

**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA  
SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF  
PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN LENGKAP**

**TESIS**



**OLEH :**

**SYAKHRUL AFFANDHY**

**J015 201 005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA  
SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF  
PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN LENGKAP**

**TESIS PENELITIAN**



OLEH :

**SYAKHRUL AFFANDHY**

J015 201 005

**Dosen Pembimbing:**

Dr. Ike Damayanti Habar, drg.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K)

Prof.Dr. Bahruddin Thalib, drg.,M.Kes.,Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA  
SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI  
KOGNITIF PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN  
LENGKAP**

**TESIS**

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk  
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – 1 dalam bidang ilmu Prostodonsia  
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH

**SYAKHRUL AFFANDHY  
NIM. J015201005**

Pembimbing :

1. Dr. Ike Damayanti Habar, drg.,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K)
2. Prof.Dr. Bahruddin Thalib, drg.,M.Kes.,Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)

**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA  
SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI  
KOGNITIF PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN  
LENGKAP**

Oleh

**SYAKHRUL AFFANDHY  
NIM. J015201005**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,  
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, Mei 2023

Pembimbing I,



Dr. Ike Damayanti Habar,  
drg.,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K)  
Nip. 19750729 200501 2 002

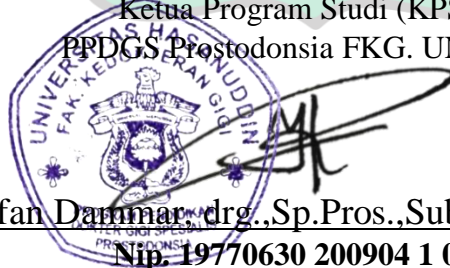
Pembimbing II,



Prof. Dr. Bahruddin Thalib,  
drg.,M.Kes.,Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)  
Nip. 19640814 199103 1 002

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prosthodontia FKG. UNHAS



Irfan Dammar, drg.,Sp.Pro.,Subsp.MFP(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

**PENGESAHAN UJIAN TESIS**

**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA  
SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI  
KOGNITIF PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN  
LENGKAP**

Diajukan oleh

**SYAKHRUL AFFANDHY  
NIM. J015201005**

Telah disetujui :

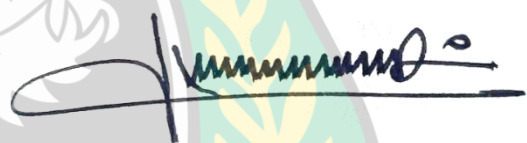
Makassar, Mei 2023

Pembimbing I,



Dr. Ike Damayanti Habar,  
drg.,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K)  
Nip. 19750729 200501 2 002

Pembimbing II,



Prof. Dr. Bahruddin Thalib,  
drg.,M.Kes.,Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)  
Nip. 19640814 199103 1 002

Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS Prosthodontia FKG. UNHAS

  
Irfan Dammar,

drg.,Sp.Pro.,Subsp.MFP(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

  
Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D  
Nip. 19810215200801100

**TESIS**

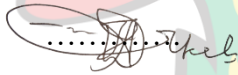
**EVALUASI KADAR BIOMARKER AMYLOID BETA 42 PADA SALIVA UNTUK MENDETEKSI PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA PENGGUNA GIGI TIRUAN LENGKAP**

Oleh :

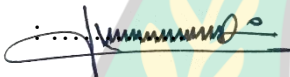
**SYAKHRUL AFFANDHY**  
**NIM. J015201005**

**Telah Disetujui**  
**Makassar, Mei 2023**

1. Penguji I : Dr. Ike Damayanti Habar, drg.,Sp.Prof.,Subsp.PKIKG(K) :



2. Penguji II : Prof.Dr. Bahruddin Thalib, drg.,M.Kes.,Sp.Prof., Subsp.PKIKG(K)



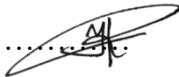
3. Penguji III : Irfan Dammar, drg.,Sp.Prof.,Subsp.MFP(K) :



4. Penguji IV : drg. Acing Habibie Mude, Ph.D, Sp.Prof, Subsp.OGST (K) :



5. Penguji V : Irfan Dammar, drg.,Sp.Prof.,Subsp.MFP(K) :



Mengetahui  
Ketua Program Studi (KPS)  
PPDGS, Prosthodontia FKG UNHAS



Irfan Dammar, drg.,Sp.Prof.,Subsp.MFP(K)  
Nip. 19770630 200904 1 003

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Syakhrul affandhy

NIM : J 015 20 1 005

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia Fakultas Kedokteran  
Gigi Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis akhir yang saya buat ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2023



Syakhrul Affandhy

## KATA PENGANTAR

Puji Dan Syukur Penulis Panjatkan Kepada Tuhan Yang Maha Esa Karena Hanya Berkat Dan Rahmat-Nya Sehingga Penulis Dapat Menyelesaikan Tesis Yang Berjudul Hubungan Antara Tingkat Kepuasan Pengguna Gigi Tiruan Lengkap Kasus *Flabby Ridge* Terhadap Kualitas Hidup Pasien Di RSGMP Universitas Hasanuddin Tahun 2018-2022.

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Prostodonsia-1 di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu tesis ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran gigi maupun masyarakat umum lainnya.

Pada penulisan tesis ini, banyak hambatan yang didapatkan, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga akhirnya, penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. **Irfan Sugianto, drg., M.Med.Ed., Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2023 – 2028.
3. **Irfan Dammar, drg.,Sp.Pro.,Subsp.MFP(K)** selaku Ketua Program Studi (KPS) dan Penasehat Akademik Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dengan penuh keikhlasan serta memberikan dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian Pendidikan Spesialis di Bidang Prostodonsia.
4. **Dr. Ike Damayanti Habar, drg.,Sp.Pro., Subsp.PKIKG( K) dan Prof.Dr. Bahruddin Thalib, drg.,M.Kes.,Sp.Pro., Subsp.PKIKG(K)** selaku



pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan untuk membantu, membimbing dan memberikan dukungan moril dengan saran-saran yang baik kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir ini serta telah banyak memberikan semangat selama menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Bidang Prostodonsia

5. Orang tua tersayang, dan tercinta dalam hidupku, Ayahanda **Drs.H.Syafruddin Ahmad M.Si** dan ibu **Dra.Hj. Dahlia Haruna** Serta Ayahanda **Dr.Pattagauk Sp.s** dan ibu **Hj.Syamsiah Hamadu** yang telah mendidik, membina, membimbing dan mengarahkan kami. Serta atas segala doa, dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun.
6. **Prof. Moh. Dharmautama, drg.,Ph.D.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K)**, **Eri Hendra Jubhari, drg., M.Kes., Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K)**, **Vinsensia Launardo, drg., Sp.Pros.,Subsp.MFP(K)**, **Muhammad Ikbal, drg., Ph.D., Sp.Pros. Subsp.PKIKG(K)**, **drg. Acing Habibie Mude, Ph.D, Sp.Pros, Subsp.OGST (K)**, dan **Rifaat Nurrahma, drg.,Sp.Pros.,Subsp.MFP(K)**, selaku dosen PPDGS Prostodonsia FKG Unhas yang telah memberikan saran, kritik, masukan, support, arahan dan bimbingan selama menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Bidang Prostodonsia.
7. **Pemerintah Daerah Kabupaten Pinrang, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Pinrang** dan **Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Pinrang**, atas dukungan dan support kepada saya sebagai Mahasiswa Tugas Belajar Kabupaten Majene, Sulawesi Barat.
8. Istri tercinta **A. Isra Febriana Sari, S.Ked** dan gadis-gadisku **Aza, Adev, Shei, Nhei** yang selalu memberikan support dan doa serta sangat mendukung dalam menempuh Pendidikan PPDGS.

9. Saudara-saudariku tersayang, **Wiwi, Wira, Uccang, Umil** yang senantiasa selalu mendoakan dan mendukung penulis.
10. **drg. Mariska Juanita**, sesama teman seperjuangan dan tim dalam penelitian ini dan seperjuangan dalam menempuh pendidikan PPDGS.
11. Teman-teman Angkatan XI PPDGS Prosto **kak Fian, Ummi Inry, Mami Odah, Ibu Endang dan Cii Mariska** yang selalu mendukung dan membantu selama Pendidikan PPDGS.
12. Senior-senior angkatan **XI, XII** PPDGS Prosto, atas dukungan dan bantuannya selama menempuh pendidikan PPDGS.
13. Teman-teman junior, **XIV, XV, XVI, XVII, XVIII** yang telah banyak membantu, memberi support dan mau direpotkan selama menempuh Pendidikan PPDGS.
14. Pandawa crew, **Obo, Aksan, Ciwang, Om Pian, Geri, Accul, Ical**
15. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis sampai dengan saat ini penulis menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulis memohon maaf jika tidak bisa menyebutkan satu-persatu.

Kiranya Berkah dari Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpah kepada orang-orang yang telah disebutkan di atas, dan semoga tesis ini bermanfaat bagi banyak orang. Amin.

Makassar, Mei 2023

Syakhrul Affandhy

## ABSTRAK

Nama : Syakhrul Affandhy  
Program studi : PPDGS Prosthodontia  
Judul : Evaluasi kadar biomarker amyloid beta 42 saliva untuk deteksi perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap

**Tujuan:** Untuk mengevaluasi kadar biomarker amyloid beta 42 saliva untuk deteksi perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap

**Metode:** Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan studi cross-sectional pada total 30 sampel. Pemeriksaan rongga mulut dilakukan disertai pengukuran fungsi kognitif. Pengguna gigi tiruan lengkap dan bukan pengguna gigi tiruan lengkap (full edentulous) dipisahkan kemudian dilakukan pengukuran fungsi kognitif menggunakan MOCA INA (*Montreal cognitive assesment*) melalui wawancara dengan kuisioner. Kadar biomarker Ab-42 dianalisis dengan *enzyme-linked immunosorbent-type* (ELISA) menggunakan ELISA kit.

