

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Demensia adalah istilah umum yang menggambarkan suatu sindrom yang ditandai dengan hilangnya beberapa kemampuan intelektual seseorang (Ropper *et al.*, 2023). Jenis demensia yang paling umum adalah penyakit Alzheimer, yang meliputi dua pertiga kasus demensia pada orang berusia 65 tahun ke atas. Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif dengan gejala gangguan fungsi perilaku dan kognitif yang progresif termasuk memori, pemahaman, bahasa, perhatian, penalaran, dan penilaian (Kumar *et al.*, 2022).

Secara global, penderita demensia Alzheimer mencapai lebih dari 50 juta individu di seluruh dunia. Prevalensi sekitar 4-9% pada individu yang berusia ≥ 60 tahun (Scheltens *et al.*, 2021). Terdapat hampir 10 juta kasus baru demensia setiap tahunnya, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat tiga kali lipat pada tahun 2050 (Alzheimer Association, 2025; Nugraha *et al.*, 2022). Peningkatan terutama disebabkan karena peningkatan usia harapan hidup pada negara dengan pendapatan yang rendah dan sedang (Scheltens *et al.*, 2021). Dari studi STRiDE di tahun 2021 menyebutkan bahwa sekitar lebih dari 4.2 juta penduduk Indonesia menderita demensia (Farina *et al.*, 2023).

Pada tahap awal, pasien demensia Alzheimer akan mengalami gangguan fungsi eksekutif berkisar dari yang ringan hingga berat. Kelainan ini juga diikuti dengan gangguan berbahasa dan gangguan keterampilan visuospasial. Gejala neuropsikiatri seperti apatis, penarikan diri dari pergaulan, rasa malu, agitasi, psikosis, dan *wandering* dapat umum terjadi pada tahap pertengahan hingga akhir

(Kumar *et al.*, 2022). Meskipun adanya gangguan kognitif diperlukan dan cukup untuk diagnosis demensia, gejala neuropsikiatrik terkait – yang dikenal secara kolektif sebagai gejala perilaku dan psikologis demensia, atau *behavioral and psychological symptoms of dementia* (BPSD) – lazim terjadi dan dapat berdampak signifikan pada prognosis dan penatalaksanaan demensia (Cloak dan Al Khalili, 2022).

Gejala neuropsikiatri (*neuropsychiatric symptoms* / NPS) merupakan manifestasi klinis yang menonjol dari penyakit Alzheimer. Lebih dari 80% penderita demensia menunjukkan setidaknya satu NPS sejak timbulnya gangguan kognitif, dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam prevalensi antara demensia Alzheimer dan demensia non-Alzheimer (Huang *et al.*, 2017; Tissot *et al.*, 2021). Gejala-gejala ini dapat ditandai dengan gangguan persepsi (misalnya halusinasi), gangguan isi pikiran (misalnya delusi), suasana hati (misalnya depresi, kecemasan dan sikap apatis) dan perilaku (misalnya agresi, rasa malu, masalah nafsu makan) dan sering diamati pada anak-anak dan pasien dengan demensia. Gejala-gejala ini berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien, sehingga para pengasuh / *caregiver* sering menganggap gejala-gejala tersebut lebih memberatkan daripada gejala kognitif (Arenare *et al.*, 2023). Oleh karena itu dibutuhkan penelitian tentang NPS untuk menambah pemahaman kepada *caregiver* dalam merawat penderita demensia Alzheimer.

Semakin berat derajat demensia, semakin tinggi pula tingkat keparahan gejala BPSD yang muncul. Penelitian Celis (2023) menunjukkan bahwa kategori CDR berpengaruh signifikan terhadap beberapa item NPI-Q. Pasien dengan demensia tahap lanjut lebih sering mengalami agitasi, perubahan nafsu makan,

halusinasi, iritabilitas, gangguan motorik, dan gangguan perilaku malam hari. Sebaliknya, gejala seperti ansietas, apati, depresi, disinhibisi, dan elasi tidak berbeda bermakna antar derajat demensia. Temuan ini diperkuat oleh Lanctôt (2024), yang melaporkan bahwa peningkatan keparahan demensia berkaitan dengan peningkatan gejala BPSD dan penurunan kognitif yang lebih cepat (Celis *et al.*, 2023; Lanctôt *et al.*, 2024).

Terdapat beberapa studi yang mengkarakterisasi demensia Alzheimer dari sudut pandang biologis, yang lebih dikenal dengan AT(N) *framework*, terdiri dari Amiloid, Tau, dan Neurodegenerasi. Investigasi difokuskan pada kadar protein amiloid beta ($A\beta$) dan fosforilasi tau (p-Tau) sebagai ukuran variabel A dan T dari kerangka AT(N). Saat ini, akumulasi abnormal kedua protein tersebut dianggap sebagai mekanisme patologis utama demensia Alzheimer (Arenare *et al.*, 2023).

