

TESIS

**HUBUNGAN STATUS GLIKEMIK DAN LAMANYA MENDERITA
DIABETES MELITUS DENGAN FUNGSI KOGNITIF**

**THE CORRELATION BETWEEN GLYCEMIC STATUS AND
DURATION OF DM WITH COGNITIVE FUCTION**



Halidah Amriyati Muchlis

C155192010

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN STATUS GLIKEMIK DAN LAMANYA MENDERITA DIABETES
MELITUS DENGAN FUNGSI KOGNITIF**

Disusun dan diajukan oleh:

Halidah Amriyati Muchlis
C155192010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 12 Januari 2024

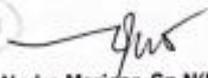
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

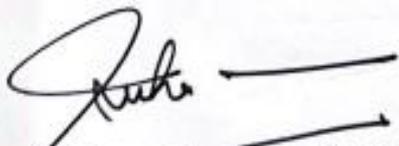
Pembimbing Pendamping,


dr. Abdul Muis Sp.N(K)
NIP. 19620827 1989111001


Dr. dr. Nadra Maridar, Sp.N(K)
NIP. 196212311989032048

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

a.n Dekan Fakultas kedokteran
Wakil Dekan Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan FK Universitas Hasanuddin


dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DF M
NIP. 19620921 198811 1 001


Prof. dr. Agusallim Bukhari M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK (K)
NIP. 19700821 199903 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Halidah Amriyati Muchlis

No. Mahasiswa : C155192010

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul hubungan status glikemik dan lamanya menderita diabetes melitus dengan fungsi kognitif adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 12 Januari 2024

Yang menyatakan



Halidah Amriyati Muchlis

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, karena itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan Tesis ini termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. dr. Abdul Muis SpN (K) selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik penulis yang selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama penulis menjalankan penelitian dan pendidikan.
2. Dr. dr. Nadra Maricar Sp.N (K) selaku Pembimbing Pendamping yang terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian dan pendidikan secepatnya.
3. Prof.dr.Muhammad Nasrum Massi Ph.D, Sp.MK selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat penulis menjalankan penelitian ini.

4. Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang Msi,SpN (K) selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi masukan arahan terkait penelitian ini.
5. Dr.dr. Himawan Sanusi SpPD-KEMD selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini.
6. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang Sp.N(K),MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi (2019-2023) yang selalu membimbing dan mencurahkan perhatian kepada penulis selama menyelesaikan pendidikan spesialis neurologi.
7. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N(K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.
8. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N (K)., DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi yang selalu memberikan arahan,masukan dan banyak bantuan yang bermanfaat selama penulis menjalankan penelitian dan pendidikan.
9. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas, Prof. Dr.dr.Amiruddin Aliah MM,Sp.N(K);Dr.dr.Susi Aulina Sp.N(K);Dr.dr.Yudy Goysal Sp.N(K);dr.Ashari Bahar Sp.N(K),M.Kes,FINS,FINA;Dr.dr.David Gunawan Umbas Sp.N(K);dr.Cahyono Kaelan Ph.D, Sp.PA(K), Sp.N(K);dr.Ummu Atiah Sp.N(K);Dr.dr. Hasmawaty Basir Sp.N(K);dr.Mimi Lotisna

Sp.N(K);Dr.dr.Andi Weri Sempa Sp.N(K);dr. Moch.Erwin Rahman
Sp.N(K);dr.Anastasi Juliana Sp.N(K);dr.Muh.Iqbal Basri
Sp.N(K).M.Kes; dr.Sri Wahyuni Gani Sp.N(K);dr.Muh.Yunus Amran
Ph.D,SpN(K),M.Kes;dr. Citra Rosyidah Sp.N(K),M.Kes; Dr.dr.
Nurrusyariah Hammado, M.Neurosci, M.Applsc, Sp.N(K). FIPM yang
telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga
kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.

10. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan,Pak Ade dan seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
11. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo,seluruh Rumah Sakit jejaring,klirik pratama Lacasino,Klinik pratama Telkomedika, Puskesmas Jumpandang baru dan Puskesmas Kassi-kassi yang telah mengizinkan untuk melakukan penelitian dengan fasilitas yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan tepat waktu.
12. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama teman Angkatan penulis Cranialis yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar terutama kepada sahabat-sahabat terbaik yang selalu saling *support* dalam suka dan duka.

13. Kepada Alm H.Muchlis Muin dan Almh dr. Andi Maudari Sp.S , kedua orang tua penulis, yang semasa hidup mereka telah membimbing,mendidik, dan memotivasi penulis sampai bisa menjadi seorang dokter dan terus bersemangat menyelesaikan Pendidikan spesialis neurologi.
14. Kepada ibu dan bapak mertua H.Saleh Libu dan Djanawiah Padjala SKM,Mkes yang telah memberikan dukungan, doa dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan.
15. dr.Haerul Saleh Sp.THT.BKL.FICS selaku Suami yang telah sabar dan terus memberikan dukungan doa,moril dan materil demi kesuksesan pendidikan penulis.
16. Ahmad Wafiy Haerul dan Ayska Azkadina Haerul ,selaku anak yang kehadirannya selalu menjadi penyemangat bagi penulis dalam menyusun penelitian dan menyelesaikan pendidikan.
17. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 12 Januari 2024

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relative dari kerja atau sekresi insulin. Terdapat banyak reseptor insulin di otak. Beberapa mempunyai peran dalam transpor glukosa, dan beberapa diperkirakan mempunyai peran dalam proses kognitif.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi dan nilai prediksi status glikemik dan lama menderita DM terhadap gangguan fungsi kognitif.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 100 subjek penelitian dengan DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek dikategorikan ke dalam kelompok dengan status glikemik terkontrol ($HbA1c \leq 7\%$) dan tidak terkontrol ($HbA1c \geq 7\%$). Fungsi kognitif dinilai menggunakan pemeriksaan *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia* (Moca-Inda).

Hasil: Didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan gangguan fungsi kognitif ($p=0.000$) dan adanya hubungan yang bermakna antara lama menderita DM dan fungsi kognitif. ($p=0.001$). Kadar HbA1c positif signifikan berkorelasi dengan skor Moca-Inda ($p=0.000$) ($R= -1.044$), selain itu lama menderita DM juga signifikan berkorelasi dengan Skor Moca-Inda ($p=0.001$) ($R=-7.752$). Pada analisa kurva ROC ditemukan *area under the curve* (AUC) HbA1c adalah 96.3% dengan nilai cut off 7,5% dan sensitivitas 89.71 %, spesifitas 93.75%. Untuk lama menderita DM didapatkan *area under the curve* (AUC) 75.1%, dengan nilai cut off 2 tahun dengan sensitivitas sebesar 89.71% dan spesifitas 53.13%.