**Hasil:** Kadar biomarker Amyloid Beta 42 pada saliva lansia dengan rerata  $1280.43 \pm 1199.16$  pada pengguna gigi tiruan lengkap, sedangkan bukan pengguna gigi tiruan lengkap memiliki nilai kadar rerata  $1131.80 \pm 337.28$ . Berdasarkan uji beda menunjukkan nilai  $p < 0.05$  yang artinya terdapat perbedaan kadar biomarker Amyloid Beta 42 pada saliva lansia yang bermakna pada kelompok gigi tiruan dan bukan gigi tiruan. Berdasarkan parameter perubahan fungsi kognitif menggunakan MoCA Ina menunjukkan rerata  $26.71 \pm 1.38$  pada pengguna gigi tiruan lengkap dan  $24.07 \pm 1.07$  pada bukan pengguna gigi tiruan lengkap. Berdasarkan uji beda menunjukkan nilai  $p < 0.05$  yang artinya terdapat perbedaan fungsi kognitif menggunakan MoCA Ina yang bermakna pada kelompok gigi tiruan dan bukan gigi tiruan

**Kesimpulan:** Kadar biomarker Amyloid Beta-42 pada sampel yang menggunakan gigi tiruan berbeda bermakna pada sampel yang tidak menggunakan gigi tiruan, serta terdapat hubungan kadar biomarker amyloid beta 42 yang signifikan terhadap perubahan fungsi kognitif melalui MoCA-Ina pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap menggunakan uji regresi linear sehingga penggunaan gigi tiruan untuk penderita edentulous totalis sangat dianjurkan untuk memperbaiki kualitas hidup lansia.

**Kata kunci :** Biomarker Saliva, Neurudegeneratif, Gigi tiruan lepasan

## ABSTRACT

Name : Syakhrul Affandy  
Study Program : PPDGS Prosthodontics  
Title : Evaluation of salivary amyloid beta 42 biomarker levels to detect changes in cognitive function in elderly complete denture users

**Purpose :** To evaluate salivary amyloid beta 42 biomarker levels for detection change function cognitive in the elderly user tooth imitation complete

**Methods:** The type of research used was an analytic observational study with a cross-sectional study design on a total of 30 samples. An oral examination was carried out accompanied by measurements of cognitive function. Complete denture users and non-full edentulous users were separated and then cognitive function measurements were taken. using MOCA INA ( *Montreal cognitive assessment* ) through interviews with questionnaires. Ab-42 biomarker levels were analyzed by *enzyme-linked immunosorbent-type* (ELISA) using an ELISA kit .

**Results :** Amyloid Beta 42 biomarker levels in the saliva of the elderly with an average value of  $1280.43 \pm 1199.16$  in complete denture users, whereas non complete denture users have an average level value of  $1131.80 \pm 337.28$ . Based on the different test, it showed a p value  $<0.05$ , which means that there was a significant difference in the levels of the Amyloid Beta 42 biomarker in the saliva of the elderly, which was significant in the denture and non-denture groups. Based on the parameters of changes in cognitive function using MoCA Ina showed an average of  $26.71 \pm 1.38$  in complete denture users and  $24.07 \pm 1.07$  in non complete denture users. Based on the difference test, it showed a p value  $<0.05$ , which means that there were significant differences in cognitive function using MoCA Ina in the denture and non-denture groups.

**Conclusion:** . Amyloid Beta -42 biomarker levels in samples using tooth imitation different meaning in samples that do not use tooth imitation , as well there is connection significant levels of the amyloid beta 42 biomarker to change function cognitive through MoCA-Ina in the elderly user tooth imitation complete using a linear regression test so that the use of dentures for patients with edentulous totalis is highly recommended to improve the quality of life of the elderly.

**Keywords :** \_ Saliva Biomarkers, Neurodegenerative , Dentures loose

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>II</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN.....</b>	<b>VII</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>XI</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>XIII</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>XVI</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 LATAR BELAKANG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 RUMUSAN MASALAH .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 TUJUAN PENELITIAN .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
<b>1.4 MANFAAT PENELITIAN .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 LANJUT USIA (LANSIA).....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Teori Penuaan .....	6
2.1.3 Proses Menua .....	9
2.1.4 Perubahan pada Lansia .....	12
<b>2.2 Fungsi Kognitif .....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Definisi.....	14

2.2.2	Aspek-aspek kognitif .....	15
<b>2.3</b>	<b>Mild Cognitive Impairment (MCI) .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Saliva.....</b>	<b>20</b>
2.4.1	Definisi.....	20
2.4.2	Saliva sebagai biomarker .....	20
2.4.3	Biomarker penyakit neurodegenerative .....	21
<b>2.5</b>	<b>Gigi tiruan .....</b>	<b>25</b>
2.5	Gigi tiruan Lengkap .....	25
2.5.1.1	Definisi gigi tiruan lengkap .....	25
2.5.1.2	Bahan-bahan basis gigi tiruan lengkap.....	27
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>KERANGKA TEORI.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>30</b>
<b>BAB IV</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
<b>4.3</b>	<b>SAMPEL.....</b>	<b>31</b>
<b>4.4</b>	<b>DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5</b>	<b>INSTRUMEN PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
<b>4.6</b>	<b>PROSEDUR PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
<b>4.7</b>	<b>ANALISIS DATA .....</b>	<b>37</b>
<b>4.8</b>	<b>ALUR PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>

<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>39</b>
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>45</b>
<b>BAB VII PENUTUP.....</b>	<b>49</b>
7.1 Kesimpulan.....	49
7.2 Saran.....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>50</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>53</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sampel.....	39
Tabel 2. Fungsi kognitif pada lansia (MoCA Ina).....	40
Tabel 3. Distribusi Fungsi kognitif pada lansia (MoCA Ina).....	41
Tabel 4. Kadar biomarker Amyloid Beta 42 pada saliva lansia dan MoCA Ina pengguna gigi tiruan lengkap.....	42
Tabel 5. Hubungan kadar biomarker amyloid beta 42 terhadap penurunan fungsi kognitif (MoCA-Ina) pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap.....	43



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Berdasarkan data Persatuan bangsa-bangsa (PBB), persentase populasi orang yang berusia diatas 60 tahun pada skala global pada pertengahan abad ini berjumlah sekitar 32% dari populasi dunia.<sup>1</sup> Sedangkan di Indonesia sendiri menurut Badan Pusat Statistik (BPS) penduduk lanjut usia (lansia) lebih dari 10% sejak 2020 dan diperkirakan persentase penduduk lansia sebesar 10,7% pada 2020.<sup>2</sup> Persentase tersebut diproyeksikan semakin meningkat menjadi 12,5% dalam lima tahun mendatang. Lalu, jumlah ini semakin naik menjadi 14,6% pada 2030, 16,6% pada 2035, dan menjadi 18,3% pada 2040. Kemudian penduduk lansia Indonesia diperkirakan akan mencapai hampir seperlima dari seluruh penduduk pada 2045. Persentasenya mencapai 19,9%.<sup>2</sup> Dengan demikian, hal itu membutuhkan lingkungan yang terkendali karena terdapat peningkatan harapan hidup diatas 60 tahun yang berarti ada peningkatan kebutuhan untuk mengatasi penyakit kronis terkait usia penyakit di Indonesia maupun dunia. <sup>1</sup> Terkait dengan kesehatan lansia, dibutuhkan inovasi dan terobosan agar angka harapan dan kualitas hidup dari lansia dapat naik.

Menurut *World Health Organisation* (WHO), lansia adalah seseorang yang telah memasuki usia 60 tahun keatas. Lansia merupakan kelompok umur pada manusia yang telah memasuki tahapan akhir dari fase kehidupannya yang akan terjadi suatu proses yang disebut proses penuaan. Proses penuaan adalah siklus kehidupan yang ditandai dengan semakin rentannya tubuh terhadap berbagai serangan penyakit. Hal tersebut disebabkan seiring meningkatnya usia sehingga terjadi perubahan dalam struktur dan fungsi sel, jaringan, serta sistem organ. Perubahan tersebut pada umumnya mengaruh pada kemunduran kesehatan fisik dan psikis yang pada akhirnya akan berpengaruh pada ekonomi dan sosial lansia. Sehingga secara umum akan berpengaruh pada *activity of daily living*.<sup>3</sup>

Kesejahteraan lansia dapat dicerminkan melalui kondisi kesehatannya. Pada tahun 2021, sebanyak 42,22 % lansia pernah mengalami keluhan kesehatan dalam sebulan terakhir, separuh di antaranya (22,48 %) terganggu aktivitasnya sehari-hari

atau sakit.<sup>4</sup> Kehilangan gigi banyak dialami oleh lansia seiring dengan bertambahnya usia. Kehilangan gigi berimplikasi pada hilangnya beberapa struktur orofasial, seperti tulang, saraf, reseptor dan otot sehingga sebagian besar fungsi orofasial berkurang.<sup>5</sup> Fungsi mastikasi yang bertujuan untuk memproses makanan menjadi bolus dan mudah untuk ditelan serta membantu dalam proses penyerapan nutrisi ke dalam tubuh menjadi buruk dan akan berdampak pada status kecukupan gizi yang mempengaruhi kualitas hidup bagi populasi lansia. Lansia cenderung memilih makanan yang lunak atau mudah untuk dikunyah. Hal ini akan berdampak pada berkurangnya pemenuhan nutrisi.<sup>6</sup>

Kehilangan gigi dilaporkan pula berhubungan erat dengan *Mild cognitive impairment* (MCI) karena faktor penuaan dan belum banyak penelitian yang mengaitkan dengan jumlah gigi yang masih tersisa di rongga mulut lansia. Penelitian yang dilakukan oleh Okamoto *et al* pada lansia melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kehilangan gigi dengan fungsi kognisi.<sup>7</sup> Studi penelitian menunjukkan bahwa perubahan jumlah gigi berpengaruh terhadap kemampuan mastikasi sehingga asupan zat gizi berkurang yang akan mempengaruhi kesehatan umum secara keseluruhan, seperti pada penelitian Lamster *et al* yang menunjukkan bahwa usia bukan merupakan faktor risiko yang secara langsung menyebabkan perubahan kemampuan mastikasi, tetapi menjadi faktor yang mempengaruhi kekuatan mastikasi dan laju alir saliva, yang keduanya menurun seiring bertambahnya usia.<sup>8</sup>

*Mild cognitive impairment* (MCI) merupakan suatu sindrom klinis yang dijumpai pada orang-orang yang memiliki risiko tinggi terhadap demensia.<sup>9</sup> *Mild cognitive impairment* (MCI) ini menunjukkan adanya kerusakan pada fungsi kognitif secara ringan, terjadi pada lansia yang berusia rata-rata lebih dari 60 tahun. Khususnya pada kondisi lansia *Mild cognitive impairment* (MCI) terjadinya perubahan biologis pada otak seperti penyusutan neuron dan lainnya, yang paling dipengaruhi yaitu pada memori jangka pendek dan jangka panjang lansia yang dimana termasuk dalam fungsional kognitif yang melemah atau kapasitasnya yang berkurang.<sup>10</sup> Gangguan yang menyebabkan terjadinya perubahan fungsi otak yang dimana ada hubungannya dengan kemampuan atensi, konsentrasi, kalkulasi, mengambil keputusan, berpikir abstrak, dan *reasoning*.<sup>11</sup>

