otak dan sawar darah retina mirip dan kenyataannya bahwa kerusakan sawar darah retina pada diabetes berkaitan dengan retinopati, maka dapat diasumsikan bahwa perubahan fungsi sawar darah otak pada pasien DM juga dapat mengakibatkan patologi otak. Hiperglikemia kronik, hiperlipidemia, dan hipertensi berperan pada pathogenesis retinopati diabetika. Edema makuler diabetika ditemukan pada 29% pasien yang menderita diabetes selama ≥ 20 tahun dan disebabkan oleh peningkatan level mediator yang bertanggung jawab untuk permeabilitas vaskuler retinal sebagai IL-6 dan VEGF. Faktor-faktor tersebut mendorong kebocoran cairan intravaskuler dari kapiler retina ke dalam ruang retina. Kerusakan lebih lanjut yang muncul dari paparan sel

endotel retina terhadap AGE menghasilkan ekspresi eNOS abnormal dan induksi ekspresi VEGF.²¹

Diabetes juga dapat melibatkan perubahan aliran darah retina sebagai hasil dari kerusakan perisit yang menyelubungi sawar darah retina dan berkorelasi dengan pembentukan mikroaneurisma. Nonperfusi kapiler, kerusakan sel endotel, dan oklusi pembuluh darah berperan pada kerusakan mikrosirkulasi retina. Oklusi retina, kerusakan endotel vaskuler dan degenerasi seluler mengakibatkan iskemia retinal yang menstimulasi neovaskularisasi patologi yang dimediasi oleh faktor angiogenik (misal, VEGF) yang meningkatkan permeabilitas sawar darah retina dan menghasilkan retinopati diabetik proliferasi.^{15,20,21}

Disintegrasi sawar darah retina mungkin terlibat dalam pathogenesis penyakit otak. Karena perubahan fungsi pembuluh darah serebral tidak dapat dilihat dan kurang dapat diperkirakan, sedangkan kerusakan vaskuler di jaringan lain dapat dideteksi dan dapat dilihat. Analogi antara sawar darah otak dan sawar darah retina merupakan pijakan untuk konseptualisasi bahwa pemeriksaan pembuluh darah retina dapat menjadi alat untuk memperkirakan status pembuluh darah serebral.^{15,21}

Angiografi fluoresein oftalmika menghasilkan tampilan angiografik yang digunakan untuk memvisualisasikan dinamika aliran darah retina sambil merekam integritas sawar darah retina. Korelasi antara hasil angiografi fluoresein dan ukuran permeabilitas sawar darah otak melalui pencitraan dengan penyngatan kontras sangat penting, untuk menunjukkan hubungan antara kedua sistem. Sebuah gambaran yang penting adalah kemampuan untuk menghitung kebocoran

sawar darah retina pada pasien DM dan metode pencitraan baru dapat diimplementasikan. Telah dibuktikan bahwa abnormalitas mikrovaskuler retina berhubungan dengan munculnya infark otak subklinis dan lesi substansia alba, serta diusulkan bahwa pencitraan vaskuler retina mungkin menawarkan sebuah alat noninvasif untuk menyelidiki pembuluh darah kecil serebral.^{15,21}

Peningkatan ekspresi RAGE pada penyakit otak Alzheimer, mengindikasikan relevansinya dalam pathogenesis disfungsi neuronal. Penelitian postmortem terhadap individu dengan penyakit Alzheimer mendukung pendapat ini dengan membuktikan AGE di dalam plak senilis. Bahkan, penelitian menunjukkan bahwa DM berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit Alzheimer, demensia vaskuler dan risiko perkembangan gangguan kognitif dibandingkan dengan populasi umum.²¹

Proses inflamasi pada DM berperan dalam disfungsi sawar darah otak. Respon imunologik juga berperan dalam depresi, neurodegenerasi, dan defisit dalam fungsi kognitif. Peningkatan sitokin proinflamatorik, seperti IL-1 β , IL-6, interferon- γ dan TNF- α , dengan kekurangan relatif sitokin anti-inflamatorik IL-10 terdapat pada depresi. Sitokin yang dihasilkan di perifer dan oleh neuron dan sel glial dalam sistem saraf pusat diperkirakan terlibat dalam respon otonom, neuroendokrin, metabolik dan perilaku yang kompleks terhadap cedera otak sebagai inflamasi, iskemia dan stroke. Pada DM, inflamasi jaringan adipose berperan pada resistensi insulin. Makrofag teraktivasi dalam jaringan adipose merupakan sumber seluler primer dari sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α .

