

**PENGARUH STATUS OKLUSI TERHADAP KADAR
BIOMARKER $A\beta$ – 42 SALIVA SEBAGAI POTENSI DETEKSI
DINI GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA**

TESIS



OLEH :

MARISKA JUANITA

J015201003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**PENGARUH STATUS OKLUSI TERHADAP KADAR
BIOMARKER $A\beta$ – 42 SALIVA SEBAGAI POTENSI DETEKSI
DINI GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA**

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

MARISKA JUANITA
NIM. J015201003

Pembimbing :

1. Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib, M.Kes., Sp.Pros., Subsp.PKIKG(K).
2. drg. Acing Habibie Mude, drg., Ph.D., Sp.Pros., Subsp.OGST(K).

**PENGARUH STATUS OKLUSI TERHADAP KADAR
BIOMARKER $A\beta$ – 42 SALIVA SEBAGAI POTENSI
DETEKSI DINI GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA**

oleh

**MARISKA JUANITA
NIM. J015201003**

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

Makassar, Juni 2023

Pembimbing I,

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

Pembimbing II,

drg. Acing Habibi Mude, Ph.D.,
Sp. Pros., Subsp. OGST(K).
NIP. 19810207 200812 1 002

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
RPDGS Restorasi FKG, UNHAS

drg. Irfan Dammar, Sp. Pros., Subsp. MFP(K)
NIP. 19770630 200904 1 003

PENGESAHAN UJIAN TESIS

**PENGARUH STATUS OKLUSI TERHADAP KADAR
BIOMARKER $A\beta = 42$ SALIVA SEBAGAI POTENSI
DETEKSI DINI GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA**

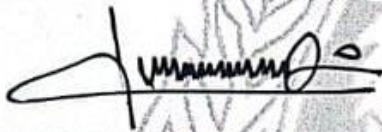
Diajukan oleh

MARISKA JUANITA
NIM. J015201003

Telah disetujui :

Makassar, Juni 2023

Pembimbing I,



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

Pembimbing II,



drg. Acing Habibie Mude,
Ph.D., Sp.Prof., Subsp. OGST(K).
NIP. 19870207 200812 1 002

Ketua Program Studi (KPS)
PDDGS Prosthodontia FKG UNHAS



drg. Iwan Dammar, Sp.Prof., Subsp. MFP(K)
NIP. 19770630 200904 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.
NIP. 19810215 200801 1 009



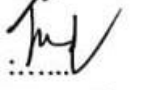


TESIS

PENGARUH STATUS OKLUSI TERHADAP KADAR BIOMARKER $A\beta - 42$ SALIVA SEBAGAI POTENSI DETEKSI DINI GANGGUAN KOGNITIF PADA LANSIA


Oleh :

MARISKA JUANITA
NIM. J015201003

Telah Disetujui
Makassar, Juni 2023

1. Penguji I :Prof.Dr.drg. Bahruddin Talib, M.Kes,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K) : 
2. Penguji II :drg. Acing Habibie Mude, Ph.D.,Sp.Pro.,Subsp.OGST(K) 
3. Penguji III :Prof.drg. Moh. Dharmautama, Ph.D.,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K) :..... 
4. Penguji IV : drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes.,Sp.Pro.,Subsp.PKIKG(K) 
5. Penguji V : drg. Irfan Dammar, Sp.Pro.,Subsp.MFP(K). 

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPGK- Prosidensia FKG UNHAS


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Mariska Juanita

NIM : J 015 20 1 003

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 di kemudian 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, Juni 2023



Mariska Juanita




REKOMENDASI PERETUJUAN ETIK

Nomor: 0153/PL.09/KEPK FKG-RSGM UNHAS/2022

Tanggal: 23 Desember 2022

Dengan ini menyatakan bahwa protokol dan dokumen yang berhubungan dengan protokol berikut ini telah mendapatkan persetujuan etik:

No. Protokol	UH 17120737	No Protokol Sponsor	
Peneliti Utama	drg. Mariska Juanita	Sponsor	Pribadi
Judul Peneliti	Pengaruh Status Oklusi terhadap Kadar Biomarker A β -42 Saliva sebagai Potensi Deteksi Dini Gangguan Kognitif pada Lansia		
No. Versi Protokol	1	Tanggal Versi	12 Desember 2022
No. Versi Protokol		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	RSGMP UNHAS		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard	Masa Berlaku 23 Desember 2022-23 Desember 2022	Frekuensi Review Lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama: Dr. drg. Marhamah, M.Kes	Tanda Tangan 	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama: drg. Muhammad Ikbal, Sp.Pros	Tanda Tangan 	Tanggal

Kewajiban peneliti utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum diimplementasikan
- Menyerahkan laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan lapor SUSAR dalam 72 jam setelah peneliti utama menerima laporan.
- Menyerahkan laporan kemajuan (*progress report*) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah.
- Menyerahkan laporan akhir setelah penelitian berakhir.
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (*protocol deviation/violation*)
- Mematuhi semua aturan yang berlaku.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus dan Bunda Maria atas kasih, berkat, rahmat dan lindungan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Pengaruh Status Oklusi terhadap Kadar Biomarker $A\beta$ – 42 Saliva sebagai Potensi Deteksi Dini Gangguan Kognitif Pada Lansia”**

Penulisan tesis ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Prostodonsia 1 di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Tesis ini juga 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, penulis menghadapi berbagai hambatan, namun berkat bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak sehingga akhirnya, penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik pada waktu-Nya. Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada pembimbing tesis **Prof.Dr.drg. Bahruddin Talib, M.Kes,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K)** dan **drg. Acing Habibie Mude, Ph.D.,Sp.Pros.,Subsp.OGST(K)** yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran, serta ilmu kepala penulis selama penelitian dan penyusunan tesis ini, kiranya Tuhan senantiasa memberkati Prof dan dokter sekeluarga. Dengan segala kerendahan hati dalam kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Orang tua tersayang, terbaik, terhebat dan tercinta dalam hidup penulis, **dr. Djuanri Thioritz, Sp. THT-KL** dan **Ir. Soanita Halim** atas segala usaha, kerja keras, dan kasih sayang dalam membesarkan dan mendidik kami. Terima kasih yang tidak terhingga untuk segala doa yang dipanjatkan, serta dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun.
2. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
3. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Periode 2023-2027
4. **Prof.Dr.drg. Edy Machmud, Sp.Pros.,Subsp.OGST(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi periode 2022-2023
5. **Prof.drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D, Sp.BM(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2019 – 2022
6. **drg. Irfan Dammar, Sp.Pros.,Subsp.MFP(K)** selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dengan penuh keikhlasan serta memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di bidang Prostodonsia.
7. **Prof.drg. Moh. Dharmautama, Ph.D.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K)** selaku Penasehat akademik yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi demi kelancaran penyelesaian pendidikan pada program pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia.

8. **Prof.Dr.drg. Bahruddin Talib, M.Kes,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K), Prof.Dr.drg. Edy Machmud, Sp.Pros.,Subsp.OGST(K), Prof.drg. Moh. Dharmautama, Ph.D.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K), Dr. drg. Ike Damayanti Habar, Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K), drg. Eri Hendra Jubhari, M.Kes.,Sp.Pros.,Subsp.PKIKG(K), drg. Irfan Dammar, Sp.Pros.,Subsp.MFP(K), drg. Acing Habibie Mude, Ph.D.,Sp.Pros.,Subsp.OGST(K), drg. Muhammad Ikbal, Ph.D.,Sp.Pros.Subsp.PKIKG(K), drg. Vinsensia Launardo, Sp.Pros.,Subsp.MFP(K), drg. Rifaat Nurrahma, Sp.Pros.,Subsp.MFP(K) dan drg. Rahmat, Sp.Pros** selaku dosen PPDGS Prostodonsia FKG Unhas yang telah memberikan saran, kritik, masukan, support, arahan dan bimbingan baik selama studi perkuliahan, pengerjaan kasus klinik, hingga tahap penelitian sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan dan menjadi lebih baik.
9. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, dan Staf Tata Usaha Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin**, terkhusus **Kak Bia** atas segala bantuan, saran dan kritik dalam penyusunan tesis ini.
10. **Seluruh Staf Medis, Staf Dental Laboratorium dan Staf Tata Usaha Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan (RSGMP) Universitas Hasanuddin**, atas segala bantuan selama masa pendidikan spesialis penulis.

11. **Seluruh staf HUMRC dan Laboratorium Mikrobiologi RSP Universitas Hasanuddin** atas perizinan yang diberikan, serta bantuan dan arahan sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
12. **Seluruh pengurus Panti Werdha Gau Mabaji Gowa, Panti Pangamaseang dan Panti Werdha Theodora**, serta **seluruh opa, oma, kakek dan nenek** yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini, semoga selalu diberi kesehatan.
13. Kedua saudariku tersayang, **dr. Devina Juanita**, dan **Sherina Juanita**, yang senantiasa mendoakan serta memberi dukungan, semangat dan mendampingi penulis dalam menyelesaikan tesis ini. Semoga kita bisa terus saling mendukung dan saling menyayangi, tetap kompak selalu.
14. Teruntuk **Indra Sumawi, BCompSc** atas segala doa, dukungan, dan motivasi serta selalu mendampingi penulis selama ini, telah mau direpotkan dalam segala hal yang tidak dapat disebutkan satu-persatu. Kiranya Tuhan selalu menjaga dan memberkati kita berdua.
15. Teman-teman Angkatan XIII PPDGS Prosdonsia FKG UNHAS “Prosto2020 jozz no drama” **drg. Fitri Endang, drg. R. Alfian, drg. Nur Inriany, drg. Syakhrul Affandhy**, dan **drg. Raodah** atas kebersamaan, canda tawa sejak awal studi, selalu saling mendukung dan membantu dalam suka duka selama pendidikan, sukses selalu untuk kita semua. Semoga selalu kompak dan silaturahmi tetap terjaga.
16. Senior-senior angkatan **XI dan XII** PPDGS Prosto, terkhusus **drg. Ian Afifah Sudarman, Sp.Pros** , **drg. Rezki Wahyuni Syamsuddin, Sp.Pros** , **drg. Adriani Dachri, Sp.Pros** , **drg. Darmiaty, Sp.Pros** dan **drg Yusalvi**

Rifai, Sp.Pros , atas dukungan, bantuan dan semua sarannya serta menjadi tempat curhat sekaligus konsultasi selama menempuh pendidikan PPDGS.

