BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Dasar Lansia

2.1.1 Pengertian Lansia

Usia lanjut adalah fase menurunnya kemampuan akal dan fisik, yang di mulai dengan adanya beberapa perubahan dalam hidup. Sebagai mana di ketahui, ketika manusia mencapai usia dewasa, ia mempunyai kemampuan reproduksi dan melahirkan anak. Ketika kondisi hidup berubah, seseorang akan kehilangan tugas dan fungsi ini, dan memasuki selanjutnya, yaitu usia lanjut, kemudian mati. Bagi manusia yang normal, siapa orangnya, tentu telah siap menerima keadaan baru dalam setiap fase hidupnya dan mencoba menyesuaikan diri dengan kondisi lingkunganya (Darmojo, 2004).

2.1.2 Proses menua

Menurut Constantindes (1994) dalam Nugroho (2000) mengatakan bahwa proses menua adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti dan mempertahankan fungsi normalnya, sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi dan memperbaikinya kerusakan yang diderita. Proses menua merupakan proses yang terus-menerus secara alamiah dimulai sejak lahir dan setiap individu tidak sama cepatnya. Menua bukan status penyakit tetapi merupakan proses berkurangnya daya tahan tubuh dalam menghadapi rangsangan dari dalam maupun dari luar tubuh.

Dengan begitu manusia secara progresif akan kehilangan daya tahan terhadap infeksi dan akan menumpuk makin banyak distorsi metabolik dan

stuktural yang disebut sebagai penyakit degeneratif seperti, hipertensi, aterosklerosis, diabetes militus dan kanker yang akan menyebabkan manusia menghadapi akhir hidup dengan episode terminal yang dramatik seperti stroke, infark miokard, koma asidosis, metastasis kanker dan sebagainya (Martono & Darmojo,edisi ke-3 2004).

2.1.3 Batasan Lanjut Usia

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), batasan lanjut usia meliputi :

a. Usia pertengahan (*middle age*), ialah kelompok usia 45 sampai 59 tahun

b. Lanjut usia (*elderly*) usia antara 60 sampai 74 tahun

c. Lanjut usia tua (*old*) usia antara 75 sampai 90 tahun

d. Usia sangat tua (*very old*) usia di atas 90 tahun (Mubarak dkk, 2006).

2.1.4 Teori Penuaan

Terdapat banyak teori penuaan yaitu teori biologis dan teori kejiwaan sosial. Teori-teori biologis terdiri dari : teori sintesis protein, teori keracunan oksigen, teori sistem imun, teori radikal bebas, teori rantai silang, teori reaksi dari kekebalan sendiri dan lain-lain. Teori-teori kejiwaan sosial terdiri dari teori pengunduran diri, teori ektivitas, teori subkultur dan teori kepribadian berlanjut. (Siti Bandiyah, 2009)

2.1.5 Permasalahan pada Lanjut Usia

Permasalahan lanjut usia dapat digolongkan menjadi permasalahan fisik, psikologis, sosial dan ekonomi, agar lebih jelasnya dapat dilihat uraian berikut :

1. Permasalahan fisik

Masalah yang dihadapi lanjut usia sebagai akibat proses penuaan manusia merupakan suatu proses yang normal dan alamiah. Proses penuaan ditandai dengan berbagai perubahan fisik, mental, sosial, dan spiritual. Kemunduran progresif yang disebabkan oleh bertambahnya usia seseorang,

terutama lansia erat kaitannya dengan permasalahan fisik antara lain terjadinya kemunduran/penurunan metabolisme fungsi-fungsi sel, elastisitas, degeneratif dan lain sebagainya.

2. Permasalahan psikologis

Permasalah psikologis lansia pada umumnya terjadi akibat adanya anggapan dan tanggapan masyarakat yang negatif terhadap kemampuan lansia, sehingga kurang memberi kesempatan kepada lansia untuk melaksanakan dengan wajar. Permasalahan ini dapat menimbulkan gangguan jiwa, penyakit kronis, dan kematian.

3. Permasalahan sosial ekonomi

Permasalahan ini berkaitan dengan hambatan-hambatan dalam pelaksanaan peran lansia untuk memenuhi kebutuhan finansial lansia sendiri, pasangan, dan anggota keluarga lainnya. Masalah yang sering menjadi isu pada lansia adalah kehilangan kemampuan untuk secara mandiri yang disebabkan oleh penyakit dan menurunnya kemampuan fungsional lansia.

Raina *et al*., (2004), menemukan dalam penelitiannya bahwa lansia perempuan memiliki lebih banyak ketidak mampuan pendengaran dan penglihatan serta lebih terbatas dalam aktivitas instrumental sehari-hari (IADL), wanita memiliki gangguan penglihatan prevalensi yang lebih tinggi dari pada lansia pria (Raina *et al*. 2004)

Anitasari, (1993), mengemukakan teori yang membahas mengenai lansia yang terkait dengan perilaku lansia itu sendiri, yaitu :

a. Disengagement theory

Suatu proses menjadi tua yang melibatkan pelepasan peran-peran sosial yang tampak dalam penurunan interaksi dalam hubungan sosial lansia. Teori ini melihat penarikan diri sebagai suatu kejadian yang selektif dimana individu dapat memilih untuk menarik diri dari peran-peran yang dimilikinya dan terjadi dalam

proses yang panjang (bukan terjadi secara tiba-tiba). Sehubungan dengan penarikan diri yang dilakukan dari peran-peran pekerjaan dan persaingan dengan kaum muda karena penurunan kekuatan fisik dan lainnya, individu menyesuaikan diri dengan keberadaannya.

