

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hipertensi

##### 2.1.1 Definisi

Pengertian hipertensi didasarkan pada bukti klinis (*evidence based*), konsensus, atau berdasarkan epidemiologi meta analisis yang disepakati. Tekanan darah yang persisten, dalam dua kali pengukuran atau lebih dengan keadaan tenang atau istirahat, di atas atau sama dengan 140/90 mmHg sudah dapat dikatakan hipertensi.<sup>11</sup>

##### 2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi yang banyak dipakai saat ini adalah klasifikasi hipertensi menurut *Seventh Report of The Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7).<sup>12</sup> JNC 7 membagi hipertensi berdasarkan tekanan sistolik dan diastolik menjadi:

**Tabel 1.** Klasifikasi hipertensi menurut JNC 7

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi derajat 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi derajat 2	≥160	atau ≥100

Menurut penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi hipertensi primer dan sekunder.

1) Hipertensi primer/esensial

Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui/ idiopatik, tetapi sering berhubungan dengan faktor gaya hidup seperti pola aktivitas dan pola makan. 90% penderita hipertensi mengalami hipertensi jenis ini.<sup>13</sup>

2) Hipertensi sekunder/non esensial

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang diketahui penyebabnya. Sekitar 5-10% penyebabnya adalah penyakit pada ginjal, seperti glomerulonefritis dan stenosis arteri renalis, sedangkan 1-2% penyebabnya adalah kelainan hormonal/ penggunaan obat, termasuk alkohol dan kokain.<sup>13,14</sup> Penyebab lainnya yang bisa menimbulkan hipertensi adalah *coarctatio aorta*, dan *sindrom obstructive sleep apnea*.<sup>14</sup>

### 2.1.3 Tanda dan Gejala

Pasien dengan hipertensi biasanya tidak mengeluhkan gejala yang spesifik mengenai kenaikan tekanan darahnya dan biasanya teridentifikasi ketika pasien mendapat pemeriksaan fisik. Ketika pasien mengeluhkan gejala, gejala tersebut berkaitan dengan kenaikan tekanan darah, penyakit vaskular akibat hipertensi, atau penyakit penyebab hipertensi pada kasus hipertensi sekunder. Sakit kepala merupakan karakteristik dari hipertensi berat dan lokasinya biasanya pada lobus oksipital dan muncul ketika pasien bangun tidur pada pagi hari. Keluhan lain terkait kenaikan tekanan darah adalah pusing, palpitasi, mudah lelah, dan

impotensi. Keluhan mengenai penyakit vaskular dapat berupa mimisan, hematuria, penglihatan kabur, *angina pectoris*, dan *dyspnea*.<sup>15</sup>

#### **2.1.4 Faktor Risiko**

Faktor risiko hipertensi dapat dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, dan genetik. Sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi adalah kebiasaan merokok, konsumsi garam, konsumsi lemak jenuh, penggunaan jelantah, kebiasaan konsumsi minum-minuman beralkohol, obesitas, kurang aktivitas fisik, stress, asupan kalium yang rendah, asupan kalsium yang rendah, resistensi insulin, dan penggunaan estrogen.<sup>13,16</sup>

#### **2.1.5 Komplikasi Hipertensi Terhadap Fungsi Kognitif**

Hipertensi merupakan faktor risiko kuat untuk penyakit Alzheimer, penyebab paling umum gangguan kognitif pada lansia. Walaupun sering dinyatakan bahwa penyakit Alzheimer berbeda dengan demensia vaskular, penelitian-penelitian epidemiologi terbaru menghubungkan faktor risiko vaskular, seperti hipertensi, dengan peningkatan kemungkinan untuk menderita penyakit Alzheimer.

Hipertensi menyebabkan penimbunan Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) pada korteks dan *hippocampus*. Hipertensi juga menyebabkan peningkatan *Receptor for Advanced Products of Glycosylation* (RAGE) pada korteks dan *hippocampus*, terutama pada pembuluh darah. Peningkatan RAGE diaktivasi oleh *Advanced Products of Glycation* (AGE), yang meningkat juga, lalu diperparah oleh radikal bebas.

Penimbunan A $\beta$  dan aktivasi RAGE pada akhirnya akan mempengaruhi fungsi kognitif dan menyebabkan perubahan perilaku.<sup>17</sup>

Penyempitan dan sklerosis arteri kecil di daerah subkortikal pada otak biasa ditemukan pada hasil autopsi penderita hipertensi kronik. Perubahan ini dapat menyebabkan hipoperfusi, kehilangan autoregulasi, melemahnya sawar darah otak, dan akhirnya menyebabkan demyelinasi, mikroinfark, dan penurunan kognitif.<sup>12</sup>

## **2.2 Diabetes Mellitus**

### **2.2.1 Definisi dan Diagnosis**

Diabetes mellitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan pada sekresi insulin, kinerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis karena diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, hati, dan pembuluh darah.<sup>18</sup>

Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis DM menjadi bagian berdasarkan ada atau tidaknya gejala klasik DM, yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa jelas yang jelas. Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis. Namun, apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan darah abnormal.<sup>19</sup>

