

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Saat ini penduduk dunia diperkirakan berjumlah sekitar 7 milyar, meningkat dari sekitar 6,5 milyar di tahun 2006. Peningkatan jumlah penduduk tersebut diikuti dengan peningkatan jumlah penduduk berusia 60 tahun ke atas; antara tahun 1970 sampai tahun 2025, jumlah mereka diperkirakan akan meningkat 223 % atau bertambah sekitar 694 juta jiwa.¹

Sesuai dengan data dari Badan Pusat Statistik (BPS) Provinsi Sumatera Barat, jumlah penduduk Provinsi Sumatera Barat pada tahun 2012 tercatat sebesar 4.904.460 jiwa dan 5,60 % diantaranya adalah penduduk berusia tua (> 65 tahun). Jumlah tersebut diperkirakan akan bertambah seiring dengan peningkatan usia harapan hidup. Usia harapan hidup di Sumatera Barat pada tahun 2011 adalah 69,76 tahun angka ini lebih tinggi dibandingkan data nasional yaitu 65,65 tahun.²

Peningkatan sosial ekonomi dan pelayanan kesehatan diikuti dengan meningkatnya usia harapan hidup, sehingga secara demografi terjadi peningkatan populasi usia lanjut. Sehubungan dengan itu rumah sakit perlu menyelenggarakan pelayanan geriatri sesuai dengan tingkat jenis pelayanan geriatri. Pelayanan geriatri telah termasuk dalam Sasaran V pada Program Nasional Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit 2018.³ Penyelenggaraan

pelayanan geriatri telah diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan nomor 79 tahun 2014.⁴

Pelayanan kesehatan yang semakin membaik telah meningkatkan angka harapan hidup, yang secara substansial meningkatkan jumlah penduduk berusia 65 tahun ke atas. Gangguan memori merupakan konsekuensi yang lazim ditemukan pada proses penuaan pasien usia lanjut dan dapat menjadi penanda demensia.⁵

Karakterisasi suatu transisi antara perubahan kognitif yang normal dan manifestasi awal kelainan demensia, terutama penyakit Alzheimer/*Alzheimer's disease* (AD) telah menjadi suatu hal yang menarik dalam beberapa dekade terakhir. Beberapa definisi telah dikemukakan untuk menjelaskan perubahan-perubahan ini, seperti *benign forgetfulness of senescence* (BFS), *age associated memory impairment* (AAMI), *age associated cognitive decline* (AACD), *cognitive impairment but no dementia* (CIND) dan *mild cognitive impairment* (MCI). Istilah yang terakhir merupakan definisi yang paling banyak digunakan baik secara klinis maupun untuk penelitian. Kriteria diagnosis MCI yang berlaku saat ini digunakan pertama kali kira-kira 13 tahun yang lalu oleh peneliti Mayo Clinic.⁶

Istilah MCI digunakan untuk menjelaskan keadaan transisional antara proses fisiologis dan kemungkinan klinis progresi menuju penyakit Alzheimer/*Alzheimer's disease* (AD). Sering kali MCI didiagnosis sebagai keseluruhan penyakit yang terpisah, yang dicirikan sebagai fase preklinis penyakit Alzheimer (AD).⁷

Mild cognitive impairment (MCI) didefinisikan sebagai gangguan kognitif tanpa demensia (*Cognitive impairment no dementia*, CIND). *Mild cognitive impairment* (MCI) menyebabkan gangguan aktivitas, sehingga kualitas kehidupan berkurang. Telah diketahui adanya hubungan antara MCI dengan penuaan.⁷ Karakteristik MCI yaitu penurunan dan gangguan kognisi, masih adanya kemampuan untuk melakukan fungsi dan aktivitas hidup sehari-hari, tanpa ditemukannya demensia. *Mild cognitive impairment* (MCI) merupakan tahap transisi antara keadaan otak yang normal dengan demensia.⁵