b. *Activity theory*

Teori ini berpendapat bahwa individu cenderung tetap bertahan melakukan aktivitas selama mungkin. Tiap peran yang berhenti ada usia dewasa akan digantikan oleh peran lain diusia tua. Dikatakan bahwa upaya untuk menjadi lansia yang sukses adalah tetap terus beraktivitas. Teori ini menekankan pada stabilitas dan orientasi kepribadian seseorang dan mengindahkan pendapat masyarakat yang menganggap kemunduran-kemunduran pada lansia harus dikompensasi dengan penarikan diri. Namun kesulitannya adalah apabila individu merasa bahwa ia harus tetap seproduktif ketika masih menginjak usia dewasa padahal ia mengalami kemunduran-kemunduran karena usianya, maka isa mengalami frustasi, kecemasan dan perasaan bersalah karena tidak dapat memenuhi harapnnya (Anitasari, 1993)

2.2 Sindroma Metabolik

2.2.1 Definisi

Sindroma metabolik adalah sekelompok kelainan metabolik baik lipid maupun non-lipid yang merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner yang terdiri atas obesitas sentral, dislipidemia aterogenik (kadar Trigliserida tinggi dan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) rendah, hipertensi dan kadar glukosa plasma abnormal).(National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III, 2001)

Resistensi insulin adalah gangguan respon biologis terhadap insulin dengan akibat kebutuhan insulin tubuh meningkat sehingga terjadi hiperinsulinemia untuk mempertahankan kadar glukosa plasma agar tetap dalam batas normal. Resistensi insulin sangat berkaitan dengan obesitas, khususnya dengan penimbunan jaringan lemak abdominal atau obesitas sentral. Beberapa keadaan resistensi insulin seperti sindroma ovarii polikistik terapi glukoortikoid atau kehamilan tidak termauk sindroma metabolik. (WHO, 1999 & ADA, 1999)

Konsep tentang sekelompok faktor risiko PJK sebelumnya pernah dikemukakan oleh Kylin di tahun 1933 dengan nama sindroma X yang terdiri atas obesitas, hiperurekemia, dan hipertensi.(Groop LC, dkk, 1999). Reaven memperkenalkan kembali sindroma X dengan komponen berbeda yaitu obesitas, hiperurekemia, dan hipertensi.(Reaven G, 1998) Sindroma metabolik diperkenalkan secara resmi oleh WHO pada tahun 1999. (ADA, 1999)

Tabel 2.1 Definisi Sindroma Metabolik (Bloomgarden, 2004)

Definisi Sindroma Metabolik menurut ATP III (minimal 3 dari 5)	
Lingkar pinggang	
• Pria	> 102 cm
• Wanita	> 88 cm
Trigliserida	≥ 150 mg/dl
Kolesterol HDL	
• Pria	< 40 mg/dl
• Wanita	< 50 mg/dl
Tekanan darah	≥ 130/85 mmHg
Glukosa darah puasa	≥ 100 mg/dl (Diabetes mellitus tidak dieksklusi)
Definisi Sindroma Metabolik menurut AACE (minimal 2 dari 4 dan satu dari *)**	
Trigliserida	> 150 mg/dl
Kolesterol HDL	
• Pria	< 40 mg/dl
• Wanita	< 50 mg/dl
Tekanan darah	≥ 130/85 mmHg
Glukosa darah	GDP 110-125GD 2 j PP 140-200
***	Penyakit serebrovaskuler, hipertensi, PCOS, NAFLD, riwayat keluarga dengan T2DM/hipertensi/penyakit serebrovaskuler, riwayat diabetes gestasional, non Kaukasian, gaya hidup kurang aktif, IMT>125 atau LP>40 pria, >35 wanita, usia >40 tahun.
Definisi Sindroma Metabolik menurut WHO	

Ekskresi Albumin Urin	> 20 µg/menit
Rasio Lingkar pinggang panggul	
• Pria	> 90 cm
• Wanita	> 85 cm
Trigliserida	≥ 150 mg/dl
Kolesterol HDL	
• Pria	< 35 mg/dl
• Wanita	< 39 mg/dl
Tekanan darah	≥ 140/90 mmHg
Definisi Sindroma Metabolik menurut EGIR Hiperinsulinemia puasa(kuartil tertinggi) dan 2 dari 4	
Trigliserida	> 2,0 mmol/l
Rasio Lingkar pinggang panggul	
• Pria	> 94 cm
• Wanita	> 80 cm
Kolesterol HDL	
• Pria	< 1,0 mol/l
• Wanita	< 1,0 mol/l
Tekanan darah	≥ 140/90 mmHg
Glukosa darah	GDP ≥ 6,1 mmol/l (menyingkirkan DM)

Secara umum kriteria yang paling umum digunakan adalah kriteria ATP III, dimana kadar glukosa penderita sindroma metabolik kriteria ATP III mengacu pada panduan yang diterbitkan oleh ADA (*American Diabetic Association*) pada tahun 2002 :

a. Diabetes Mellitus

Glukosa puasa dalam plasma ≥ 126 mg/dl (tanpa intake kalori selama 8 jam)

Glukosa acak dalam plasma ≥200 mg/dl (diambil sewaktu-waktu tanpa mempedulikan jam makan terakhir)

Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) ≥ 200mg/dl

b. Pre-Diabetes

Glukosa puasa dalam plasma 100 mg/dl – 125 mg/dl

Glukosa puasa dalam plasma 2 jam postprandial 140 mg/dl – 199 mg/dl

Dapat disimpulkan kriteria ATP III memasukkan kriteria pre-diabetes ke dalam salah satu kriteria gangguan sindroma metabolik.

