

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Hipertensi merupakan masalah kesehatan penting di dunia oleh karena prevalensinya yang semakin meningkat serta morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya. Dengan memakai kriteria hipertensi adalah tekanan darah sistolis (TDS) ≥ 140 mmHg dan/ atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg, dilaporkan prevalensi hipertensi global berkisar 18 – 32% dengan angka kejadian yang dilaporkan tahun 2023 berkisar 1,28 juta penduduk dewasa berusia 30 – 79 tahun. Dilaporkan bahwa hanya sekitar 50% subjek yang mengetahui dirinya hipertensi dan hanya satu dari lima subjek hipertensi yang terkontrol tekanan darahnya.¹

Hipertensi sering diistilahkan sebagai *silent killer* oleh karena tidak memberi gejala klinik yang spesifik dimana bila ada gejala klinik umumnya disebabkan oleh kelainan organ target. Kelainan organ target dari hipertensi berupa kelainan kardio-reno-serebrovaskular. Kelainan serebrovaskular akibat hipertensi dapat berupa stroke (hemoragik/non-hemoragik) serta gangguan kognitif dan demensia.¹

Gangguan kognitif merujuk pada suatu kondisi terjadinya kehilangan atau gangguan kemampuan berpikir seperti fungsi memori, atensi, memecahkan masalah dan eksekutif, yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk memproses informasi, belajar dan menentukan keputusan. Kondisi ini dapat bersifat ringan hingga berat yang merupakan kondisi fisiologis pada proses penuaan. Faktor faktor lain yang juga mempengaruhi fungsi kognitif antara lain faktor genetik, pendidikan, pekerjaan, obat-obatan, infeksi susunan saraf pusat, penyakit kardiovaskular, dan penyakit sistemik yang menyebabkan proses atherosclerosis seperti diabetes dan hipertensi.²

Beberapa instrumen yang biasa digunakan dalam mendiagnosis gangguan kognitif antara lain *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Modified Mini Mental State Examination* (3MS), *Mini-Cog*, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Saint Louis University Mental Status* (SLUMS), dan *Clock Drawing Test*, namun belum ada yang dianggap paling ideal.³

Di Indonesia dikembangkan suatu *Montreal Cognitive Assessment-Indonesian Version* (MoCA-INA) yang telah divalidasi untuk skrining fungsi kognitif, telah dikembangkan sebagai alat skrining untuk mendeteksi gangguan kognitif.⁴

Hubungan antara hipertensi dengan gangguan kognitif telah banyak dilaporkan pada beberapa penelitian. Studi oleh Pallangyo P dkk⁵ di Tanzania menunjukkan 43,6% pasien hipertensi mengalami gangguan kognitif. Pada penelitian meta-analisis oleh Qin dkk⁶ ditunjukkan gangguan kognitif pada pasien hipertensi di Asia sebesar 26% dan di Eropa sebesar 40%. Pengaruh hipertensi terhadap gangguan kognitif dipengaruhi oleh lamanya hipertensi diderita, terkontrol tidaknya tekanan darah dan obat anti hipertensi yang digunakan.^{7,8,9}

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, diajukan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan tekanan darah dengan fungsi kognitif? Berapa angka gangguan kognitif pada pasien hipertensi?
2. Bagaimana pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?
3. Bagaimana pengaruh durasi hipertensi terhadap fungsi kognitif pasien hipertensi?
4. Bagaimana pengaruh kontrol hipertensi terhadap fungsi kognitif pasien hipertensi?
5. Bagaimana pengaruh diabetes terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?