Kesimpulan : Kontrol glikemik yang buruk dan semakin lama menderita DM tipe 2 maka akan semakin terganggu fungsi kognitif.

Kata kunci : Kontrol Glycemic, HbA1c, Diabetes Melitus, Gangguan Kognitif

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a disease characterized by hyperglycemia and disorders of carbohydrate, fat and protein metabolism which are associated with absolute or relative deficiencies in insulin action or secretion. There are many insulin receptors in the brain. Some have a role in glucose transport, and some are thought to have a role in cognitive processes.

Objective: This study aims to determine the correlation and predictive value of glycemic status and duration of suffering from DM on impaired cognitive function.

Method: Observational analytical study with a cross sectional design involving 100 research subjects with type 2 DM who met the inclusion criteria. Subjects were categorized into groups with controlled ($HbA1c \leq 7\%$) and uncontrolled ($HbA1c \geq 7\%$) glycemic status. Cognitive function was assessed using the Indonesian version of the Montreal Cognitive Assessment (Moca-Iنا).

Results: There was a significant relationship between HbA1c levels and impaired cognitive function ($p=0.000$) and there was a significant relationship between the duration of suffering from DM and cognitive function. ($p=0.001$). HbA1c levels were significantly positively correlated with the Moca-Iنا score ($p=0.000$) ($R= -1.044$), apart from that, the duration of suffering from DM was also significantly correlated with the Moca-Iنا Score ($p =0.001$) ($R=-7.752$). In the ROC curve analysis, it was found that the area under the curve (AUC) of Hba1c was 96.3% with a cut off value of 7.5% and sensitivity of 89.71%, specificity of 53.13%.

Keywords - *Glycemic Control, HbA1c, Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah global (American Diabetes Association, 2012). WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. Badan Kesehatan dunia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan data Badan Statistik Indonesia tahun 2003 diperkirakan penduduk Indonesia berusia diatas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa dengan prevalensi DM sebesar 14,7 % pada daerah urban dan 7,2 % pada daerah rural, sehingga diperkirakan 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%) maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien DM di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural. (PERKENI 2021). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi DM pada penduduk 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi DM menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa

baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (Kemenkes, 2020).

Menurut data (Dinkes Sulsel, 2020) diabetes melitus merupakan salah satu dari empat Penyakit tidak menular utama penyebab 60% kematian. Kota Makassar menduduki peringkat ke-1 dengan kejadian diabetes melitus sebanyak 27.004 jiwa. Data-data diatas menunjukkan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia sangat besar dengan kemungkinan terjadi peningkatan yang signifikan di masa mendatang dan menjadi beban yang sangat berat. (PERKENI 2021).

Pada diabetes melitus keadaan hiperglikemi dan resistensi insulin dapat mengakibatkan komplikasi kronis pada penderita dengan pengobatan jangka panjang yaitu komplikasi makrovaskular, mikrovaskular dan komplikasi neuropati. Komplikasi DM menyebabkan terjadinya perubahan dan gangguan di berbagai sistem, termasuk sistem saraf pusat, dan hal ini berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif (Waluyan, 2016). British Medical Journal mengemukakan bahwa terdapat kaitan erat antara diabetes mellitus dan penurunan fungsi kognitif tetapi mekanisme pastinya belum jelas. Beberapa peneliti berpendapat bahwa diabetes mellitus yang berlangsung kronik akan memudahkan terjadinya dementia vascular dan penyakit dementia. Terdapat beberapa hal yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan dihubungkan dengan adanya pengurangan volume pada *White matter* otak. Selain itu juga terdapat pengurangan volume pada

Gray matter yang bertanggung jawab pada kemampuan Bahasa dan memori. (Seaquist ER.2010). DM dapat menyebabkan risiko gangguan kognitif melalui gangguan pada pembuluh darah termasuk pembuluh darah di otak. Kondisi gula darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan efek toksik yang disebabkan oleh adanya stress oksidatif dan akumulasi advanced glycation and products (AGEs) yang berpotensi merusak pada jaringan otak di hipokampus. (Meloh et al., 2015).

Gangguan fungsi kognitif mempunyai dampak yang nyata pada kualitas hidup, karena tidak hanya berpengaruh pada ranah kehidupan fisik saja tetapi juga pada keadaan psikologis, derajat kebebasan dan interaksi social, oleh karena itu merupakan masalah penting dalam masyarakat. Gangguan fungsi kognitif merupakan disfungsi atau deteriorasi fungsi otak. (Poerwandi, 2004).

Pada penelitian Daniel J. Lamport et al, menjelaskan bahwa adanya hubungan antara toleransi glukosa yang buruk berdampak pada gangguan kognitif pada usia dewasa muda yang diukur berdasarkan kadar gula darah puasa dan fungsi kognitif berdasarkan Mini Mental State Examination (MMSE).

Shabrina Nur Zidny (2010) dalam penelitiannya pada penderita DM terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar glukosa darah dengan skor MMSE pada penderita DM tipe 2. Peningkatan kadar glukosa darah puasa maupun kadar glukosa darah post prandial dapat

menurunkan skor MMSE. Namun, pada penelitian Tsalissavrina et al (2018) tidak didapatkan hubungan yang signifikan dari kadar glukosa darah terhadap fungsi kognitif seseorang dengan DM tipe 2.

H.B. MAAN et al, meneliti tentang durasi menderita DM dan kadar Hba1c dengan fungsi kognitif dan menyimpulkan bahwa durasi DM yang lama dan kadar HbA1 yang tinggi atau kontrol glikemik yang buruk mengganggu fungsi kognitif pada pasien diabetes tipe 2. Hubungan antara diabetes melitus dan fungsi kognitif tetap penting karena implikasi klinis potensial mereka. Sedangkan pada penelitian Meloh et al (2015) didapatkan bahwa pasien diabetes mellitus tipe 2 tidak memiliki hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan fungsi kognitif.