2.2.2. Patogenesis

Resistensi insulin merupakan gambaran klinis utama pada sindroma metabolik. Hati, otot skeletal, dan jaringan adiposa dipertimbangan sebagai jaringan responsif insulin utama, namun vaskuler juga dapat dipertimbangkan sebagai sebuah organ responsif insulin. Keadaan sindroma metabolik, resistensi insulin terkait erat dengan berbagai macam gangguan yang melibatkan trigliserida dan metabolisme glukosa, kenaikan tekanan darah, dan inflamasi vaskuler. (Suastika, dkk 2003 & Das UN, 2002)

Aktivitas fisik yang kurang dan asupan tinggi kalori mempengaruhi profil metabolik dengan menurunkan tingkat asam lemak bebas dan oksidasi glukosa dalam otot skeletal dan otot jantung, yang berpotensi menimbulkan penumpukan lemak tubuh dan resistensi terhadap kerja biologis insulin, karena banyak jenis sitokin, seperti *tumour necrosis factor* (TNF)-α-6, dan IL disekresikan oleh jaringan adiposa, peningkatan kadar obesitas berkaitan erat dengan meningkatnya konsentrasi sitokin proinflamasi tersebut. (Suastika, dkk, 2003 & Ford ES, dkk, 2002)

Inflamasi derajat rendah kronis diragukan sebagai suatu komponen sindroma metabolik, dan kaitan antara resistensi insulin dengan inflamasi belum jelas. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α inflamasi dengan keadaan metabolik yang abnormal pada sindroma metabolik. Sebagai contoh, TNF- α menurunkan supresi insulin terinduksi dari produksi glukosa hepatik, meningkatkan asam lemak dan sintesis kolesterol, meningkatkan *very-low-density-lipoprotein* (VLDL) hepatik, dan meningkatkan lipolisis adiposa. Peningkatan lipolisis mengakibatkan peningkatan konsentrasi *non-esterified fatty acids* (NEFA), yang juga

memberikan stimulus terhadap sintesis trigliserida hepatik, untuk meningkatkan pembentukan dan sekresi VLDL hepatik lebih lanjut. (Suastika K, 2003)

Peningkatan lipolisis, seperti yang juga terjadi pada pasien dengan obesitas dan lipodistrofi, akan meningkatkan suplai NEFA ke hepar sehingga memberikan konsekuensi yang berlawanan terhadap metabolisme lipoprotein. Peningkatan konsentrasi NEFA dalam darah dapat diatasi dengan metabolisme glukosa yaitu dengan mengurangi asupan gula dan oksidasi. Sejalan dengan itu, peningkatan konsentrasi NEFA dan peningkatan TNF, terjadinya dislipidemia yang terkait dengan sindroma metabolik dan diabetes, juga peningkatan konsentrasi trigliserida plasma puasa, menurunnya kolesterol HDL, peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, yang memberikan kontribusi terhadap peningkatan kadar glukosa dalam darah. (Suastika K, 2003)

Sindroma metabolik dikaitkan dengan peningkatan reaktivitas seluler dalam pembuluh darah. Sebagai contoh, ada bukti ilmiah dari sel endotel, trombosit dan pengaktifan monosit, jenis sel-sel ini adalah sering ada dalam tingkat yang reaktif. Pengaktifan sel-sel penting ini menjadikan seseorang menjadi pro-koagulan dan proinflamasi fenotip vaskuler yang mungkin mengarah menjadi pembentukan plak ateromatosa. Plak yang terbentuk tidak hanya memicu perubahan dalam sel jenis lain dalam pembuluh darah, tapi sel jenis lain yang mengalami disfungsi, seperti endotel, monosit, dan trombosit memicu perubahan pada metabolisme jaringan lain. Dalam plak, sel T-*helper* yang paling banyak merupakan sel TH1, mensekresi sitokin proinflamasi. Bagaimanapun juga, dengan adanya hiperlipidemia, pada beberapa penelitian dengan hewan percobaan menunjukkan ateroma dan dalam penyakit aneurismal aterosklerotik, perubahan menjadi sel TH2, atau yang mensekresi sitokin anti-inflamasi, telah terjadi. (Suastika K, 2003)

Adiponektin merupakan molekul yang penting dalam patogenesis sindroma metabolik. Adiponektin secara khusus disekresi oleh adiposit dan memiliki afinitas yang tinggi untuk reseptor adenopektin yang terekspresikan dalam dua jaringan yang sensitif terhadap insulin, yaitu otot skeletal dan hepar. Konsentrasi adiponektin menurun pada resistensi insulin dengan disertai obesitas atau lipodistrofi dan relevan dengan patogenesis sindroma metabolik, pengobatan dengan adiponektin meningkatkan kerja insulin dan produk ameliorat dari sindroma metabolik. Maeda dkk melakukan percobaan pada tikus membuktikan bahwa defisiensi adiponektin menyebabkan intoleransi glukosa terinduksi diet, resistensi insulin dan peningkatan konsentrasi NEFA. Meningkatnya ekspresi gen adiponektin juga menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin, mengubah toleransi glukosa, dan menurunkan konsentrasi NEFA. (Suastika K, 2003)