dan IL-6. Mediator tersebut memberikan hubungan tambahan antara partisipasi reaksi imun pada DM dan respon otak.²¹

Dalam region otak yang tidak mempunyai sawar darah otak intak (yaitu, organ sirkumventrikuler), kebocoran sitokin dari darah ke dalam parenkim otak dapat menyebabkan aktivasi makrofag dan induksi kaskade proinflamasi. Selain itu, tanpa melewati sawar darah otak, sitokin mampu berinteraksi dengan makrofag perivaskuler.²¹

Aktivasi astrositik dalam otak, difasilitasi oleh kerusakan sawar darah otak dalam kondisi inflamatorik DM juga dapat mengubah komponen jaringan dan eksitabilitas neuronal dengan mengubah level glutamate dan mempengaruhi plastisitas sinaptik. Sel-sel mikroglial teraktivasi juga berperan pada respon inflamatorik yang terjadi saat neurodegenerasi kronik pada penyakit Alzheimer. Microglia yang teraktivasi tersebut melepaskan sitokin proinflamasi yang mengenai neuron yang cedera dan dapat memperbesar ukuran lesi dan kehilangan neuronal. Pemeriksaan jaringan otak postmortem dari pasien penderita penyakit Alzheimer menunjukkan sejumlah besar microglia teraktivasi yang berkaitan dengan deposit amiloid dan di region otak dimana terdapat kehilangan neuronal.²¹

DM dan penurunan fungsi kognitif mempunyai penanda inflamasi yang sama. Peninggian level insulin dapat menyebabkan kemunduran kognitif melalui efek hiperinsulinemia pada metabolisme neuronal dan penurunan klirens amiloid β , suatu gambaran patologis yang sering ditemukan pada obesitas, sindroma metabolik, DM, dan penyakit Alzheimer.²¹

Kerusakan sawar darah otak akan mengakibatkan induksi jalur pengeluaran sinyal yang menimbulkan transformasi dan aktivasi sel-sel disekitarnya. Respon otak inflamatorik lokal setelah perubahan sawar darah otak mempengaruhi sel endotel dan glial kearah elevasi ekspresi sitokin. Aktivasi sel glial juga akan berperan dalam perubahan fungsional yang terjadi dalam lingkungan vaskuler dan netropil yang berdekatan. Sawar darah otak menghasilkan transformasi cepat astrosit yang tersisa menjadi bentuk aktifnya pada cedera otak iskemik, inflamatorik dan traumatik. Ujung kaki astrositik dianggap bagian integral dari sawar darah otak dan kapiler disekelilingnya pada system saraf pusat untuk meregulasi tonus vaskuler dan ekspresi *tight junction*.²¹

Bukti eksperimental menunjukkan bahwa pada kerusakan sawar darah otak, infiltrasi albumin, protein serum ke dalam netrofil dapat menyebabkan transformasi astrositik melalui jalur *transforming growth factor beta* (TGF β). Astrosit yang bertransformasi mengalami modifikasi ekspresi gen. Ekspresi gen selanjutnya mempengaruhi lingkungan ekstraseluler melalui peningkatan konsentrasi potasium dan glutamate yang menyebabkan amplifikasi eksitabilitas neuronal. Peningkatan glutamate ekstraseluler yang dihasilkan pasca transformasi astrostitik dapat mengaktifkan reseptor glutamate (mGluR) yang berada di astrosit. Telah dibuktikan bahwa dilatasi arteriol yang dipicu oleh aktivitas neuronal bergantung pada fluktuasi kalsium sitosolik dengan mediator glutamate ($[Ca^{2+}]_i$) di dalam astrosit. Aktivasi mGluR dan elevasi $[Ca^{2+}]_i$ pada astrosit akhirnya menghasilkan peningkatan $[Ca^{2+}]_i$ pada ujung kaki astrosit. Zonta dkk membuktikan bahwa inhibisi respon Ca^{2+} astrositik menghasilkan gangguan pada