Tau yang terfosforilasi pada threonine 181 (p-Tau181) telah muncul sebagai biomarker penting dalam penelitian penyakit Alzheimer (AD), yang mencerminkan perubahan patologis terkait dengan proses neurodegenerasi. Protein ini memainkan peran penting dalam pembentukan gumpalan neurofibrilari, yang merupakan ciri khas AD dan berkontribusi pada penurunan kognitif (Meng dan Lei, 2020). Pengukuran pTau181 tidak terbatas pada cairan serebrospinal (CSF); namun juga terdapat keberadaannya dalam plasma. Hal ini dapat menjadi alternatif tindakan yang minimal invasif dibandingkan pengambilan CSF untuk memantau status penyakit dan efektivitas pengobatan. Terdapat beberapa laporan terbaru yang menunjukkan bahwa p-tau181 dalam plasma meningkat seiring perkembangan penyakit Alzheimer, dapat memprediksi patologi amiloid- β dan tau di otak dengan PET, serta dapat membedakan penyakit Alzheimer dari gangguan neurodegeneratif

lainnya (Moscoso *et al.*, 2021). Thijssen *et al.* (2020) telah melakukan uji klinis untuk mengukur kadar plasma p-Tau181 dalam berbagai taupati, yang menunjukkan bahwa p-Tau181 plasma dapat membedakan penyakit Alzheimer dari kontrol yang sehat (Thijssen *et al.*, 2020). Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar p-Tau181 plasma meningkat secara signifikan pada individu dengan penyakit Alzheimer dibandingkan dengan kontrol yang sehat, dan peningkatan ini dimulai pada tahap awal penyakit (Meng dan Lei, 2020).

Hubungan antara kejadian gejala neuropsikiatri terhadap peningkatan beberapa biomarker demensia Alzheimer telah diteliti. Namun terdapat berbagai temuan yang berbeda. Sebuah studi longitudinal menunjukkan korelasi yang signifikan antara tingkat p-Tau181 CSF yang lebih tinggi dan peningkatan skor NPI-Q (*Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*) dalam 1 tahun ($p = 0,05$) (Babulal *et al.*, 2016). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa secara selektif, NPS yang lebih parah berkorelasi dengan peningkatan kadar p-Tau otak atau dengan degenerasi saraf yang lebih buruk di seluruh spektrum demensia Alzheimer (Scaricamazza *et al.*, 2019; Tissot *et al.*, 2021).

Showraki *et al.* (2019) melakukan sebuah tinjauan sistematis yang berfokus pada biomarker CSF menemukan bahwa muncul gejala agitasi/agresi secara konsisten dikaitkan dengan t-tau dan p-tau yang lebih tinggi namun dengan kadar A β 42 yang rendah (Showraki *et al.*, 2019). Sementara itu, menurut sebuah studi *cross-sectional*, gejala gangguan mood (seperti depresi dan kecemasan) berkaitan dengan tingkat A β yang lebih tinggi, namun tidak dengan p-Tau pada pasien dengan demensia Alzheimer (Ng *et al.*, 2021). Gejala apatis, salah satu yang paling umum pada pasien dengan demensia Alzheimer juga telah ditemukan berhubungan secara

signifikan dengan rendahnya kadar $A\beta_{42}$ CSF dan berkurangnya volume hipokampus, tetapi tidak dengan kadar t-Tau atau p-Tau CSF. Sementara depresi, agitasi, iritabilitas, dan gangguan tidur tidak berhubungan dengan biomarker $A\beta_{42}$ maupun p-Tau CSF (Banning *et al.*, 2020).

Sementara studi yang menggunakan biomarker p-Tau181 plasma menunjukkan hasil lainnya. Studi yang dilakukan oleh Krell-Roesch (2023) menemukan bahwa tingkat p-tau181 dan p-tau217 yang lebih tinggi dalam plasma berhubungan dengan peningkatan gejala neuropsikiatri seperti perubahan nafsu makan, agitasi, dan disinhibusi pada orang dewasa usia ≥ 50 tahun. Peningkatan 1 SD pada p-tau181 atau p-tau217 plasma meningkatkan risiko agitasi dan perubahan nafsu makan sekitar 2 kali lipat, serta risiko disinhibusi sekitar 2,5 kali lipat (Krell-Roesch *et al.*, 2023).

Saat ini masih sedikit penelitian yang melihat hubungan kadar p-Tau181 plasma dengan masing-masing gejala neuropsikiatri pada demensia Alzheimer sehingga masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Untuk itu peneliti ingin melakukan penelitian yang berjudul hubungan kadar *phosphorylated tau at threonine 181* (p-Tau181) plasma dengan *behavioral and psychological symptoms of dementia* (BPSD) pada demensia Alzheimer.

1.2.Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *Phosphorylated Tau at Threonine-181* Plasma dengan *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* pada demensia Alzheimer.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar *Phosphorylated Tau at Threonine-181* plasma dengan *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* pada demensia Alzheimer.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui derajat keparahan demensia Alzheimer.

1.3.2.2. Mengetahui jenis BPSD dan derajat keparahannya pada pasien demensia Alzheimer.

1.3.2.3. Mengetahui hubungan derajat keparahan demensia dan derajat keparahan BPSD pada pasien demensia Alzheimer.

1.3.2.4. Mengetahui hubungan kadar p-Tau181 plasma dengan derajat keparahan demensia pada pasien demensia Alzheimer.

1.3.2.5. Mengetahui hubungan kadar p-Tau181 plasma dengan kejadian BPSD pada demensia Alzheimer.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Untuk perkembangan ilmu pengetahuan

Dapat meningkatkan pemahaman mengenai peran p-Tau181 plasma dengan munculnya gejala BPSD pada pasien demensia Alzheimer.

1.4.2. Untuk kepentingan pelayanan

Dapat memberikan pemahaman tenaga kesehatan mengenai penatalaksanaan BPSD secara komprehensif dan menganggap BPSD sebagai komponen penting dalam perawatan demensia Alzheimer guna meningkatkan kualitas hidup pasien demensia.

1.4.3. Untuk kepentingan masyarakat

Dapat menambah wawasan masyarakat terutama para *caregiver* mengenai gejala BPSD yang merupakan perjalanan penyakit pada pasien dengan demensia Alzheimer.