6. Bagaimana pengaruh status pendidikan dan marital terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?

I. 3 Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pada pasien hipertensi

I.3.1. Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan tekanan darah dengan fungsi kognitif? Menilai prevalensi gangguan kognitif pada pasien hipertensi?
2. Menilai pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?
3. Menilai pengaruh durasi hipertensi terhadap fungsi kognitif pasien hipertensi?
4. Menilai pengaruh kontrol hipertensi terhadap fungsi kognitif pasien hipertensi?
5. Menilai pengaruh diabetes terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?
6. Menilai pengaruh status pendidikan dan marital terhadap fungsi kognitif pada pasien hipertensi?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah kesehatan penting di dunia oleh karena prevalensinya yang semakin meningkat serta morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya. Dengan memakai kriteria hipertensi adalah tekanan darah sistolis (TDS) ≥ 140 mmHg dan/ atau tekanan darah diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg, dilaporkan prevalensi hipertensi global berkisar 18 – 32% dengan angka kejadian yang dilaporkan tahun 2023 berkisar 1,28 juta penduduk dewasa berusia 30 – 79 tahun. Dilaporkan bahwa hanya sekitar 50% subjek yang mengetahui dirinya hipertensi dan hanya satu dari lima subjek hipertensi yang terkontrol tekanan darahnya.¹

Hipertensi sering diistilahkan sebagai *silent killer* oleh karena tidak memberi gejala klinik yang spesifik dimana bila ada gejala klinik umumnya disebabkan oleh kelainan organ target. Kelainan organ target dari hipertensi berupa kelainan kardio-reno-serebrovaskular. Kelainan serebrovaskular akibat hipertensi dapat berupa stroke (hemoragik/non-hemoragik) serta gangguan kognisi dan demensia.¹

Hipertensi adalah suatu kondisi medis serius yang secara signifikan meningkatkan risiko disfungsi kardiovaskular, otak, ginjal, dan organ lainnya. Gangguan kognitif relatif kurang dianggap sebagai dampak buruk dari hipertensi. Namun, banyak bukti yang mendukung peran penyebab hipertensi dalam penurunan kognitif selain hubungannya dengan stroke. Penurunan kognitif di usia tua dianggap sebagai kondisi yang tidak dapat diubah karena perubahan degeneratif, dan dalam banyak kasus, hal ini menurunkan kualitas hidup dan sulit untuk diobati pada pasien yang didiagnosis. Namun, penurunan kognitif ini dipengaruhi oleh banyak faktor lain selain perubahan degeneratif normal terkait usia, dan hipertensi adalah salah satu penyebab utama penyakit ini.¹⁰

Data dari uji klinis terkontrol secara acak mengenai manfaat terapi antihipertensi untuk pencegahan demensia masih bertentangan. Sebuah meta-analisis, termasuk sembilan uji coba terkontrol secara acak dengan 34.994 peserta (> 60 tahun) yang diobati setidaknya selama 12 bulan, menunjukkan bahwa pengobatan antihipertensi dapat mengurangi penurunan kognitif dan tidak memperburuk disfungsi kognitif¹¹. Meta-analisis lain menunjukkan manfaat antihipertensi. Dibandingkan dengan kontrol, penurunan BP secara signifikan dikaitkan dengan penurunan risiko demensia atau gangguan kognitif (12 percobaan, 92.135 peserta).¹² Sebuah tinjauan baru-baru ini menyatakan bahwa korelasi antara tekanan darah dan penurunan kognitif berbentuk U dan bervariasi menurut usia. Artinya, tekanan darah tinggi di usia paruh baya mungkin berhubungan dengan penurunan kognitif di usia tua, sedangkan hipertensi di usia tua mungkin tidak terlalu berhubungan dengan penurunan kognitif. Selain itu, tekanan darah yang terlalu rendah mungkin berhubungan dengan penurunan kognitif; oleh karena itu, asosiasi berbentuk U ini dapat menetralkan hasilnya.^{13,14} Terdapat bukti bahwa semua obat penurun tekanan darah yang efektif, termasuk penghambat enzim pengubah angiotensin, penghambat reseptor angiotensin II, penghambat saluran kalsium, dan antagonis aldosteron, dapat digunakan untuk mencegah penurunan kognitif pada pasien hipertensi dan tidak ada bukti adanya perbedaan dalam efektivitas antara anti hipertensi ini.¹

Obat-obatan yang digunakan untuk mencapai pengendalian tekanan darah memiliki efek menguntungkan untuk kognitif. *Dihidropiridin-Calcium Channel Bloker* (DHP-CCBs), penghambat *Angiotensin Converting Enzym* (ACE), *Angiotensin Receptor Bloker* (ARB), dan diuretik hemat kalium memberikan efek yang menguntungkan untuk kognitif, sebaliknya obat non-DHP-CCB tampaknya mempunyai efek berlawanan, yang mungkin berkontribusi terhadap kemunduran kognitif. Rekomendasi ini perlu dibuktikan di masa depan melalui uji klinis terkontrol plasebo double-blind¹⁵

Terapi antihipertensi dan Uji klinis kognitif yang menilai dampak terapi antihipertensi terhadap hasil kognitif memiliki hasil yang saling bertentangan.