Resistensi insulin juga mengarah langsung pada fungsi endotel yang terganggu. Sel endotel berespon terhadap insulin, dan resistensi insulin dengan vasodilatasi endotel-dependen terganggu dalam respon terhadap asetilkolin. Hal ini menunjukkan bahwa hiperinsulinemia dapat meningkatkan perlekatan makrofag pada endotelium. (Suastika K, 2003 & Ford ES 2002)

Banyak kemiripan antara *Cushing's disease* dengan sindroma metabolik. Kemiripan ini menunjukkan bahwa komponen produksi kortisol terlibat dalam patogenesis sindroma metabolik. Mekanisme aksi dari hormon glukokortikoid dan kontribusinya terhadap sindroma metabolik belum terbukti secara jelas. Berbagai sifat hormon glukokortikoid berlawanan dengan kerja insulin, dengan konsekuensi penting untuk metabolisme karbohidrat dan lipid, menunjukkan peran penting untuk kerja glukokortikoid yang abnormal dalam sindroma metabolik. Hormon glukokortikoid meningkatkan kerja adrenalin dan glukagon, contohnya hormon glukokortikoid meningkatkan sensitivitas adiposit terhadap

adrenalin untuk meningkatkan lipolisis dan pelepasan laktat oleh otot skeletal. (Suastika K, 2003)

Beberapa peneliti menduga bahwa gangguan neuroendokrin yang melibatkan *hypothalamic-pituitary axis* (HPA) memainkan peranan penting dalam menyebabkan sindroma metabolik. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Filiposky dkk menunjukkan bahwa konsentrasi kortisol plasma yang meningkat pada pagi hari terkait dengan tekanan darah yang tinggi, intoleransi glukosa, resistensi insulin, dan hiperlipidemia. (Suastika K, 2003)

Glukokortikoid memiliki efek penting terhadapi maturitas jaringan yang terlibat dalam kontrol tekanan darah. Glukokortikoid mempengaruhi pembentukan ekspresi reseptor katekolamin, dan glukokortikoid juga mempengaruh sistem neurotransmiter pada renal dan jaringan vaskuler. Glukokortikoid juga mempengaruhi tekanan darah dengan menginduksi faktor-faktor pertumbuhan seperti IGF atau lewat pengaruh tidak langsung pada keseimbangan karbohidrat dan lemak. (Suastika K, 2003 & Ford ES 2002)

Etiologi obesitas menunjukan adanya interaksi kompleks antara genetik, diet, metabolisme, dan aktivitas fisik, namun terdapat bukti yang dapat dipertimbangkan untuk menunjukkan keterlibatan suatu proses inflamasi. *C-reactive protein* (CRP) adalah suatu tanda sensitif untuk inflamasi sistemik dan diproduksi oleh hepar. (Suastika K, 2003)

Peningkatan konsentrasi CRP dapat dikaitkan dengan peningkatan dan pelepasan interleukin-6 (IL-6) oleh jaringan lemak. IL-6, suatu sitokin pro-inflamasi, menstimulasi produksi CRP di dalam hepar. Pada penderita obesitas, ada suatu hubungan kuat antar obesitas dengan kadar IL-6. IL-6 merupakan bahan dasar untuk merangsang pembentukan CRP, dan hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP adalah sekunder dari sekresi IL-6. (Suastika K, 2003)

Subyek dengan *overweight* dan obesitas menunjukkan adanya peningkatan kadar *tumor necrosis factor-* α (TNF- α), *serum-soluble TNF receptor p55* (sTNF-RI), dan *serum-soluble TNF receptor p75* (sTNF-RII) dibandingkan dengan subyek dengan berat badan normal. Mengurangi berat badan atau aktivitas reguler tingkat moderat menurunkan konsentrasi TNF-α. (Suastika K, 2003)

Neurotransmiter yang penting dan memiliki peran dalam asupan makanan adalah *nitric oxide* (NO). Serotonin, dopamin, dan neuropeptida Y (NPY) memodulasi formasi NO di dalam otak. TNF mengubah metabolisme norepinefrin dan konsentrasi serotonin dan dopamin di dalam hipotalamus. Inflamasi sistemik derajat rendah yang terjadi pada obesitas dapat menjadi refleksi dari meningkatnya konsentrasi sitokin pro-inflamasi di dalam otak, khususnya di dalam hipotalamus. Sitokin-sitokin ini dapat menyebabkan kematian sel neuronal. Kematian neuron-neuron yang mengendalikan pusat nafsu makan, rasa kenyang, dan sensitivitas jaringan lemak tubuh dapat menyebabkan hilangnya kendali terhadap asupan makanan dan hal ini mengarahkan pada obesitas. (Suastika K, 2003)

Peningkatan konsentrasi sitokin-sitokin pro-inflamasi kemungkinan dalam hipotalamus dapat merusak neuron-neuron spesifik yang merasakan perubahan kadar glukosa plasma dan mengendalikan sekresi insulin dari pankreas. Hal ini dapat menjadi pemicu timbulnya obesitas. Obesitas kemungkinan terjadi sejak usia bayi atau bahkan lebih awal lagi karena anak dengan obesitas cenderung menjadi dewasa dengan obesitas. Hal ini terbukti dari penelitian yang menunjukkan bahwa anak laki-lak yang memiliki berat badan kurang saat lahir cenderung menjadi obesitas jika diberi banyak makanan dan konsekuensinya memiliki insidensi lebih tinggi untuk mendapat penyakit jantung koroner.

