

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kognitif**

Kognitif adalah suatu proses pengolahan masukan sensoris (taktil, visual, dan auditorik) untuk diubah, diolah, dan disimpan, serta selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga suatu individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut.<sup>5</sup>

Teori terbaru dari Gardner, menyatakan terdapat 6 kategori kemampuan otak tingkat tinggi, yaitu linguistik (mengatur segala fungsi bahasa), musikal, logika-matematika, spasial (termasuk bakat seni dan kemampuan imajinasi visual), kinestetik tubuh (termasuk dansa dan kemampuan atletik), dan personal (kesadaran akan diri sendiri pada interaksi sosial).<sup>10</sup> Sedangkan Hecker menyebutkan modalitas dari kognitif terdiri dari sembilan modalitas yaitu memori, bahasa, praksis, visuospasial, atensi dan konsentrasi, kalkulasi, mengambil keputusan atau eksekusi, *reasoning*, dan berpikir abstrak.

Gangguan fungsi kognitif merupakan masalah yang cukup serius untuk lanjut usia, karena dapat mengganggu aktivitas hidup sehari – hari dan kemandirian. Kondisi gangguan fungsi kognitif ini sangat bervariasi antara ringan, sedang dan berat.<sup>11</sup> Penting untuk memahami bagian otak yang berperan dalam kognitif agar dapat mengetahui gangguan fungsi kognitif tertentu menandakan kerusakan di otak daerah tertentu pula.

### 2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Otak yang Berhubungan dengan Kognitif

Masing-masing domain kognitif tidak dapat berjalan sendiri dalam menjalankan fungsinya, tetapi merupakan satu kesatuan yang disebut dengan sistem limbik.<sup>12</sup> Sistem limbik terdiri dari *amygdala*, hipokampus, nukleus talamik anterior, girus subkalosus, girus cinguli, girus parahipokampus, formasio hipokampus, dan korpus mamilare.<sup>12</sup>

Konsep yang paling banyak dianut, adalah fungsi kognitif mencakup 5 domain yaitu

a. Atensi (pemusatan perhatian)

Atensi merupakan kemampuan untuk berinteraksi, bereaksi, atau memperhatikan suatu stimulus tertentu dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan.<sup>12</sup> Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik, dan aktivitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan.<sup>12</sup>

b. Bahasa

Bahasa adalah modalitas dasar untuk berkomunikasi dan membangun kemampuan fungsi kognitif.<sup>12</sup> Bila terdapat gangguan bahasa, pemeriksaan kognitif seperti memori verbal dan fungsi eksekutif akan menjadi sulit atau bahkan tidak dapat dilakukan.<sup>12</sup> Gangguan bahasa dapat terlihat pada lesi otak fokal maupun difus, sehingga penting untuk para klinisi untuk mengenal gangguan bahasa karena hubungan spesifik antara sindroma afasia dengan lesi neuroanatomi.<sup>12</sup>

c. Memori

Lobus temporal memegang peranan penting dalam proses konsolidasi dan akses memori dengan cara berkomunikasi dengan lobus prefrontal dan thalamus.<sup>13</sup>

d. Visuospasial

Kemampuan visospasial adalah kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar.<sup>12</sup> Lobus parietal terutama hemisfer kanan adalah lobus yang berperan paling dominan untuk kemampuan visuospasial.<sup>12</sup>

e. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dapat didefinisikan sebagai suatu proses kompleks seseorang dalam memecahkan masalah atau persoalan baru.<sup>12</sup>

### **2.1.2 Faktor yang Berpengaruh pada Fungsi Kognitif**

Ada beberapa faktor penting yang memiliki efek penting terhadap fungsi kognitif seperti usia, gangguan perfusi darah otak, stres, ansietas, latihan memori, genetik, hormonal, lingkungan, penyakit sistemik, infeksi, intoksikasi obat, diet.