Kriteria diagnosis untuk DM:

- 1) Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dL (11,1 mmol/L)  
atau
- 2) Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa  $>126$  mg/dL (7,0 mmol/L)  
atau
- 3) Glukosa plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)  $>200$  mg/dL (11,1 mmol/L)<sup>18,19</sup>

### **2.2.2 Klasifikasi**

Klasifikasi DM dibagi berdasarkan etiologinya menjadi:<sup>18,19</sup>

- 1) DM tipe 1 (destruksi sel  $\beta$ , umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)
  - a) Melalui proses imunologik
  - b) Idiopatik
- 2) DM tipe 2 (bervariasi mulai dari predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin disertai resistensi insulin)
- 3) DM gestasional
- 4) DM tipe lain

### **2.2.3 Faktor Risiko**

Faktor risiko DM dapat dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah<sup>20</sup>

- 1) Ras dan etnik
- 2) Umur
- 3) Jenis kelamin

- 4) Riwayat keluarga dengan DM
- 5) Riwayat melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4000 gram
- 6) Riwayat lahir dengan berat lahir rendah, kurang dari 2500 gram

Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah<sup>20</sup>

- 1) Obesitas sentral
- 2) Berat badan berlebih
- 3) Kurang aktivitas fisik
- 4) Hipertensi
- 5) Dislipidemia
- 6) Diet tidak seimbang
- 7) Riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau gula darah puasa (GDP) terganggu
- 8) Merokok

#### **2.2.4 Komorbiditas Hipertensi dan Diabetes Mellitus**

Penderita dengan kenaikan tekanan darah meningkatkan risiko dua setengah kali terkena diabetes dalam 5 tahun.<sup>12</sup> Komplikasi yang ditimbulkan oleh kedua penyakit ini secara bersamaan banyak yang bersifat tumpang tindih. Komplikasi ini dapat dibagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular dan kemungkinan mempunyai mekanisme yang sama. Faktor predisposisi turunan untuk DM dan hipertensi bersifat poligenik, walaupun mekanisme genetik spesifik untuk mengatur kerentanan dan komplikasi yang ditimbulkan belum ditemukan.<sup>21</sup>

Hipertensi dan DM juga berperan memperparah perubahan morfologi pada gangguan fungsi kognitif. Perubahan morfologi yang terjadi adalah cabang

pembuluh darah terkecil menjadi berputar dan berliku-liku sepanjang cabang terdalam di otak, proses yang terjadi juga pada proses penuaan normal. Akibat dari makin parahnya perubahan morfologi tersebut menyebabkan kehilangan myelin yang difus.<sup>22</sup>

### **2.2.5 Komplikasi Diabetes Mellitus terhadap Fungsi Kognitif**

DM diketahui dapat menyebabkan penyakit serebrovaskular. Sebagai tambahan, produk sampingan dari metabolisme yang berkaitan dengan insulin atau diabetes dapat mengganggu *Amyloid cascade*. Oleh karena itu, mekanisme penurunan fungsi kognitif akibat diabetes mellitus ini dibagi menjadi mekanisme serebrovaskular dan non-serebrovaskular.<sup>23</sup>

#### 1) Mekanisme serebrovaskular

##### a. Infark otak

Stroke atau infark berkaitan dengan kenaikan risiko demensia dan *Late Onset Alzheimer's Disease (LOAD)*. Menurut studi patologis, adanya infark dapat menyebabkan turunnya batas Amyloid pada otak yang dibutuhkan untuk menyebabkan demensia.

##### b. Penyakit substantia alba/*White Matter Disease (WHI)*

*White matter hyperintensities* atau leukoaraiosis pada pencitraan otak dapat diartikan sebagai penyakit mikrovaskular atau demyelinisasi pada otak. WHI banyak ditemukan pada penderita gangguan fungsi kognitif dengan DM tipe 2.

## 2) Mekanisme non-serebrovaskular

### a. Hiperinsulinemia

Hiperinsulinemia adalah faktor risiko yang paling berpengaruh untuk LOAD, tidak berkaitan dengan penyakit serebrovaskular karena insulin dapat menembus sawar darah otak—infus perifer insulin pada lansia dapat mempengaruhi konsentrasi Amyloid  $\beta$ 42 di cairan serebrospinal, adanya reseptor insulin pada otak terutama *hippocampus* dan korteks *entorhinal*—struktur yang terkena dampak terlebih dulu pada LOAD, *insulin degrading enzyme* (IDE) berhubungan dengan pembersihan  $A\beta$  karena insulin dan  $A\beta$  merupakan substrat yang bersaing untuk IDE, dan insulin pada otak dapat meningkatkan deposisi  $A\beta$  dan fosforilasi protein Tau—pathogenesis utama dari LOAD.

### b. *Advanced Products of Glycosylation* (AGE)

AGE sangat terkait dengan glikemia dan diabetes karena naiknya konsentrasi glukosa menyebabkan akumulasi AGE. Pada keadaan hiperglikemia, terdapat AGE dan reseptornya (RAGE) yang meningkat pada jaringan tubuh. AGE diketahui berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular pada DM tipe 2.