17. Residen angkatan XIV, terkhusus **drg. Muthia Mutmainnah, drg. Nurimah Wahyuni, drg. Eka Febrianti, drg. Risnawati, drg. Ainun Bazira, drg. Astri Al-Hutami Azis, drg. Ludfia Ulfa** dan partner badminton **drg. Probo Damara Putra** yang telah banyak membantu, dan mau direpotkan selama menempuh pendidikan, semoga dilancarkan penyelesaian studinya.
18. Seluruh residen PPDGS Prostodonsia FKG UNHAS angkatan **XIV, XV, XIV, XVII, XVIII** yang telah banyak memberi bantuan dan mendukung penulis selama menempuh pendidikan bersama.
19. Kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas bantuan dalam segala hal selama penyusunan tesis ini, kiranya Tuhan memberkati kita semua.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan, oleh karena itu, penulis senantiasa menerima kritik dan saran yang diberikan oleh pembaca. Akhir kata, semoga tesis ini dapat menjadi berkat dan bermanfaat bagi kita semua serta untuk pengembangan ilmu kedokteran gigi kedepannya.

Makassar, Juni 2023

Mariska Juanita

ABSTRAK

Nama : Mariska Juanita

Program Studi : PPDGS Prostodonsia

Judul : Pengaruh Status Oklusi terhadap Kadar Biomarker $A\beta - 42$ Saliva sebagai Potensi Deteksi Dini Gangguan Kognitif Pada Lansia

Tujuan : Untuk menguji hubungan status oklusi terhadap fungsi kognitif dan aktivitas sehari-hari dengan menganalisis kadar biomarker $A\beta-42$ pada lansia

Metode : Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan studi cross-sectional pada total 64 sampel. Pemeriksaan kondisi rongga mulut dilakukan disertai pengukuran fungsi kognitif dan tingkat kemandirian pasien dalam aktivitas sehari-hari. Status oklusi dinilai menggunakan Indeks Eichner dan dikategorikan dalam tiga kelompok sesuai dengan jumlah oklusi gigi posterior : A (4 kontak oklusi), B (3-1 kontak oklusi), C (tidak ada kontak oklusi). Fungsi kognitif dinilai menggunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE) dan tingkat kemandirian pasien dievaluasi dengan *The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale* (IADL) melalui wawancara dengan kuesioner. Kadar biomarker $A\beta-42$ dianalisis dengan *enzyme-linked immunosorbent-type assays* (ELISA) menggunakan ELISA kit.

Hasil : Empat belas (21,8%) peserta dikategorikan sebagai Grup A berdasarkan indeks Eichner, diikuti oleh 30 peserta di Grup B (46,8%) dan 18 peserta di Grup C (31,3%). Uji asosiasi *Pearson Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antara status oklusi dengan fungsi kognitif serta tingkat kemandirian pasien. Uji korelasi *Pearson* digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antar variabel. Studi ini menunjukkan bahwa jumlah kontak oklusi memiliki korelasi positif dengan fungsi kognitif ($r = 0,586, p < 0,05$), divalidasi dengan peningkatan kadar saliva $A\beta-42$ pada sampel dengan penurunan skor MMSE ($r = - 0,799, p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa kadar biomarker $A\beta-42$ pada saliva berpotensi menjadi biomarker penunjang untuk deteksi dini penyakit neurodegeneratif terutama untuk membedakan antara MCI dan AD. Penurunan Skor MMSE dan Skor IADL juga terkait erat dengan status oklusi ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Status oklusi memiliki hubungan yang signifikan serta berkorelasi dengan gangguan kognitif dan pada penelitian ini tervalidasi dengan peningkatan kadar biomarker $A\beta-42$ pada saliva. Rehabilitasi jumlah gigi terutama status oklusi menjadi faktor penting untuk mencegah perkembangan penyakit neurodegeneratif yang mempengaruhi fungsi kognitif dan aktivitas sehari-hari.

Kata Kunci : Biomarker Saliva, Neurodegeneratif, Status Oklusi

ABSTRACT

Utilizing Salivary Beta Amyloid Protein Levels to Examine The Relationship between Occlusal Support and The Potential of Neurodegenerative Diseases in The Elderly : Preliminary Findings

Purpose : We aimed to examine the relationship of occlusal support on cognitive trajectories and daily functions by analyzing salivary beta amyloid protein levels (A β -42) in the elderly.

Method : This cross-sectional study include 64 elderly participants with purposive sampling technique. We obtained information on the oral condition, along with cognitive and daily function. Occlusal support was assessed using the Eichner Index and categorized in three groups according to the number of posterior occlusal zones : A (all four), B (3-1), C (none). Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and at the same time, The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) was administered by interview with a written questionnaire to provide information about daily functions and activity restrictions of participants. The salivary levels of beta amyloid 42 (A β -42) were quantitated with enzyme-linked immunosorbent-type assays (ELISA) using a highly sensitive ELISA kit.

Result and Discussion : Fourteen (21.8%) participants were categorized as Group A based on Eichner index, followed by 30 participants in Group B (46.8%) and 18 participants in Group C (31.3%). All sample showed measurable A β -42 levels with the limit of salivary A β -42 detection was 1 pg/ml. Pearson Chi-square association was used to analyze the association of occlusal support with cognitive function as well as daily functions. Pearson correlation test was used to identify the relationship between variables. This study demonstrated that the number of occlusal support are positively associated with cognitive function ($r = 0.586$, $p < 0.05$), validated with increased salivary levels of A β -42 in participant with decreased MMSE score ($r = -0.799$, $p < 0.05$). This findings suggest that saliva A β 42 levels could be considered as a potential peripheral biomarker of neurodegenerative disease especially to differentiate between MCI and AD. Decreased MMSE Score and IADL Score are also closely related to occlusal support ($p < 0.05$). Preserving number of teeth especially occlusal support might also be an important factor to prevent progression of neurodegenerative disease that affect cognitive function and daily activities.

Keyword: salivary biomarker, neurodegenerative, occlusal support

DAFTAR ISI

BAB 1: PENDAHULUAN	19
1.1 Latar Belakang	19
1.2 Rumusan Masalah	24
1.3 Tujuan Penelitian	24
1.4 Manfaat Penelitian	25
BAB 2: TINJAUAN PUSTAKA	26
2.1 Usia lanjut dan Pra-lansia	26
2.2 Teori Penuaan	27
2.3 Penuaan dan Sistem Stomatognatik	28
2.4 Kemampuan Mastikasi	32
2.5 Status Oklusi	33
2.6 Fungsi Kognitif	34
2.7 Gangguan Kognitif Nondemensia (<i>Mild Cognitive Impairment</i>)	35
2.8 Demensia	36
2.9 Gangguan Kognitif terhadap <i>Activities of Daily Living</i> (ADL)	37
2.10 Penyakit Demensia Alzheimer	38
2.11 Saliva	42
BAB 3: KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS	46
3.1 Kerangka Teori	46
3.2 Kerangka Konsep	47
3.3. Hipotesis Penelitian	48
BAB 4: METODE PENELITIAN	49
4.1 Jenis Penelitian	49

4.2	Rancangan Penelitian	49
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	49
4.4.	Sampel Penelitian	49
4.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	50
4.6	Variabel penelitian	50
4.7	Definisi operasional variabel	51
4.8	Kriteria Penilaian	51
4.9	Alat & bahan	53
4.10	Prosedur Penelitian	54
4.11	Data	60
4.12	Alur Penelitian	61
BAB 5: HASIL PENELITIAN		562
BAB 6: PEMBAHASAN		672
BAB 7: PENUTUP		84
DAFTAR PUSTAKA		86
LAMPIRAN		89

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 <i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i>.....	53
Tabel 4.2 <i>Instrumental Activities of Daily Living Scale</i>.....	54
Tabel 5.1 Demografi dan karakteristik sampel penelitian.....	60
Grafik 5.1 Gambaran status oklusi dari keseluruhan sampel.....	60
Tabel 5.2 Hubungan fungsi kognitif terhadap kadar biomarker Aβ-42.....	61
Grafik 5.2 Korelasi fungsi kognitif dan kadar biomarker Aβ-42.....	62
Tabel 5.3 Pengaruh status oklusi terhadap fungsi kognitif.....	63
Grafik 5.3 Rerata skor MMSE menurut status oklusi.....	63
Grafik 5.4 Gambaran fungsi kognitif menurut status oklusi.....	65
Tabel 5.4 Uji beda lanjut fungsi kognitif antar kelompok status oklusi.....	66
Grafik 5.5 Rerata kadar biomarker Aβ-42 menurut status oklusi.....	66
Tabel 5.5 Perbedaan kadar biomarker Aβ-42 menurut status oklusi.....	67
Tabel 5.6 Pengaruh status oklusi terhadap kadar biomarker Aβ-42.....	67
Grafik 5.6 Grafik korealsi antara status oklusi dengan biomarker Aβ-42....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema kerusakan seluler pada proses penuaan.....	23
Gambar 2.2 Peningkatan dentin sekunder terhadap pulpa.....	26
Gambar 2.3 Perubahan dentin dan sementum akibat penuaan.....	27
Gambar 2.4 Skema subkelompok Indeks Eichner.....	31
Gambar 2.5 Lokalisasi fungsional lobus otak.....	32
Gambar 2.6 Patogenesis Demensia Alzheimer.....	36
Gambar 2.7 Evolusi Demensia Alzheimer.....	39
Gambar 4.1 Skema Indeks Eichner.....	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan populasi merupakan fenomena yang terjadi hampir di seluruh dunia, terutama pada negara berkembang.¹ Indonesia sebagai negara berkembang tidak luput dari pergeseran komposisi penduduk yang ditandai dengan meningkatnya jumlah dan proporsi penduduk lanjut usia.² Jumlah penduduk usia lanjut di Indonesia pada tahun 2017 terdapat sekitar 23,66 juta jiwa (9,03%) Diprediksi jumlah penduduk usia lanjut tahun 2020 (27,08 juta), tahun 2025 (33,69 juta), tahun 2030 (40,95 juta), dan tahun 2035 (48,19 juta). Hasil sensus penduduk tahun 2019, secara umum jumlah usia lanjut di Provinsi Sulawesi Selatan tercatat sebanyak 1.231.795 jiwa.^{3,4}