#### **2.1.2.1. Usia**

Umur merupakan salah satu faktor utama dan faktor risiko untuk kemampuan kognisi lansia.<sup>14</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penurunan kemampuan kognisi pada lansia sangat bervariasi meskipun kemampuan kognisi lansia secara umum akan menurun.<sup>14</sup>

#### **2.1.2.2. Gangguan Psikis (Stress, Depresi, Ansietas)**

Rasa stress yang dialami seseorang akan meningkatkan sistem saraf simpatis yang akan menyebabkan peningkatan tekanan darah.<sup>15</sup> Faktor eksternal lainnya seperti tekanan dari lingkungan dan pekerjaan juga dapat menimbulkan depresi dan ansietas, yang mana akan meningkatkan sistem saraf simpatis dan menyebabkan peningkatan tekanan darah.<sup>16</sup>

#### **2.1.2.3. Pendidikan**

Pendidikan adalah faktor protektif untuk kemampuan kognisi. Hal ini disebabkan karena proses pendidikan menyediakan stimulus rutin dan terus-menerus bagi perkembangan kemampuan kognitif seperti logika dan penalaran, pemikiran abstrak, dan mampu meningkatkan hubungan antar neuron.<sup>14</sup>

#### **2.1.2.4. Genetik dan Jenis Kelamin**

Dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pria memiliki skor MMSE yang lebih tinggi daripada wanita. Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena pria memiliki kesempatan untuk meraih pendidikan lebih tinggi daripada wanita, dan atau karena jumlah pria yang terkait dengan pekerjaan mental lebih banyak daripada wanita. Pada umumnya penurunan kognitif pada wanita lebih ke arah penurunan tugas-tugas spasial, dan pada pria lebih ke arah verbal terlebih dahulu.<sup>15</sup>

#### **2.1.2.5. Aktivitas**

Tingkat aktivitas lansia pada umumnya menurun sesuai umur, dan tingkat aktivitas lansia itu mempengaruhi performa kognitif. Frekuensi aktivitas fisik (seperti olah raga), frekuensi aktivitas kognitif (seperti bermain

kartu, mengikuti ceramah, bermain musik), frekuensi aktivitas sosial (seperti bergabung dengan paduan suara, bermain teater, makan di luar) mampu menjadi prediktor pada berbagai pengukuran kognitif lansia.<sup>14</sup> Olah raga yang dilakukan dalam jangka panjang dapat meningkatkan suplai darah dan pelepasan *nerve growth factor*.<sup>13</sup>

#### **2.1.2.6. Infeksi, Penyakit Sistemik, dan Riwayat Penyakit Lainnya**

Faktor yang mempersulit penelitian mengenai penuaan dan dampaknya terhadap fungsi kognitif adalah riwayat penyakit medis lainnya. Penyakit yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif diantaranya adalah penyakit kardiovaskular, penyakit stroke, diabetes mellitus, penyakit pembuluh darah perifer, atherosklerosis, cedera kepala traumatic, dislipidemia, dan sebagainya.<sup>14</sup> Selain itu, penyakit infeksi seperti meningitis juga akan merusak sel neuron yang akan menyebabkan kematian sel otak.<sup>16</sup>

#### **2.1.2.7. Faktor Gizi**

Salah satu karakteristik penuaan adalah menurunnya fungsi neurokognitif. Penurunan kognitif ini dapat disebabkan atau diperparah dengan defisiensi gizi. Defisiensi beberapa grup vitamin B seperti asam folat dicurigai berkaitan dengan hilangnya fungsi kognitif. Konsumsi lemak, asam lemak jenuh, dan kolesterol juga dipercaya meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler dan penurunan fungsi intelektual. Sebaliknya, konsumsi betakaroten, vitamin C, vitamin E dan konsumsi ikan yang mengandung asam lemak tidak jenuh dipercaya sebagai faktor protektor fungsi kognitif seseorang.<sup>14</sup>

### 2.1.2.8. Intoksikasi Obat

Obat golongan benzodiazepin dan statin memiliki efek terhadap memori.<sup>16</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat pengaruh antara obat antihipertensi ACE, ARB, dan statin dengan pencegahan penyakit kardiovaskular neurodegeneratif.<sup>17</sup>

## 2.2 Defisit Kognitif

Defisit kognitif dapat bermanifestasi pada gangguan bahasa, gangguan memori, gangguan emosi, gangguan visuospasial, dan gangguan kognisi.<sup>9</sup>

Gangguan bahasa yang dapat terjadi, terutama pada penderita demensia, dapat dilihat dari diksi yang miskin. Pasien tidak dapat menyebut nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi untuk menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*categorical naming*).<sup>9</sup>

Gangguan memori sering merupakan gejala pertama yang timbul pada demensia dini.<sup>9</sup> Pada ilmu neurologi dikenal 3 tingkatan fungsi memori yang bergantung dari lamanya stimulus dan *recall*, yaitu:

1. Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dan *recall* hanya beberapa detik. Disini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*).
2. Memori baru (*recent memory*), rentang waktunya lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan, bahkan tahun.
3. Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup.<sup>12</sup>

Pada tahap awal yang terganggu adalah memori kerja, yakni cepat lupa

dengan apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun, memori jangka panjang juga dapat terganggu.