vasodilatasi tergantung aktivitas, sedangkan aktivasi selektif astrosit tunggal yang dekat dengan arteriolar memicu relaksasi pembuluh darah. Blokade elevasi $[Ca^{2+}]_i$ dengan mediator glutamate pada astrosit secara in vivo menurunkan reaksi hiperemik pada korteks somatosensorik. Kelebihan glutamate ekstraseluler yang mengakibatkan aktivasi mGluR dan peningkatan $[Ca^{2+}]_i$ pada ujung kaki, memulai aktivasi kanal K^+ sensitif Ca^{2+} (BK) dan efluks K^+ . kanal BK berperan dalam modulasi K^+ pada aliran darah serebral.²¹

Kelebihan potassium ekstraseluler berpotensi menimbulkan perubahan pada tonus vaskuler melalui aktivasi kanal K^+ yang berada di lapisan otot polos pembuluh darah. Kanal BK terekspresi secara berlimpah pada ujung kaki astrositik, menunjukkan sensitivitas terhadap depolarisasi membran dan level kalsium intraseluler. Stimulasi neuronal pada irisan otak menghasilkan pelepasan K^+ dengan mediator kanal BK pada ujung kaki astrositik, mengubah level K^+ ekstraseluler ($[K^+]_o$) dalam ruang perivaskuler dan membentuk sinyal yang menghasilkan respon vasodilatasi pada arteriolar parenkimal.²¹

Aktivasi astrositik setelah kerusakan sawar darh otak, akan menurunkan perlindungan K^+ dan peningkatan glutamate dan K^+ ekstraseluler, meninggikan level $[K^+]_o$. Hal ini akan terjadi pada peningkatan aktivitas mutual fluktuasi $[Ca^{2+}]_i$ dengan mediator glutamate dalam astrosit, aktivasi BK dan vasodilatasi melalui kanal K^+ sel otot polos. Perubahan dalam lingkungan mikro perivaskuler dan disregulasi metabolik yang muncul dari gangguan pada respon serebrovaskuler seperti hiperemia yang lama, dapat menjadi bagian dari mekanisme yang mendasari patologi otak.²¹

Hiperemia pada regio aktif dan hipoperfusi pada area disekitarnya dalam beberapa kondisi (luas, durasi dan lokasi) dapat mengakibatkan gangguan metabolisme, preservasi homeostasis yang tidak adekuat, pembentukan spesies oksigen reaktif dan pembuangan metabolit toksik yang tidak memadai. Gangguan-gangguan tersebut berperan dalam perkembangan gangguan kognitif. Difusi glutamate dan K^+ ke luar celah sinaptik akan mempengaruhi sinaps disekitarnya, menyebabkan hilangnya plastisitas pada sinaps. Mekanisme plastisitas dengan mediator astrosit menggunakan glutamate untuk neuromodulasi tergantung mGluR. Selain itu potensiasi jangka panjang tergantung NMDAR menunjukkan elevasi Ca^{2+} dalam astrosit yang memodulasi kemungkinan pelepasan transmitter dan menimbulkan plastisitas sinaptik jangka panjang. Kontrol pelepasan transmitter pada sinaps ini dan penguatan konektivitas sinaptik kemungkinan menghasilkan penyesuaian sinaptik dalam sirkuit yang terlibat dalam proses kognitif dan pengendalian eksitabilitas sistem limbik. Pembentukan sinaps baru dapat menurunkan spesifisitas dan diharapkan mengaktivasi jaringan neuronal yang lebih besar sebagai respon terhadap stimuli. Perubahan ini dapat terjadi pada gangguan proses pikir, tergantung pada lokasi yang terlibat.²¹

Inflamasi dan patologi vaskuler berperan dalam patogenesis komplikasi DM. Cedera otak yang sering melibatkan kerusakan sawar darah otak dan respon astrositik meningkatkan resiko perubahan kepribadian, depresi, kecemasan dan demensia. Penderita DM lebih rentan terhadap penyakit serebrovaskuler yang menyebabkan peningkatan insidensi kemunduran kognitif, depresi, demensia vaskuler, infark lakuner, dan penyakit Alzheimer.²¹