Pemeriksaan fungsi kognitif lengkap memerlukan banyak waktu dan tidak semua klinisi dapat mengerjakannya. *The Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) memerlukan waktu 10-15 menit dalam pengerjaannya. MoCA mampu menilai domain-domain kognitif seperti memori lambat, kelancaran berbicara, visuospasial, *clock drawing*, fungsi eksekutif, kalkulasi, pemikiran abstrak, bahasa, orientasi, atensi, dan konsentrasi. Skor maksimal tes ini adalah 30, dimana nilai 26-30 dikategorikan sebagai normal, sedangkan skor <26 digolongkan mengalami gangguan kognitif.

Kadar Hba1c merupakan penanda kontrol glikemik yang terstandar dan dapat menggambarkan kondisi kontrol glikemik dalam 9-12 minggu terakhir. Pemeriksaan ini telah dipakai secara global dan dipercaya

dalam menilai kontrol glikemik (Sanusi 2014, Syed 2011). Berdasarkan uraian di atas peneliti ingin meneliti korelasi status glikemik berdasarkan kadar HbA1c dengan status fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2.

1.2 RUMUSAN MASALAH

- 1.2.1** Apakah terdapat korelasi antara status glikemik berdasarkan kadar Hba1c dengan fungsi kognitif berdasarkan Moca-Ina pada pasien DM tipe 2.
- 1.2.2** Apakah ada hubungan antara lamanya menderita DM dengan fungsi kognitif.

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

- 1.3.1** Semakin tinggi nilai status glikemik yang diukur berdasarkan kadar Hba1C maka semakin menurun skor Moca-Ina.
- 1.3.2** Semakin lama menderita DM tipe 2 maka semakin terganggu fungsi kognitif.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara status glikemik berdasarkan kadar Hba1c dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2, dan hubungan lamanya menderita DM tipe 2 dengan gangguan fungsi kognitif.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur status glikemik (Hba1C) pada pasien DM tipe 2.
2. Menentukan lamanya menderita DM tipe 2.
3. Menilai skor Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MOca-Ina) pada pasien DM tipe 2.
4. Menganalisa hubungan antara status glikemik berdasarkan kadar Hba1c dengan gangguan fungsi kognitif.
5. Menganalisa hubungan lamanya menderita DM dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien DM tipe 2.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

- 1.5.1** Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar Hba1c sebagai kontrol status glikemik pada pasien DM tipe 2.
- 1.5.2** Diharapkan dapat membuka wawasan dan target skrining gangguan fungsi kognitif secara dini pada pasien DM tipe 2 untuk mencegah perburukan klinis.
- 1.5.3** Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait status glikemik dan gangguan fungsi kognitif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS

2.1.1 Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang terjadi secara kronis atau menahun karena tubuh tidak mempunyai hormon insulin yang cukup akibat gangguan pada sekresi insulin, hormon insulin yang tidak bekerja sebagaimana mestinya atau keduanya (Kemenkes RI, 2014). Sementara World Health Organization (WHO) mendefinisikan DM sebagai penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relative dari kerja atau sekresi insulin (WHO 2011). Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glucometer. Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes mellitus tipe 2 dianggap sebagai non-insulin dependent diabetes mellitus.

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). (Slamet S. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam).

2.1.2 Klasifikasi DM

Klasifikasi DM menurut konsensus PERKENI 2021, dibagi menjadi 4 yaitu: (PERKENI 2021)

1. Diabetes Melitus tipe 1: Destruksi sel beta pancreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi absolut (autoimun/idiopatik).
2. Diabetes Melitus tipe Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan efek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
3. Diabetes Melitus gestasional: Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain terdiri dari sindrom diabetes monogenik, penyakit endokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis), dan disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau transplantasi organ).

Tabel 2. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	<ul style="list-style-type: none"> - Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi Diabetes Melitus

2.1.3 Epidemiologi

Kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. (Bennett, et.al). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes melitus menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa baru sekitar 25% penderita

diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (Kemenkes, 2020). Menurut data (Dinkes Sulsel, 2020) diabetes melitus merupakan salah satu dari empat penyakit tidak menular utama penyebab 60% kematian. Kota Makassar menduduki peringkat ke-1 dengan kejadian diabetes melitus sebanyak 27.004 jiwa. WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali pada tahun 2035. Sedangkan International Diabetes Federation (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah pasien DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (PERKENI 2021).

2.1.4 Patofisiologi

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel B pankreas. Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai resistensi insulin. Otot dan hati yang mengalami resistensi insulin menjadi penyebab utama DM tipe 2. Kegagalan sel beta pankreas untuk dapat bekerja secara optimal juga menjadi penyebab dari DM tipe 2 (Perkeni, 2015). Resistensi insulin pada otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi

kerusakan sentral dari DM tipe 2. Kegagalan sel beta pada DM tipe 2 diketahui terjadi lebih dini dan lebih berat daripada sebelumnya.

Otot, hati, sel beta dan organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pankreas (hiperglu-kagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2 (PERKENI, 2021).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis DM tipe 2 juga dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl pada pemeriksaan glukosa 2 jam post prandial dan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik DM adalah ketentuan untuk mendiagnosis DM tipe 2 berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah (WHO, 2016). Ketentuan mendiagnosis DM tipe 2 menggunakan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar glukosa darah dan pemeriksaan kadar C-Peptide dapat dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe 2. Kadar C-peptide pada penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosis cenderung tinggi dibandingkan dengan kondisi tidak menderita DM dan DM tipe 1. (PERKENI 2021). Kriteria diagnosis DM ditegakkan berdasarkan : Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori

minimal 8 jam atau pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl ,2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram., atau pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh national Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and complication Trial Assay.(PERKENI 2021).

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan bila ada keluhan khas polyuria,polydipsia,dan penurunan berat badan.Keluhan yang lain yang dapat dikemukakan penderita adalah lemah badan,kesemutan,gatal,pandangan kabur,disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulvae pada wanita (Gustaviani, 2006; PERKENI, 2011).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara:

1. Jika keluhan klasik ditemukan,maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO).Meskipun TTGO dengan beban 75 gram glukosa lebih sensitive dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa,namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri.TTGO sulit untuk dilakukan

berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

(Perkeni,2021).

Pada tahun 2009, *American Diabetes Association (ADA)*, *European Association for the Study of Diabetes*, dan *International Diabetes Federation* merekomendasikan penggunaan HbA1c diatas 6,5% sebagai diagnose DM (Herman dan Cohen,2012).