Studi ilmiah telah menunjukkan efek dari penguyahan terhadap peningkatan perhatian, memori dan proses kognitif sehingga aktivitas mastikasi memiliki hubungan terhadap fungsi kognitif. Aktivitas otot mastikasi mampu mempengaruhi protein *amyloid  $\beta$*  pada otak melalui translokasi eksosom sebagai agen neuroprotektif yang disintesis dari sel otot ke sel saraf. Cairan semi alkali yang terdiri dari air, musin, protein, garam, dan enzim pemecah pati yang disekresikan ke dalam mulut oleh kelenjar ludah dan mukosa oral untuk fungsi lubrikasi, penelanan, membantu pemecahan pati, dan pelarut untuk produk sisa ekskresi. Saliva juga mengandung unsur DNA yang dapat memperlihatkan profil bakteri rongga mulut, candidiasis oral, dan juga bahan identifikasi forensik. Lebih jauh lagi, saat ini fungsi saliva berkembang menjadi oral fluid biomarker, yaitu membantu merefleksikan kondisi kesehatan tubuh, seperti status emosional, status hormonal, nutrisi, dan metabolisme, maupun untuk deteksi berbagai penyakit, seperti infeksi, autoimun, dan keganasan. Potensi biomarker saliva yang berkaitan dengan penyakit neurodegenerative memiliki keterkaitan yaitu perubahan level protein saliva, seperti *A $\beta$  peptides* (A $\beta$ 40 dan A $\beta$ 42), lactoferrin dan aktivitas *salivary acetylcholinesterase*.<sup>12</sup>

Biomarker menunjukkan potensi yang besar sebagai alat diagnostik untuk diagnosis dini dari berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif. Biomarker untuk penyakit neurodegeneratif seperti cairan cerebrospinal (CSF) yang diperoleh dengan punksi lumbar seringkali dianggap invasif, kompleks dan mahal. Oleh karena itu diperlukan alat diagnostik yang lebih sederhana, akurat serta bersifat minimal invasif.<sup>17</sup>

Saliva telah diteliti menjadi cairan biologis yang berpotensi dalam diagnosis dan deteksi dini penyakit neurodegeneratif ini. Protein saliva juga dilaporkan telah digunakan untuk identifikasi penyakit neurologis dan psikiatrik.<sup>17,38</sup> Diagnosis dini penyakit neurodegeneratif merupakan tujuan utama, dan peran biomarker menjadi hal yang krusial untuk mendukung hal ini. Penelitian Silva, 2021 menunjukkan bahwa kadar saliva A $\beta$ 42 meningkat secara signifikan pada pasien Demensia Alzheimer tahap awal. Berbeda dengan A $\beta$ 40 yang nilainya fluktuatif, A $\beta$ 42 mempunyai nilai yang stabil dan dapat diukur.<sup>17</sup>

Hubungan antara jumlah gigi yang hilang dan risiko perubahan fungsi kognitif secara substansial memperkuat bukti yang menghubungkan kehilangan gigi

dengan gangguan kognitif, dan memberikan beberapa bukti bahwa kehilangan gigi sebenarnya dapat memprediksi perubahan kognitif. Sehingga perlu digarisbawahi pentingnya menjaga kesehatan mulut yang baik termasuk rehabilitasi kehilangan gigi dengan gigi tiruan, baik cekat maupun lepasan, memiliki peranan penting dalam membantu menjaga fungsi kognitif.<sup>13</sup> Berdasarkan hal tersebut, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kadar biomarker *Amyloid Beta-42* pada saliva untuk mendeteksi perubahan fungsi kognitif pada Lansia pengguna gigi tiruan lengkap. Hal ini bisa menjadi evaluasi awal melalui peningkatan kadar biomarker dalam hubungannya dengan penggunaan gigi tiruan. Penelitian ini pertama kali dilakukan dengan melibatkan sampel pengguna gigi tiruan dan non pengguna gigi tiruan (*full edentulous*) dan berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang hanya menggunakan kuisioner.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

- Bagaimana kadar biomarker amyloid beta 42 pada saliva lansia pengguna gigi tiruan lengkap?
- Bagaimana perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap ?
- Apakah ada perbedaan kadar biomarker amyloid beta 42 pada saliva lansia pengguna dan bukan pengguna gigi tiruan lengkap ?
- Apakah ada perbedaan perubahan fungsi kognitif pada lansia dan bukan pengguna gigi tiruan lengkap?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengevaluasi kadar biomarker amyloid beta 42 saliva untuk deteksi perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- Untuk mengevaluasi biomarker amyloid beta 42 pada saliva lansia pengguna gigi tiruan lengkap
- Untuk mengetahui fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap
- Untuk mengevaluasi perbedaan kadar biomarker amyloid beta 42 pada saliva lansia pengguna dan bukan pengguna gigi tiruan lengkap

- Untuk mengetahui perbedaan perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna dan bukan pengguna gigi tiruan lengkap

#### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

- Memberikan informasi ilmiah di bidang Prostodonsi mengenai evaluasi kadar biomarker amyloid beta 42 saliva untuk deteksi perubahan fungsi kognitif pada lansia pengguna gigi tiruan lengkap
- Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh penggunaan gigi tiruan untuk deteksi *Mild Cognitive Impairment* (MCI) pada Lansia

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 LANJUT USIA (LANSIA)**

##### **2.1.1 Definisi**

Lanjut usia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun keatas menurut Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 43 tahun 2004 tentang kesejahteraan usia lanjut. Menurut WHO, saat ini tidak ada kriteria numerik standar untuk mendefinisikan lanjut usia, tetapi batasan yang dikeluarkan Perserikatan Bangsa – Bangsa (PBB) adalah seseorang yang berusia lebih dari 60 tahun <sup>14</sup>

Menua atau menjadi tua adalah suatu keadaan yang terjadi di dalam kehidupan manusia. Menjadi lansia artinya menduduki puncak dari siklus hidup manusia dan setiap fase di dalamnya bagaikan rantai kehidupan yang saling berkaitan. Proses menua merupakan proses sepanjang hidup, tidak hanya dimulai dari suatu waktu tertentu, tetapi dimulai sejak permulaan kehidupan. <sup>15</sup>

Proses menjadi tua akan dialami oleh setiap orang. Masa tua merupakan masa hidup manusia yang terakhir, dimana pada masa ini seseorang akan mengalami kemunduran fisik, mental dan sosial secara bertahap. Hal ini menyebabkan lansia tidak dapat melakukan tugasnya sehari-hari atau disebut juga tahap perubahan. <sup>16</sup> Penuaan merupakan perubahan kumulatif pada makhluk hidup termasuk tubuh, jaringan dan sel, yang mengalami perubahan kapasitas fungsional. Penuan pada manusia, dihubungkan dengan perubahan degeneratif pada kulit, tulang, jantung, pembuluh darah, paru-paru, saraf dan jaringan tubuh lainnya. Dengan kemampuan regeneratif yang terbatas, mereka lebih rentan terkena berbagai penyakit, sindroma dan kesakitan dibandingkan dengan orang dewasa lain. <sup>15</sup>

##### **2.1.2 Teori Penuaan**

Menurut (Maryam dkk, 2011)<sup>17</sup> ada beberapa teori yang berkaitan dengan proses penuaan yaitu teori biologi, teori psikologi, teori sosial dan teori spiritual.

##### **1. Teori biologi**

###### **a. Teori genetik dan mutasi**

Menurut teori tersebut, menua terprogram secara genetik untuk spesies-spesies tertentu. Menua terjadi akibat dari perubahan bikomia yang diprogram oleh molekul-molekul DNA dan setiap sel akan mengalami mutasi. Pada teori biologi dikenal dengan pemakaian dan perusakan (*wear and tear*) yang terjadi karena kelebihan usaha dan stres yang menyebabkan sel-sel tubuh menjadi lelah (pemakaian). Pada teori ini juga didapatkan terjadinya peningkatan jumlah kolagen dalam tubuh lansia, tidak ada perlindungan terhadap radiasi, penyakit dan kekurangan gizi.

*b. Immunology slow theory*

Menurut teori tersebut, sistem imun menjadi efektif dengan bertambahnya usia dan masuknya virus kedalam tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh.

c. Teori stres

Teori stres mengungkapkan menua terjadi akibat hilangnya sel-sel yang biasa digunakan ditubuh. Regenerasi jaringan tidak dapat mempertahankan kestabilan lingkungan internal, kelebihan usaha dan stres yang menyebabkan sel-sel tubuh lelah terpakai.

d. Teori radikal bebas

Radikal bebas dapat terbentuk di alam bebas, tidak stabilnya radikal bebas (kelompok atom) mengakibatkan oksidasi oksigen bahan-bahan organik: karbohidrat dan protein. Radikal ini menyebabkan sel-sel tidak dapat melakukan regenerasi.

e. Teori rantai silang

Pada teori rantai silang diungkapkan bahwa reaksi kimia sel-sel yang tua atau usang menyebabkan ikatan yang kuat khususnya jaringan kolagen. Ikatan ini menyebabkan kurangnya elastisitas, kekacauan dan hilangnya fungsi sel.

2. Teori psikologi

Pada teori psikologi ini, terjadi perubahan psikologis secara alamiah karena proses penuaan. Adanya perubahan dari intelektualitas meliputi persepsi, kemampuan kognitif, memori dan belajar. Pada usia lanjut menyebabkan sulit untuk dipahami dan berinteraksi. Terjadinya perubahan fungsi sistem sensorik maka terjadi juga perubahan dalam menerima, memproses dan merespon stimulus sehingga muncul reaksi yang berbeda.

### 3. Teori sosial

Ada beberapa teori sosial yang berkaitan dengan proses penuaan yaitu teori interaksi sosial (*social exchange theory*), teori penarikan diri (*disengagement theory*), teori aktivitas (*activity theory*), teori berkesinambungan (*continuity theory*), teori perkembangan (*development theory*) dan teori stratifikasi usia (*age stratification theory*).

#### a. Teori interaksi sosial (*social exchange theory*)

Teori ini menjelaskan mengapa lansia bertindak pada situasi tertentu yaitu atas dasar hal-hal yang dihargai masyarakat. Pada lansia, kekuasaan dan *prestisnya* berkurang sehingga menyebabkan interaksi sosial berkurang, yang tersisa hanyalah harga diri dan kemampuan untuk mengikuti perintah.

#### b. Teori penarikan diri (*disengagement theory*)

Teori ini merupakan teori sosial tentang penuaan yang paling awal dan pertama kali diperkenalkan oleh Gummig dan Henry 1961. Kehilangan peran, hambatan kontak sosial, berkurangnya komitmen, kemiskinan dan menurunnya derajat kesehatan mengakibatkan lansia secara perlahan-lahan menarik diri dari pergaulan dan sekitarnya.