Pernyataan ini berlawanan dengan fakta bahwa anak-anak yang mendapat air susu ibu (ASI) memiliki insidensi obesitas lebih rendah. (Suastika K, 2003)

2.2.3. Kriteria Diagnosis Sindroma Metabolik

Kriteria yang digunakan untuk diagnosis sindroma metabolik adalah Kriteria WHO 1999 dan Kriteria NCEP ATP III 2001. Kriteria WHO 1999 menekankan adanya toleransi glukosa terganggu atau Diabetes Melitus dan atau resistensi insulin yang disertai sedikitnya dua faktor risiko lain yaitu hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, dan mikroalbuminuria (Tabel 2.2). Kriteria diagnosis sindroma metabolik WHO lebih menekankan adanya toleransi glukosa dan resistensi insulin oleh karena itu sulit untuk diterapkan dalam praktek sehari-hari. (Ford ES, 2002)

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Sindroma Metabolik menurut WHO (WHO, 1999)

Toleransi glukosa terganggu atau diabetes mellitus dan atau resistensi insulin dengan dua atau lebih keadaan berikut:		
Tekanan darah meningkat		≥ 160/90 mmHg
Trigliserida plasma meningkat dan atau kolesterol		≥ 150 mg/dl
*High density lipoprotein*rendah • Pria • Wanita		 < 35 mg/dl < 39 mg/dl
Obesitas sentral		
• Pria • Wanita Dan/atau Mikro-albuminuria	ratio lingkar pinggang-panggul ratio lingkar pinggang-panggul indeksmassatubuh rerataekskresi albumin ratio albumin : kreatinin	> 0,90; > 0,85 > 30 kg/m^2 > 20 μg/menit, atau ≥ 160/90 mmHg

NCEP ATP III pada tahun 2001, membuat suatu kriteria yang lebih mudah diterapkan di klinik. (NCEP, 2001). Masalah dalam penerapan kriteria diagnosis NCEP ATP III adalah perbedaan nilai “normal” lingkar pinggang antara berbagai jenis etnis. Batasan ukuran lingkar pinggang “normal” untuk orang Asia dewasa

lebih kecil daripada orang Kaukasia atau Eropa, oleh karena itu pada tahun 2000 WHO mengusulkan lingkar pinggang untuk orang Asia ≥ 90 cm untuk pria dan untuk wanita ≥ 80cm sebagai batas ukuran obesitas sentral. (WHO, 2000)

2.2.4. Komplikasi sindroma metabolik

Beberapa komplikasi sindroma metabolik meliputi penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan komplikasi lain meliputi peningkatan terjadinya risiko fibrilasi atrium, tromboembolisme vena, dan kematian mendadak serta penurunan fungsi kognitif.

2.2.5 Aterosklerosis Serebral dan Gangguan Fungsi Kognitif

Peran agregat trombosit yang kecil atau mikroemboli kolesterol dari plak karotis dianggap sebagai salah satu mekanisme yang menimbulkan infark yang dapat mengganggu fungsi kognitif tanpa menunjukkan gejala atau mencetuskan stroke. Keadaan ini sering disebut sebagai infark sunyi (*silent infarction*). Dalam

penelitiannya, Fergenbaum mengaitkan aterosklerosis sebagai akibat dari peningkatan efek neuroinflamatorik. Peningkatan neuroinflamatorik yang dilepas oleh jaringan adiposa mungkin menekan integritas otak dan berkontribusi terhadap fungsi kognitif. Sebagian besar penderita dengan sindroma metabolik menunjukkan keadaan protrombotik yang ditandai dengan peningkatan *plasminogen activator inhibitor*-1 dan fibrinogen. (Fergenbaum, 2009 & Grundy SM, 2005)

2.3. Fungsi kognitif

Pengertian mengenai kognitif menurut Benson FD, *Cognition is the process by which information (internal and external) is manipulated in the brain.* Pendapat lain menurut Kaplan dan Sadock, *Cognition is mental process of knowing and becoming aware*. Pengertian yang lebih lebih sesuai dengan *behavior neurology* dan neuropsikologi: kognitif adalah suatu proses di mana semua masukan sensoris (taktil, visual, dan auditorik) akan diubah, diolah,

disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan antarneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut. (Gatto NM, 2008)

Modalitas pada kognitif menurut beberapa peneliti dibagi atas beberapa bagian. Menurut Hodges JR membagi atas 3 modalitas : (Wiyoto, 2002)

1. atensi / konsentrasi
2. memori
3. fungsi intelektual, perilaku sosial dan kepribadian (*higher-order intellectual behaviour and personality*).

Sedangkan Hecker menyebutkan modalitas dari kognitif terdiri dari sembilan modalitas :

1. Memori
2. Bahasa
3. Praksis
4. Visuospasial
5. Atensi dan konsentrasi
6. Kalkulasi
7. mengambil keputusan
8. *Reasoning*
9. Berpikir abstrak.