Gangguan emosi sekitar 15% pasien mengalami kesulitan melakukan kontrol terhadap emosi. Gejala yang timbul seperti menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa. Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak terhadap kepribadian adalah emosi yang tumpul, kecemasan yang berkurang atau euphoria ringan, dan menurunnya sentifitas sosial. Dapat juga terjadi kecemasan yang berlebihan, depresi, dan hipersensitif.<sup>9</sup>

Gangguan visuospasial sering pula timbul dini pada penderita demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat atau disorientasi. Secara objektif gangguan visuospasial dapat ditentukan dengan meminta pasien mengopi gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu.<sup>9</sup>

## **2.3 Hipertensi**

Hipertensi merupakan keadaan yang umum terjadi, di Indonesia 1,8% - 28,6% penduduk berusia diatas 20 tahun menderita hipertensi, sedangkan di Amerika angka kejadian pada populasi dewasa adalah 29 %. Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya infark miokard, gagal jantung, stroke, demensia, dan penyakit ginjal.<sup>18</sup>

### **2.3.1. Klasifikasi Hipertensi**

Pada tahun 2003, *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) mengeluarkan *Joint National Committee 7* (JNC 7). *Joint National Committee 7* membagi tekanan darah menjadi :

- Normal, bila tekanan darah sistolik  $< 120$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $< 80$  mmHg.
- Prehipertensi, bila tekanan darah sistolik  $120$  mmHg -  $139$  mmHg atau tekanan diastolik  $80$  -  $89$  mmHg.
- Hipertensi derajat 1 bila tekanan darah sistolik  $140$  -  $159$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $90$  -  $99$  mmHg .
- Hipertensi derajat 2 bila tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 100$  mmHg.<sup>19</sup>

Berdasarkan etiologi dari hipertensi, hipertensi dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya atau idiopatik dan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang disebabkan oleh penyakit lain.<sup>20</sup> Hipertensi primer meliputi lebih kurang 90% dari seluruh pasien hipertensi dan 10 % lainnya disebabkan oleh hipertensi sekunder. Hanya 50% dari golongan hipertensi sekunder yang dapat diketahui sebabnya.<sup>21</sup>

### **2.3.2. Patofisiologi Hipertensi**

Hipertensi esensial merupakan suatu proses yang kompleks dan multifaktorial, banyak faktor yang memodulasi tekanan darah agar dapat memenuhi kebutuhan jaringan seperti mediator humoral, reaktivitas vaskuler, volume darah yang bersirkulasi dalam tubuh, diameter vaskuler, viskositas darah, *cardiac output*, elastisitas pembuluh darah, stimulasi neural.<sup>22</sup> Selain itu faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya hipertensi esensial adalah predisposisi genetik, konsumsi garam yang berlebihan, dan tonus adrenergik. Semua faktor tersebut dapat menimbulkan kenaikan tekanan darah. Meskipun



mekanisme pastinya belum diketahui secara jelas.<sup>9</sup>

Salah satu mekanisme hipertensi dideskripsikan sebagai *high output hypertension* yang merupakan akibat dari menurunnya tahanan perifer dan stimulasi kardiak *concomitant* oleh hiperaktifitas adrenergik, dan terganggunya homeostasis kalsium.<sup>9</sup> Mekanisme kedua bermanifestasi dari *cardiac output* yang normal atau menurun dengan peningkatan resistensi vaskuler sistemik akibat dari meningkatnya reaktivitas vaskuler. Mekanisme ketiga adalah suatu mekanisme yang *overlapping* yaitu meningkatnya reabsorpsi garam dan air oleh ginjal, yang meningkatkan volume darah yang bersirkulasi dalam tubuh.<sup>21</sup>

Tekanan darah merupakan hasil dari *cardiac output* dikalikan dengan tahanan perifer. *Cardiac output* sendiri merupakan hasil dari *stroke volume* dikalikan dengan *heart rate*. *Stroke volume* dipengaruhi oleh kontraktilitas dari jantung, selain itu fungsi persarafan otonom simpatis juga berpengaruh terhadap pembuluh darah maupun terhadap jantung. Adanya peningkatan pada salah satu variabel di atas tentunya akan dapat meningkatkan tekanan darah.<sup>21</sup>