Usia lanjut merupakan periode akhir dari siklus kehidupan manusia yang tidak dapat dihindari dan merupakan suatu proses fisiologis normal yang akan dialami oleh setiap manusia. Pada tahap ini akan terjadi proses degeneratif yang menyebabkan penurunan progresif dari struktur & fungsi tubuh secara fisik, kemampuan kognitif maupun status mental.^{5,6} Standar klasifikasi usia yang dinyatakan lanjut usia oleh *World Health Organization* (WHO) adalah memasuki usia 60 tahun keatas.⁷

Kehilangan gigi merupakan salah satu fenomena patologis yang sering terlihat pada populasi usia lanjut diiringi dengan melemahnya fungsi mastikasi karena proses penuaan.⁸ Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan

bahwa proporsi terbesar masalah gigi di Indonesia adalah gigi rusak/berlubang/sakit (45,3%) dimana kehilangan gigi nasional pada usia 35-44 tahun sebesar 0,4% yang semakin meningkat pada usia 65 tahun ke atas (17,6%).⁹

Kehilangan gigi berimplikasi pada hilangnya beberapa struktur orofasial, seperti tulang, saraf, reseptor dan otot sehingga sebagian besar fungsi orofasial berkurang.¹⁰ Mastikasi bertujuan untuk memproses makanan menjadi bolus yang mudah untuk ditelan dan membantu dalam proses penyerapan nutrisi ke dalam tubuh untuk memenuhi kebutuhan energi dasar dalam tubuh. Studi menunjukkan bahwa penurunan jumlah gigi berpengaruh terhadap kemampuan mastikasi sehingga asupan zat gizi berkurang yang akan mempengaruhi kesehatan umum secara keseluruhan.^{11,12} Hal ini sejalan dengan penelitian Lamster *et al* yang melaporkan bahwa usia bukan merupakan faktor risiko yang secara langsung menyebabkan penurunan kemampuan mastikasi, tetapi menjadi faktor yang mempengaruhi kekuatan mastikasi dan laju alir saliva, yang keduanya menurun seiring bertambahnya usia.^{10,13}

Hasil penelitian Dintica & Bahrudin *et al* juga menyatakan bahwa kontak gigi – gigi posterior berperan penting dalam mempertahankan fungsi kognitif, terlihat bahwa semakin banyak gigi posterior yang berkontak makan kemampuan kognitif individu cenderung lebih baik, kemampuan memori episodik, kelancaran berbicara dan berhitung secara signifikan terlihat pada individu dengan kemampuan mastikasi yang baik.^{14,15}

Keberhasilan pencapaian pembangunan kesehatan akan meningkatkan usia harapan hidup. Angka harapan hidup di Indonesia diperkirakan akan semakin

meningkat pada tahun 2030-2035 menjadi 72,2 tahun. Peningkatan usia harapan hidup tentu akan menimbulkan masalah kesehatan, sehingga populasi usia lanjut memiliki risiko tinggi mengalami gangguan fungsi kognitif, yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari seperti demensia.¹⁶

Gangguan kognitif seringkali diklasifikasikan sebagai gangguan kognitif demensia dan gangguan kognitif nondemensia (*Mild Cognitive Impairment/MCI*). MCI didefinisikan sebagai penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah (domain) kognitif tanpa adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari.¹⁷ Kondisi ini merupakan transisi antara kondisi normal dengan patologis (stadium simptomatik predemensia). MCI merupakan kondisi yang sering terjadi pada usia 60 tahun ke atas dengan prevalensi sekitar 10-20% pada orang tanpa demensia dan akan terus meningkat seiring dengan penambahan usia. MCI berisiko berkembang menjadi demensia sebanyak 10-15% per tahun dan 80% setelah 6 tahun.¹⁶⁻¹⁸

Demensia merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi dari satu atau lebih ranah kognitif secara terus menerus sehingga mempengaruhi interaksi sosial dan kehidupan sehari-hari. Salah satu gejala yang paling sering terlihat pada pasien demensia adalah penurunan fungsi memori.¹⁹ Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan hampir 48 juta orang di dunia hidup dengan demensia. Terdapat 7,7 juta kasus baru tiap tahun dan lebih dari setengahnya (63%) hidup di negara berkembang. Demensia yang paling banyak terjadi adalah Demensia Alzheimer (DA). Data statistik mengenai DA secara global diperkirakan mencapai 24 juta kasus, yaitu 60% dari keseluruhan demensia.

Penyakit neurodegeneratif disertai dengan degenerasi progresif neuronal dapat berakibat pada perubahan motorik dan kognitif, bahkan hingga kematian.

Kehilangan gigi diteliti memiliki pengaruh terhadap perubahan fungsi kognitif dikarenakan mekanisme biologis spesifik ataupun penurunan asupan nutrisi. Aktivitas mastikasi dan tekanan kunyah telah terbukti berperan penting dalam stimulasi korteks serebral. Proses pengunyahan mampu meningkatkan kadar oksigen darah di korteks prefrontal dan hippocampus, yang berperan penting dalam proses belajar dan memori. Kehilangan gigi juga mempengaruhi asupan makanan dan status nutrisi dari pasien usia lanjut sehingga berpotensi menimbulkan penyakit neurodegeneratif.^{10,19} Studi ilmiah telah menunjukkan efek dari pengunyahan terhadap peningkatan perhatian, memori dan proses kognitif sehingga aktivitas mastikasi memiliki hubungan terhadap fungsi kognitif. Aktivitas otot mastikasi mampu mempengaruhi protein amyloid β pada otak melalui translokasi eksosom sebagai agen neuroprotektif yang disintesis dari sel otot ke sel saraf.²⁰

Deteksi dan diagnosis dini dari penyakit neurodegeneratif seperti Demensia Alzheimer penting untuk dilakukan sebelum muncul tanda dan gejala serta sekaligus dapat memperlambat proses penyakit ini. Sifatnya yang kronik progresif mempengaruhi kapasitas dan kualitas hidup pasien, sehingga diagnosis demensia penting ditegakkan sejak dini agar dapat dilakukan penatalaksanaan yang komprehensif baik dari segi medis maupun sosial ekonomi.¹⁶ Biomarker menunjukkan potensi yang besar sebagai indikator diagnostik untuk diagnosis dini dari berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif. Biomarker untuk penyakit neurodegeneratif misalnya cairan serebrospinal (CSF) yang diperoleh

dengan pungsi lumbar seringkali dianggap invasif, kompleks dan mahal. Oleh karena itu diperlukan indikator diagnostik yang lebih sederhana, akurat serta bersifat minimal invasif. Saliva telah diteliti menjadi cairan biologis yang berpotensi dalam diagnosis dan deteksi dini penyakit neurodegeneratif ini.²¹

Saliva sangat mudah untuk diperoleh, teknik samplingnya non-invasif, dan mengandung banyak serum analit yang berpotensi menjadi biomarker berbagai penyakit, salah satunya yang telah diteliti yaitu saliva mampu menjadi biomarker untuk mendeteksi kanker rongga mulut. Potensi biomarker saliva yang berkaitan dengan penyakit neurodegeneratif saat ini mulai diteliti beberapa hal yang kemungkinan memiliki keterkaitan yaitu perubahan level protein saliva, seperti *Aβ peptides* (Aβ40 dan Aβ42), lactoferrin dan aktivitas *salivary acetylcholinesterase*.²²

Berbagai penelitian mengenai potensi saliva sebagai biomarker penyakit neurodegeneratif telah dilakukan, tetapi studi yang menganalisis pengaruh status oklusi terhadap kadar biomarker Aβ42 belum dilakukan. Hal ini menjadi alasan penulis melakukan penelitian untuk menganalisis hubungan antara status oklusi, terhadap kadar biomarker Aβ-42 saliva pada lansia.