### c. Protein terkait lipoprotein/*Lipoprotein Related Protein* (LRP)

LRP adalah kelompok reseptor lipoprotein yang mempengaruhi metabolisme lipid. LRP-1, ditemukan dalam hepar dan jaringan lain membersihkan  $A\beta$  dari plasma, dan juga membantu pengangkutan  $A\beta$  ke



luar otak. LRP-1 berkurang pada DM tipe 2 tanpa mempengaruhi konsentrasi lipid.<sup>23</sup>

## **2.3 Fungsi Kognitif**

### **2.3.1 Definisi**

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Kognisi adalah kegiatan atau proses memperoleh pengetahuan (termasuk kesadaran, perasaan, dan sebagainya) atau usaha mengenali sesuatu melalui pengalaman sendiri.<sup>24</sup>

Domain kognitif yang termasuk di dalam pemeriksaan status mental rutin adalah:

#### 1) Tingkat kesadaran

Tingkat kesadaran mendasari segala aspek mengenai status mental dan harus dipertimbangkan sedini mungkin. Misalnya, pasien stupor sering menunjukkan gangguan bahasa dan atensi.

#### 2) Atensi

Atensi membuat seseorang dapat fokus dan menerima informasi dari lingkungan eksternal maupun internal. Gangguan atensi dapat mengganggu kemampuan kognitif lainnya seperti membaca, menulis, atau mengingat urutan.

#### 3) Orientasi

Orientasi adalah kemampuan mengenali kapan, di mana, dan dirinya pada suatu waktu.

4) Fungsi berbahasa

Fungsi berbahasa mencakup kemampuan seseorang untuk mengamati dan memahami suara dan symbol yang berhubungan dengan bahasa dan memberikan respon verbal atau tertulis.

5) Memori

Memori berpusat pada kemampuan untuk memanggil kembali ingatan jangka pendek mengenai daftar kata atau cerita. Proses mengingat ini dibagi menjadi penerimaan informasi, penyimpanan informasi, dan pemanggilan kembali informasi yang telah disimpan.

6) Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif adalah kemampuan otak untuk mengkoordinasi proses kortikal multimodal dengan tujuan memecahkan masalah, perencanaan dan menjalankan tugas, dan kemampuan *multi tasking*.

7) *Procedural memory*

Kemampuan kognitif ini, disebut juga *praxis*, adalah memori untuk fungsi motorik halus/*skilled motoric function*. *Praxis* mencakup sebagian besar program motorik yang telah dipelajari sebelumnya, berkisar dari kemampuan sederhana seperti menggosok gigi hingga yang sangat kompleks seperti bermain piano. Adanya gangguan *praxis* diduga terkait dengan gangguan lobus frontalis yang dominan.

8) *Nonverbal recognition*

Kemampuan kognitif ini, disebut juga gnosis, adalah kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengenali segala aspek tentang dunia di sekitar

seseorang dan juga tentang orang itu sendiri. *Agnosia* adalah kegagalan mengenali sesuatu secara normal, biasanya melibatkan modalitas spesifik, seperti *visual agnosia*. Proses ini melibatkan lobus temporal bilateral dan korteks parietal bilateral walaupun hemisfer kanan lebih dominan.<sup>25</sup>

### 2.3.2 Fisiologi Yang Berkaitan dengan Fungsi Kognitif

Otak memiliki area-area yang bertanggung jawab terhadap fungsi luhur manusia. Area tersebut dibagi menjadi area primer dan sekunder. Area primer berhubungan langsung dengan efektor atau reseptor di seluruh tubuh, misalnya neuron area motorik primer berhubungan langsung dengan otot yang disarafinya. Area sekunder mengartikan sensasi dari sinyal area primer, misalnya fungsi area suplementer dan area premotorik bersama korteks motorik primer dan ganglia basalis adalah menyediakan “pola” aktivitas motorik.

Area asosiasi merupakan area yang tidak termasuk dalam pembagian area primer dan sekunder karena menerima dan menganalisa sinyal-sinyal secara bersamaan dari berbagai regio, baik dari korteks motorik maupun sensorik, dan juga dari struktur subkortikal. Area asosiasi yang paling penting adalah area asosiasi parieto-oksipitotemporal, area asosiasi prefrontal, dan area asosiasi limbik.

#### 1) Area asosiasi parieto-oksipitotemporal

Area ini mengartikan sinyal-sinyal dari seluruh area sensorik sekitarnya dan menafsirkannya. Area ini dibagi menjadi beberapa sub area fungsionalnya, yaitu:

a) Analisis terhadap keserasian spasial tubuh

b) Area Wernicke

Area ini merupakan daerah pertemuan dari berbagai area interpretasi sensorik dan sangat berperan dalam pada fungsi pemahaman otak yang lebih tinggi atau intelegensia.

c) Area untuk melakukan proses awal bahasa penglihatan (membaca)

d) Area untuk penamaan objek

2) Area asosiasi prefrontal

Area ini, bersama dengan korteks motorik berfungsi untuk merencanakan pola-pola yang kompleks dan berurutan dari gerakan motorik. Area ini menerima input dari area asosiasi parieto-oksipitotemporal. Input tersebut dapat berupa informasi sensorik yang belum dianalisis, seperti informasi mengenai keserasian tubuh secara spasial yang digunakan untuk merencanakan gerakan yang efektif.