2.3. Fungsi kognitif

2.3.1. 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.⁴⁰

Konsep yang paling banyak dianut, bahwa fungsi kognitif mencakup lima domain, yaitu:⁴¹

- 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)

2.3.2. Uraian fungsional domain fungsi kognitif

1. Atensi, konsentrasi

Fungsi kognitif yang baik didukung oleh atensi atau konsentrasi yang baik. Atensi dan konsentrasi yang terganggu akan mempunyai dampak terhadap fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa dan fungsi eksekutif. Sistem aktivasi retikuler sangat berperan penting dalam fungsi atensi, demikian juga thalamus sebagai pusat modulasi kortikal. Penurunan fungsi atensi sesuai proses menua normal

dimulai usia 20 tahun berlanjut sampai usia tua. Atensi merupakan kemampuan yang kompleks termasuk kewaspadaan, konsentrasi, dan bebas distraksi. Atensi merujuk pada mempertahankan menjalani perintah, focus dan aktivitas mental yang dapat beralih bila dibutuhkan.⁶

2. Memori

Pengetahuan dasar individual dapat sangat baik terpelihara sepanjang usia, tetapi pemasukan informasi baru dapat menurun. Kemampuan memori pada usia 75 tahun menurun 25% dibandingkan usia 20 tahun. Gangguan utama fungsi ini pada proses menua berhubungan dengan pemindahan informasi dari penyimpanan sementara ke tempat penyimpanan permanen di otak, hal ini berkaitan dengan memori baru. Memori lama biasanya relative baik atau sedikit menurun. Hasil penelitian fungsi memori menurun pada proses recall, sedangkan recognition tetap baik. Pemeriksaan memori meliputi memori baru (verbal/ auditorik dan non verbal / visual), memori tertunda (*recall memory*), dan rekognisi serta memori lama (*remote memory*).⁶

3. Bahasa

Bahasa mengacu pada komunikasi simbolis. Fungsi ini relative baik pada proses menua. Faktor sensoris seperti pendengaran yang berkurang juga dapat menyebabkan gangguan kelancaran berbahasa.⁶

4. Visuospasial

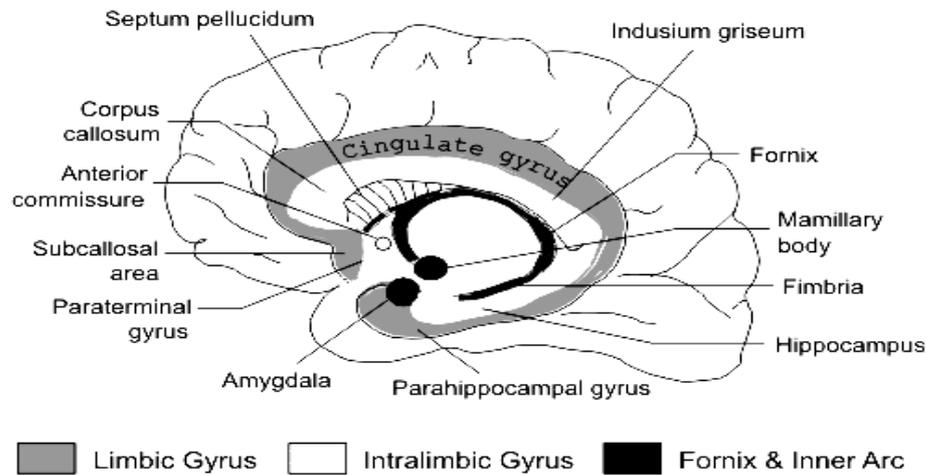
Merupakan kemampuan persepsi ruang yaitu mengamati lingkungan sekitar dan juga mengamati dirinya sendiri. Bila mengalami gangguan fungsi ini terjadi kesulitan untuk menggambar atau melukis atau memahat dan sebagainya.⁶

5. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dimediasi oleh korteks prefrontal dorsolateral dan struktur kortikal serta subkortikal yang berhubungan dengan daerah tersebut. Kerusakan pada korteks prefrontal dorsolateral dapat menimbulkan sindrom neurobehavioral dengan gejala – gejala seperti berkurangnya aktivitas motorik kompleks, proses berfikir yang tidak konkrit, gagal mengenal konsep – konsep, kurang fleksibilitas, serta terjadi perilaku motorik yang stereotipik.⁶

2.3.3. Anatomi fungsional fungsi kognitif

Masing-masing domain kognitif tidak dapat berjalan sendiri-sendiri dalam menjalankan fungsinya, tetapi sebagai satu kesatuan, yang disebut sistem limbik.⁴² 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.4).^{43,44}



Gambar 4. Sistem limbik. ⁴⁴

Peran sentral sistem limbik meliputi memori, pembelajaran, motivasi, emosi, fungsi neuroendokrin, dan aktivitas otonom. Struktur otak berikut ini bagian dari sistem limbik : ^{43,44}

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.

2.3.4. Lobus – lobus otak yang berperan dalam kognitif.

1. Lobus frontalis

Tiga sirkuit frontal subkortikal yang mengatur perilaku ialah sirkuit *prefrontal dorso lateral* yang berasal dari korteks 9,10 Brodmann, sirkuit *orbito frontal* berasal dari korteks 10,11 Brodmann dan sirkuit *singulat anterior* berasal dari korteks 24 Brodmann. Ketiga sirkuit ini terlibat pada fungsi eksekutif, kepribadian, motivasi, dan perhatian. Masing-masing sirkuit mempunyai hubungan dengan struktur yang sama ialah dengan lobus frontalis,

striatum, globus palidus, substansia nigra, dan thalamus dan juga menggunakan neurotransmitter yang sama. Semua struktur tersebut berada daerah subkortikal / *white matter*.⁴³

Masing-masing sirkuit punya peran lebih khusus ialah sirkuit prefrontal dorsolateral untuk fungsi eksekutif, sirkuit orbitofrontal lateral berkaitan dengan empati dan pengendalian sikap sosial, sedang sirkuit singulat anterior berkaitan dengan motivasi. Perlu diketahui bahwa keterkaitan fungsi eksekutif dengan memori antara lain adalah dalam kemampuan mempelajari informasi yang baru, proses memori yang sistematis dan mengaktifkan memori / *recall* dan *retrieval*. Dengan demikian bisa difahami apabila terjadi perubahan / kelainan pada *white matter* yang menyangkut kelainan / kerusakan struktur tersebut maka akan terjadi gangguan kognitif sampai pada demensia.⁴³

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.⁴³

3. Lobus temporalis

Lobus temporalis berfungsi mengatur pendengaran, penglihatan, emosi, memori, kategorisasi benda-benda, seleksi rangsangan auditorik dan visual.⁴³

4. Lobus oksipitalis

Lobus oksipitalis berfungsi mengatur penglihatan primer, visuospasial, memori, dan bahasa.⁴³

2.3.5. Tahapan penurunan fungsi kognitif

Tiga tahapan penurunan fungsi kognitif pada usia lanjut, dimulai 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.

A. 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.⁴⁵

B. Mild Cognitive Impairment (MCI)

Mild Cognitive Impairment (MCI) bisa disebut sebagai fase peralihan antara yang masih dianggap normal dan yang benar-benar telah sakit. Dan rangkuman berbagai hasil riset di berbagai negara prevalensi MCI berkisar antara 6,5 - 30% pada golongan usia di atas 60 tahun.⁴⁵

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 dikur dengan *Clinical Dementia Rating* (CDR), diperoleh hasil 0,5.⁴⁵

MCI merupakan faktor resiko untuk terjadinya demensia. Rasio konversi dan MCI menjadi penyakit Alzheimer adalah 12% per tahun dalam waktu 4 tahun, dibanding populasi normal yang hanya 1-2% pertahun dalam waktu 10 tahun. Bila terdapat gangguan memori berupa gangguan memori tunda (*delayed recall*) atau mengalami kesulitan mengingat kembali sebuah informasi walaupun telah diberikan bantuan isyarat 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 lain, kesadaran yang berkabut atau minum obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat.⁴⁵