Mild cognitive impairment (MCI) memperlihatkan keadaan kognitif suatu individu non demensia dengan gangguan daya ingat yang dikonfirmasi oleh seseorang informan dan dinilai melalui tes yang objektif; gangguan ini tidak mempengaruhi fungsi kognitif global ataupun kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Seseorang yang didiagnosis dengan MCI mempunyai peningkatan risiko untuk progresifitas menjadi demensia.⁶

Gangguan kognitif, perilaku dan aktivitas pada demensia dapat mempengaruhi kehidupan dan kualitas hidup seseorang. Berbagai macam skala pengukuran *quality of life* memperlihatkan kualitas hidup pasien usia lanjut dengan demensia lebih jelek dibandingkan dengan usia lanjut yang fungsi kognitifnya masih baik. Studi Teng E *et al* (2012) mendapatkan kelompok dengan fungsi kognitif yang normal memiliki kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok MCI dengan menggunakan skor *Quality of Life-Alzheimer's Disease* (QOL-AD).⁸

Studi Johansson M pada tahun 2015 di Swedia terhadap 373 pasien usia lanjut mendapatkan bahwa MCI berhubungan dengan gangguan aktivitas hidup sehari-hari dan rendahnya kualitas hidup. Pasien-pasien dengan MCI dan demensia mengalami gangguan kognitif yang pada akhirnya akan membebani hidup pasien tersebut dan mengganggu kehidupan mereka.⁹

Studi yang dilakukan oleh Jekel K *et al* (2015) mendapatkan bahwa pasien MCI dengan gangguan skor *instrumental activities of daily living* (IADL) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk berlanjut ke demensia dibandingkan dengan pasien MCI tanpa defisit skor IADL.¹⁰

Studi *Mini Mental State Examination* (MMSE) diperkenalkan oleh Folstein dan McHugh pada tahun 1975 sebagai alat skrining fungsi kognitif pasien geriatri yang terstandarisasi. *Mini Mental State Examination* (MMSE) merupakan suatu alat skrining untuk mengetahui gangguan kognitif dan tidak mengidentifikasi kelainan yang spesifik. Alat skrining ini hanya menitikberatkan pada aspek kognitif fungsi mental dan mengeksklusi pertanyaan seputar suasana perasaan. *Mini Mental State Examination* (MMSE) telah digunakan pada berbagai etnik dan budaya dan telah diterjemahkan ke berbagai bahasa.¹¹

Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MMSE mudah dilakukan dan memakan waktu sekitar 5-10 menit untuk menyelesaikannya, tergantung masing-masing individu. Ada 30 item yang digunakan pada MMSE dan dibagi ke dalam 5 kategori: orientasi, registrasi, attensi, *recall*, dan bahasa. Skor MMSE dinilai dari 30 poin dengan skor yang lebih tinggi mengindikasikan fungsi yang lebih

baik.¹¹ Skor *cut-off* MMSE yang disetujui di dalam Konsensus Nasional PERGEMI 2006 adalah 28.¹²

Studi yang dilakukan oleh Nasreddine *ZS et al* (2005) membandingkan antara sensitivitas skor MMSE dengan skor *The Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) dalam membedakan MCI dengan *mild AD*. Mereka mendapatkan bahwa dengan menggunakan skor *cut-off* 26, sensitivitas MMSE yaitu 18 % dan MoCA 90 % untuk mendeteksi MCI. Pada kelompok AD, sensitivitas MMSE yaitu 78 % dan MoCA 100 %. Spesifisitas MMSE untuk kedua kelompok 100 % dan MoCA 87 %.¹³ Studi oleh Kim *SY et al* (2014) mendapatkan bahwa MMSE merupakan alat skrining yang bermanfaat dalam mendeteksi adanya progresi ke arah demensia.¹⁴