Area asosiasi prefrontal juga penting untuk melakukan proses berpikir dalam benak pikiran. Regio khusus dalam area ini, area Broca, memiliki lintasan saraf untuk pembentukan kata. Di regio ini rencana dan pola-pola motorik untuk menyatakan kata-kata atau kalimat pendek dicetuskan dan dilaksanakan. Regio ini juga berhubungan erat dengan area wernicke

3) Area asosiasi limbik

Area ini terletak pada belahan anterior lobus temporalis, bagian ventral lobus frontalis, dan di girus singulata terletak di dalam fisura longitudinalis di

permukaan tengah setiap hemisferum serebri. Area ini berhubungan dengan tingkah laku, emosi, dan motivasi.<sup>26</sup>

### **2.3.3 Faktor Yang Mempengaruhi Fungsi Kognitif**

Faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif dapat dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi antara lain:

1) Usia

Angka kejadian gangguan fungsi kognitif meningkat sesuai dengan penambahan usia dengan peningkatan sekitar dua kali lipat setiap penambahan usia lima tahun.

2) Jenis kelamin

Beberapa studi tidak menemukan perbedaan insidensi gangguan kognitif akibat penyakit Alzheimer dan demensia vaskular di kalangan laki-laki maupun perempuan. Namun, studi meta analisis lainnya menyimpulkan bahwa perempuan lebih cenderung menderita demensia Alzheimer, sedangkan laki-laki cenderung menderita demensia vaskular.

3) Ras

Insidensi gangguan kognitif akibat penyakit Alzheimer dan demensia vaskular kira-kira dua kali lebih tinggi pada ras Afrika-amerika dan Hispanik dibandingkan dengan kulit putih. Populasi di negara-negara Asia lebih jarang menderita demensia dan Alzheimer dibandingkan dengan AS. Etnis melayu dua kali lebih berisiko menderita Alzheimer dibandingkan dengan etnis Cina.

#### 4) Genetik

Penyakit Alzheimer dikaitkan dengan satu *susceptibility (risk) gene* (alel apolipoprotein E $\epsilon$ 4 pada kromosom 19) dan tiga *determinative (disease) gene*.

Faktor yang dapat dimodifikasi antara lain:

##### 1) Tekanan darah

Tekanan darah yang tinggi di usia pertengahan dikaitkan dengan MCI dan peningkatan risiko gangguan kognitif. Hal ini terjadi akibat tingginya tekanan sistolik di usia pertengahan meningkatkan risiko aterosklerosis, meningkatkan jumlah lesi iskemik substansia alba, dan meningkatkan jumlah plak neuritis dan lilitan di neokorteks dan hipokampus, sehingga meningkatkan atrofi hipokampus dan amigdala.

##### 2) Payah jantung

Disfungsi ventrikel kiri pada fungsi sistolik dan diastolik yang berat dikaitkan dengan skor MMSE yang lebih rendah. Hal ini berkaitan karena adanya faktor risiko bersama seperti aterosklerosis, hipertensi, DM, atau karena hipoperfusi serebral.

##### 3) Aritmia jantung

Fibrilasi atrium permanen dikaitkan dengan skor MMSE yang lebih rendah, mungkin disebabkan oleh lesi iskemik akibat mikroemboli dan hipoperfusi. Fibrilasi atrium sering disertai dengan payah jantung dan DM yang juga faktor risiko gangguan kognitif.

#### 4) Diabetes mellitus

Diabetes mellitus di usia pertengahan meningkatkan risiko gangguan kognitif. Peningkatan risiko dipengaruhi onset yang lebih dini, lama, dan beratnya diabetes.

#### 5) Kadar lipid dan kolesterol

Tingginya kadar kolesterol di usia pertengahan dihubungkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif akibat penyakit Alzheimer. Tingginya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) di usia pertengahan berhubungan dengan nilai neuropsikometrik yang lebih baik, sedangkan kadar trigliserida tidak berpengaruh. Tingginya kadar kolesterol bisa menyebabkan aterosklerosis yang mengurangi pasokan darah ke otak sehingga terjadi neurodegenerasi.

#### 6) Fungsi tiroid

Hipertiroid subklinis berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, tetapi mekanisme hubungan tersebut masih belum diketahui.

#### 7) Obesitas

Studi pada usia pertengahan umumnya menunjukkan peningkatan risiko gangguan kognitif. Mekanisme yang terjadi mungkin akibat jaringan adiposa yang mensekresi beberapa sitokin, hormon, dan faktor pertumbuhan yang menembus sawar darah otak. Disregulasi leptin bersamaan dengan proses penuaan dapat meningkatkan deposisi A $\beta$  di jaringan otak.