Hal ini penting untuk diketahui agar semua pihak yang terkait dalam menunjang kesehatan gigi mulut dapat mengetahui potensi saliva dalam berperan sebagai indikator diagnostik untuk deteksi dini gangguan kognitif (*cognitive impairment*) serta dampak dari kehilangan gigi terhadap fungsi kognitif berkaitan dengan jumlah biomarker saliva. Selain itu, diperuntukkan untuk mengedukasi individu dalam memperbaiki konsep kesehatan gigi mulutnya, mengingat

pentingnya kemampuan mastikasi tidak hanya dari jumlah kehilangan gigi melainkan juga dari kontak oklusi dalam menunjang kesehatan gigi maupun kesehatan secara umum.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka peneliti dapat merumuskan masalah sebagai berikut :

- i. Apakah biomarker A β -42 untuk deteksi gangguan kognitif terdapat dalam saliva ?
- ii. Apakah terdapat hubungan antara gangguan kognitif dengan kadar biomarker A β -42 pada saliva ?
- iii. Apa terdapat hubungan antara status oklusi terhadap gangguan kognitif ?
- iv. Apakah terdapat hubungan antara status oklusi terhadap kadar biomarker A β -42 saliva?
- v. Apa terdapat hubungan antara status oklusi, gangguan kognitif, dengan kadar biomarker A β -42 saliva?

1.3 Tujuan Penelitian

- i. Menganalisa kadar biomarker A β -42 untuk deteksi gangguan kognitif dalam saliva
- ii. Melihat hubungan antara gangguan kognitif dengan kadar biomarker A β -42 pada saliva
- iii. Melihat hubungan antara status oklusi terhadap gangguan kognitif ?

- iv. Menganalisa hubungan antara status oklusi terhadap kadar biomarker A β -42 saliva
- v. Menganalisa hubungan antara status oklusi, gangguan kognitif dengan kadar biomarker A β -42 saliva

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Umum

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas khasanah bidang Prostodonsia khususnya dalam bidang gerodontologi serta bidang Neurologi mengenai biomarker penyakit neurodegeneratif pada saliva

1.4.2 Manfaat Khusus

1. Dokter gigi diharapkan memiliki dasar ilmu untuk mengedukasi pasien mengenai faktor-faktor kesehatan mulut apa saja yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif pasien usia lanjut dan bagaimana memperbaiki faktor-faktor tersebut sehingga terjadi peningkatan kesehatan mulut dan perbaikan fungsi kognitif
2. Masyarakat utamanya populasi usia lanjut menyadari pentingnya perawatan kesehatan gigi dan mulut serta pemeliharaan kemampuan mastikasi.
3. Pemerintah memiliki dasar ilmu untuk penerapan kebijakan yang berkaitan dengan peningkatan fungsi kognitif serta deteksi dini penyakit yang berkaitan dengan fungsi kognitif berbasis kesehatan gigi mulut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Usia lanjut dan Pra-lansia

Penuaan atau *aging* merupakan penurunan fungsi progresif yang tergeneralisasi sehingga menurunkan respon adaptif tubuh terhadap tekanan dan risiko penyakit sehingga terjadi peningkatan kerentanan terhadap penyakit dan kematian.²³ Proses penuaan umum terjadi pada setiap makhluk hidup dengan laju penuaan dipengaruhi faktor genetik dalam batas tertentu.^{1,6,7}

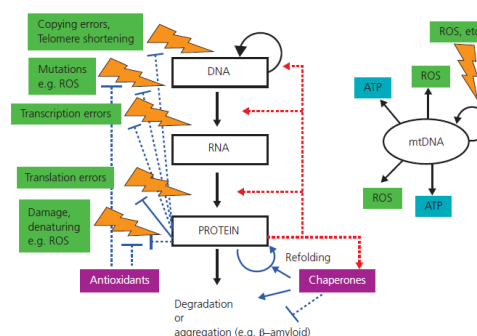
Proporsi kelompok penduduk usia lanjut (lansia) saat ini bertambah lebih pesat dibanding kelompok usia lainnya. Penduduk dunia berusia 60 tahun ke atas berkisar 600 juta orang dan jumlah ini diperkirakan akan bertambah pada tahun 2025. Pada tahun 2050 perkiraan jumlah penduduk lansia adalah sebesar 2 milyar, dan 80% dari total populasi lansia berada di negara berkembang.

Kriteria lansia di tiap negara tidak selalu sama, namun saat ini PBB menyepakati bahwa kategori lansia adalah usia 60 tahun ke atas.^{4,8} Sedangkan di Indonesia, menurut UU No 13 Tahun 1998, yang dimaksud dengan lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.² *World Health Organization* (WHO) mengelompokkan lansia sebagai berikut : *Middle Age* (45-59 tahun), *Elderly* (60-74 tahun), *Old* (75-90 tahun), *Very old* (> 91 tahun).^{4,15,17} Kategori lansia menurut Depkes: pra-lansia (45-59 tahun), dan lansia (≥ 60 tahun).^{2,16}

2.2 Teori Penuaan

Proses penuaan didasari oleh berbagai teori mekanisme, secara garis besar terbagi menjadi tiga, yaitu proses penuaan merupakan hal yang pasti terjadi pada setiap individu dan merupakan suatu proses yang tidak dapat dihindari, seiring bertambahnya usia, manusia akan mengalami penurunan fungsi (*age-dependent wear and tear*) tanpa terkecuali.^{23,24}

Pandangan lain menyatakan bahwa secara alami proses seleksi (*natural selection*) akan terjadi dan mengambil peran penting dalam proses penuaan. Teori ini seringkali disebut teori adaptif dari penuaan, beberapa teori lain mengenai proses penuaan yaitu teori mutasi somatik dan teori kerusakan DN yang menyebabkan hilangnya kemampuan sel untuk memperbaiki diri Ketika terjadi kehilangan komponen seluler.²³ Stress oksidatif yang menjadi penyebab utama kerusakan DNA juga menjadi salah satu teori penuaan. Berbagai kerusakan seluler dapat berakibat pada penuaan : DNA, RNA dan protein dapat mengalami kerusakan saat proses mutasi, transkripsi (RNA) dan translasi (protein) akibat peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS) yang sebagian besar dihasilkan oleh mitokondria saat proses penuaan.²⁵



Gambar 2.1 Skema kerusakan seluler pada proses penuaan²³

2.3 Penuaan dan Sistem Stomatognatik

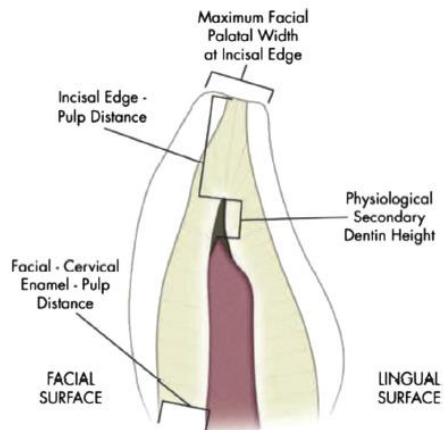
Sistem stomatognatik menurut *Glossary of Prosthodontic Terms* merupakan kombinasi struktur yang terlibat dalam fungsi bicara, pengunyahan, dan penelanan serta aktivitas parafungsional. Sistem ini berperan penting dalam fungsi primer dari sistem digestif untuk mengubah makanan menjadi substansi yang memberi energi bagi sel dalam penyerapan nutrisi serta ekskresi zat sisa.^{7,23}

Sistem stomatognatik terdiri dari integrasi saraf motorik dan sensorik, aktivitas otot, jaringan ikat, membran mukosa, sendi, dan kelenjar yang kompleks.^{7,9,10} Penuaan memiliki dampak langsung pada kemampuan fungsional organ-organ, sistem biologis, dan pada akhirnya mempengaruhi organisme secara keseluruhan. Seiring berjalannya proses penuaan, terdapat peningkatan penyakit dan kondisi kronis yang akan mempengaruhi baik kesehatan mulut maupun sistemik.^{6,7}

2.3.1 Perubahan pada Gigi-geligi

Gigi mengalami perubahan fisiologis seiring bertambahnya usia. Selain proses fisiologis, terjadi pula beberapa kondisi patologis seperti karies, abrasi, erosi, dan hipermobilitas gigi..^{6,7} Secara histologis enamel gigi akan mengalami penebalan dan penipisan pada area tertentu, pada area tepi insisal gigi cenderung akan mengalami penipisan enamel, hal ini juga terlihat pada area sepertiga servikal gigi di area CEJ. Dentin juga mengalami perubahan seiring dengan proses penuaan, terlihat dari peningkatan volume dentin sekunder dan reparative

sehingga berpengaruh pula terhadap warna gigi. Penurunan tingkat vaskularisasi pulpa juga tampak dengan bertambahnya usia. Perubahan ini mengurangi kemampuan adaptif dan reparatif gigi terhadap kondisi patologis.²⁴



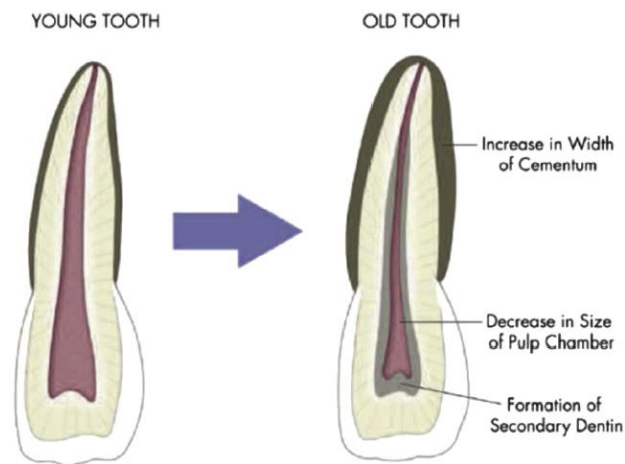
Gambar 2.2. Peningkatan dentin sekunder dan jarak tepi insisal terhadap pulpa²⁴

2.3.2 Perubahan membran mukosa mulut dan jaringan periodonsium

Mukosa mulut ditemukan pada gingiva sekitar gigi, palatum keras, palatum lunak, pipi, dasar mulut, permukaan lateral lidah, pada lidah dan bibir.⁷ Mukosa ini berperan sebagai barrier pertahanan awal terhadap benda asing, serta dalam proses mastikasi, penelanan, berbicara dan persepsi rasa. Proses penuaan berdampak pada penurunan serat elastik dan proliferasi seluler serta perubahan degeneratif kolagen yang meningkatkan jaringan ikat fibrosis. Akibat perubahan ini, mukosa akan menjadi lebih rentan terhadap trauma dan infeksi,²³