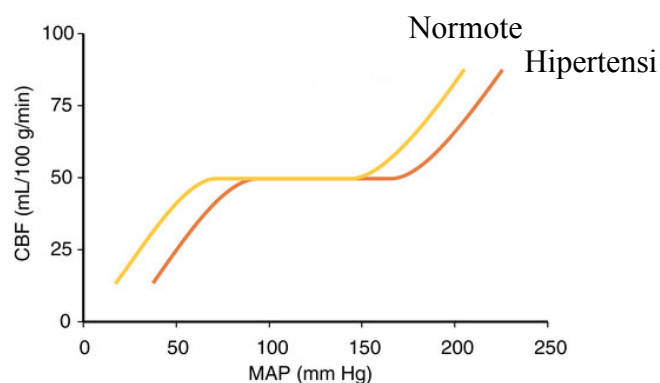
### **2.3.3. Patologi Otak Akibat Kelainan Vaskular**

Dampak hipertensi pada otak seringkali sulit dibedakan dengan dampak penyakit serebrovaskular lainnya pada otak. Hipertensi adalah penyakit yang dapat mengubah struktur pembuluh darah (*vascular remodeling*) sistemik, termasuk juga pembuluh darah otak (*cerebrovascular changes*).<sup>6</sup>

Hipertensi yang berlangsung kronik akan menyebabkan perubahan pembuluh darah yang bersifat adaptif-degeneratif pada pembuluh darah otak,

seperti *atherosclerosis*, *arteriosclerosis*, penebalan tunika intima dan tunika media, penyempitan lumen pembuluh darah, hipertrofi otot halus, dan *lipohyalinosis*. Perubahan mikrovaskular ini dapat dideteksi secara *non-invasive* melalui pembuluh darah retina di mata. Dimana pada penelitian sebelumnya menunjukkan semakin parah kerusakan pembuluh darah mata maka semakin parah pula kerusakan *blood-brain barrier* (BBB). Dan semakin parah kerusakan BBB menunjukkan *cognitive impairment* yang semakin parah juga. Hal ini menunjukkan bahwa BBB berperan penting dalam kejadian *cognitive impairment*.<sup>6</sup>

Proses autoregulasi otak memegang peranan penting dalam mempertahankan BBB agar tetap intak pada kondisi hiperperfusi. Pada orang normal, perfusi darah pada otak dipertahankan antara 70-140 mmHg. Namun perubahan vaskular pada penderita hipertensi menyebabkan grafik autoregulasi bergeser ke kanan, menghindari kejadian hiperperfusi pada tekanan darah tinggi, namun meningkatkan risiko kejadian hipoperfusi. Penanganan abnormalitas ini sedang dikembangkan, salah satunya dengan menggunakan terapi obat antihipertensi jangka panjang, yang diharapkan dapat mengembalikan abnormalitas struktural dan fungsional sehingga dapat menggeser grafik autoregulasi ke kiri.<sup>6</sup>



**Gambar 1.** Hubungan autoregulasi *Cerebral Perfusion Pressure* (CPP) dengan *Mean Arterial Pressure* (MAP).<sup>26</sup>

### 2.3.4. Obat Antihipertensi

Tiga pendekatan utama dalam terapi hipertensi adalah dengan

1. Menurunkan curah jantung
2. Menurunkan volume darah
3. Menurunkan resistensi perifer

Obat yang dapat menurunkan curah jantung contohnya beta *blocker*, dan penghambat saraf adrenergik. Obat yang menurunkan volume darah adalah diuretik. Serta obat yang menurunkan resistensi perifer adalah ACEi, vasodilator, penghambat reseptor alfa-adrenergik, antagonis kalsium, ARB, dan lain-lain.<sup>17</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat pengaruh antara obat antihipertensi ACEi, ARB, dan statin dengan pencegahan penyakit kardiovaskular neurodegeneratif.<sup>17</sup>