C. Demensia

Demensia diartikan sebagai gangguan fungsi intelektual atau kognitif dengan sedikit atau tanpa gangguan kesadaran atau persepsi. Menurut ICD 10 agar dapat digolongkan sebagai demensia, kemunduran fungsi luhur harus sedemikian rupa sehingga mengganggu fungsi pekerjaan, aktivitas sosial atau hubungan dengan orang lain. Dalam DSM-IV (1994) demensia didefinisikan sebagai sindroma (yang disebabkan berbagai kelainan) yang ditandai dengan gangguan fungsi intelektual yang sebelumnya lebih tinggi. Gangguan meliputi gangguan memori dan gangguan kognitif lain termasuk berbahasa, orientasi, kemampuan konstruksional, berfikir abstrak, pemecahan masalah dan ketrampilan (praksis). Gangguan ini harus cukup berat sehingga mengganggu kemampuan okupasional / pekerjaan dan atau aktifitas sosial. Perubahan kepribadian dan afek sering nampak, namun kesadarannya tetap normal. Penderita dengan gangguan fungsi kognitif tanpa adanya bukti penurunan fungsional tidak memenuhi kriteria demensia.⁴⁵

Frekuensi demensia pasca stroke ternyata lebih tinggi dari yang diperkirakan, suatu serangan stroke dapat meningkatkan resiko demensia 4 sampai 12 kali. Prevalensi demensia pasca stroke diantara serangan stroke pertama kali dan stroke berulang sangat bervariasi, antara 6% sampai 55% namun tidak semua pasien stroke mengalami demensia. Diagnose demensia pasca stroke dibuat atas dasar ada klinis demensia yang diketahui 3 bulan sesudah serangan stroke akut , baik stroke rekuren atau serangan stroke pertama. Ternyata risiko demensia pasca stroke lebih terkait dengan beratnya abnormalitas *white matter*, atrofi dan faktor hemodinamik dari pada karakteristik stroke itu sendiri.⁴⁵

2.3.6. Faktor-faktor yang menimbulkan gangguan kognitif

Penyakit atau kelainan pada otak dapat mengakibatkan kelainan atau gangguan fungsi kognitif, antara lain : ^{46,47}

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

2.3.7. Pemeriksaan fungsi kognitif

Salah satu tes skrining gangguan fungsi kognitif adalah dengan menggunakan Montreal Cognitive Assesment (MoCA) yang mulai dikembangkan pada awal tahun 2000. Tes MoCA dapat menilai fungsi berbagai domain dalam waktu sekitar 10 menit. MoCA tes pertama kali dikembangkan di institusi klinik Quebec Canada, tahun 2000 oleh Nasreddine Ziad, dibimbing oleh guru besar dari UCLA, Jeffrey Cummings. MoCA dibuat berdasarkan gangguan domain yang sering dijumpai pada MCI. Versi awal mencakup 10 ranah kognitif. Lima tahun pertama setelah digunakan, diubah menjadi 8 ranah kognitif yakni visospasial/eksekutif penamaan, memori, memori tertunda, atensi, bahasa, abstraksi, dan orientasi. ^{23,25}

MoCA terdiri dari 30 poin yang dapat dikerjakan kurang lebih selama 10 menit dan menilai beberapa domain kognitif, yaitu :²³