Sementum merupakan jaringan termineralisasi yang melapisi akar gigi sekaligus menghubungkan gigi ke jaringan periodontal melalui *cementum-dentin junction*. Perubahan normatif akibat proses penuaan terlihat secara signifikan

pada sepertiga apikal dari akar, karena menerima tekanan oklusal terbesar saat mastikasi serta terlihat peningkatan kekerasan sementum.^{23,24}



Gambar 2.3. Perubahan dentin dan sementum akibat penuaan²⁴

Jaringan periodontal terdiri dari jaringan yang melekatkan gigi ke processus alveolar, yaitu gingiva, sementum, ligament periodontal dan tulang alveolar. Proses penuaan tidak menyebabkan kehilangan perlekatan jaringan alveolar secara signifikan, melainkan kondisi patologis dan proses inflamasi berkaitan dengan perubahan biomolekular pada sel periodontal.^{24,26}

2.3.3 Perubahan kelenjar saliva

Saliva berperan penting dalam pemeliharaan kesehatan mulut. Saliva juga mengalami perubahan seiring dengan bertambahnya usia, secara spesifik dilaporkan terjadi peningkatan konsentrasi IgA dan penurunan total konsentrasi protein pada saliva.²⁴ Kualitas dan kuantitas saliva juga mengalami penurunan ditandai dengan kecenderungan saliva menjadi lebih sedikit dan kental. Berkurangnya kuantitas saliva dapat menyebabkan karies gigi, infeksi mukosa

mulut, gangguan sensorik, disfungsi bicara, penurunan asupan gizi, kesulitan mengunyah, menelan, dan penurunan retensi gigi tiruan.^{6,7}

2.3.4 Perubahan patologis sistem stomatognatik lansia

Secara umum, masalah yang paling sering ditemukan dalam mulut lansia adalah kehilangan gigi, karies gigi, penyakit periodontal, xerostomia, lesi prakanker dan kanker mulut.^{3,7} Hilangnya gigi akan menyebabkan perubahan signifikan dalam fungsi motorik oral dan bentuk alveolar ridge.^{3,7,9} Etiologi kehilangan gigi merupakan kondisi multifaktorial. Seringkali hilangnya gigi dianggap sebagai bagian normal dari proses penuaan. Kehilangan gigi secara langsung berhubungan dengan karies gigi dan penyakit periodontal, seringkali juga terkait dengan kondisi sistemik seperti osteoporosis dan diabetes mellitus.^{1,3,7}

Risiko karies pada lansia juga semakin meningkat terutama apabila lansia mengonsumsi obat-obatan yang menurunkan produksi saliva dan diet tinggi karbohidrat terfermentasi. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa kebersihan mulut yang buruk berhubungan dengan prevalensi dan keparahan penyakit periodontal yang tinggi. Tingkat pendidikan, rendahnya kunjungan ke dokter gigi, jumlah gigi yang tersisa, dan kebiasaan merokok, juga mempercepat laju keparahan penyakit periodontal pada lansia.^{3,7} Efek negatif kehilangan gigi terhadap kehidupan sehari-hari cukup signifikan karena menyebabkan penurunan kemampuan mastikasi yang secara tidak langsung mempengaruhi pola makan, pola komunikasi hingga mempengaruhi kehidupan sosial.^{13,27}

2.4 Kemampuan Mastikasi

Sistem mastikasi terdiri dari organ-organ dan struktur yang terutama berfungsi dalam mastikasi. Hal ini meliputi gigi beserta struktur pendukungnya, sendi temporomandibula, mandibula, otot-otot wajah, lidah, bibir, pipi, mukosa mulut, dan sistem neurologis terkait.²⁸ Mastikasi merupakan tugas yang kompleks berkaitan dengan kerja berbagai komponen anatomi, fisiologis, dan psikologis. Fungsi mastikasi secara umum mungkin berpengaruh pada lansia akibat perubahan fisiologis maupun patologis sistem stomatognatik. Faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja mastikasi antara lain meliputi kehilangan gigi dan restorasi gigi posterior, gaya-gaya oklusal, aktivitas sensorik, aliran saliva, dan fungsi motorik mulut.^{24,29}

Aktivitas mastikasi dan tekanan kunyah telah terbukti berperan penting dalam stimulasi korteks serebral. Proses pengunyahan mampu meningkatkan kadar oksigen darah di korteks prefrontal dan hippocampus, yang berperan penting dalam proses belajar dan memori. Kehilangan gigi juga mempengaruhi asupan makanan dan status nutrisi dari pasien usia lanjut sehingga berpotensi menimbulkan penyakit neurodegeneratif.^{10,19}

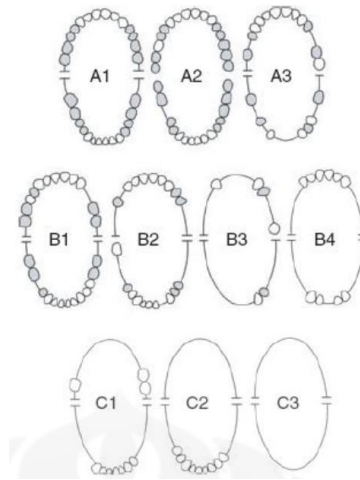
Studi ilmiah telah menunjukkan efek dari pengunyahan terhadap peningkatan perhatian, memori dan proses kognitif. Penurunan fungsi mastikasi akibat kehilangan kontak gigi – gigi posterior mereduksi stimulasi saraf aferen sehingga terjadi reorganisasi kortikal sensoris dan motorik yang berakibat pada penurunan fungsi memori dan kognitif. Penurunan stimulasi mastikasi

mengakibatkan penurunan aliran darah di serebral, deaktivasi area korteks serta penurunan kadar oksigen darah terutama di area *frontal cortex*.¹⁵

2.5 Status Oklusi

Kemampuan mastikasi seseorang dapat ditentukan melalui pengukuran jumlah gigi yang saling oklusi atau kontak gigi asli pada rahang atas dan bawah yang berimplikasi pada efisiensi mastikasi.³⁰ Faktor paling penting dalam menentukan kemampuan mastikasi menurut Leake pada tahun 1990 adalah jumlah kontak pada gigi posterior (gigi posterior fungsional). Efisiensi pengunyahan dapat diperoleh dengan minimal dua gigi molar asli yang berkontak atau dua premolar rahang atas yang berdekatan berkontak dengan dua premolar rahang bawah yang berdekatan.³¹

Evaluasi status oklusi berdasarkan kontak oklusal di posterior dapat menggunakan indeks Eichner, yaitu penilaian berdasarkan kontak gigi asli antara rahang atas dan bawah di area premolar dan molar bilateral. Menurut indeks Eichner gigi-geligi yang direstorasi menggunakan gigi tiruan cekat dianggap serupa dengan gigi asli. Penilaian indeks Eichner pada gigi asli dan gigi tiruan cekat dibedakan dengan indeks Eichner pada rahang dengan gigi tiruan lepas.³¹



Gambar 2.4 Skema subkelompok indeks Eichner

Suatu zona dikatakan sebagai zona dukungan yang baik bila memiliki paling tidak satu kontak pada seluruh regio. Jumlah maksimum zona pendukung adalah 4. Kontak pada regio premolar dan molar adalah penentu klasifikasi. Kelompok A memiliki 4 zona dukungan, dua pada area premolar dan dua di area molar. Kelompok B terdiri atas 1 sampai 3 zona dukungan pada area premolar dan molar. Kelompok C tidak memiliki kontak oklusal, walaupun mungkin masih terdapat gigi-geligi sisa.³²

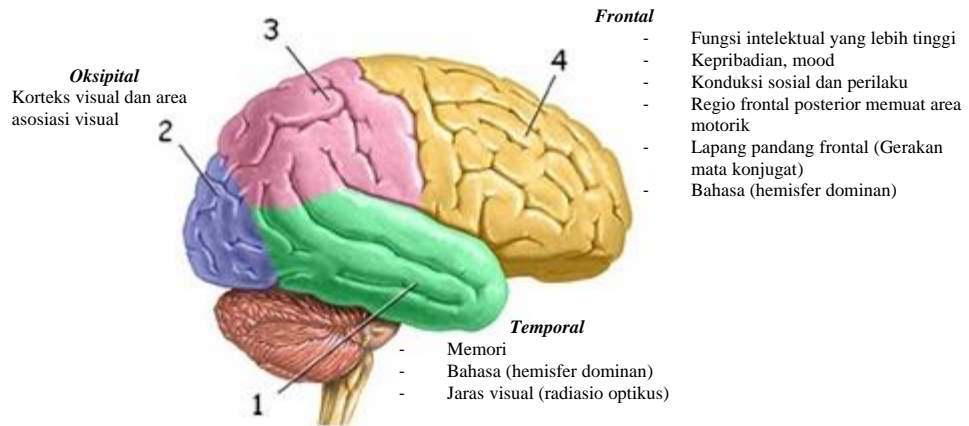
2.6 Fungsi Kognitif

Fungsi otak dapat terbagi menjadi fungsi yang terdistribusi, yang tidak terlokalisasi pada regio otak tertentu, namun membutuhkan aksi dari berbagai bagian pada kedua sisi otak, seperti atensi dan konsentrasi, memori, fungsi eksekutif yang lebih tinggi, konduksi sosial dan kepribadian dan fungsi yang terlokalisasi, merupakan fungsi yang tergantung dari struktur dan fungsi normal dari satu area/tertentu pada satu hemisfer serebri terlihat pada Gambar 2.5