2.3.1. Fisiologi Otak Berkaitan Dengan Kognitif. (Wiyoto, 2002)

Fisiologi otak berkaitan dengan fungsi kognitif sampai saat ini sudah banyak dilakukan penelitian. Fungsi kognitif mempunyai empat fungsi utama yang dapat dianalogkan dengan kerja dari komputer, yaitu : (Lezak MD, 1995)

1. Fungsi reseptif, yang melibatkan kemampuan untuk menyeleksi, memproses, mengklasifikasikan, dan mengintegrasikan informasi.

2. Fungsi memori dan belajar, yang maksudnya adalah mengumpulkan informasi dan memanggil kembali.
3. Fungsi berpikir adalah mengenai organisasi dan reorganisasi informasi.
4. Fungsi ekspresif, yaitu informasi-informasi yang didapat dikomunikasikan dan dilakukan.

2.3.2. Manifestasi Gangguan Fungsi Kognitif.

Manifestasi gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek bahasa, memori, emosi, visuospasial dan kognitif. (Lumbantobing, 1997)

- **Gangguan bahasa** : gangguan bahasa yang terjadi pada demensia terutama tampak pada kemiskinan kosa kata. Pasien tak dapat menyebut nama benda atau gambar yang ditunjukkan padanya (*confrontation naming*), tetapi lebih sulit lagi untuk menyebutkan nama benda dalam satu kategori (*categorical naming*), misalnya disuruh menyebut nama buah atau hewan dalam satu kategori. Sering adanya diskrepansi antara penamaan konfrontasi dan penamaan kategori dipakai untuk mencurigai adanya demensia dini, misalnya orang dengan cepat dapat menyebutkan nama benda yang ditunjukkan tetapi mengalami kesulitan kalau diminta menyebutkan nama benda dalam satu kategori, ini didasarkan karena daya abstraksinya mulai menurun.
- **Gangguan memori** : Gangguan mengingat sering merupakan gejala yang pertama timbul pada demensia dini. Tahap awal yang terganggu adalah memori barunya, yakni cepat lupa apa yang baru saja dikerjakan. Namun lambat laun memori lama juga dapat terganggu. Fungsi memori dalam klinik neurologi dibagi dalam tiga tingkatan bergantung lamanya rentang waktu antara stimulus dan *recall,* yaitu:

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

- **Gangguan emosi** : Sekitar 15% pasien mengalami kesulitan melakukan kontrol terhadap ekspresi dari emosi. Tanda lain adalah menangis dengan tiba-tiba atau tidak dapat mengendalikan tawa. Efek langsung yang paling umum dari penyakit pada otak terhadap kepribadian adalah emosi yang tumpul, "*disinhibition*", kecemasan yang berkurang atau euforia ringan, dan menurunnya sensitivitas sosial. Kecemasan yang berlebihan, depresi dan hipersensitif dapat juga terjadi pada gangguan emosi. (Lezak MD, 1995)
- **Gangguan visuospasial** : gangguan ini juga sering timbul dini pada demensia. Pasien banyak lupa waktu, tidak tahu kapan siang dan malam, lupa wajah teman dan sering tidak tahu tempat sehingga sering tersesat (disorientasi waktu, tempat dan orang). Gangguan visuospasial secara obyektif dapat ditentukan dengan meminta pasien menyalin gambar atau menyusun balok-balok sesuai bentuk tertentu.
- **Gangguan kognisi** : fungsi ini yang paling sering terganggu pada pasien demensia, terutama gangguan daya abstraksinya. Ia selalu berpikir konkret, sehingga sukar sekali memberi makna peribahasa. Juga daya persamaan (*similarities*) mengalami penurunan.

2.3.3. *Mini Mental State Examination*

Mini Mental State Examination (MMSE) adalah metode pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif yang telah digunakan secara luas oleh para klinisi untuk praktek klinik maupun penelitian. (Purba JS, 2002)

MMSE diperkenalkan oleh Folstein pada tahun 1975 dan telah banyak dipakai di dunia dan di Indonesia juga telah direkomendasikan oleh kelompok studi fungsi luhur PERDOSSI. Gangguan kognitif dapat diperiksa secara *bedside* dengan mengunakan MMSE. Tes ini mudah dikerjakan dan hanya memerlukan waktu yang singkat. Pemeriksaan MMSE meliputi penilaian orientasi, registrasi, perhatian dan kalkulasi, mengingat kembali serta bahasa. Pasien dinilai secara kuantitatif pada fungsi – fungsi tersebut dan nilai sempurna adalah 30. (Dahlan P, 1999)

Tes- tes pada MMSE antara lain tes orientasi; ini untuk menilai kesadaran juga daya ingat. Tes registrasi; untuk menilai memori kerja. Tes *recall* untuk menilai memori mengenal kembali. Informasi tidak disimpan bila memori kerja negatif. Disfungsi proses pencarian/ pemanggilan kembali terjadi bila memori kerja negatif sedang memori mengenal kembali positif. Penurunan konsentrasi dapat terjadi apabila ada gangguan pada tes atensi dan kalkulasi. Keadaan ini terdapat pada degenerasi difus atau gangguan metabolik, sedangkan pada tes bahasa pasien diminta untuk menyebut nama (*naming*), bila ada gangguan penamaan berarti ada lesi fokal di otak atau disfungsi difus hemisfer. Pasien diminta untuk mengulang kalimat (repetisi) pada tes pengulangan kalimat, bila ada gangguan repetisi berarti ada gangguan pada perisylvian hemisfer kiri. Tes lainnya adalah dengan menyuruh pasien untuk melakukan tiga perintah bertahap (bahasa komprehensif), bila ada gangguan pada tes ini berarti ada disfungsi lobus temporal posterior kiri atau korteks parietotemporal. Pasien juga disuruh untuk menulis kalimat perintah dan melakukan perintah tersebut, pasien disuruh

menulis kalimat spontan dan menyalin gambar pentagon, kesemuanya ini untuk menilai fungsi eksekutif. (Setyopranoto I, dkk, 1999)