#### c. Teori aktivitas (*activity theory*)

Teori aktivitas ini dikembangkan oleh Palmore 1965 dan Lemon *et al*, 1972 menyatakan bahwa penuaan yang sukses tergantung dari bagaimana lansia merasakan kepuasan dalam melakukan aktivitas serta mempertahankan aktivitas yang penting untuk tetap dilakukan.

#### d. Teori kesinambungan (*continuity theory*)

Pada teori kesinambungan merupakan pergerakan dan proses banyak arah, tergantung dari bagaimana penerimaan seseorang terhadap status kehidupannya. Pengalaman hidup seseorang merupakan gambaran kelak pada saat menjadi lansia.

#### e. Teori perkembangan (*development theory*)

Teori perkembangan menjelaskan bagaimana proses menjadi tua merupakan tantangan yang dapat bernilai positif atau negatif. Akan tetapi teori ini tidak menggariskan bagaimana cara menjadi tua yang seharusnya diterapkan oleh lansia tersebut.



#### f. Teori stratifikasi usia (*age stratification theory*)

Wiley (1971) menyusun stratifikasi usia berdasarkan usia kronologis yang menggambarkan serta membentuk adanya perbedaan kapasitas, peran, kewajiban dan hak berdasarkan usia. Keunggulan teori ini dapat digunakan untuk mempelajari sifat lansia secara kelompok dan bersifat makro. Kelemahannya tidak bisa digunakan untuk menilai lansia secara perorangan.

#### 4. Teori spiritual

James Fowler meyakini bahwa kepercayaan atau spiritual adalah suatu kekuatan yang memberi arti bagi kehidupan seseorang dan cara berhubungan di kehidupan akhir.<sup>17</sup>

#### 2.1.3 Proses Menua

Menua adalah suatu proses dalam kehidupan manusia yang tidak dapat dihindari yang terjadi secara terus menerus dan berkesinambungan. Proses menua atau penuaan menyebabkan perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia pada tubuh.<sup>18</sup> Proses menua (*aging process*) adalah suatu proses menurunnya secara perlahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki dan mempertahankan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi dan memperbaiki kerusakan yang diderita.<sup>19</sup>

Proses menua pasti terjadi seiring berjalannya usia. Menua merupakan suatu proses alami yang dialami oleh seseorang dengan melewati empat tahap pertumbuhan dimulai pada usia anak, remaja, dewasa hingga tua. Masing-masing tahapan memiliki perbedaan baik dari segi fisik maupun psikologis. Proses menjadi tua disebabkan karena faktor biologis yang terdiri dari tiga fase yaitu fase progresif, fase stabil dan regresi. Pada fase regresi, perubahan terlihat dari sel sebagai komponen terkecil yang menyusun tubuh manusia. Sel-sel yang sudah tua memerlukan waktu yang lebih lama untuk memulihkan diri ketika terjadi kerusakan, sehingga mempengaruhi fungsi dan kemampuan tubuh secara menyeluruh baik di tingkat jaringan, organ dan sistem organ.<sup>19</sup>

Proses menua dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu herediter, genetik, nutrisi, status kesehatan fisik dan mental, pengalaman hidup, lingkungan, stress, tipe kepribadian dan filosofi hidup seseorang. Faktor tersebut berbeda pada setiap orang

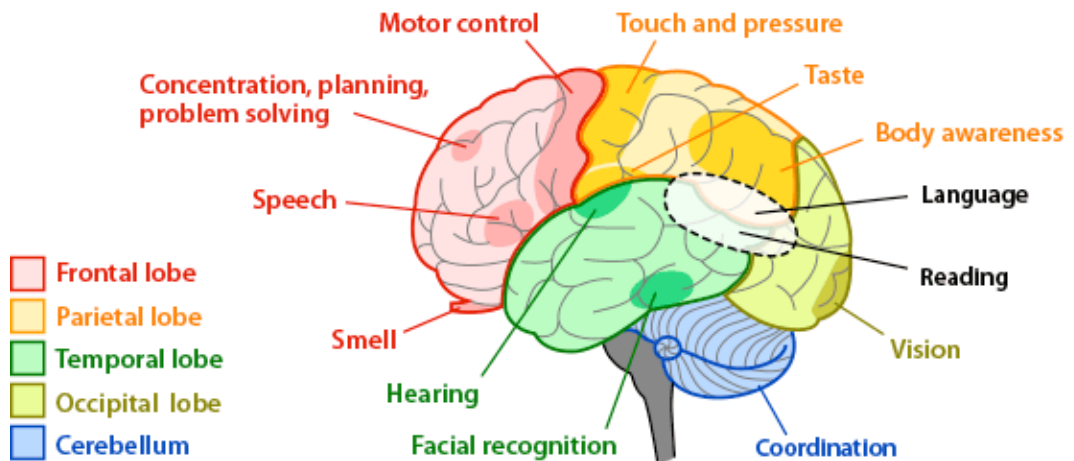
sehingga mengakibatkan status kesehatan dan pola penyakit pada lansia berbeda-beda.<sup>20</sup>

#### 1. Penuaan otak normal

Ukuran rata-rata otak dewasa adalah sebesar bunga kol dengan ukuran medium. Otak berisi sistem syaraf yang rumit, sel pendukung (glia) dan jaringan dari pembuluh darah yang sangat banyak. Berat otak hanya dua persen dari rata-rata berat total tubuh, namun otak menerima 20% dari suplai darah dan 20% kalori dari intake tubuh. Pembuluh darah kecil atau kapiler membawa oksigen dan nutrisi untuk sel otak agar otak dapat tetap bertahan dan bekerja secara maksimal. Pembuluh darah kapiler juga membawa hasil sisa metabolisme yang apabila tidak dikeluarkan akan menjadi sampah, sehingga untuk bekerja dengan baik, otak memerlukan sirkulasi darah yang bagus.

Sel-sel syaraf atau neuron menghasilkan dan membawa sinyal elektrik yang memberikan informasi untuk otot, kelenjar dan organ sensori seperti mata, telinga, kulit, lidah dan hidung melalui tulang belakang. Otak memiliki sekitar 100 milyar neuron. Setiap neuron membuat rata-rata 1000 koneksi ke sel lain di otak yang memproduksi sekitar 100 triliun koneksi di otak.

Pada bentuk dasar, neuron memiliki kemiripan dengan pohon. Pada bagian tengah neuron berbentuk seperti batang yang disebut axon dan kedua ujungnya membentuk suatu kompleks yang mirip seperti dahan pohon dan diujung yang lain mirip seperti akar. Sinyal yang dihasilkan dari ujung neuron, dibawa melalui axon pada satu arah ke ujung yang lain yang akan membawa sinyal tersebut ke neuron lain. Bagian dari otak dimana sinyal dikomunikasikan antar neuron disebut *grey matter* dan bagian dimana sinyal elektrik dibawa sepanjang neuron biasanya disebut sebagai *white matter*.



Gambar 0-1 *Brain area and function* (Kandel, 2013) <sup>21</sup>

Terdapat tiga tipe fungsi otak yaitu:

1. Fungsi otomatis termasuk bernafas, detak jantung, mengatur pencernaan, mengatur suhu tubuh dan penagaturan hormon.
2. Pergerakan, keseimbangan tubuh dan fungsi motorik lain
3. Pemikiran dan emosi, termasuk pengenalan wajah, suara, bau. Kemampuan belajar, memori, pemahaman terhadap percakapan, mebuat keputusan, perencanaan dan pengaturan tugas.

Fungsi ketiga dikenal sebagai fungsi kognitif dan secara umum akan menurun pada usia tua.<sup>21</sup> Beberapa aspek tidak mengalami perubahan secara signifikan terhadap pertambahan usia. Fungsi kognitif tersebut diantaranya adalah perbendaharaan kata, informasi dan pemahaman. Fungsi kognitif yang menurun secara bermakna diantaranya adalah *working memory*, kecepatan berfikir dan fungsi eksekutif seperti perencanaan dan manajemen waktu. Perubahan ini dapat dimulai pada usia *middle age* atau usia lebih muda<sup>21</sup>

#### 2.1.4 Perubahan pada Lansia

Menurut (Effendi & Makhfudli, 2013) perubahan yang terjadi pada lansiameliputi perubahan fisik dan bilologis, sosial dan psikologis.<sup>22</sup>

##### a. Perubahan fisik dan biologis

Perubahan fisik yang terjadi pada lansia dapat menyebabkan perubahan kepribadian, perubahan konsep diri, perubahan terhadap gambaran diri, kemunduran kognitif dan memori.<sup>23</sup>

##### 1) Perubahan fungsi kognitif

Perubahan fungsi kognitif pada lansia terjadi di dua tahap yaitu *Age Associated Memory Impairment* (AAMI) atau *Benign Senescent Forgetfulness* (BSF) atau *Aged Associated Cognitive Decline* (AACD) dan *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

a. *Age Associated Memory Impairment* (AAMI)

AAMI merupakan gangguan kognitif ringan yang ditandai dengan perubahan memori jangka pendek, perlambatan dalam mempelajari hal baru dan membutuhkan pemicu untuk mengingat sesuatu. AAMI atau BSF masih dianggap normal dan gangguan ini sering dialami oleh lansia dengan persentase 39% pada umur 50-60 tahun dan meningkat menjadi 80% pada umur diatas 80 tahun. Menurut kriteria diagnosis, proses menua terkait dengan perubahan kognitif dan Asosiasi *Psychogeriatric* dengan WHO yaitu adanya laporan yang dapat dipercaya bahwa fungsi kognitifnya mulai menurun, proses berfikir yang lamban, kesulitan memusatkan perhatian dan konsentrasi serta memerlukan waktu yang lebih lama untuk belajar sesuatu yang baru dan memerlukan lebih banyak petunjuk untuk mengingat sesuatu.