2.1.6 Glycosylated Hemoglobin (HbA1c)

Glikosilasi dari hemoglobin (HbA1c) pertama kali dikenali pada tahun 1960. Pada tahun 1970,HbA1c pertama kali diajukan sebagai indicator dari toleransi glukosa dan regulasi glukosa pada diabetes.Sejak tahun 1980-an,HbA1c telah diterima sebagai indeks rata-rata kadar glukosa pada pasien DM,ukuran risiko dari perkembangan komplikasi DM, dan sebagai ukuran dari kualitas terapi DM. Konsep sederhana dari penggunaan HbA1c adalah umur dari eritrosit yang konstan,eritrosit sangat permeable terhadap glukosa,HbA1c terjadi secara proporsional langsung terhadap kadar glukosa lingkungan dan HbA1c memberikan gambaran kondisi kadar glukosa 120 hari yang lampau (Herman dan Cohen,2012).

HbA1c terbentuk melalui jalur non enzimatik akibat hemoglobin yang normal terpapar oleh kadar glukosa yang tinggi dalam plasma. Pengukuran kadar HbA1c adalah salah satu metode yang digunakan untuk pemantauan kontrol glukosa pada pasien DM.

Keluaran produksi dari produk-produk glukosa awal merupakan perubahan akut yang reversibel yang dipengaruhi oleh hiperglikemia. Produk-produk glikasi ini dibentuk oleh intra dan ekstra sel sebagai *glucose rapidly attaches* pada kelompok amino dari protein yang merupakan proses non enzimatis dari *nucleophilic addition*, membentuk *shiff base adducts*. Dalam hitungan jam, *adducts* ini mencapai level keseimbangan yang proporsional pada presentasi glukosa plasma kemudian mengalami penataan ulang menjadi bentuk yang lebih stabil dari produk glikasi awal, yang mencapai keseimbangan dalam periode beberapa minggu. Salah satu protein terglykasi yang dimaksud adalah HbA1c (Sultanpur dkk, 2010).

Saat molekul hemoglobin terglykosilasi, yaitu suatu penumpukan dari hemoglobin terglykasi dalam sel darah merah, dapat merefleksikan kadar rata-rata dari glukosa dimana sel tersebut nantinya dikeluarkan dalam siklus hidupnya. Penilaian HbA1c dapat menilai efektivitas terapi dengan memonitoring regulasi glukosa darah dalam jangka panjang. Nilai HbA1c merupakan konsentrasi glukosa plasma yang proporsional dalam waktu 4 minggu hingga tiga bulan (Sultanpur dkk, 2010).

Hubungan antara HbA1c dengan glukosa dalam plasma sangat kompleks. Kadar HbA1c yang tinggi akan ditemukan pada orang dengan kadar gula yang tinggi, seperti pada penderita DM.

Pada penderita DM dengan kontrol glukosa yang baik, akan mempunyai kadar HbA1c dalam batas normal. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa HbA1c adalah suatu indeks dari kadar rata-rata glukosa plasma dalam beberapa minggu atau bulan (Sultanpur dkk, 2010). PERKENI (2021), merekomendasikan pemeriksaan HbA1c dilakukan setiap 3 bulan, minimal 2 kali dalam setahun, dengan target terapi adalah kadar HbA1c < 7%.

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, DM akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi. Komplikasi yang disebabkan oleh DM dapat berupa komplikasi akut maupun komplikasi kronik. Komplikasi akut dapat berupa ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar non ketotik dan hipoglikemia, sedangkan komplikasi kronik dapat berupa mikroangiopati maupun makroangiopati. Adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal adalah dasar terjadinya komplikasi kronik pada DM. Perubahan terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun sel mesangial ginjal (Waspadji, 2006). Salah satu komplikasi DM yang jarang dikemukakan adalah gangguan fungsi kognitif yang dianggap merupakan kombinasi dari komplikasi mikro dan makrovaskular (Kodl dan Seaquist, 2008).

2.2 DEFINISI KOGNITIF

Kognisi berasal dari Bahasa latin “cognition” yang berarti berpikir menurut Pincus dan Tucker hal ini menunjukkan bahwa seseorang mengetahui dan menyadari keadaan sekitarnya yang diperoleh dari sejumlah fungsi kompleks yang diantaranya orientasi waktu, tempat, dan orang: memori, kemampuan aritmatika, berpikir abstrak, kemampuan untuk focus, berpikir logis dan fungsi eksekutif. (Pincus & Tucker 2023).

Pendapat lain, kognisi adalah proses mental atau proses memperoleh pengetahuan dan pemahaman melalui pemikiran, pengalaman, dan indera. Ini mencakup berbagai aspek fungsi dan proses intelektual tingkat tinggi seperti perhatian, memori, pengetahuan, pengambilan keputusan, perencanaan, penalaran, penilaian, pemahaman persepsi, bahasa, dan fungsi visuospatial. Proses kognitif menggunakan pengetahuan yang ada dan menghasilkan pengetahuan baru. (Dhakal 2023).

2.3. Manifestasi Gangguan Kognitif

Manifestasi klinis gangguan fungsi kognitif dapat meliputi gangguan pada aspek atensi, bahasa, memori, abstraksi, penamaan, fungsi eksekusi dan orientasi.

2.3.1 Gangguan Atensi

Atensi adalah kemampuan seseorang untuk memusatkan perhatian terhadap stimulus spesifik tanpa terganggu oleh stimulus eksternal lainnya. Gangguan atensi terjadi karena penderita gagal atau tidak mampu mempertahankan konsentrasi sehingga penderita sering mengalihkan perhatian. Fungsi atensi dan konsentrasi merupakan peranan dari reticular activating system (RAS) yang terletak di batang otak nucleus talamik, pusat asosiasi multimodal yang berada di prefrontal serta parietal posterior dan temporal anterior. (Black and Strub 2000).

Mengukur atensi dengan urutan angka merupakan salah satu cara yang paling sering digunakan. Pasien diminta mengulang urutan angka yang panjang setelah setiap urutan disebutkan, seorang dewasa normal harus dapat mengingat sampai tujuh angka. Ketidakmampuan mengingat atau kurang menunjukkan adanya gangguan. (Adam RD, 2014).