Beberapa penulis melaporkan bahwa nilai MMSE dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor sosiodemografik, termasuk di dalamnya adalah umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, dan status perkawinan, yang kedua adalah faktor lingkungan dan faktor *behavior*, yang termasuk pada faktor ini adalah beban kehidupan secara umum, stress fisik, kontak sosial, aktifitas fisik,merokok dan minum alkohol. (Setyopranoto I, dkk, 1999). Penelitian lain melaporkan bahwa umur dan pendidikan akan mempengaruhi nilai MMSE. Sedangkan peneliti lain melaporkan bahwa yang mempengaruhi nilai MMSE hanya tingkat pendidikan saja. Pemeriksaan MMSE mudah dilakukan yaitu dengan memberi nilai untuk beberapa fungsi kognitif. Tes ini menilai orientasi waktu, tempat, ingatan hal segera, memori jangka pendek dan kemampuan pengurangan serial atau membaca terbalik, selain itu juga mengukur kemampuan konstruksional dan pemakaian bahasa. Tes ini dapat dilakukan oleh dokter, perawat atau orang awam dengan sedikit pelatihan dan hanya membutuhkan waktu sekitar 10 menit. (Folstein MF, 1993)

Beberapa modifikasi dari MMSE telah dilakukan supaya dapat digunakan pada negara tertentu. Poungvarrin melakukan modifikasi MMSE sesuai dengan pendidikan dan sosial tradisi masyarakat Thailand menjadi *Thai Mental State Examination* (TSME) dan jumlah nilai TSME sama dengan MMSE. (Folstein MF, 1993)

Beberapa perbedaan terjadi di antara para ahli dalam menentukan klasifikasi penilaian MMSE. Grut et al dan Folstein et al mendapatkan nilai normal MMSE adalah lebih besar atau sama dengan 27, sedangkan Wind mendapatkan nilai MMSE normal (27 – 30) curiga gangguan fungsi kognitif (22 –

26), pasti gangguan fungsi kognitif (< 21). Kukull et al menyatakan bahwa nilai MMSE normal adalah lebih besar atau sama dengan 27. (Folstein MF, 1993)

2.4. Penurunan Fungsi Kognitif Pada Sindroma Metabolik

Kardiovaskuler dan faktor risiko metabolik seperti hipertensi dan diabetes telah banyak dihipotesiskan memainkan peranan penting pada patogenesis *Alzheimer Disease* (AD) dan perkembangan demensia vaskuler. Sindroma metabolik telah banyak secara spesifik diteliti sebagai faktor risiko penurunan fungsi kognitif pada individu usia lanjut. Sindroma metabolik mungkin menjadi faktor risiko untuk penurunan fungsi kognitif karena merupakan kumpulan dari beberapa faktor risiko. (Wiyoto, 2002, Yaffe K, 2003, & McGeer EG, 1999)

Tingginya tingkat inflamasi meningkatkan risiko perkembangan sindroma metabolik dan penurunan fungsi kongnitif oleh karena mekanisme inflamasi juga dihipotesiskan terlibat pada patogenesis penurunan fungsi kognitif. (Grundy SM, 2003)

Peningkatan CRP dan IL-6 terkait dengan penurunan fungsi kognitif yang cepat. Peningkatan CRP dan IL-6 memiliki risiko terbesar untuk mengalami diabetes, aterosklerosis, dan komplikasi lain. Peran mediator inflamasi lainnya seperti spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species,* ROS), produk akhir glikasi (*advanced glycation end product,* AGE) dan protein kinase C (PKC) telah terbukti dalam beberapa literatur. ROS dapat pula timbul oleh aktivasi AGE. Selain mengaktivasi ROS, AGE juga memicu timbulkan apoptosis dan aktivasi *mitogen activated protein kinase* (MAPK). (Akbaraly TN, dkk, 2010)

Mild atau *late life* hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes telah banyak dilaporkan meningkatkan risiko berkembangnya demensia atau penurunan fungsi kognitif, keduanya oleh karena kejadian vaskuler dan AD. Pada banyak penelitian dan percobaan binatang, inflamasi terkait dengan AD dan penyakit

vaskuler. Sindroma metabolik berkontribusi terhadap respon inflamasi baik dengan mekanisme aterosklerosis atau inflamasi atau keduanya di mana keduanya berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif. (Tso MOM, dkk 1982)

Prevalensi DM tipe 2 meningkat seiring dengan peningkatan usia, dan mungkin terkait dengan penurunan fungsi kognitif, dan mungkin juga bertanggung jawab secara independen pada sejumlah penurunan fungsi kognitif. Gangguan kognitif mungkin dapat terjadi pada awal subklinis seiring perjalanan penyakit diabetes dan usia yang relatif muda. Diabetes dan gangguan toleransi glukosa tampaknya menyebabkan penurunan memori independen dari penuaan atau alternatif mekanisme yang terjadi adalah progresi perjalanan penyakit diabetes dapat mempercepat proses penuaan yang salah satunya terjadi penurunan fungsi kognitif. (Dey J, dkk , 1997)