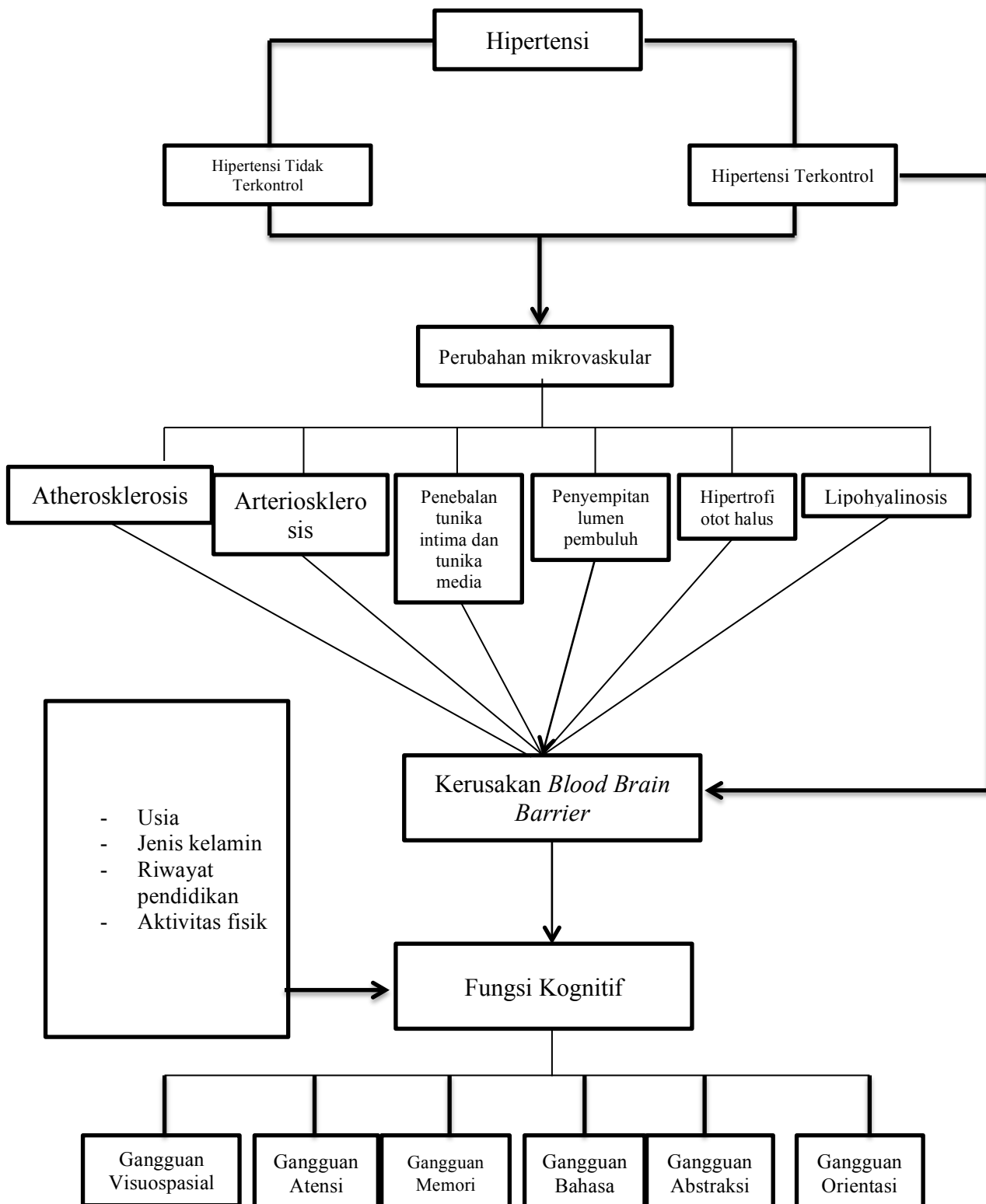
Obat antihipertensi ACEi bekerja dengan cara menurunkan Angiotensin II, sehingga efek Angiotensin II pada AT-1 dan AT-2 akan sama-sama menurun. AT-1 adalah reseptor yang distimulasi oleh Angiotensin II yang menimbulkan vasonkonstriksi, proliferasi selular, dan inflamasi. Sedangkan reseptor AT-2 yang juga distimulasi oleh Angiotensin II memiliki efek yang berlawanan, atau justru bekerja sebagai neuroprotektor. Efek obat antihipertensi ACEi dianggap ambigu, karena ACEi meningkatkan penumpukan beta *amyloid*. Obat antihipertensi ARB bekerja dengan cara memblok reseptor AT-1 dan meningkatkan kemampuan AT-2. Selain itu, obat antihipertensi ARB juga berkaitan dengan degradasi metabolisme *amyloid* sehingga berpotensi menjadi faktor protektif pada fungsi kognitif.<sup>23</sup>