Timbulnya kejadian tersebut minimal dalam waktu enam bulan. Pada tes neuropsikologi dan MMSE, pemeriksaan memberikan hasil minimal satu standar deviasi di bawah normal.

b. *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

*Mild cognitive impairment* (MCI) memiliki resiko tinggi untuk menderita penyakit Alzheimer, yaitu 10-15% pertahun atau sekitar 50%, penderita *Mild cognitive impairment* (MCI) dapat berkembang menjadi Alzheimer dalam kurun waktu tiga tahun dan sekitar 80% dalam kurun waktu delapan tahun. Diagnosis *Mild cognitive impairment* (MCI) dapat ditegakkan pada seseorang dengan kriteria adanya gangguan memori terutama memori jangka pendek, tidak dapat memanfaatkan *semantic cue* dalam pembelajaran maupun *recall*. Menurut Depkes RI tahun 1999 kriteria kemunduran kognitif diantaranya adalah pelupa atau ingatan tidak berfungsi dengan baik. Lebih mengingat kenangan di masa muda dan melupakan kemampuan penamaan (*naming*) serta perubahan kecepatan mencari kembali informasi yang telah tersimpan dalam pusat memori. Orientasi waktu dan tempat mengalami kemunduran karena pandangan yang menyempit dan tidak mudah menerima ide-ide baru<sup>24</sup>

Patofisiologi *Mild cognitive impairment* (MCI) (dan demensia) banyak diketahui seiring perkembangan teknologi kedokteran dalam bidang pencitraan otak (MRI struktural dan fungsional, PET, SPECT, DTI) serta proteomik klinis. Secara anatomi, disfungsi memori pada *Mild cognitive impairment* (MCI) (khususnya karena Alzheimer) berkaitan dengan deteriorasi, disfungsi atau atrofi struktural mikro &/ makro diantaranya (yang banyak dilaporkan) di lobus temporal medial (regio yang terkait dengan pembentukan dan konsolidasi memori jangka panjang), area midbrain (hipokampus dan parahipokampus), lobus parietal (terutama bagian inferior dan medial), serta frontolimbik termasuk frontal, insular, amigdala, singulat (dikaitkan dengan agresi dan agitasi).<sup>25,26</sup> Secara fungsional, patofisiologi yang terjadi meliputi: (1) Disfungsi dan perubahan energi (pada proses glikolisis dan proses-proses dalam mitokondria); (2) Abnormalitas/ disfungsi struktural neuritik; (3) Eksitotoksisitas; (4) Abnormalitas lipid & disfungsi kolinergik; (5) Defense antioksidan/disfungsi sistem detoksifikasi; (6) Disfungsi signaling Sel; (7) Fosforilasi Tau dan Produksi A $\beta$ ; dan (8) Perubahan sintesis protein. Perubahan fungsi ini diakibatkan oleh perubahan bermakna pada ekspresi protein dan proteoma otak, dimana mereka mengalami modifikasi secara oksidasi, nitrasi, maupun keduanya. Sebagian diantaranya diketahui merupakan penanda inflamasi. 'Proteoma' mengacu pada seluruh komplemen atau pelengkap dari protein, termasuk modifikasi yang dibuat pada set tertentu protein, yang dihasilkan oleh organisme atau sistem selular. Modifikasi tersebut bervariasi, bergantung pada waktu dan situasi serta kondisi yang menyertai, misalnya stres yang dialami oleh sel atau organisme tersebut<sup>27</sup>

## 2) Perubahan memori atau daya ingat

Perubahan memori yang terjadi seiring dengan penambahan usia pada lansia merupakan suatu rangkaian kesatuan (*continuum*) dari yang ringan sampai menjadi keadaan yang patologis. Perubahan memori akan berdampak pada kemampuan mengingat yang semakin menurun dan mudah lupa. Kriteria mudah lupa (*forgetfulness*) adalah mudah lupa nama benda dan nama orang, gangguan dalam mengingat kembali (*retrieval*), gangguan dalam memanggil kembali informasi yang tersimpan (*recall*), memerlukan isyarat untuk mengingat dan lebih sering menjabarkan fungsi benda daripada menyebutkan nama benda (*circumlocation*).<sup>15</sup>

## 3) Perubahan spiritual

Kegiatan agama menjadi hal yang diminati oleh lansia karena menganggap kematian sudah dekat. Menurut Maslow dalam Nugroho tahun 2008, agama dan kepercayaan semakin terintegrasi dengan kehidupan lansia. Lansia juga semakin matur dalam kehidupan keagamaannya yang terlihat dalam berfikir dan tindakan sehari-hari. Hal ini terjadi karena kegiatan keagamaan memberi bantuan pada lansia untuk memiliki coping yang adaptif sesuai dengan penambahan usia.<sup>15, 20</sup>

## **2.2 Fungsi Kognitif**

### **2.2.1 Definisi**

Fungsi kognitif meliputi berbagai proses mental seperti persepsi, perhatian, memori, pengambilan keputusan, dan pemahaman bahasa. Fungsi kognitif berperan penting dalam berperilaku sehari-hari. Fungsi kognitif dapat memengaruhi kemampuan individu untuk bekerja dan berperan dalam perencanaan dalam kehidupan seseorang.<sup>28</sup>

Kognitif adalah kemampuan seseorang dalam mengolah informasi, mengaplikasikan ilmu dan mengubah kecenderungan. Kognitif juga dapat diartikan sebagai sesuatu yang didapatkan dari proses berfikir. Proses yang dilakukan adalah memperoleh pengetahuan dan mengolah pengetahuan melalui aktivitas mengingat, menganalisa, memahami, menilai, membayangkan dan berbahasa. Kapasitas atau kemampuan kognisi diartikan sebagai kecerdasan atau intelegensi.<sup>29</sup> Kognitif merupakan suatu proses dari pikiran terhadap objek pikiran atau persepsi, mencakup semua aspek pengamatan, pemikiran dan ingatan (Dorland, 2002). Kondisi transisi antara perubahan fisiologis dikenal dengan *mild cognitive impairment* (MCI). Pada *Mild cognitive impairment* (MCI) perubahan kognitif ringan dapat diketahui dengan tes neuropsikologi<sup>30</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan kognitif dapat membawa perubahan yang menguntungkan pada memori seseorang<sup>31</sup> dengan meningkatkan kontrol kognitif dan mengurangi resiko demensia.

### **2.2.2 Aspek-aspek kognitif**

#### **1. Atensi**

Atensi atau kesadaran adalah cara untuk memproses sejumlah informasi yang terbatas dari sejumlah informasi yang disediakan oleh indera, memori yang tersimpan dan proses kognitif. Atensi dan konsentrasi sangat berperan dalam

mempertahankan fungsi kognitif dalam proses pembelajaran. Gangguan pada atensi dan konsentrasi dapat mengakibatkan perubahan pada fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa dan fungsi eksekutif. Gangguan atensi dapat dimunculkan dengan dua kondisi berbeda, yaitu ketidakmampuan mempertahankan atensi (atensi mudah terpecah atau tidak ada atensi) dan kedua inatensi spesifik unilateral terhadap stimulus pada sisi tubuh kontralateral lesi otak<sup>32</sup>

Salah satu cara yang sering digunakan untuk mengukur atensi adalah urutan angka. Pasien diminta mengulangi urutan angka yang panjang setelah setiap satu urutan disebutkan. Seorang dewasa normal harus dapat mengingat sampai dengan 7 angka. Ketidakmampuan mengingat atau kurang menunjukkan adanya gangguan.<sup>32</sup>

## 2. Berbicara dan bahasa

Proses berbicara dan bahasa pada lansia dapat berkurang dibandingkan dengan usia dewasa muda. Pada beberapa lansia masih memiliki kemampuan yang baik dalam berbahasa dengan menguasai banyak kosa kata, namun kemampuan ini berangsur menurun karena kemampuan pendengaran yang buruk. Kondisi ini mengakibatkan gangguan pada proses percakapan yang mengakibatkan interpretasi dari sinyal akustik terganggu. Gangguan pada bahasa afasia terlihat pada lesi fokal otak atau difusi.<sup>32</sup>

Pemeriksaan fungsi berbahasa mencakup observasi produksi bahasa spontan sama halnya dengan pengamatan langsung ke area yang secara potensial terlibat dalam afasia yang berkaitan dengan sindrom-sindromnya. Tes langsung yang sederhana adalah yang bermanfaat dalam menilai kelancaran, komprehensi, repetisi dan penamaan. Berbicara spontan biasanya menghasilkan sekurang-kurangnya 40 kata permenit dan umumnya memiliki tata bahasa yang utuh serta tidak memerlukan usaha yang berlebihan.<sup>32</sup>

## 3. Memori

Memori adalah proses bertingkat dimana informasi dicatat dalam area korteks sensorik kemudian diproses melalui sistem limbik untuk terjadinya pembelajaran baru. Proses ingat dan lupa tidak terlepas dari proses belajar dan mengingat seseorang dalam menyerap rangsangan (stimulus) dari lingkungan. Secara klinik memori dibagi menjadi 3 tipe dasar: *immediate*, *recent* dan *remotememory* berdasarkan rentang waktu antara stimulus dan *recall*.

*Immediate memory*, kemampuan untuk *recall* stimulus dalam interval waktu beberapa detik. *recent memory* merupakan kemampuan untuk mengingat kejadian sehari-hari (misalnya tanggal, nama perawat, apa yang dimakan saat sarapan atau kejadian-kejadian baru).<sup>32</sup>

#### 4. Visuospasial

Fungsi visuospasial dinilai dengan meminta pasien untuk meniru gambar. Kemampuan motorik yang relatif normal adalah syarat utama dalam melakukan pekerjaan ini. Pengobatan (*neglect*) pada salah satu sisi gambar sering menunjukkan lesi hemisfer bagian posterior yang kontralateral dengan sisi *neglect* tersebut. Lesi pada bagian lain dari serebral juga dapat mengacaukan fungsi visuospasial. Menggambar jam adalah salah satu cara yang sering digunakan untuk skrining fungsi visuospasial dan dapat memberikan banyak informasi. Menggambar jam sering digunakan untuk skrining kemampuan visuospasial seperti *clock drawing test*.<sup>33</sup>

#### 5. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif adalah gabungan dari multikomplemen yang terdiri dari berbagai proses yang termasuk perencanaan, pengaturan, implementasi dan evaluasi dari berbagai kegiatan selain rutinitas sehari-hari. Fungsi eksekutif juga berperan dalam segala aspek kognisi, alokasi, atensi dari seluruh stimulus, menyaring informasi pada memori dan mengarahkan perilaku pemecahan masalah, pengambilan keputusan dan tujuan dari aktivitas lain. Kemampuan eksekusi diperankan oleh lobus frontal, tetapi pengalaman klinis menunjukkan bahwa semua sirkuit yang terkait dengan lobus frontal juga menyebabkan sindroma lobus frontal. Diperlukan atensi, bahasa, memori dan visuospasial sebagai dasar untuk menyusun kemampuan kognitif.

Fungsi eksekutif serebral juga dapat didefinisikan sebagai suatu proses kompleks seseorang dalam memecahkan masalah atau persoalan baru. Proses ini meliputi kesadaran akan keberadaan suatu masalah, mengevaluasi, menganalisa, memecahkan serta mencari jalan keluar dari suatu persoalan. Fungsi eksekutif diatur oleh lobus frontalis dan juga melibatkan koneksi subkortikal dengan ganglia basalis dan thalamus. Selain fungsi tersebut, lobus frontalis juga berperan dalam berbagai kemampuan kognitif seperti atensi selektif, kemampuan motorik, bicara



dan bahasa, kelancaran verbal dan nonverbal, memori kerja, pengaturan informasi, pengaturan waktu dan orientasi spasial.