Parietal – Hemisfer Dominan
Bahasa, kalkulasi, praksis

Parietal – Hemisfer Nondominan
Fungsi visuospasial

Kedua hemisfer
Fungsi sensorik yang lebih tinggi,
jaras visual (radiasio optikus)



Gambar 2.5 Lokalisasi fungsional lobus otak

2.7 Gangguan Kognitif Nondemensia (*Mild Cognitive Impairment*)

Mild cognitive impairment (MCI) merupakan suatu fase transisi antara penuaan normal dan demensia ringan. Kriteria klinis yang merupakan karakteristik dari MCI adalah gangguan memori, aktivitas sehari-hari normal, memori abnormal terhadap usia dan tidak ada tanda demensia. Kriteria ini telah dimodifikasi menjadi untuk memperluas konsep MCI, yaitu melibatkan gangguan kognitif lain selain memori.¹⁸ Dalam berbagai penelitian, subyek dengan MCI dapat memiliki gangguan pada satu atau beberapa ranah lainnya selain memori. Keadaan ini terutama pada kelompok lanjut usia yang sudah memiliki faktor risiko vaskular, seperti hipertensi dan diabetes melitus. MCI dapat diklasifikasikan menjadi empat subgroup, yaitu MCI amnestik ranah tunggal, MCI amnestik ranah jamak (memori disertai gangguan kognitif lain), MCI non-amnestik ranah tunggal dan MCI non-amnestik ranah jamak (satu atau lebih ranah nonmemori).¹⁷

2.8 Demensia

Demensia merupakan suatu sindrom penurunan fungsi intelektual atau diartikan sebagai penurunan satu atau lebih ranah fungsi kognitif yang mengakibatkan terganggunya aktivitas sehari-hari dan disertai pula dengan gangguan perilaku tanpa delirium ataupun gangguan psikiatrik mayor.¹⁶ Penyakit ini paling sering ditemui pada kelompok usia lanjut dan bukan merupakan kondisi normal karena berkaitan dengan penyakit neurodegeneratif.^{16,17}

Pasien demensia memiliki gangguan yang berarti pada dua atau lebih area kognisi (salah satunya harus merupakan gangguan memori, dan domain lainnya bisa bahasa, praksis, keterampilan visuospasial, kepribadian, perilaku sosial atau pikiran abstrak) tanpa adanya *acute confusional state* dan atau penyakit psikiatrik, seperti depresi atau skizofrenia, yang dapat menyerupai demensia.¹⁷ Demensia yang paling banyak terjadi adalah Demensia Alzheimer (DA), mencapai lebih dari setengah kasus demensia. Demensia lainnya yang juga umum terjadi adalah Demensia Vaskular (DVa), Demensia Badan Lewy/ *Lewy bodies* (DLB), Demensia penyakit Parkinson (DPP), Demensia Frontotemporal (DFT) dan demensia campuran.^{16,17}

Usaha peningkatan fungsi dan keberhasilan program rehabilitasi, diperlukan prosedur pemeriksaan dengan waktu skrining yang singkat dan mampu mengevaluasi berbagai aspek kognitif, seperti orientasi, Bahasa, dan memori. Berbagai instrumen pengukuran dapat digunakan untuk menilai fungsi kognitif pada pasien dewasa, seperti *Mini Mental State Examination (MMSE)*, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)*, dan

Neurobehavioral Cognitive Status Examination.³³ Instrumen yang paling sering digunakan adalah MMSE karena hanya membutuhkan waktu pemeriksaan rata-rata 5-10 menit dan berfokus pada berbagai domain kognitif, seperti orientasi waktu dan tempat, memori jangka panjang dan pendek, registrasi, *recall*, Bahasa, atensi, visuo-konstruksi dan kemampuan memahami dan melakukan perintah.^{3,33}

2.9 Gangguan Kognitif terhadap *Activities of Daily Living* (ADL)

Pasien dengan MCI masih mampu melakukan *self-care activities* dengan baik, dan hanya sedikit bahkan hampir tidak ada gangguan pada aktivitas sehari-hari (*Instrumental Activities of Daily Living/ IADL*), sedangkan pasien demensia memerlukan bantuan atau minimal supervise untuk aktivitas dasar sehari-hari (*Basic Activities of Daily Living/BADL*). Pemeriksaan fungsi kognitif yang dilakukan untuk deteksi MCI dan Demensia perlu didukung dengan evaluasi aktivitas sehari-hari pasien karena lebih mudah diobservasi sekaligus lebih mendefinisikan status kognitif pasien saat ini. Skala IADL dan BADL sangat mudah dan sederhana untuk diaplikasikan sehingga dapat dikombinasikan dengan pemeriksaan kognitif seperti MMSE, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Skala ini tidak hanya memberi informasi mengenai kemampuan pasien dalam aktivitas sehari-hari, melainkan memberi gambaran serta batasan dalam penentuan intervensi yang akan dilakukan.^{2,18}

Skala IADL oleh Lawton (*The Lawton IADL Scale*) merupakan skala yang paling sering digunakan untuk menilai kemampuan pasien dalam aktivitas sehari-hari. IADL dinilai dengan mengevaluasi kemampuan pasien menggunakan telepon, berbelanja, mempersiapkan makanan, mempersiapkan makanan, *medication*

responsibility, dan kemampuan mengelola keuangan. Skor skala IADL berkisar 0-8, semakin tinggi skor mengindikasikan semakin mandiri individu dalam kegiatan sehari-hari yang kompleks.²

2.10 Penyakit Demensia Alzheimer

Penyakit Demensia Alzheimer adalah penyebab demensia tersering pada semua kelompok usia, terjadi dengan frekuensi yang meningkat drastis pada kelompok usia lanjut. Penyakit ini merupakan gangguan neurodegenerative dengan karakteristik patologis jalinan neurofibrilar intraseluler yang dibentuk oleh filamen heliks berpasangan dan plak neuritik ekstraselular yang mengandung inti amyloid, bersama dengan hilangnya neuron.¹⁷

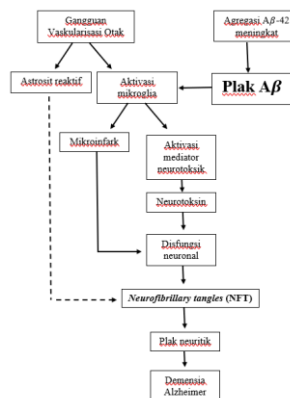
Demensia Alzheimer ditandai dengan penurunan fungsi kognitif yang didahului oleh penurunan daya ingat dan pada akhirnya akan mengenai seluruh intelektual pasien dan menyebabkan beban dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Ranah kognitif yang paling terganggu adalah memori dengan kemampuan rekognisi. Gejala ini muncul perlahan-lahan dan bertambah berat, sehingga ranah kognitif lain, seperti visuospasial, memori, atensi dan bahasa dapat terganggu.^{16,34}

2.10.1 Patogenesis dan Mekanisme Penyakit Alzheimer

Neuropatologi Demensia Alzheimer (DA) sangat berhubungan dengan *peptide beta-amyloid* ($A\beta$), serta neurofibrillary tangles (NFTs) yang berasal dari hiperfosforilasi protein tau. Plak neuritik yang terjadi merupakan lesi ekstraseluler yang tersusun atas inti sentral dari agregasi $A\beta$ *peptide* yang dikelilingi oleh distrofi neuritik, aktivasi microglial dan astrosit reaktif. NFTs sendiri merupakan buntalan filamen dalam sitoplasma sel saraf yang mengelilingi sel saraf.^{16,19}

Analisis kimia untuk plak neuritik menunjukkan inti plak terdiri dari peptide, yaitu protein amyloid-beta yang merupakan fragmen protein yang lebih besar dan protein prekursor amyloid (APP), yang dikode oleh gen pada kromosom 21. Peran sentral amyloid pada pathogenesis penyakit Alzheimer telah ditegaskan berdasarkan penyakit Alzheimer familial yang lebih jarang disebabkan oleh mutasi gen APP. Penyebab penyakit Alzheimer pada dasarnya sangat kompleks dan bukan hanya pembentukan amyloid saja. Mayoritas kasus bersifat nonfamilial, dan pada kasus yang familial dideteksi mutasi gen yang lain.¹⁷

Apolipoprotein E merupakan suatu isoform spesifik protein transfer lipid, telah dikenali sebagai faktor risiko independen untuk terjadinya penyakit Alzheimer baik familial ataupun sporadic. Apapun mekanisme molekuler yang mendasari, hasil akhir proses patogenesis pada penyakit Alzheimer adalah kematian neuron pada area spesifik korteks serebri yang berhubungan dengan aspek kognisi, terutama hipokampus serta struktur yang berdekatan, dan neokorteks temporal. Beberapa struktur yang lebih dalam juga terlibat, misalnya nucleus basalis Meynert pada lobus frontal.^{16,17}



Gambar 2.6 Patogenesis Demensia Alzheimer¹⁶

2.10.2 Faktor risiko penyakit Alzheimer

Beberapa faktor risiko yang telah diketahui, antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat penyakit dalam keluarga, disabilitas intelektual, genetik, psikososial dan vaskular. Usia merupakan faktor risiko terpenting penyakit Alzheimer . Peningkatan risiko penyakit Alzheimer seiring dengan peningkatan usia, yaitu sebanyak dua kali lipat tiap 5 tahun pada usia diatas 65 tahun bahkan 50% individu diatas 85 tahun mengalami demensia. Berdasarkan onsetsnya, penyakit Alzheimer dapat diklasifikasikan menjadi 2, yaitu: awal atau disebut pula *Early onset Alzheimer Disease/ EOAD* yang terjadi pada individu berusia kurang dari 65 tahun dan *Late Onset* apabila terjadi pada individu berusia lebih dari 65 tahun.³⁵