#### 2.4. *Screening* Gangguan Fungsi Kognitif

Terdapat penelitian sebelumnya yang melakukan studi validasi untuk mendeteksi penderita *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan *Early Alzheimer's disease* dengan menggunakan tes MoCA dan MMSE. Dari penelitian tersebut dengan menggunakan nilai *cut off point* 26 didapatkan hasil untuk mendeteksi MCI dengan MoCA mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 87% dengan subjek 94 orang, sedangkan MMSE mempunyai sensitivitas 18% dan spesifisitas 100%. Untuk mendeteksi *Early AD* dari 93 subjek, sensitivitas dan spesifisitas MoCA adalah 100% dan 87%, sedangkan dengan MMSE mempunyai sensitivitas dan spesifisitas 18% dan 100%. Jadi untuk MoCA jika subjek mendapat nilai  $> 25$  maka dianggap normal.

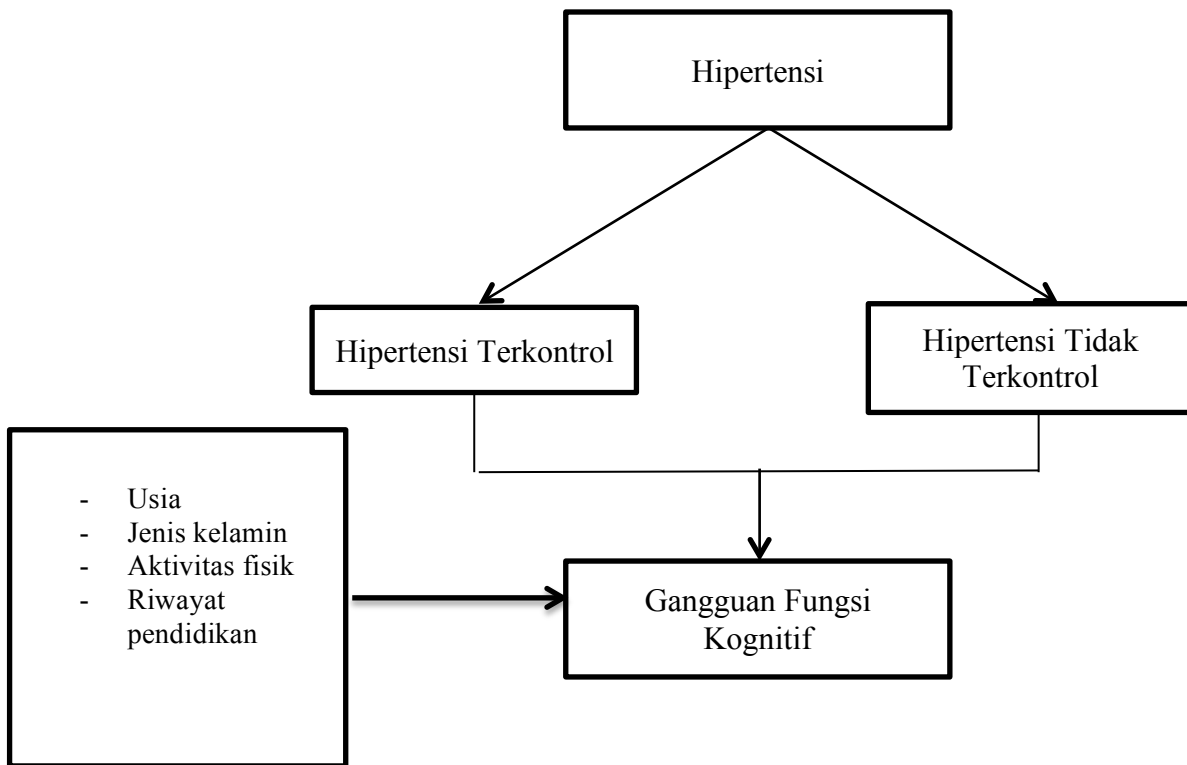
Perlu diingat bahwa MoCA adalah instrument untuk melakukan skrining, bukan merupakan suatu alat diagnosis.<sup>24</sup>

## 2.5. Kerangka Teori



**Gambar 2.** Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Terdapat perbedaan fungsi kognitif pada penderita hipertensi terkontrol dan tidak terkontrol.