Penemuan mendasar seputar MCI dan AD menemukan amyloid beta ($A\beta$) sebagai protein utama yang membentuk plak senilis di otak.¹⁵ Peptida beta-amyloid dalam keadaan normal ditemukan di dalam plasma dan cairan serebrospinal (CSS). Amyloid beta yang banyak disekresikan memiliki 40 asam amino ($A\beta_{40}$) dan sedikit yang mempunyai 42 asam amino ($A\beta_{42}$). Kadar di plasma dan CSS dapat digunakan sebagai penanda untuk menentukan prognosis dan terapi pada AD.¹⁶

Pada pasien dengan *Alzheimer's disease* (AD), $A\beta_{42}$ beragregasi dan menumpuk di otak, membentuk suatu plak senilis yang merupakan penanda patologis yang penting dari AD.¹⁷ Deposisi $A\beta$ pada otak merupakan salah satu implikasi dari patogenesis gangguan fungsi kognitif. Akumulasi $A\beta$ (khususnya

A β 42) pada otak merupakan permulaan terjadinya disfungsi neuron, neurodegenerasi, dan demensia.¹⁸

Studi yang dilakukan Andreasen N *et al* (2001) mendapatkan kadar A β 42 pada CSS berkurang secara signifikan pada pasien MCI dan AD.¹⁹ Studi yang dilakukan Kawarabayashi T *et al* (2001) pada tikus model percobaan AD mendapatkan penurunan kadar A β di CSS oleh karena A β dideposit di otak dan diikuti dengan kadar A β plasma yang menurun.²⁰

Studi Pesaresi M *et al* (2006) membandingkan kadar A β 42 plasma pasien AD, MCI dan kontrol dimana didapatkan hasil bahwa berkurangnya kadar A β 42 prediktor untuk AD, dan secara spesifik, transisi dari keadaan normal menuju MCI atau AD.²¹

Studi Seppala TT *et al* (2010) mendapatkan penurunan kadar A β 42 plasma pada 269 subjek yang diikuti selama 3 s/d 6 tahun yang berkorelasi dengan penurunan fungsi kognitif.²² Sementara itu studi Luis CA *et al* (2011) mendapatkan bahwa kadar A β 42 dan rasio A β 42/A β 40 plasma yang rendah berkorelasi dengan penurunan fungsi kognitif ketika dilakukan pemantauan selama setahun.²³ Studi oleh Janelidze S *et al* (2016) mendapatkan pada tahap MCI, kadar plasma A β 42 mengalami penurunan sebaliknya tidak terjadi perubahan kadar plasma A β 40.²⁴

Hal ini penting jika dilihat dari sisi klinis, oleh karena berdasarkan hasil-hasil penelitian ini individu usia lanjut pada risiko tinggi dapat diidentifikasi segera sehingga dapat dilakukan terapi intervensi sebagai pencegahan agar tidak jatuh ke kondisi demensia dan kualitas hidup yang baik dapat dicapai.²³ Fokus

utama penelitian pada MCI yaitu untuk membedakan individu yang berkembang menjadi AD ataupun yang tidak. Ketertarikan pada MCI dipicu akan adanya harapan bahwa intervensi farmakologis pada tahap ini dapat menunda atau mencegah progresi ke tahap AD. Penelitian-penelitian multisenter obat kolinesterase inhibitor dan obat lain yang dipercaya memberikan manfaat telah dilakukan pada individu-individu dengan MCI.²⁵

Pengobatan yang paling banyak dikembangkan saat ini adalah pengobatan yang langsung ditujukan kepada peptida amyloid beta. Di antara sekian banyak terapi anti amyloid beta yang sedang dikembangkan, imunoterapi merupakan yang terapi yang paling banyak diteliti, terutama imunisasi pasif dengan cara pemberian antibodi monoklonal eksogen.²⁶ Solanezumab, suatu antibodi monoklonal anti amyloid beta, memperlihatkan kemampuan untuk menetralkan oligomer amyloid beta, yang dipercaya merupakan jenis amyloid beta yang neurotoksik. Studi fase II memperlihatkan profil keamanan dari solanezumab sementara studi lainnya memperlihatkan aktivitas farmakodinamik yang baik.²⁷