2.3.2 Bahasa

Bahasa merupakan dasar dari komunikasi manusia dan merupakan dasar dari kemampuan kognitif. Selain atensi, kemampuan berbahasa juga harus ditentukan di awal pemeriksaan fungsi kognitif. Kemampuan berbahasa terdiri dari beberapa modalitas yaitu bicara spontan, pemahaman, pengulangan, penamaan, membaca dan menulis, dimana pemeriksaan fungsinya

harus dilaksanakan secara berurutan. Gangguan berbahasa disebut afasia yaitu gangguan berbahasa yang didapat dimana penderita sebelumnya normal. Gangguan berbahasa merupakan salah satu gangguan fungsi kognitif yang cukup banyak dijumpai dan relatif mudah dikenali, sehingga sering menjadi keluhan utama disamping keluhan fisik yang ada. Gangguan berbahasa dapat terlihat pada pasien dengan kelainan otak fokal maupun general (Black dan Strub, 2000).

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. Tes langsung yang sederhana adalah bermanfaat dalam menilai kelancaran, komprehensi, repetisi, dan penamaan. (adam RD 2014).

2.3.3 Memori

Daya ingat atau memori memungkinkan seseorang untuk menerima dan menyimpan informasi serta memanggilnya kembali bila diperlukan (*recall*). Gangguan dalam proses memori menimbulkan gangguan memori. Berdasarkan waktu saat informasi diterima dan dipanggil kembali (*recall*), dikenal istilah memori segera (*immediate memory*) dimana interval informasi dan *recall* hanya beberapa detik, memori baru (*recent memory*) dengan interval stimulus-*recall* setelah beberapa menit, jam atau beberapa hari dan

memori jangka panjang (*remote memory*) dimana *recall* dilakukan bertahun-tahun setelah informasi diterima dan disimpan (Black dan Strub, 2000).

2.3.4 Abstraksi

Kemampuan untuk berpikir abstrak biasanya diuji dengan meminta pasien menggambarkan persamaan dan perbedaan serta menafsirkan pribahasa dan kata-kata mutiara. Pasien dapat ditanya persamaan apel dan pisang, mobil dan pesawat, jam dengan penggaris, atau memberitahu kebohongan atau kesalahan. (Campbell 2008). Kemampuan abstraksi merupakan suatu petunjuk yang baik dalam fungsi intelektual secara umum dan tergantung pada tingkat Pendidikan seseorang serta pengalaman kulturalnya. (Adam RD 2014).

2.3.5 Visuspasial

Kemampuan visuospasial adalah kemampuan untuk menggambar atau membangun bentuk 2 atau 3 dimensi. Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan kognitif non verbal yang memerlukan integritas fungsi lobus oksipitalis, parietalis dan frontalis. Kerusakan otak ringan ataupun dini dapat memperlihatkan gangguan fungsi ini. Gangguan dapat berupa kesulitan melakukan tes-tes yang memerlukan kemampuan konstruksional, dalam kondisi berat dapat terjadi gangguan mengenal wajah seseorang maupun tersesat di daerah yang sudah

dikenalnya (Black dan Strub, 2000).

2.3.6 Penamaan (Naming)

Tiga gambar hewan yang digunakan pada pemeriksaan MOca-Ia (singa, badak, unta) merupakan hewan yang tidak sering terlihat di dunia barat dan bahkan negara Asia. Tingkat Pendidikan dan pajanan kebudayaan juga berperan dalam penamaan. Adapun bagian otak yang teraktivasi adalah lobus oksipital bilateral termasuk girus fusiformis dan pars triangularis dan girus frontalis inferior kiri (Julayanont 2018).

2.3.7 Fungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif adalah dimensi *behavior* tentang bagaimana perilaku itu diekspresikan. Secara konseptual fungsi eksekutif memiliki 4 komponen yaitu kemampuan untuk menentukan tujuan, perencanaan, pelaksanaan rencana untuk mencapai tujuan dan kinerja yang efektif.

Manifestasi gangguan eksekutif terlihat berupa kesulitan dalam menjalankan hal-hal yang berkaitan dengan komponen-komponen tersebut. (Mayza and Lastri 2016).

2.4 Faktor Risiko Fungsi Kognitif

2.4.1 Usia

Merupakan salah satu faktor risiko utama penurunan fungsi kognitif. Secara umum, semakin tua usia seseorang, maka semakin tinggi kemungkinan untuk mengalami gangguan kognitif. Berbagai

studi tentang proses penuaan otak menyebutkan degenerasi otak dimulai pada usia 50 tahun dan meningkat seiring bertambahnya usia. Shankar et al mendapatkan volume dan berat otak berkurang sekitar 5 % diusia 40 tahun dan pengurangan semakin besar setelah usia 70 tahun. Penurunan ini sejalan dengan penurunan fungsi kognitif. Penurunan terjadi terutama pada korteks prefrontal sehingga dapat mengganggu fungsi kognitif khususnya fungsi eksekusi (Mayza&Lastri 2017).

2.4.2 Jenis Kelamin

Tidak terdapat perbedaan insidensi antara laki-laki dan perempuan. Beberapa studi besar tidak menemukan adanya perbedaan insidensi Alzheimer Disease (AD) dan Dementia Vascular dikalangan laki-laki dan perempuan. Meskipun demikian 2 metanalisis menyimpulkan perempuan lebih cenderung mendertia AD khususnya pada usia lanjut (Wretsoatmojo 2017).

2.4.3 Ras

Beberapa studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa insidensi demensia dan Alzeimer kira-kira 2 kali lebih tinggi di kalangan Afrika- Amerika dan Hispanik dibandingkan dengan kulit putih. Prevalensi demensia dan Alzeimer agak lebih rendah dinegara-negara Asia dibandingkan di Amerika Serikat. Perbedaan ini dapat lebih dipengaruhi oleh faktor lingkungan daripada faktor genetik (Wretsoatmodjo BR, 2014).

2.4.4 Genetik

Dikatakan bahwa MCI disinyalir merupakan stadium prodromal dari terjadinya AD. Mutasi gen Apolipoprotein alel-E4 (ApoE4) disebut berperan secara genetik terhadap terjadinya Mild Cognitive Impairment (MCI) APOE4 berperan sebagai mediator deposisi amyloid dan peningkatan deposisi ini ditemukan pada stadium dini AD. Sekitar 70% autosomal dominan dari AD presenilis memiliki kesalahan pada kromosom 14,21, dan 1, sedangkan pada DA sinilis terletak pada kromosom 19. (Mayza A & Lastris D, 2017).

2.4.5 Tingkat Pendidikan

Pendidikan rendah dinilai berhubungan dengan peningkatan prevalensi demensia, sedangkan Pendidikan tinggi akan memperlambat timbulnya onset dementia. Graves dkk mendapatkan orang yang berpendidikan tinggi mempunyai kapasitas otak yang jauh lebih besar dengan jumlah sinaps lebih banyak jika dibandingkan dengan berpendidikan rendah (Mayza & LAstri 2017).