Peningkatan dan penurunan konsentrasi glukosa dapat berpotensi menurunkan fungsi kognitif. DM tipe 1 akut dan kronik terkait dengan demensia dan penurunan fungsi intelektual seiring dengan waktu, sebaliknya hiperglikemia akut dapat terkait dengan perbaikan memori diakibatkan oleh karena keadaan hiperglikemia mampu memperbaiki memori oleh karena glukosa bertindak sebagai substrat yang diperlukan dalam fungsi metabolik untuk asetilkolin dan neurotransmitter lain yang terlibat dalam memori dan fungsi kognitif lain. (Lumbantobing SM, 1997)

Sejumlah bukti memperlihatkan bahwa peningkatan kadar glukosa kronik akan meningkatkan potensi penurunan fungsi kognitif, dan buruknya kontrol kadar glikemia akan terkait dengan rendahnya performa tes memori dan kognitif. Mekanisme yang terjadi mungkin adalah bahwa peningkatan kadar glukosa / hiperglikemia kronik dapat memicu streptozotocin menyebabkan penurunan sintesis asetilkolin dan pelepasannya dalam otak. Hal ini menyebabkan hilangnya

neuron kortikal secara signifikan dan paradoksnya, neuroglikopenia dipicu oleh transfer glukosa melewati sawar darah otak. Penurunan transmisi kolinergik akan berakibat pada gangguan memori. (Lamsudin R, 1999)

Peningkatan tekanan darah merupakan faktor risiko yang umum dikaitkan dengan resistensi insulin dan DM tipe 2 dan telah banyak menjadi fokus penelitian pada penurunan fungsi kognitif. Banyak penelitian terbaru yang memperlihatkan bahwa hipertensi akan menyebabkan gangguan fungsi kognitif. Laporan terbaru memperlihatkan bahwa DM tipe 2 dan hipertensi secara independen terkait dengan *delay memory* dan performa buruk dalam *verbal fluency* dan tes menghitung. Pada penelitian lain non-diabetik, hiperinsulinemia pada hipertensi dikaitkan dengan buruknya hasil tes kognitif. Tingginya tekanan darah diastolik pada laki-laki usia 50 tahun juga terkait dengan buruknya preforma tes MMSE 20 tahun kemudian. Mekanisme yang melatarbelakangi adalah sekali lagi terkait dengan sistem kolinergik, di mana pada mencit yang menderita hipertensi terdapat penurunan reseptor nikotinik yang sensitif terhadap asetilkolin. Mekanisme lanjut yang dipostulasikan adalah hipertensi terkait dengan kejadian penyakit kardiovaskuler. Infark lakunar, dan lesi substansia alba otak, yang terjadi akibat mekanisme aterosklerosis. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi kognitif. (Lamsudin R, 1999)

Banyak bukti yang memperlihatkan dukungan atas kesimpulan bahwa DM tipe 2 terkait dengan gangguan memori dan demensia. Perubahan pada fungsi kognitif mungkin mewakili proses penuaan pada diabetes. Banyak literatur yang memperlihatkan bahwa kontrol metabolik dan hipertensi yang terjadi pada sindroma metabolik terlibat pada patogenesis gangguan fungsi kognitif. Mekanisme yang berperan di antaranya melibatkan peranan insulin, hipertensi dan dislipidemia serta terkait dengan jalur neurotransmitter kolinergik. (Selvin E, 2010)

Kadar hemoglobin terglikasi yang meningkat yang awalnya <5% menjadi >6,5% memberikan rasio bahaya untuk diabetes yang meningkat menjadi >16% pada pasien dewasa nondiabetik. Keterbatasan HbA1c sebagai alat diagnostik atau penapis antara lain bias dalam metode, keadaan medis yang mempengaruhi pemeriksaan seperti hemoglobinopati dan anemia, serta biaya. Efektivitas HbA1c sebagai lini pertama untuk penapisan diabetes dapat memfasilitasi diagnosis dini dan penyakit yang terkait komplikasi diabetes walaupun biaya pemeriksaan HbA1c sedikit lebih mahal dibandingkan dengan pemeriksaan gula darah puasa. Barclay menunjukkan bahwa HbA1c tidak hanya bermanfaat untuk penapisan dan diagnosis dini diabetes tapi juga komplikasi kardiovaskuler maupun kematian dari diabetes. (Selvin E, 2010)

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Dislipidemia sekunder lebih mungkin untuk menjadi sindroma nefrotik, DM, hipotiroidisme yang akhirnya dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif. (Barclay L, 2010).

Obesitas viseral atau sentral dapat dipakai untuk memprediksi timbulnya DM tipe 2, penyakit kardiovaskuler, dan stroke. Potensi kerja insulin menurun dengan makin bertambahnya timbunan lemak sentral. Resistensi insulin adalah salah satu aspek dari sindroma metabolik. Aterosklerosis dapat terjadi pada saat terjadi resistensi insulin sehingga dapat menyebabkan inflamasi otak dan mengarah kepada terjadinya gangguan fungsi kognitif. (Barclay L, 2010).