Berdasarkan latar belakang demikianlah, maka dilakukan penelitian tentang perbedaan kadar plasma amyloid beta 42 ($A\beta_{42}$), amyloid beta 40 ($A\beta_{40}$) dan rasio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ antara *mild cognitive impairment* (MCI) dan kognitif normal pada pasien usia geriatri dimana penilaian fungsi kognitif dilakukan dengan menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE), suatu alat skrining yang telah banyak digunakan dan mudah untuk dilakukan dalam praktik sehari-hari.

1.2. Rumusan Masalah

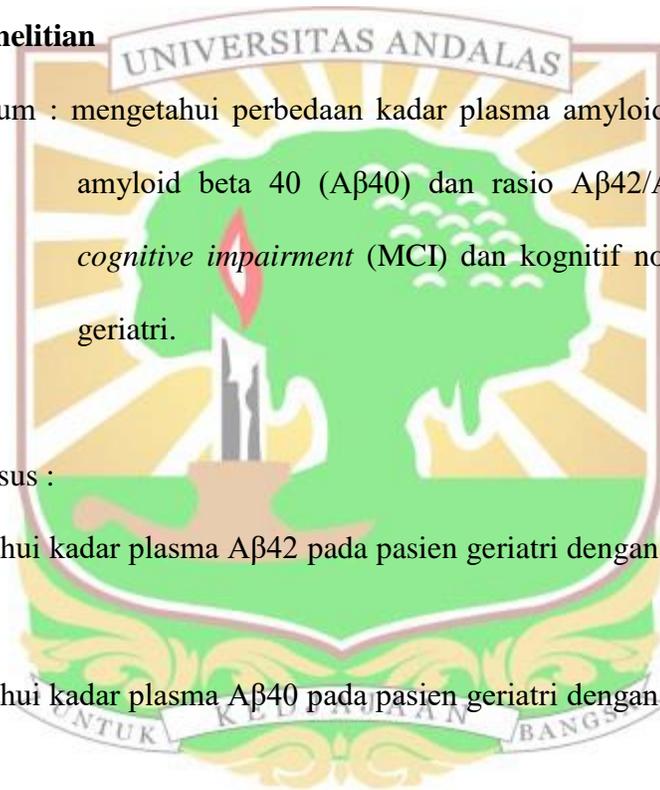
Apakah terdapat perbedaan kadar plasma amyloid beta 42 ($A\beta_{42}$), amyloid beta 40 ($A\beta_{40}$) dan rasio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ antara *mild cognitive impairment* (MCI) dan kognitif normal pada pasien geriatri?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum : mengetahui perbedaan kadar plasma amyloid beta 42 ($A\beta_{42}$), amyloid beta 40 ($A\beta_{40}$) dan rasio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ antara *mild cognitive impairment* (MCI) dan kognitif normal pada pasien geriatri.

Tujuan khusus :

1. Mengetahui kadar plasma $A\beta_{42}$ pada pasien geriatri dengan MCI dan kognitif normal.
2. Mengetahui kadar plasma $A\beta_{40}$ pada pasien geriatri dengan MCI dan kognitif normal.
3. Mengetahui perbedaan kadar plasma $A\beta_{42}$ antara MCI dan kognitif normal pada pasien geriatri.
4. Mengetahui perbedaan kadar plasma $A\beta_{40}$ antara MCI dan kognitif normal pada pasien geriatri.
5. Mengetahui perbedaan rasio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ antara MCI dan kognitif normal pada pasien geriatri.



1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang peranan amyloid beta sebagai marker untuk mendeteksi *mild cognitive impairment* (MCI).
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi para klinisi terutama internist tentang amyloid beta 42 (A β 42) dan amyloid beta 40 (A β 40) dalam perannya terhadap perubahan fungsi kognitif.