2.4.6 Diabetes Melitus

Mekanisme hubungan diabetes melitus (DM) dengan demensia belum diketahui pasti, agaknya melibatkan beberapa proses yang saling berkaitan yaitu proses vaskular, metabolik dan proses oksidatif/inflamasi. DM lebih dikaitkan dengan risiko DVA dibandingkan dengan DA. Metabolisme A beta dan tau-protein yang membentuk plak dan kesusutan neuron di otak juga dapat

dipengaruhi oleh kadar insulin (Wretsoatmodjo 2014).

2.4.7 Hipertensi

Hipertensi mengakibatkan terjadinya modifikasi vascular yaitu aterosklerosis pada arteri serebral kecil maupun besar sehingga menyebabkan aliran darah dan metabolisme serebral, gangguan autoregulasi serebral, lesi substansi alba White Matter Lesion (WML) tersebut dapat merusak sawar darah otak sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vascular dan akstravasasi protein ke parenkim otak yang menyebabkan terbentuknya protein B-Amyloid. Protein -Amyloid tersebut dapat mengakibatkan produksi radikal bebas yang berlebihan pada sel endotelial sehingga terjadi stres oksidatif dan kematian sel neuron. Gangguan fungsi kognitif pada kelompok hipertensi lebih banyak ditemukan gangguan fungsi eksekutif, atensi dan visuokonstruksi (Duron & Hanon, 2008).

2.4.8 Hiperkolesterol

Hubungan antara hiperkolesterolemia dengan gangguan fungsi kognitif masih kontroversi. Dikatakan hiperkolesterolemia memiliki hubungan yang kuat sebagai faktor risiko terjadinya AD dan demensia vascular (Da). Sementara itu, pada studi yang lain justru menyebutkan hiperkolesterolemia merupakan faktor protektif terhadap kejadian AD. Meski demikian, dari beberapa studi lain justru menyebutkan bahwa metabolisme lipid berasosiasi dengan patogenesis terjadinya AD dan DVa (Mayza A & Lastri D, 2017).

2.5 Tes Montreal Cognitive Impairment versi Indonesia (Moca-Ia)

Tahun 1996 dalam satu penelitian di Montreal, Kanada pertama kali diperkenalkan Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Test ini sebagai salah satu pemeriksaan untuk menilai fungsi kognitif. Dalam beberapa uji validitas, pemeriksaan ini terbukti memiliki sensitivitas dan spesifitas lebih besar untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan dibandingkan Mini Mental State Examination Tes (MMSE) oleh Lee et al 2008 pada penelitiannya. Pemeriksaan fungsi kognitif lengkap memerlukan banyak waktu dan tidak semua klinisi dapat mengerjakannya. *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* memerlukan waktu 10-15 menit dalam pengerjaannya. MoCA mampu menilai domain-domain kognitif seperti memori lambat, kelancaran berbicara, visuospasial, *clock drawing*, fungsi eksekutif, kalkulasi, pemikiran abstrak, bahasa, orientasi, atensi, dan konsentrasi. Skor maksimal tes ini adalah 30, dimana nilai 26-30 dikategorikan sebagai normal, sedangkan skor <26 digolongkan mengalami gangguan kognitif. Pada subyek yang memiliki masa pendidikan ≤ 12 tahun, ditambahkan 1 poin pada skor total. Nilai maksimal dapat dicapai adalah 30, nilai < 26 dianggap menunjukkan gangguan kognitif (Perdossi 2018).

2.6 Patofisiologi DM tipe 2 dan Fungsi Kognitif

Pada penderita DM tipe 2 dapat ditemukan gangguan fungsi kognitif. Suatu studi melaporkan bahwa pada pasien dengan DM mempunyai nilai penurunan fungsi kognitif yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol, yaitu resiko 1,5 terjadi gangguan fungsi kognitif dan 1,6 kali lebih besar terjadi demencia. (Cukierman dkk,2005).DM tipe 2 telah dihubungkan dengan percepatan penurunan gangguan fungsi kognitif, dan faktor risiko demencia (Kodl dan Seaquist, 2008; Ruis dkk,2009). Penyebab pasti terjadinya peningkatan mortalitas dan morbilitas pada DM masih belum diketahui, tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara beberapa komplikasi DM dengan derajat keparahan hiperglikemi yang diukur dengan kadar HbA1c (Cukierman-yafee,2009).

Abnormalitis dalam produksi insulin dan sensitifitas reseptor insulin dalam neuron pada DM tipe 2 dan proses dendritik pada AD dapat menyebabkan disfungsi metabolik yang terkait dengan disfungsi reseptor insulin. Reseptor insulin diekspresikan dalam neuronal dan terminal sinaps yang berperan dalam memori pada hipokampus. Sirkulasi insulin melewati sawar darah otak. Ada beberapa hipotesis bahwa insulin dapat diproduksi oleh bulbus olfactory dan gyrus dentatus dan bekerja secara autokrin pada bulbus olfactory dan hipokampus. Insulin juga mengatur konsentrasi beberapa

neurotransmitter yang berperan dalam pembentukan memori, seperti acetilkolin, norepinefrin, dan epinefrin, dan mendorong akumulasi reseptor GABA ke membran post sinaps. (Lindzay A, Krish, Justibn, Diabetes and Cognitive Impairment 2016).

Insulin juga berperan dalam mengatur mitokondria (Mt) di hipokampus pre sinaps. Beta amyloid dapat menurunkan efek insulin pada terminal sinaps Mt dan menghabiskan cadangan energi yang diperlukan untuk plastisitas sinaps di hipokampus yang dapat menurunkan fungsi memori dan pembelajaran. Gangguan kognitif dapat terjadi karena proses hipometabolisme kortikal, penurunan penggunaan glukosa dan gangguan insulin. Penghambat bioenergy Mt menghasilkan pola perubahan metabolik yang sama pada pasien dengan AD. Penurunan fungsi Mt dikaitkan dengan epigenetic DNA nuklir atau Mt dan kegagalan neuronal. Akumulasi mutasi pada DNA Mt dan protein Mt yang berkurang menyebabkan perubahan fungsional dan struktural pada Mt dan dapat bermanifestasi sebagai pengurangan transkripsi untuk komponen rantai transport electron Mt atau regulator dari Mt. Konsekuensi dari perubahan pada Mt adalah disfungsi dan kehilangan sinapstik saraf yang berkorelasi dengan defisit kognitif. (Lindzay A, Krish, Justibn, Diabetes and Cognitive Impairment 2016).