### 2.3 Mild Cognitive Impairment (MCI)

*Mild cognitive impairment* atau MCI adalah sindroma yang diduga sebagai prodromal demensia (terutama Alzheimer) bagi sebagian penderitanya, terdiri atas gejala kognitif dan mental-perilaku. Manifestasi domain kognitif dan neuropsikiatri menentukan subtype *Mild cognitive impairment* (MCI), dimana hal ini penting dalam rangka penetapan tatalaksana dan perkiraan prognosis. Heterogenitas gejala *Mild cognitive impairment* (MCI) mengakibatkan tidak mudahnya pengenalan dan penegakan diagnosis, juga mempengaruhi pendataan epidemiologi, yang hingga saat ini menggunakan beragam definisi operasional dan status klinis. Secara umum *Mild cognitive impairment* (MCI) adalah sindroma perubahan kognitif yang lebih besar dari yang diharapkan untuk usia dan tingkat pendidikan individu namun tidak berdampak besar pada aktivitas harian, berbeda dari demensia dimana defisit kognitif lebih parah dan luas serta berdampak besar pada aktivitas harian<sup>26</sup>

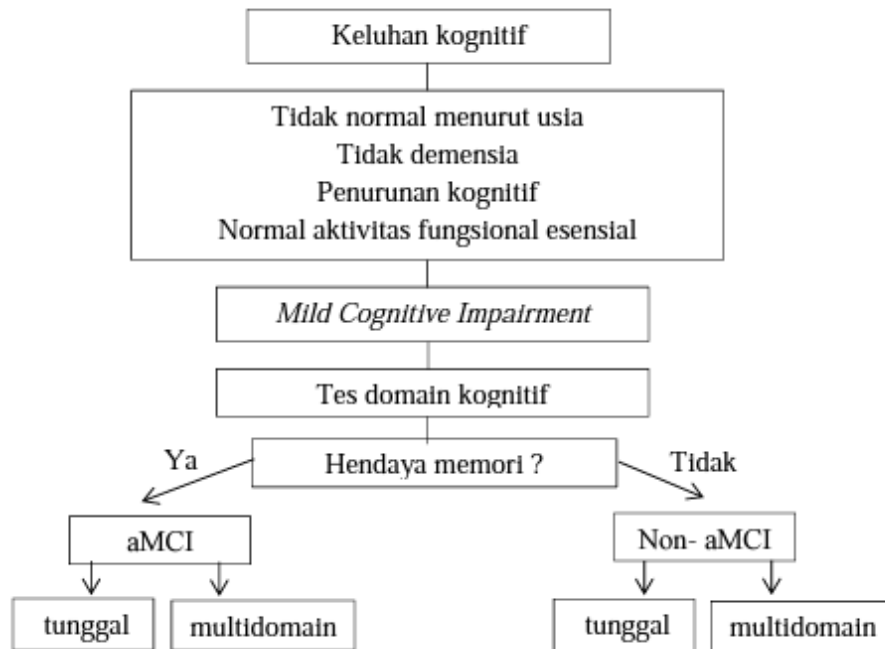
Prevalensi *Mild cognitive impairment* (MCI) berkaitan dgn definisi operasional dan status klinis. Mayo Clinic Study of Aging (2009) pada 2000 lansia berusia 70–89 tahun di Olmsted County, Minnesota mendapati prevalensi 13–15%, demensia 10–11% dan sisanya normal, sedangkan yang progresif menjadi Alzheimer 11%<sup>30</sup>. Data epidemiologi dari berbagai penelitian longitudinal populasi secara umum mendapati prevalensi *Mild cognitive impairment* (MCI) di populasi lansia sebesar 3–19% dengan insidensi 8–58 kasus per 1000 lansia per tahun, dan risiko menjadi demensia 11–33% setelah 2 tahun pasca onset. Namun penelitian lain di populasi mendapati jumlah hingga 44% pasien *Mild cognitive impairment* (MCI) diperkirakan kembali normal 1 tahun kemudian. Hal ini merupakan masukan bahwa ada banyak faktor yang mempengaruhi kognisi di populasi lansia yang mungkin berkontribusi pada banyak kasus dimana *Mild cognitive impairment* (MCI) reversibel<sup>26</sup>

Patofisiologi *Mild cognitive impairment* (MCI) banyak diketahui seiring perkembangan teknologi kedokteran dalam bidang pencitraan otak (MRI struktural dan fungsional, PET, SPECT, DTI) serta proteomik klinis. Secara anatomi,

disfungsi memori pada *Mild cognitive impairment* (MCI) (khususnya karena Alzheimer) berkaitan dengan deteriorasi, disfungsi atau atrofi struktural mikro &/ makro diantaranya (yang banyak dilaporkan) di lobus temporal medial (regio yang terkait dengan pembentukan dan konsolidasi memori jangka panjang), area midbrain (hipokampus dan parahipokampus), lobus parietal (terutama bagian inferior dan medial), serta frontolimbik termasuk frontal, insular, amigdala, singulat (dikaitkan dengan agresi dan agitasi).<sup>26</sup>

Secara fungsional, patofisiologi yang terjadi meliputi: (1) Disfungsi dan perubahan energi (pada proses glikolisis dan proses-proses dalam mitokondria); (2) Abnormalitas/ disfungsi struktural neuritik; (3) Eksitotoksisitas; (4) Abnormalitas lipid & disfungsi kolinergik; (5) Defense antioksidan/disfungsi sistem detoksifikasi; (6) Disfungsi signaling Sel; (7) Fosforilasi Tau dan Produksi A $\beta$ ; dan (8) Perubahan sintesis protein. Perubahan fungsi ini diakibatkan oleh perubahan bermakna pada ekspresi protein dan proteoma otak, dimana mereka mengalami modifikasi secara oksidasi, nitrasasi, maupun keduanya. Sebagian diantaranya diketahui merupakan penanda inflamasi. 'Proteoma' mengacu pada seluruh komplemen atau pelengkap dari protein, termasuk modifikasi yang dibuat pada set tertentu protein, yang dihasilkan oleh organisme atau sistem selular. Modifikasi tersebut bervariasi, bergantung pada waktu dan situasi serta kondisi yang menyertai, misalnya stres yang dialami oleh sel atau organisme tersebut<sup>27</sup>

*Mild cognitive impairment* (MCI) dibagi dalam 2 subtipe: amnestik dan non-amnestik. *Mild cognitive impairment* (MCI) amnestik melibatkan domain memori, non-amnestik domain non – memori. Keduanya dapat tunggal (1 domain) atau multipel. Pengenalan subtipe klinis dapat membantu perkiraan etiologi *Mild cognitive impairment* (MCI).<sup>26</sup>



## 2.4 Saliva

### 2.4.1 Definisi

Saliva adalah suatu cairan oral yang kompleks, terdiri atas campuran sekresi dari kelenjar ludah besar dan kecil yang ada pada mukosa oral (Edwin et al., 2008). Saliva merupakan cairan eksokrin yang dikeluarkan kedalam rongga mulut melalui kelenjar saliva. Secara umum saliva berperan dalam proses pencernaan makanan, aktivitas antibakteri, pengaturan keseimbangan air, buffer, menjaga integritas gigi dan berperan penting bagi kesehatan rongga mulut (Indriana, 2011).

### 2.4.2 Saliva sebagai biomarker

Pengertian saliva menurut *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary* dan *Merriam-webster dictionary* adalah cairan semi alkali yang terdiri dari air, musin, protein, garam, dan enzim pemecah pati yang disekresikan ke dalam mulut oleh kelenjar ludah dan mukosa oral untuk fungsi lubrikasi, penelanan, membantu pemecahan pati, dan pelarut untuk produk sisa ekskresi.<sup>12</sup> Saliva juga mengandung unsur DNA yang dapat memperlihatkan profil bakteri rongga mulut, candidiasis oral, dan juga bahan identifikasi forensik.<sup>34</sup> Lebih jauh lagi, saat ini fungsi saliva berkembang menjadi oral fluid biomarker, yaitu membantu merefleksikan kondisi kesehatan tubuh, seperti status emosional, status hormonal, nutrisi, dan metabolisme,

maupun untuk deteksi berbagai penyakit, seperti infeksi, autoimun, dan keganasan.

12

Manusia memproduksi saliva sekitar 600- 1500 ml/hari.<sup>29,30,31</sup> Walaupun 90% komposisinya adalah air, saliva memiliki komposisi lain yang cukup beragam, seperti buffer ( $\text{HCO}_3^-$ ), sitokin (proline rich protein, cyclic adenosine monophosphate-binding protein), imunoglobulin (sIgA, IgG, IgM), enzim (amilase, lisozim, peroksidase, secretory leukocyte protease inhibitor, histatin, sistatin, defensin, laktoferin, cathelicidin-LL37, yang dapat digunakan untuk deteksi biofilm, hormon (kortisol, insulin, epidermal growth factor), produk sisa metabolisme (urea, glukosa, asam amino, asam urat, serum albumin, molekul lipid), elektrolit ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ), serta mineral (kalsium, fosfat, fluorida). Protein saliva yang memiliki struktur unik, serta mRNA saliva berfungsi sebagai biomarker berbagai penyakit.<sup>35</sup> Mediator inflamasi seperti interleukin, C-reactive protein, dan TNF-alfa juga ditemukan pada saliva. Variasi biomarker yang dapat dideteksi pada saliva guna melihat berbagai kondisi tubuh manusia.

#### 2.4.3 Biomarker penyakit neurodegenerative

Saliva telah ditelusuri sebagai cairan biologis potensial yang dapat digunakan dalam diagnosis dan skrining awal penyakit neurodegeneratif. Gangguan neurodegeneratif yang paling umum di antara populasi lansia adalah penyakit Alzheimer (AD) dan penyakit Parkinson (PD), di mana AD menyumbang sekitar 80% dari kasus demensia [3] (Pawlik 2021)

- Deteksi menggunakan Saliva memiliki Keuntungan seperti:
- Setara dengan serum
- Teknik pengumpulan yang mudah diakses dan non-invasif
- Murah
- tidak memerlukan rawat inap
- Hasil yang dapat direproduksi pada tahap yang berbeda
- Stres yang lebih rendah selama pengumpulan untuk pasien dengan penyakit neurodegeneratif

Kekurangan: Metodologi non-spesifik, non-standar

Penyakit Alzheimer secara etiologis dan klinis merupakan penyakit neurodegeneratif heterogen secara yang dikaitkan dengan kematian progresif neuron kolinergik di daerah hipokampus dan kortikal, yang konsekuensinya adalah atrofi, neurotransmisi abnormal, dan hilangnya sinapsis.