#### 8) Gizi

Mikronutrien seperti vitamin B6, B12, dan asam folat dapat mengurangi risiko gangguan kognitif dengan cara mengurangi kadar homosistein plasma. Makronutrien yang berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif adalah lemak yang dikonsumsi pada usia pertengahan.

#### 9) Alkohol

Konsumsi alkohol ringan sampai sedang berhubungan dengan turunnya risiko gangguan kognitif walaupun tidak bermakna. Mekanismenya mungkin melalui penurunan beberapa risiko kardiovaskular, seperti meningkatkan kolesterol HDL, memperbaiki sensitivitas insulin, menurunkan reaksi inflamasi, tekanan darah, faktor pembekuan darah, homosistein plasma, hipertensitas substansia alba, dan infark subklinis.

#### 10) Merokok

Studi pada pria Jepang-Amerika, risiko gangguan kognitif lebih besar pada perokok dan mantan perokok dibandingkan dengan yang tak pernah merokok dan risiko penyakit Alzheimer lebih besar di kalangan perokok sedang dan berat dibandingkan dengan perokok ringan. Terpapar asap tembakau secara kronis meningkatkan risiko gangguan kognitif, termasuk peningkatan infark subklinis, intensitas substansia alba, kematian neuron dan atrofi subkortikal. Merokok juga menurunkan kadar antioksidan penangkap radikal bebas dalam sirkulasi, meningkatkan respons inflamasi dan bisa berlanjut menjadi aterosklerosis yang mempengaruhi permeabilitas sawar darah otak, aliran darah otak, dan metabolisme otak. Merokok juga langsung



mempengaruhi patofisiologi gangguan kognitif dengan meningkatkan jumlah plak amyloid.

#### 11) Trauma

Riwayat trauma kepala terbukti meningkatkan risiko gangguan fungsi kognitif sesuai dengan beratnya trauma. Riwayat trauma kepala disertai penurunan kesadaran meningkatkan risiko penyakit Alzheimer sepuluh kali lipat, jika tanpa penurunan kesadaran risikonya menjadi tiga kali lipat. Mekanismenya dianggap melalui kerusakan sawar darah otak, peningkatan stres oksidatif, dan hilangnya neuron.<sup>27</sup>

#### 12) Pendidikan

Pendidikan merupakan faktor protektif terhadap fungsi kognitif, dan dapat meningkatkan plastisitas dan “cadangan” otak. Hal ini karena pendidikan dapat menyediakan stimulus rutin dan terus-menerus bagi perkembangan kognitif dan mampu mencegah hilangnya hubungan antar neuron.<sup>28</sup> Percobaan pada tikus juga menunjukkan bahwa tikus yang diberi perlakuan “*enriched environment*” –menyediakan stimulus dan masalah yang kompleks– neurogenesis, pertumbuhan dendrit dan sinapsnya bertambah.<sup>29</sup>