Neuropati otonom diabetik (DAN) adalah komplikasi umum dari diabetes, tetapi patogenesisnya masih kurang dipahami. DAN

dikaitkan dengan kontrol hipertensi yang buruk dan peningkatan risiko stroke yang keduanya merupakan faktor resiko gangguan kognitif. Pasien DM tipe 2 dan neuropati otonom telah terbukti memiliki kinerja yang buruk pada tes kognitif memori visual dibandingkan dengan pasien diabetes tanpa DAN dan pasien non diabetes. DAN dapat menyebabkan kelainan pada pusat otonom di hypothalamus, pons, medulla oblongata dan korteks. Ada tiga hipotesis yang mendukung hubungan antara disfungsi otonom dan gangguan kognitif. Proses degenerative, hipotensi ortostatik dan gangguan kognitif yang disebabkan oleh proses patologis umum yang mempengaruhi area di sistem saraf pusat yang berperan dalam kognisi dan kontrol otonom. Hipotensi ortostatik dapat menyebabkan hipoperfusi cerebral yang telah terbukti berperan memperburuk fungsi kognitif. (Lindzay A, Krish, Justibn, Diabetes and Cognitive impairment 2016).

Pada diabetes terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi di otak yang dapat mengakibatkan kerusakan saraf otak. Sitokin pro-inflamasi yang meningkat yaitu IL-6, TGF, IL1 β , dan TNF. Pada hipokampus post mortem penderita DM, terdapat aktivasi mikroglia/makrofag di otak dengan perubahan pro-inflamasi di otak. (Lindzay A, Krish, Justibn, Diabetes and Cognitive Impairment 2016).

Stress oksidatif juga berkaitan terhadap mekanisme inflamasi saraf. Generasi ROS di otak pada penderita DM mengaktifkan

beberapa jalur seluler termasuk AGE/RAGE), poliol, dan jalur protein kinase C (PKC) yang menyebabkan peningkatan peradangan otak dan degenerasi saraf. ((Lindzay A, Krish, Justibn, Diabetes and Cognitive Imoairment 2016).

Domain Kognitif yang terganggu pada DM tipe 2
(Kodl dan Seaquist, 2008)

Memori (<i>Memory</i>)
Memori Verbal (<i>Verbal Memory</i>)
Retensi Visual (<i>Visual Retension</i>)
Memori Kerja (<i>Working Memori</i>)
Memori Segera (<i>Immediate Recall</i>)
Memori Lambat (<i>Delayed Recall</i>)
Kecepatan Psikomotor (<i>Psychomotor Speed</i>)
Fungsi Eksekutif (<i>Executive Function</i>)
Kecepatan Memproses Informasi (<i>Processing Speed</i>)
Fungsi Motorik Komplek (<i>Complex Motor Function</i>)
Gangguan Verbal (<i>Verbal Fluency</i>)
Atensi (<i>Attention</i>)
Depresi (<i>Depression</i>)

Tabel 2.2 Domain kognitif yang terganggu pada DM

2.7 Hubungan Kontrol Gula Darah dan Gangguan Fungsi Kognitiif

Kontrol glikemik merupakan suatu dasar dalam pengelolaan atau manajemen DM. Pengukuran kontrol glikemik berfungsi untuk menilai konsentrasi glukosa darah untuk mengukur metabolisme glukosa. (Ariani,2018). Pengukuran kadar HbA1c adalah biomarker terpenting untuk manajemen kontrol glukosa darah pada individu yang sudah di diagnosis DM. (Shaikh dkk.,2019). Kadar HbA1c $\geq 7,0\%$ berhubungan dengan peningkatan resiko yang signifikan terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, terlepas

dari pengobatan yang mendasari. (PERKENI,2021).

Pengukuran HbA1c adalah cara yang paling akurat untuk menentukan tingginya kadar gula darah selama 2-3 bulan terakhir. HbA1c juga merupakan pemeriksaan tunggal terbaik untuk menilai resiko terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah. (Fauzia dkk.,2018). Selain itu gula darah yang tidak terkontrol juga telah diduga berkontribusi sebagai penyebab terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penderita DM. (Nugroho,2016). Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan pembentukan dari advanced glycation end products (AGEs), aktivasi jalur polyol, serta aktivasi diacylglycerol dari protein kinase C. Mekanisme yang sama dapat terjadi di otak dan akan menginduksi perubahan dalam fungsi kognitif pada pasien DM. (Salim dkk.,2016)

DM tipe 2 telah dikaitkan dengan penurunan kecepatan psikomotorik, fungsi eksekutif, memori, proses pembelajaran, fungsi motorik kompleks, *working memory*, retensi visual dan perhatian. Dampak dari defisit neurokognitif ini jarang terdeteksi pada kehidupan sehari-hari pasien dengan DM tipe 2.

Kontrol glukosa mempunyai peran dalam menentukan GFK pada pasien dengan DM tipe 2, walaupun penelitian dalam hal ini masih banyak pertentangan. Cukierman-Yaffe dkk (2009), melaporkan suatu penelitian terhadap 3000 penderita DM tipe 2

menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara GFK dengan derajat hiperglikemia yang diukur dengan menggunakan kadar HbA1c. Yaffe dkk (2009), melakukan penelitian untuk melihat hubungan kontrol gula darah yang diukur menggunakan kadar HbA1c dengan gangguan fungsi kognitif. Yaffe membagi kadar HbA1c menjadi rendah (HbA1c <7%), sedang (7-8%) dan tinggi (>8%), didapatkan bahwa kelompok dengan kadar HbA1c sedang atau tinggi mempunyai ilia yang rendah pada *The Modified Mini-Mental State Examination* (3MS) dan *The Digit Symbol Substitution Test* (DSST) dibandingkan dengan kelompok dengan kadar HbA1c rendah. Nilai yang rendah pada kedua pemeriksaan ini menunjukkan adanya gangguan fungsi kognitif.