Patofisiologi di balik perkembangan dan progresi penyakit Alzheimer melibatkan berbagai mekanisme biokimia dan molekuler. Pada tingkat molekuler, mekanisme yang mendasari penyakit Alzheimer melibatkan deposisi patogen ekstraseluler dari peptida  $A\beta$  dan pembentukan agregat protein TAU hiperfosforilasi intraseluler dalam bentuk NFT, yang menyebabkan degenerasi neuron dan sinapsisnya, aktivasi sel glial, stres oksidatif, dan peradangan saraf kronis [26-28]. Sumber plak  $A\beta$ , akumulasi patologis yang mendasari penyakit Alzheimer, adalah pembelahan yang salah dari protein prekursor amiloid (APP). Dalam kondisi fisiologis, APP dipecah oleh  $\alpha$ -secretase menjadi APP alfa terlarut ( $s\text{-APP}\alpha$ ) dan fragmen 83 AA (C-83), yang kemudian dipecah lebih lanjut oleh  $\gamma$ -secretase menjadi p3 peptida dan domain intraseluler APP (AICD). [2,29]. Studi telah menunjukkan bahwa APP memainkan fungsi penting dalam homeostasis otak dan terlibat dalam pertumbuhan dan pematangan saraf selama perkembangan otak [30,31]. Pada penyakit Alzheimer, alih-alih dipecah oleh  $\alpha$ -secretase, APP dipecah oleh  $\beta$ -secretase, juga dikenal sebagai BACE-1, dan  $\gamma$ -secretase. Kaskade pembelahan enzimatik ini menghasilkan pembentukan peptida amiloid beta 40 ( $A\beta$ 1-40) dan 42 ( $A\beta$ 1-42), yang menumpuk dan membentuk plak di ruang ekstraseluler, menyebabkan toksisitas neuron dan menginduksi proses inflamasi reaktif yang pada akhirnya mengarah ke neuronal. kerusakan [2,28,32,33]. Jalur amiloidogenik ini merupakan sumber biomarker diagnostik yang terkenal untuk penyakit Alzheimer. Deteksi deposisi  $A\beta$  melalui pemindaian PET dan kadar  $A\beta$  di CSF, serta dalam cairan tubuh lainnya digunakan sebagai metode diagnostik penyakit Alzheimer. Di antara berbagai isoform  $A\beta$ , kadar  $A\beta$ 1-40 dan  $A\beta$ 1-42 adalah yang paling dapat diandalkan untuk diagnosis penyakit Alzheimer. Secara khusus, agregat  $A\beta$ 1-42 menjadi plak di dalam otak dan konsentrasinya di CSF berkurang, yang berfungsi sebagai indikator untuk penyakit Alzheimer. Meskipun  $A\beta$ 1-40 adalah isoform yang paling banyak, tidak ada perubahan signifikan dalam kadarnya pada pasien penyakit Alzheimer. Dalam hal ini, levelnya dianalisis dengan rasio  $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40, yang lebih dapat diandalkan daripada hanya menilai konsentrasi tunggal  $A\beta$ 1-

42 atau A $\beta$ 1-40 karena kompensasi fluktuasi individu [28]. Selain itu, bentuk terpotong lain dari peptida amiloidogenik A $\beta$ 1-42 yang mencakup A $\beta$ 37, A $\beta$ 38, A $\beta$ 39 dapat memberikan nilai diagnostik tambahan. Keakuratan rasio A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-38 sebanding dengan rasio A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 dalam memprediksi penyakit Alzheimer. Sebagian besar isoform A $\beta$  tersebar luas di CSF, serta di cairan tubuh lain dan jaringan perifer dan dapat digunakan sebagai biomarker penyakit Alzheimer. Namun, tingkat diagnostik isoform ini dapat berbeda karena heterogenitas penyakit, komorbiditas, spesifisitas dan sensitivitas pengujian, perbedaan pengambilan sampel, serta pemrosesan dan penyimpanan cairan tubuh. Untuk meningkatkan akurasi diagnostik A $\beta$ , levelnya dianalisis dalam kombinasi dengan isoform TAU. TAU adalah protein lain yang terlibat dalam patofisiologi penyakit Alzheimer. TAU adalah protein terkait mikrotubulus yang terlibat dalam stabilisasi mikrotubulus dalam sel [2]. Stabilisasi ini penting dalam hal struktur saraf yang tepat dan transportasi aksonal dalam neuron [34]. Pada penyakit Alzheimer, mutasi pada urutan protein TAU mengubah situs fosforilasi, yang menyebabkan fosforilasi TAU yang berlebihan, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan akumulasi NFT dan akibatnya kematian neuron [2,35,36]. Peningkatan kadar total TAU (t-TAU) dan TAU terfosforilasi (p-TAU) di CSF merupakan karakteristik untuk neurodegenerasi. Perubahan A $\beta$ 1-42, dan seiring dengan peningkatan rasio A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-38 dan A $\beta$ 1-42 / A $\beta$ 1-40, serta tingkat t-TAU dan p-TAU biasanya disebut sebagai profil AD [28, 37].

Diagnosis penyakit Alzheimer dilakukan dengan menggunakan berbagai alat diagnostik, yang bila semuanya digabungkan memberikan diagnosis yang akurat dan andal. Salah satu metode diagnostic yang digunakan untuk menilai biomarker spesifik penyakit Alzheimer adalah melalui pengambilan sampel CSF. Karena hubungannya langsung dengan sistem saraf, pengambilan sampel CSF dianggap paling sensitif dan spesifik (spesifisitas sekitar 90-95%) untuk deteksi dini biomarker spesifik AD seperti A $\beta$ 42, p-TAU dan t-TAU [38, 39]. Untuk mendiagnosis penyakit Alzheimer, nilai A $\beta$ 1-42 di CSF harus diturunkan 50%, dan harus ada peningkatan signifikan 200% p-TAU dan 300% peningkatan t-TAU [40]. Meskipun pengukuran A $\beta$ 1-42, t-TAU dan p-TAU di CSF, serta visualisasi beban protein A $\beta$  fibrilar di otak menggunakan ligan radioaktif telah terbukti berguna dalam diagnosis penyakit Alzheimer dan telah dimasukkan dalam pedoman

diagnostik, biomarker baru yang independen dicari terutama untuk memantau perkembangan penyakit dan menilai respons terhadap pengobatan [41]. Hal ini disebabkan korelasi yang lemah antara konsentrasi A $\beta$  dalam CSF atau serapan PER amiloid dan tingkat keparahan penyakit. Protein TAU berkorelasi lebih baik dengan gambaran klinis, namun nilai diagnostiknya menurun dengan kemajuan neurodegenerasi. Selain itu, baik protein A $\beta$  maupun TAU saja tidak mencerminkan tingkat keparahan dan perkembangan gangguan kognitif. Probabilitas berkembangnya demensia beragam dalam hal adanya patologi A $\beta$  dan TAU [42]. Oleh karena itu, biomarker alternatif non-A $\beta$  dan non-TAU sedang dievaluasi. Biomarker baru yang potensial dalam diagnosis AD dan PDare A $\beta$  dan protein independen TAU yang terkait dengan berbagai proses patologis yang terjadi pada penyakit neurodegeneratif seperti peradangan saraf, degenerasi akson, kehilangan sinaptik, gangguan pembuluh darah, toksisitas zat besi, dan gangguan metabolisme lipid. Kerugiannya adalah kurangnya spesifisitas untuk penyakit Alzheimer dan Parkinson dan kemunculannya pada penyakit neurodegeneratif stadium lanjut. Peningkatan konsentrasi Neurofilament Light Polypeptide (NLP) dan neurogranin dalam CSF dan darah berkorelasi dengan derajat gangguan kognitif dan mungkin berguna dalam prognosis perkembangan gangguan kognitif pada penyakit Alzheimer. Protein penanda lain untuk kerusakan saraf adalah protein seperti visinin 1 (VILIP-1), yang konsentrasinya meningkat pada fase praklinis dan MCI memprediksi perubahan kognitif di masa depan. Kandidat biomarker lain yang terkait dengan neurodegenerasi adalah chromogranin-A dan secretogranin-1, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi pada MCI dan perubahan konsentrasi pada demensia. Penanda neuroinflamasi dan aktivasi sel inflamasi dipostulasikan sebagai biomarker potensial dalam diagnosis penyakit Alzheimer. Ini termasuk progranulin, Reseptor Pemicu terlarut yang diekspresikan pada sel Myeloid 2 (sTREM2), protein seperti kitinase-3 1 (YKL-40) dan protein 10 yang diinduksi interferon- $\gamma$  (IP-10). Mereka terkait dengan aktivasi mikroglia dan peningkatan kadarnya pada penyakit Alzheimer berkorelasi dengan perkembangan keseluruhan demensia dan atrofi kortikal otak di masa depan. Kombinasi subset dari biomarker baru meningkatkan kegunaannya dalam hal karakterisasi luas penyakit Alzheimer perubahan patologis terkait untuk pemantauan komprehensif dari respon pengobatan dan untuk pemilihan yang tepat dari pasien yang rentan [8,43].

Meskipun penanda ini hanya ditentukan dalam CSF dan dalam darah, tampaknya identifikasi mereka dalam air liur bisa menjadi suplemen yang berharga dalam diagnostik.