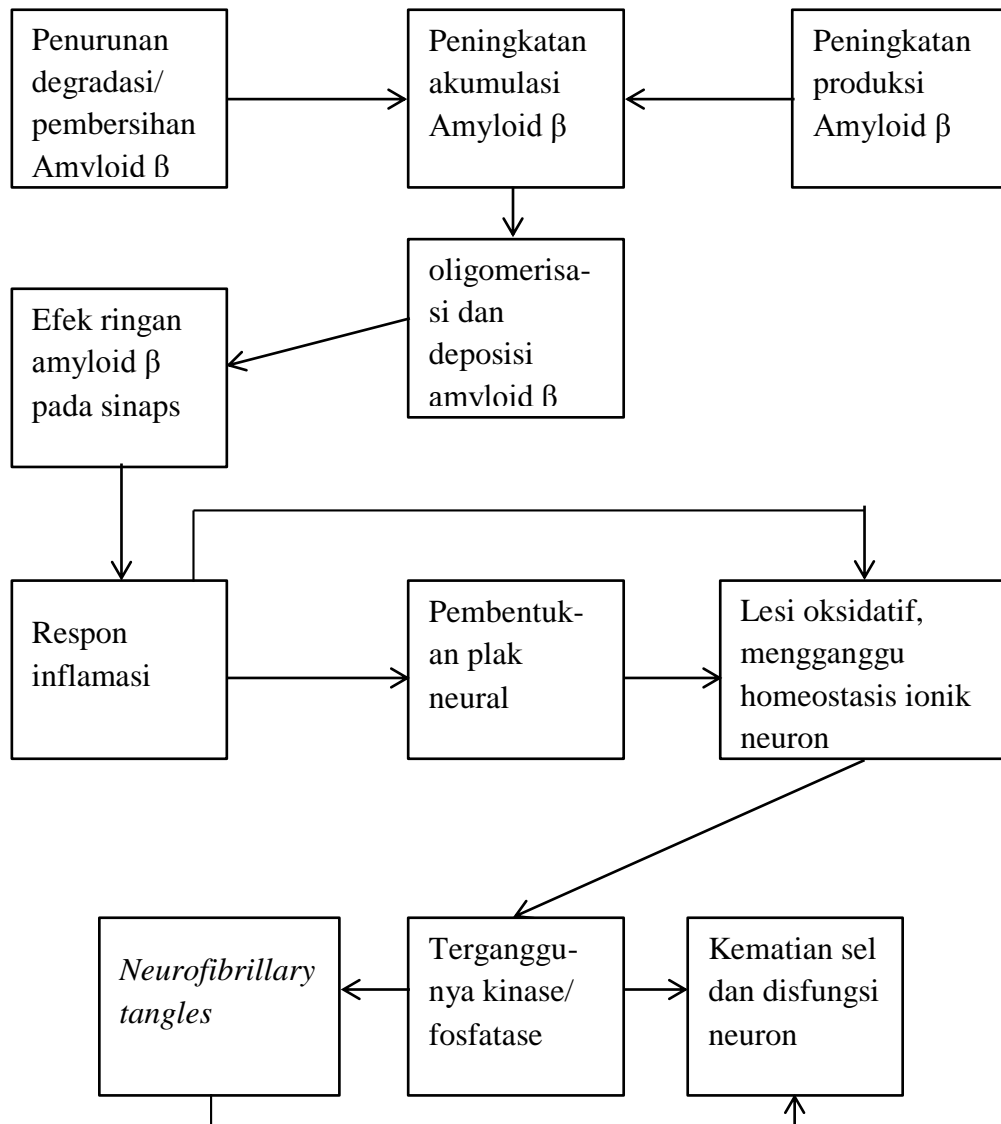
### 2.3.4 Gangguan Fungsi Kognitif

Gangguan fungsi kognitif dapat berupa mudah lupa (*forgetfulness*)– gangguan kognitif yang paling ringan– yang dikeluhkan oleh 39% lanjut usia berusia 50-59 tahun, meningkat menjadi lebih dari 85% pada usia lebih dari 80 tahun. Pada tahap ini penderita masih bisa berfungsi normal tapi mulai sering mengingat kembali informasi yang telah dipelajari. Gangguan ini dapat berlanjut

menjadi gangguan kognitif ringan (MCI), yaitu terdapat gangguan kognitif yang signifikan tetapi tidak mengganggu fungsi kehidupan, sampai ke demensia sebagai bentuk klinis yang paling berat.<sup>30</sup> Demensia adalah suatu kemunduran intelektual berat dan progresif yang mengganggu fungsi sosial, pekerjaan, dan aktivitas harian seseorang.<sup>27</sup>

Penanda utama untuk gangguan fungsi kognitif adalah plak amyloid, *neurofibrillary tangles*, dan badan Lewy. Plak amyloid merupakan agregat amyloid  $\beta$  dan dalam keadaan normal juga diproduksi oleh tubuh. *Neurofibrillary tangles* terdiri dari protein struktural yang disebut protein tau yang menempel satu sama lain secara tidak normal. Dalam keadaan normal, protein tau membantu stabilitas struktur neuron. Badan Lewy merupakan agregat intraselular dari protein  $\alpha$  synuclein. Fungsi dari protein ini masih belum jelas diketahui, tapi protein ini banyak ditemukan di sekitar sinaps. Badan Lewy terbentuk kemungkinan akibat penumpukan hasil samping metabolisme sel ketika metabolisme protein sel terganggu.<sup>29</sup>

Amyloid  $\beta$  dibentuk dengan memproses *amyloid precursor protein* (APP), protein yang membantu mengatur integritas dan fungsi sinaps, serta dikode pada kromosom 21. Enzim yang memproses pemecahan APP tersebut berada di membran sel, disebut  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase, dan  $\gamma$ -secretase. Enzim tersebut terdapat pada protein presenilin 1 dan presenilin 2. Terganggunya metabolisme APP menyebabkan pemecahan APP yang abnormal sehingga menghasilkan amyloid  $\beta$  yang tidak larut dan tertimbun di sinaps dan matriks ekstraselular selama bertahun-tahun.<sup>30</sup>



**Gambar 1.** Alur patogenesis Amyloid  $\beta$

### 2.3.5 Skrining Fungsi Kognitif

Beberapa metode skrining yang sering digunakan untuk mengukur fungsi kognitif seseorang adalah *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dan *Mini Mental State Exam* (MMSE). MoCA sangat berguna bila digunakan untuk skrining pada gangguan kognitif yang masih awal seperti MCI. MMSE berguna untuk mendeteksi keparahan demensia pada pasien dengan penyakit Alzheimer.<sup>25</sup> MoCA merupakan tes yang paling komprehensif dengan sensitivitas yang tinggi.<sup>31</sup>

MoCA menilai domain fungsi kognitif yang berbeda, seperti atensi dan konsentrasi, fungsi eksekutif, memori, bahasa, *visuoconstructional skill*, *conceptual thinking*, kalkulasi, dan orientasi. Pasien akan menjawab atau merespon pertanyaan-pertanyaan lalu diberi skor, kemudian dijumlahkan. Total skor 26 atau lebih (maksimal 30) dapat dikatakan normal. Waktu yang dibutuhkan dalam tes ini sekitar sepuluh menit.<sup>32</sup>

## **2.4 Lansia**

Proses menua adalah proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang yang “*frail*” (lemah, rentan) dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit dan kematian secara eksponensial.