Selain itu, dilaporkan munculnya penyakit Alzheimer yang disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan, sebesar kira-kira 95% dari keseluruhan kasus. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi demensia antara lain trauma kepala, hipertensi, diabetes, obesitas, sedangkan yang menghambat demensia adalah aktivitas fisik dan hubungan sosial yang baik.³⁶

Diabetes melitus di usia pertengahan meningkatkan risiko *mild cognitive impairment*, semua jenis demensia dan demensia vaskuler, Diabetes menyebabkan gangguan sistem pembuluh darah, termasuk gangguan metabolik di otak, gangguan ini bisa menyebabkan iskemik menghasilkan lesi subkortikal di substansia alba, silent infarcts, dan atrofi yang pada MRI terlihat lebih sering dan berat di kalangan penderita diabetes.³⁷

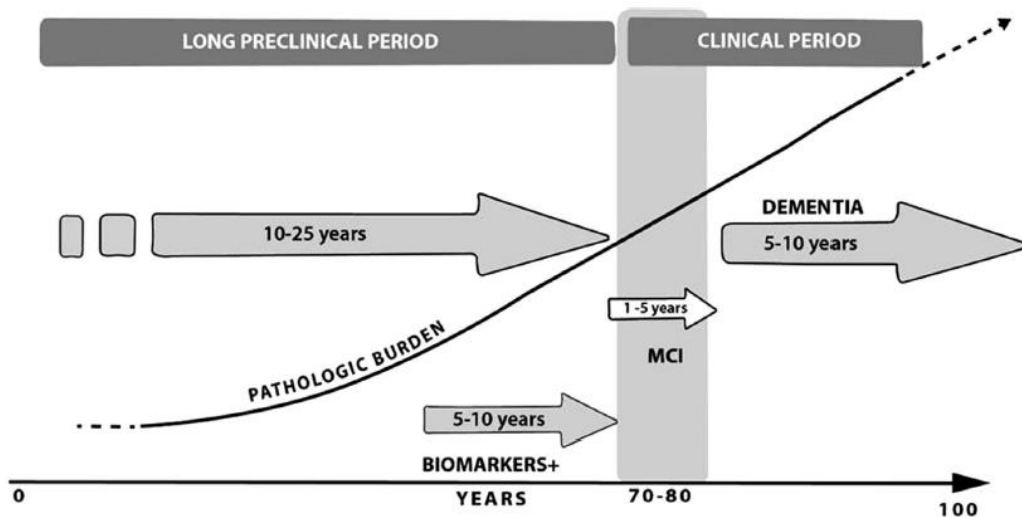
2.10.3 Gambaran klinis penyakit Alzheimer

Pada awal perjalanan penyakit, terjadi gangguan memori yang jelas, terutama memori jangka pendek. Pasien mengalami kesulitan belajar dan mengingat informasi baru.¹⁷ Riwayat penyakit biasanya didapatkan dari keluarga dekat dan bukan dari pasien, yang mungkin belum menyadari masalahnya. Pada tahap lanjut, gangguan memori, bersamaan dengan defisit atensi, akan menyebabkan disorientasi waktu. Terjadi kesulitan mencari kata-kata dan hilangnya pengetahuan umum. Defisit persepsi dapat disertai dengan halusinasi dan delusi. Akhirnya, terjadi kehilangan fungsi kognitif global yang berat yaitu amnesia, afasia, apraksia dan agnosia. Disintegrasi kepribadian, dan gangguan perilaku, inkontinensia, meningkatnya dependensi hingga berujung kematian dalam 5-10 tahun.^{17,38}

Fungsi kognitif yang terdistribusi dan terlokalisasi dapat dinilai secara klinis dengan menggunakan tes mental standar seperti pemeriksaan status mental mini/*Mini-Mental State Examination* (MMSE). MMSE menguji kemampuan mental seperti daya ingat, perhatian, dan kemampuan berbahasa MMSE memiliki skor maksimum 30, dimana skor dibawah 24/30 mengindikasikan adanya gangguan kognisi (demensia).^{16,17}

Gambaran skematik pada Gambar 2.6 menunjukkan evolusi dari kasus Demensia Alzheimer. Ciri patologis *neurofibrillary tangles* dan plak neuritik digambarkan dengan garis yang semakin naik. Periode evolusi demensia Alzheimer terbagi menjadi periode preklinis dan klinis, periode preklinis cukup Panjang dan terbagi lagi menjadi pre-simptomatik (hanya terlihat perubahan histologis) dan

murni preklinis yang ditandai dengan pemeriksaan CSF menunjukkan hasil positif biomarker DA, tetapi tanpa disertai gejala klinis. Periode klinis DA terbagi menjadi predementia atau *mild cognitive impairment (MCI)* dan periode demensia klinis.^{39,40}



Gambar 2.7 Evolusi Demensia Alzheimer (DA)³⁹

2.11 Saliva

Saliva merupakan salah satu dari cairan di dalam rongga mulut yang disekresikan oleh kelenjar saliva.. Secara garis besar 90 % saliva diproduksi oleh kelenjar saliva mayor, antara lain: kelenjar parotis dengan sekresi cairan serosa, kelenjar submandibula dan kelenjar sublingual dengan sekresi cairan seromukosa. Sekitar 10% saliva diproduksi oleh kelenjar saliva minor yang terdapat pada mukosa rongga mulut di bagian lingual, labial, bukal, palatinal, dan glossopalatinal. Saliva disekresi 0,5-1,5 liter oleh tiga kelenjar saliva mayor dan minor yang berada di sekitar mulut.^{1,4}

2.11.1 Komponen saliva

Saliva terdiri dari 98% air dan selebihnya adalah elektrolit, mukus, dan enzim-enzim. Komponen anorganik saliva antara lain : Sodium, Kalsium, Kalium, Magnesium, Bikarbonat, Klorida, Rodanida dan Thiocynate (CNS), Fosfat, Potassium dan Nitrat. Sedangkan komponen organik pada saliva meliputi protein yang berupa enzim amilase, maltase, serum albumin, asam urat, kreatinin, musin, vitamin C, beberapa asam amino, lisozim, laktat, dan beberapa hormon seperti testosteron dan kortisol. Pada rongga mulut dengan kondisi sehat, volume saliva tiap harinya berkisar antara 0,5 liter hingga 1,5 liter.^{26,29}

Pada saliva mengandung beberapa elektrolit (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} , SCN^- , dan F^-), protein (amilase, musin, histatin, cystatin, peroxidase, lisozim, dan laktoferin), imunoglobulin (sIgA, IgG, dan IgM), molekul organik (glukosa, asam amino, urea, asam uric, dan lemak).⁴ Saliva merupakan salah satu faktor penting untuk menciptakan keadaan stabil di dalam rongga mulut untuk memelihara kesehatan gigi dan mulut. Komponen protein saliva non-immunologi adalah enzim-enzim(lisozim, laktoferin, dan peroksidase), glikoprotein, aglutinin, dan histatin.⁴

Fungsi lain bertindak sebagai penyimpanan ion yang memfasilitasi remineralisasi gigi, aktivitas antimikroba, yang melibatkan imunoglobulin A. Fungsi perlindungan dilakukan dengan cara meningkatkan sekresi saliva yang dapat diukur melalui kecepatan aliran, pH dan viskositasnya. Berperan sebagai pelumasan

dan barrier untuk membantu melindungi jaringan mulut terhadap iritasi mekanis, termal dan zat kimia.^{1,5}

2.11.2 Saliva sebagai biomarker penyakit neurodegeneratif

Saliva memainkan peran penting dalam homeostasis rongga mulut,serta memiliki fungsi pertahanan terhadap agen Reactive Oxidative Stress (ROS) karena sifat antibacterial, antiviral serta kapasitas *buffering* dari komponen saliva. Saliva merupakan cairan biologis alternatif yang telah dipergunakan secara luas sebagai bahan diagnostic di berbagai bidang seperti toksikologi, kardiologi, endokrinologi. Protein saliva juga dilaporkan telah digunakan untuk identifikasi penyakit neurologis dan psikiatrik.^{21,41}

Saliva berpotensi sebagai bahan diagnostik non-invasif yang dapat menjadi pengganti darah dalam menentukan prognosis dan pengobatan berbagai penyakit. Saliva merupakan biomaterial yang cocok sebagai bahan diagnostic karena relative mudah diperoleh, prosedurnya non-invasif, mudah diproses serta lebih murah sehingga berimplikasi pada tingkat kerjasama pasien. Selain itu, saliva mengandung berbagai macam komposisi yang menunjukkan tingkat biomarker lebih baik dibandingkan komposisi plasma.^{42,43}

Kelebihan lain, saliva sebagai biomarker mencakup perubahan dalam indikator biokimiawi RNA, DNA, dan protein mikrobiota oral. Selain itu, senyawa saliva memiliki jangka waktu penyimpanan yang relatif lebih lama jika dibandingkan dengan darah, serta menghemat biaya, lebih efektif untuk skrining populasi besar.^{44,45}

Studi menunjukkan komponen dari darah dapat terdistribusi ke saliva melalui mekanisme difusi pasif, transport aktif atau mikrofiltrasi. Selain itu, diduga biomarker yang diekskresi langsung oleh akson saraf glossopharyngeal dan saraf fasial menstimulasi kelenjar saliva, sehingga mendukung kemungkinan biomarker yang sama dapat dihasilkan atau diekspresikan pada kelenjar saliva. Hal ini menjelaskan peningkatan kadar A β 42 di saliva ketika terjadi penurunan pada CSF pasien demensia Alzheimer.⁴⁶