Cukierman-Yaffe dkk (2009), menjelaskan beberapa kemungkinan yang dapat mendasari terjadinya hal tersebut. Kemungkinan pertama adalah karena tingginya kadar glukosa berhubungan dengan tingginya prevalensi dari risiko kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular, dan hubungan terjadinya GFK mungkin melalui penyakit serebrovaskuler. Kemungkinan kedua adalah paparan kadar glukosa yang tinggi dalam jangka waktu lama mungkin mempercepat terjadinya GFK. Kemungkinan ketiga adalah tingginya kadar HbA1c menggambarkan terjadinya penurunan fungsi insulin baik sekresi, aktivasi atau keduanya. Terdapat banyak reseptor insulin di otak. Beberapa mempunyai peran dalam transpor

glukosa, dan beberapa diperkirakan mempunyai peran dalam proses kognitif. Beberapa penelitian memperkirakan bahwa penurunan fungsi kognitif merupakan akibat dari penurunan efek insulin di otak.

2.8 Hubungan lama menderita DM dengan fungsi kognitif

Grodstein dkk, melakukan penelitian pada penderita DM tipe 2 usia pertengahan dan mendapatkan bahwa lamanya menderita DM berhubungan dengan buruknya fungsi kognitif, hal ini sesuai dengan penelitian Framingham yang mendapatkan adanya penurunan fungsi kognitif setiap pertambahan lima tahun menderita DM.

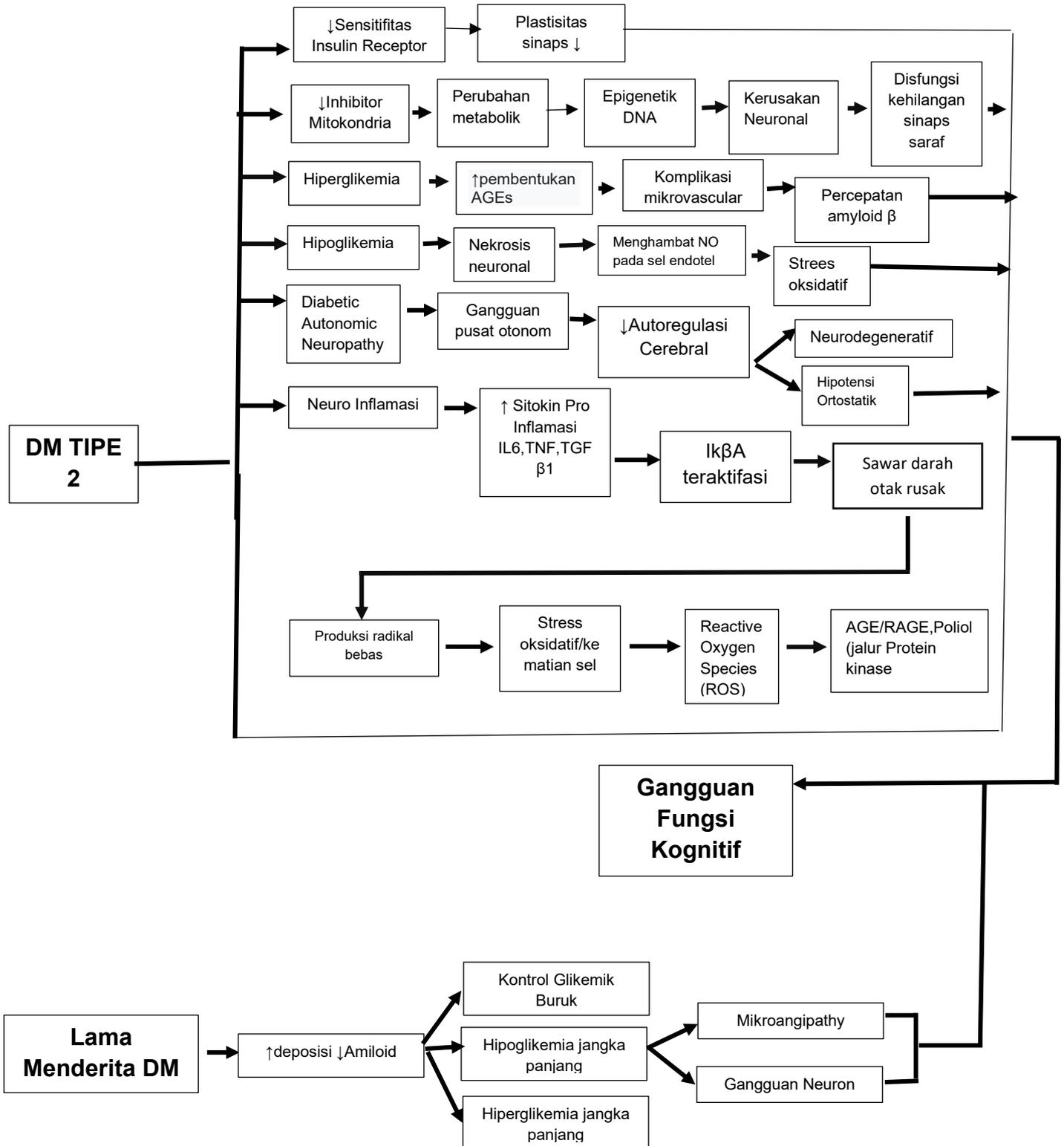
Lama menderita DM berhubungan dengan keadaan hiperglikemia kronik dimana dapat merubah fungsi dan struktur mikrovaskular pada sistem saraf pusat sehingga dapat menginduksi penurunan fungsi kognitif. (Salim dkk.,2016). Kondisi hiperglikemia yang terjadi dalam jangka waktu lama akan meningkatkan mekanisme poliol yang dapat menyebabkan aldose reductase menurunkan glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian teroksidasi menjadi fruktosa. Pada proses penurunan kadar glukosa intraselular yang tinggi menjadi sorbitol, aldose reductase menggunakan kofaktor Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hidrogenase (NADPH). NADPH juga sangat diperlukan dalam proses pertahanan antioksidan sehingga menurunnya kadar

NADPH akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang lebih besar. Hasil akhir dari mekanisme polyol adalah peningkatan stres oksidatif intrasel. (Nugroho, Salim dkk., 2016).

Hiperglikemia kronik juga dapat meningkatkan pembentukan AGEs yang memiliki efek toksik pada neuron. AGEs akan bersama dengan radikal bebas dan menyebabkan kerusakan oksidatif yang dapat memicu kerusakan neuron.

AGEs dapat menghambat aktivitas Nitric Oxide (NO) pada sel endotel serta menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) intraseluler yang dapat menimbulkan stres oksidatif kronis. Stres oksidatif kronis merupakan faktor pemicu kerusakan neuron melalui proses disfungsi mitokondria pada sel sehingga akan terjadi penurunan fungsi kognitif. (Salim dkk., 2016).

2.9 Kerangka Teori



2.10 Kerangka Konsep