Saat ini, metode diagnostik yang paling dapat diandalkan untuk mendiagnosis penyakit Alzheimer adalah melalui analisis biomarker dari CSF dan neuroimaging, namun, para peneliti bergerak maju dan berusaha menemukan biomarker baru dalam cairan biologis lain seperti air liur. Semua biomarker penyakit Alzheimer dapat dibagi menjadi kelompok biomarker spesifik penyakit Alzheimer, yang penentuannya dalam CSF termasuk dalam kriteria diagnostik saat ini, dan ke dalam kelompok biomarker non-AD-spesifik, yang kadarnya berbeda secara signifikan pada kelompok penyakit Alzheimer dibandingkan dengan kontrol. Mereka terkait dengan proses neurodegeneratif dan dapat dianggap sebagai kandidat biomarker. Mereka memerlukan penelitian lebih lanjut tentang kegunaannya dalam diagnosis gangguan kognitif, diferensiasi penyakit Alzheimer dari penyakit neurodegeneratif lainnya, dan deteksi tahap awal penyakit Alzheimer. Selain itu, biomarker khusus untuk cairan tubuh tertentu, termasuk air liur, dibedakan, tingkat yang berubah pada penyakit Alzheimer dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ini menunjukkan arah baru penelitian tentang biomarker di penyakit Alzheimer

## **2.5 Gigi tiruan**

### **2.5.1 Gigi tiruan Lengkap**

#### **2.5.1.1 Definisi gigi tiruan lengkap**

Gigi tiruan lengkap dapat didefinisikan sebagai protesa gigi lepasan yang dimaksudkan untuk menggantikan permukaan pengunyahan dan struktur-struktur yang menyertainya dari suatu lengkung gigi rahang atas dan rahang bawah. Protesa tersebut terdiri dari gigi-gigi tiruan yang dilekatkan pada basis protesa. Basis protesa memperoleh dukungan melalui kontak yang erat dengan jaringan mulut dibawahnya. Meskipun basis protesa individual dapat dibuat dari logam atau campuran logam, kebanyakan basis protesa dibuat menggunakan polimer. Polimer tersebut dipilih berdasarkan keberadaannya, kestabilan dimensi, karakteristik penanganan, warna, dan kekompakan dengan jaringan mulut. Selain itu harus dapat juga memperbaiki ketepatan dan kestabilan dimensi dari protesa gigi lengkap.<sup>36</sup>

#### **2.5.1.2 Fungsi Gigi tiruan lengkap**



Penggunaan gigi tiruan sebagian lepasan ditujukan untuk mempertahankan kondisi fungsional gigi dan jaringan periodontalnya<sup>16</sup>. Adapun fungsi gigi tiruan yaitu:

a. Fungsi mastikasi

Mastikasi adalah proses mengunyah atau menghancurkan makanan yang dilakukan oleh gigi dengan bantuan otot-otot mastikasi, lidah, sendi temporomandibular, dan saliva. Proses mastikasi dipengaruhi oleh jumlah gigi dalam lengkung rahang. Pola kunyah masyarakat yang kehilangan sebagian gigi biasanya akan mengalami perubahan.<sup>16</sup>

Makanan harus dikunyah dengan baik agar proses pencernaan dapat berlangsung dengan baik juga. Pencernaan yang tidak baik dapat menyebabkan memburuknya kesehatan secara umum. Jika kehilangan beberapa gigi terjadi pada kedua rahang pada sisi sama, maka pengunyahan akan dilakukan semaksimal mungkin oleh gigi asli pada sisi lainnya. Dalam hal ini, tekanan kunyah akan dibebankan oleh satu sisi saja. Dengan penggunaan gigi tiruan, tekanan kunyah dapat disalurkan secara lebih merata ke seluruh bagian jaringan pendukung gigi. Dengan demikian penggunaan gigi tiruan akan meningkatkan efisiensi kunyah dan mempertahankan keadaan fisiologis rongga mulut.<sup>17</sup>

b. Fungsi fonetik

Pada saat berbicara, organ yang berperan dibagi atas dua bagian. Pertama, bagian yang bersifat statis yaitu gigi, palatum, dan tulang alveolar. Kedua, bagian yang bersifat dinamis yaitu lidah, bibir, pita suara, dan mandibula. Organ pengucapan yang tidak lengkap dan tidak sempurna dapat memengaruhi kualitas suara pasien dalam berbicara. Kesulitan bicara juga dapat timbul, meskipun hanya bersifat sementara. Dalam hal ini, penggunaan gigi tiruan dapat meningkatkan dan memulihkan kemampuan pengucapan huruf dan kata-kata sehingga pasien dapat berbicara dengan jelas.<sup>16</sup>

c. Fungsi estetik

Alasan utama seorang pasien mencari perawatan ortodontik dan prostodontik biasanya karena masalah estetik, baik yang disebabkan hilangnya gigi, perubahan bentuk, susunan, warna, atau berjejalnya gigi geligi. Orang yang kehilangan gigi depan, biasanya memperlihatkan wajah dengan bibir masuk ke dalam, sehingga wajah menjadi depresi pada dasar hidung dan dagu menjadi

tampak lebih ke depan. Selain itu, kepercayaan diri seseorang dalam berbicara di depan umum juga akan menurun.<sup>16,17</sup>

#### 2.5.1.2 Bahan-bahan basis gigi tiruan lengkap

Sejak pertengahan tahun 1940-an, kebanyakan basis protesa dibuat dengan menggunakan resin poli(metal metakrilat). Resin-resin tersebut merupakan plastik lentur yang dibentuk dengan menggabungkan molekul-molekul metal metakrilat multipel. Poli(metal metakrilat) murni adalah tidak berwarna, transparan dan padat. Untuk mempermudah penggunaannya dalam kedokteran gigi, polimer diwarnai untuk mendapatkan warna dan derajat kebeningan. Warna serta sifat optik tetap stabil di bawah kondisi mulut yang normal; dan sifat-sifat fisiknya telah terbukti sesuai untuk aplikasi kedokteran gigi. Satu keuntungan poli(metal metakrilat) sebagai bahan basis protesa adalah relatif mudah pengerjaannya. Bahan basis protesa poli(metal metakrilat) biasanya dikemas dalam sistem bubuk-cairan. Cairan mengandung metal metakrilat tidak terpolimer dan bubuk mengandung resin poli(metal metakrilat) pra-polimerisasi dalam bentuk butir-butir kecil. Bila cairan dan bubuk diaduk dengan proporsi yang tepat, diperoleh massa yang dapat dibentuk. Kemudian bahan dimasukkan ke dalam mould (rongga cetakan) dari bentuk yang diinginkan serta dipolimerisasi. Setelah proses polimerisasi selesai, hasil protesa dikeluarkan dan dipersiapkan untuk dipasangkan pada pasien.

Resin akrilik baru diperkenalkan penggunaannya untuk bahan basis gigi tiruan pada tahun 1937 dan bahan ini berkembang dengan cepat menggantikan bahan yang digunakan sebelumnya. Resin akrilik berasal dari bahasa latin yaitu “*acrolain*” yang berarti bau tajam. Akrilik merupakan suatu senyawa yang berasal dari asam *acrolain* atau gliserin aldehida, yang secara kimia dikenal sebagai *polymetil metakrilat*.<sup>16,17</sup>

Menurut Combe (1992) dan Philips (2004), resin akrilik dapat dibedakan atas 3 jenis yaitu resin akrilik swapolimerisasi, resin akrilik polimerisasi sinar, resin akrilik polimerisasi panas (*Heat Cured Resin Acrylic*).<sup>16,18</sup>

- a. Resin akrilik swapolimerisasi (*Self-cured Autopolymerizing/Cold cured resin acrylic*) adalah resin akrilik yang teraktivasi secara kimia. Resin yang teraktivasi secara kimia tidak memerlukan penggunaan energy termal dan dapat dilakukan pada suhu kamar. Aktivasi kimia dapat dicapai melalui penambahan amintersier terhadap monomer. Bila komponen powder dan

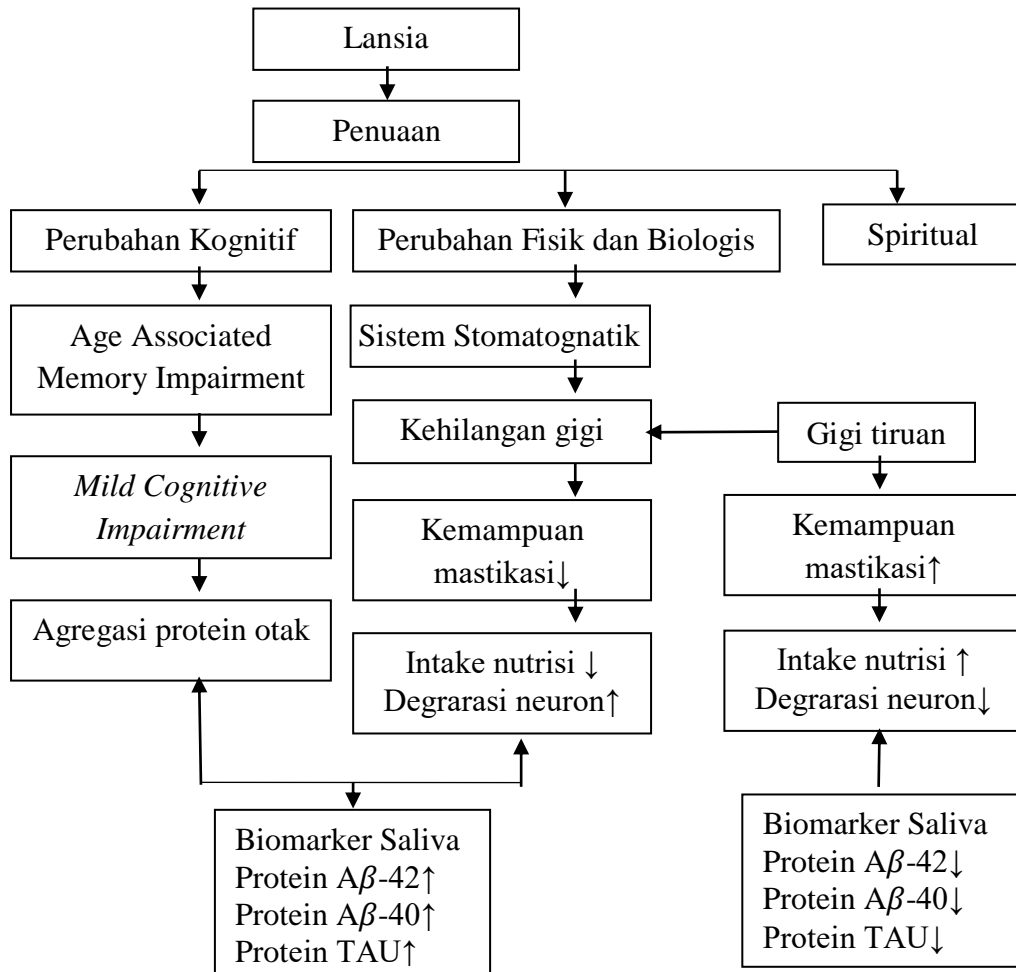
liquid diaduk, amintersier akan menyebabkan terpisahnya benzoil peroksida sehingga dihasilkan radikal bebas dan polimerisasi dimulai.<sup>16</sup>

- b. Resin akrilik polimerisasi sinar (*light cured resin acrylic*) adalah resin akrilik yang membutuhkan cahaya atau sinar dalam aktivasinya. Polimerisasi ini membutuhkan penyinaran selama 5 menit dengan gelombang cahaya sebesar 400-500 nm berupa lampu *halogen tungstens* atau ultraviolet.<sup>16</sup>
- c. Resin akrilik polimerisasi panas (*heat cured resin acrylic*) adalah resin akrilik yang polimerisasinya dengan bantuan pemanasan. Energi termal yang diperlukan dalam polimerisasi dapat diperoleh dengan menggunakan perendaman air panas atau microwave. Penggunaan energy termal menyebabkan dekomposisi peroksida dan terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk akan mengawali proses polimerisasi.<sup>16</sup>

## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

#### 3.1 KERANGKA TEORI



### 3.2 KERANGKA KONSEP