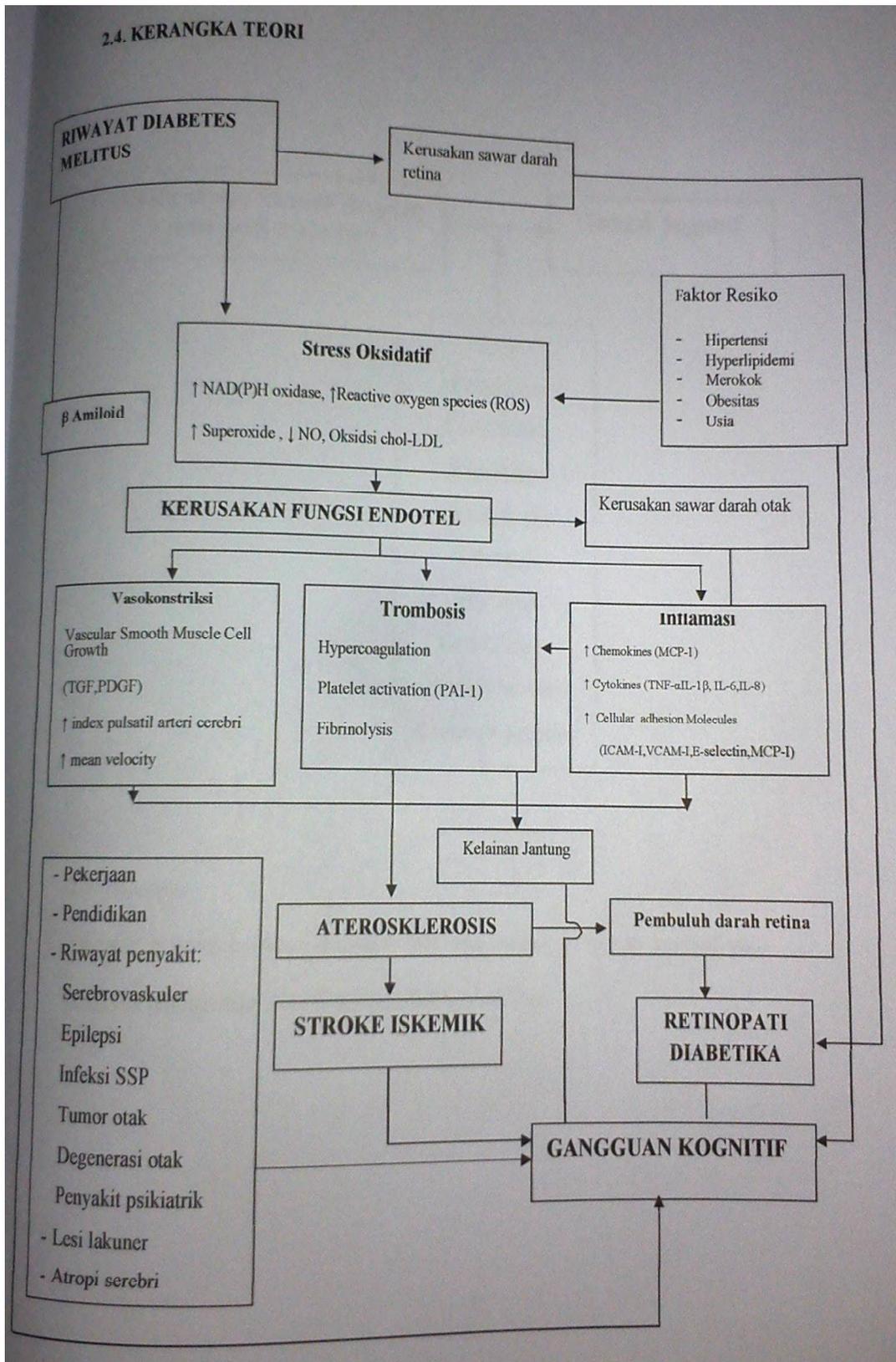
1. Memori jangka pendek: menyebutkan 5 kata benda (5 poin) dan menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin).
2. Visuospasial : dinilai dengan *clock drawing task* (3 poin) dan menggambar kubus tiga dimensi (1 poin).
3. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail-making B* (1 poin), *phonemic fluency task* (1 poin), dan *two item verbal abstraction* (2 poin).
4. Atensi : penilaian kewaspadaan (1 poin), pengurangan berurutan (3 poin), *digits forward and backward* (1 poin masing-masing).
5. Bahasa : menyebut 3 nama binatang (singa, unta, badak; 3 poin), mengulang dua kalimat (2 poin) dan kelancaran berbahasa (1 poin).