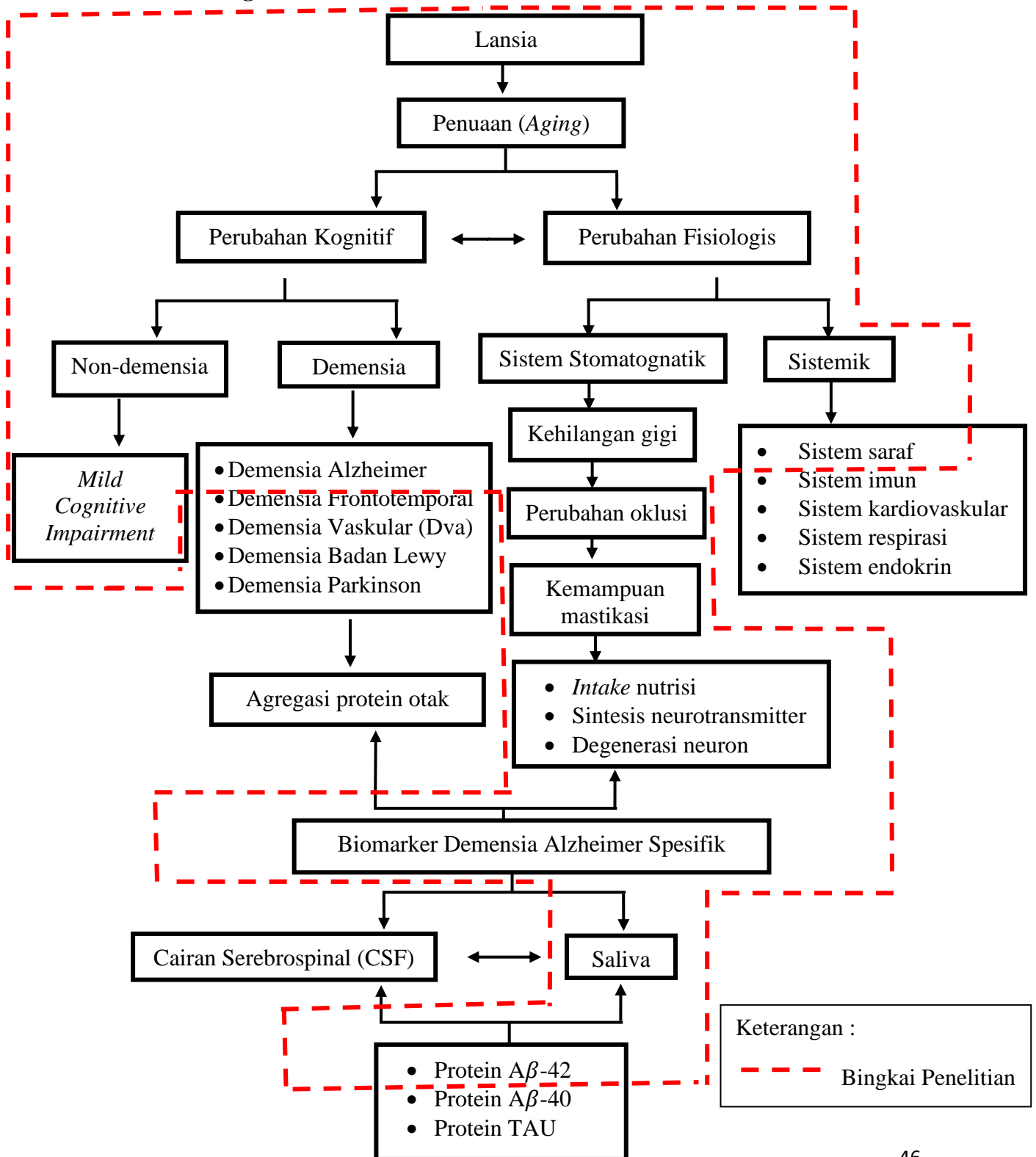
Diagnosis dini penyakit neurodegeneratif merupakan tujuan utama, dan peran biomarker menjadi hal yang krusial untuk mendukung hal ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar saliva A β 42 meningkat secara signifikan pada pasien Demensia Alzheimer tahap awal. Data ini menghasilkan spesifisitas yang sedikit lebih tinggi, dan menyarankan bahwa mengukur kadar A β 42 pada saliva dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengidentifikasi dan mengkonfirmasi diagnosis awal penyakit neurodegeneratif.^{21,43}

Oleh karena itu, identifikasi ekspresi A β 42 yang kuat dan dapat direproduksi dalam air liur menjadi sangat penting karena dapat berfungsi sebagai indikator potensial neuropatologi penyakit neurodegeneratif yang dapat diukur. Mekanisme A β -42 terakumulasi dalam saliva masih belum jelas tetapi diduga lokalisasi protein terjadi akibat dari pelepasan peptida dari kelenjar ludah sebagai hasil kerja enzim sekretase pada sel epitelial saliva. Selain itu komposisi dan laju aliran saliva diregulasi oleh sistem saraf otonom sehingga mendukung dugaan hubungan yang saling berkaitan antara saliva dan sistem saraf sehingga biomarker spesifik terhadap penyakit neurodegeneratif dapat dideteksi di saliva.^{44,47}

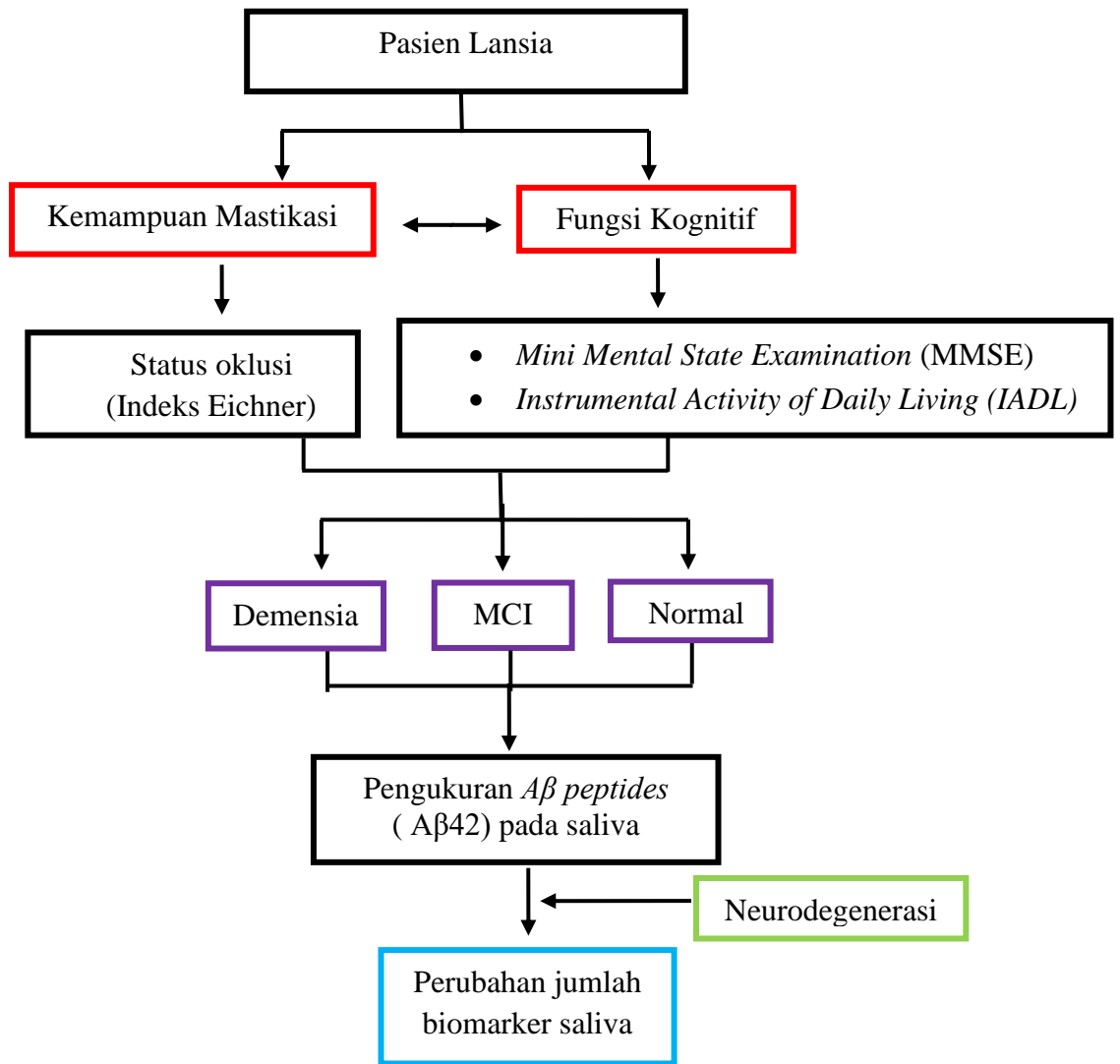
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Sebab



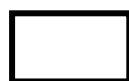
Variabel Akibat



Variabel Antara



Variabel Kendali



Variabel diteliti

3.3. Hipotesis Penelitian

- i. Biomarker A β -42 terdeteksi pada saliva pasien dengan gangguan kognitif
- ii. Gangguan kognitif mempengaruhi kadar biomarker A β -42 pada saliva
- iii. Status oklusi berpengaruh terhadap gangguan kognitif pada lansia
- iv. Status oklusi berperan terhadap kadar biomarker A β -42 saliva pasien lansia dengan gangguan kognitif
- v. Status oklusi mempengaruhi kadar biomarker saliva dalam deteksi dini gangguan kognitif pada pasien lansia.