Banyak teori mengenai proses menua. Beberapa teori mengenai proses menua yang dapat diterima pada saat ini adalah teori radikal bebas, teori glikosilasi, dan teori DNA repair.<sup>33</sup>

### **2.4.1 Perubahan Sistem Tubuh Terkait Proses Menua**

#### 1) Sistem endokrin

Terjadi gangguan toleransi glukosa dengan glukosa darah puasa meningkat 1 mg/dl/dekade, gula darah postprandial meningkat 10 mg/dl/dekade, insulin serum meningkat, HbA1C meningkat, IGF-1 menurun.

#### 2) Kardiovaskular

Berkurangnya sel pacu jantung di nodus SA, hipertrofi atrium kiri, menurunnya respon inotropik, kronotropik, dan lusitropik terhadap stimulasi

beta adrenergik, menurunnya curah jantung maksimal, lapisan subendotel menebal dengan jaringan ikat, peningkatan resistensi vaskular perifer.

3) Tekanan darah

Terjadi peningkatan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik tidak berubah, terganggunya autoregulasi perfusi otak.

4) Paru-paru

Penurunan FEV1 dan FVC, meningkatnya volume residual, berkurangnya efektivitas batuk, berkurangnya efektivitas fungsi silia, peningkatan diameter trakea dan saluran nafas utama, berkurangnya respon ventilasi akibat hiperkapnia.

5) Ginjal

Menurunnya laju *creatinin clearance* dan laju filtrasi glomerulus 10 ml/dekade, menurunnya ekskresi dan konservasi natrium, menurunnya ekskresi dan konservasi kalium, menurunnya kapasitas konsentrasi dan dilusi, berkurangnya sekresi akibat pembebanan asam.

6) Otot

Massa otot berkurang secara bermakna (sarkopenia) karena berkurangnya serat otot, berkurangnya sintesis rantai berat miosin, berkurangnya inervasi, infiltrasi lemak ke berkas otot, berkurangnya laju metabolisme basal (4%/dekade setelah 50 tahun)

7) Tulang

Melambatnya penyembuhan fraktur, berkurangnya massa tulang, berkurangnya formasi osteoblast tulang.

#### 8) Gastrointestinal

Berkurangnya kontraksi colon yang efektif, berkurangnya absorpsi kalium, berkurangnya ukuran dan aliran darah hati, terganggunya clearance obat oleh hati.

#### 9) Sistem imun

Berkurangnya imunitas yang dimediasi sel, rendahnya afinitas produksi antibodi, meningkatnya autoantibodi, meningkatnya IL-6 dalam sirkulasi, terganggunya fungsi makrofag, berkurangnya produksi sel B oleh sumsum tulang.