Penelitian Nasreddine dkk (2005) yang melakukan studi validasi untuk mendeteksi penderita *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan *Early Alzheimer's disease* dengan menggunakan tes MoCA dan MMSE (*Mini-Mental State Examination*). Dari penelitian tersebut dengan menggunakan nilai *cutt of point* 26 didapatkan hasil untuk mendeteksi MCI dengan MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% dengan subyek 94 orang, sedangkan MMSE mempunyai sensitivitas 18% dan spesifisitas 100%. Pada tes MoCA jika subyek mendapat nilai ≥ 26 maka dianggap normal.^{23,25}

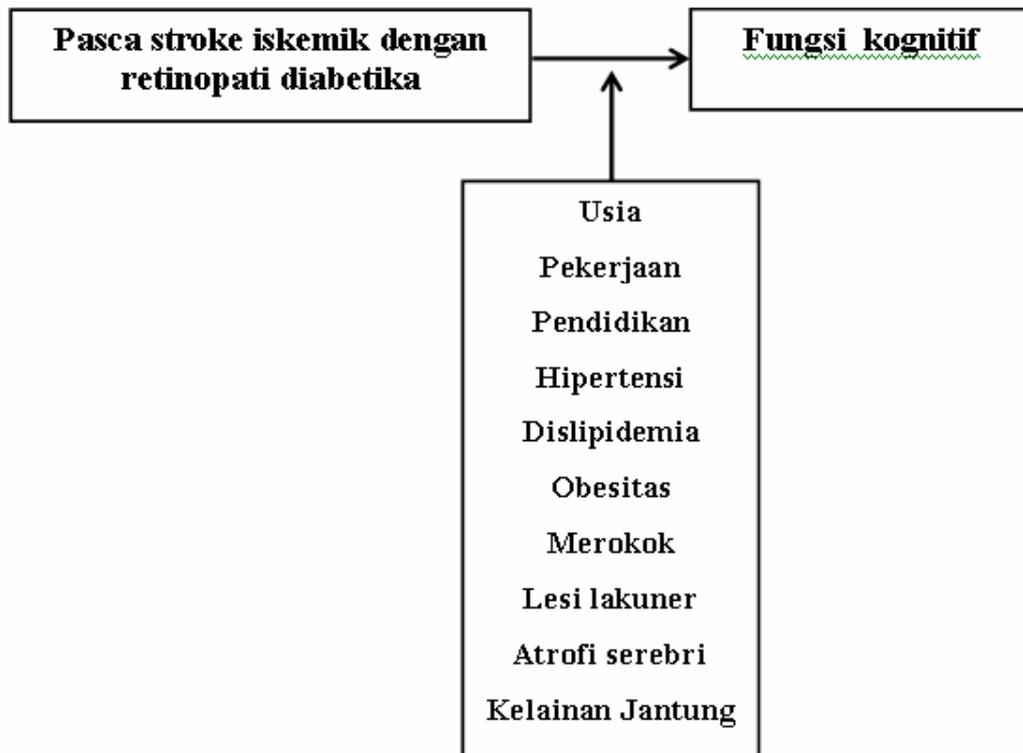
Di Indonesia, Nadia H, Silvia L, Yetty, Herqutanto 2009 melakukan uji validitas dan uji reliabilitas terhadap tes MoCA. Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang untuk menilai validitas dan menghitung tingkat

kesepakatan antara dua orang dokter di RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM). Uji validitas dengan metode transcultural World Health Organization (WHO) dan uji reliabilitas dengan analisis reliabilitas test-retest dilakukan dengan statistik K (Kappa). Dari penelitian ini didapatkan nilai Kappa total antara 2 orang dokter (inter rater) adalah 0,820. Sedangkan pada tiap-tiap ranah sebagai berikut Visuospasial / eksekutif 0,817; penamaan (naming) 0,985; dan atensi 0,969. Sementara untuk ranah bahasa 0,990; abstraksi 0,957; memori 0,984, dan orientasi adalah 1,00. Tes MoCA versi Indonesia (MoCA-Ina) telah valid menurut kaidah validas transcultural dan reliable sehingga dapat digunakan baik oleh dokter ahli saraf maupun dokter umum.²⁵

2.4. KERANGKA TEORI



2.5. Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Terdapat hubungan antara retinopati diabetika dengan gangguan kognitif pada penderita pasca stroke iskemik dengan diabetes mellitus.