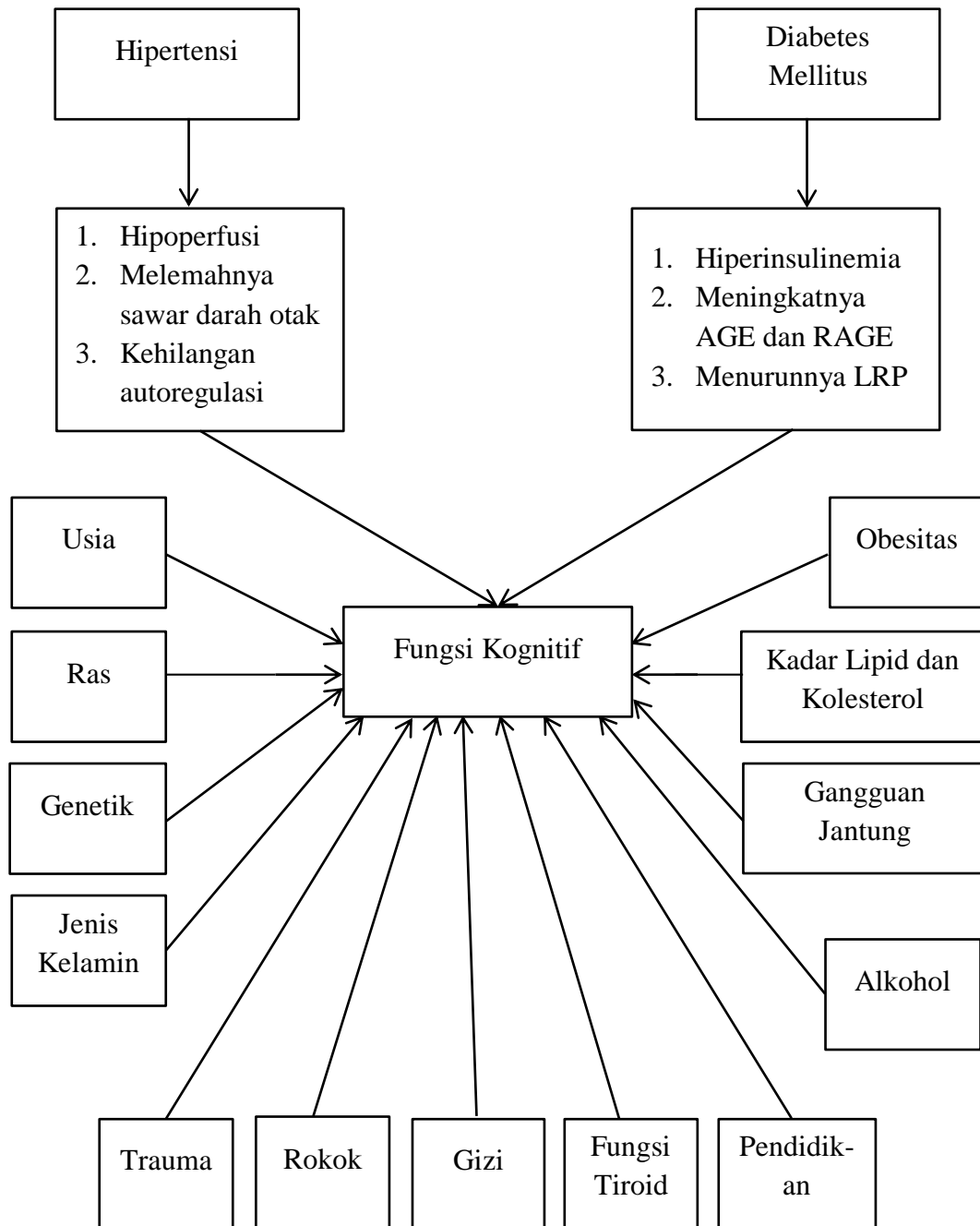
#### 10) Sistem saraf

Berkurangnya sensasi getar dan termal, berkurangnya ukuran serat yang termielinasi, berkurangnya sedikit massa otak, berkurangnya aliran darah otak dan autoregulasi perfusi, berkurangnya densitas koneksi dendritik, melambatnya proses sentral dan waktu reaksi, berkurangnya myelin dan total lipid otak.

#### 11) Fungsi kognitif

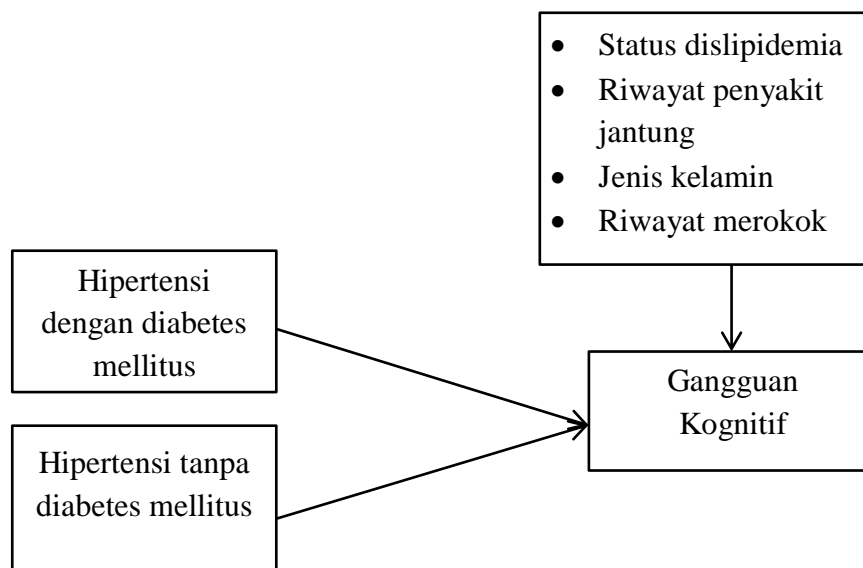
Kemampuan meningkatkan kemampuan intelektual berkurang, berkurangnya efisiensi transmisi saraf di otak, berkurangnya kemampuan mengakumulasi informasi baru dan mengambil informasi dari memori, kemampuan mengingat masa lalu lebih baik dari mengingat kejadian yang baru saja terjadi.<sup>33</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



**Gambar 2.** Kerangka teori

## 2.6 Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka konsep

## 2.7 Hipotesis

### 2.7.1 Hipotesis Mayor

Terdapat perbedaan skor MoCA pada lansia hipertensi tanpa diabetes mellitus dan lansia hipertensi dengan diabetes mellitus.

### 2.7.2 Hipotesis Minor

- 1) Domain kognitif pada kelompok tanpa diabetes mellitus lebih baik daripada kelompok dengan diabetes mellitus
- 2) Domain kognitif visuospasial, penamaan, atensi, bahasa, eksekutif, *delayed recall*, dan orientasi pada kelompok dengan diabetes mellitus lebih buruk daripada kelompok tanpa diabetes mellitus.
- 3) Lansia dengan hipertensi dan diabetes mellitus memiliki skor total MoCA yang lebih rendah daripada lansia dengan hipertensi tanpa diabetes mellitus.