Dalam uji klinis awal, seperti SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Programs*) dan studi Dewan Riset Medis, tidak ditemukan perbedaan dalam fungsi kognitif antara peserta yang diobati dengan antihipertensi dan mereka yang tidak diobati. Kemudian, uji coba Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) menunjukkan bahwa pengobatan hipertensi dengan penghambat saluran kalsium dikaitkan dengan penurunan risiko demensia sebesar 50%. Baru-baru ini, PROGRESS (*Perindopril Protection Againsts Recurrent Stroke Study*) Terhadap Stroke Berulang) menunjukkan bahwa pengobatan hipertensi dengan penghambat ACE pada pasien dengan riwayat penyakit serebrovaskular mengurangi risiko demensia dan mengurangi perkembangan penyakit mikrovaskular. Pasien yang secara acak ditugaskan untuk menerima penghambat ACE memiliki pengurangan risiko relatif sebesar 34% dari hasil gabungan demensia dengan stroke berulang (95% CI 3–55%, $P=0,03$). Demikian pula, uji coba HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) menemukan bahwa ACE *inhibitor* dikaitkan dengan penurunan 41% pada penurunan fungsi kognitif yang berhubungan dengan stroke.⁹

II.2 Gangguan kognitif

II.2.1. Definisi

Gangguan kognitif merujuk pada suatu kondisi terjadinya kehilangan atau gangguan kemampuan berpikir seperti fungsi memori, atensi, memecahkan masalah dan eksekutif, yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk memproses informasi, belajar dan menentukan keputusan. Kondisi ini dapat bersifat ringan hingga berat yang merupakan kondisi fisiologis pada proses penuaan, juga dapat disebabkan oleh berbagai kondisi patologis seperti penyakit neurodegeneratif, gangguan psikiatrik, penyakit-penyakit metabolik, dan hipertensi

II.2.2. Aspek Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif meliputi berbagai fungsi, antara lain:

1. Atensi

Atensi adalah kemampuan untuk bereaksi atau memperhatikan satu stimulus dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi merupakan kemampuan untuk mempertahankan atensi dalam periode yang lebih lama. Gangguan atensi dan konsentrasi akan mempengaruhi fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa dan fungsi eksekutif.¹⁶

2. Bahasa

Bahasa merupakan perangkat dasar komunikasi dan modalitas dasar yang membangun kemampuan fungsi kognitif. Jika terdapat gangguan bahasa, pemeriksaan kognitif seperti memori verbal dan fungsi eksekutif tidak dapat dilakukan. Fungsi bahasa meliputi 3 parameter, yaitu:

a. Kelancaran

Kelancaran mengacu pada kemampuan untuk menghasilkan kalimat dengan panjang, ritme dan melodi yang normal. Metode yang dapat membantu menilai kelancaran pasien adalah dengan meminta pasien menulis atau berbicara secara spontan.

b. Pemahaman

Pemahaman mengacu pada kemampuan untuk memahami suatu perkataan atau perintah, dibuktikan dengan kemampuan seseorang untuk melakukan perintah tersebut.

c. Penamaan

Merujuk pada kemampuan seseorang untuk menamai suatu objek beserta bagian-bagiannya.

Gangguan bahasa sering terlihat pada lesi otak fokal maupun difus, sehingga merupakan gejala patognomonik disfungsi otak. Penting bagi

klinisi untuk mengenal gangguan bahasa karena hubungan yang spesifik antara sindrom afasia dengan lesi neuroanatomi.¹⁶

3. Memori

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan dan penyandian informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat. Semua hal yang berpengaruh dalam proses tersebut akan mempengaruhi fungsi memori. Fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung pada lamanya rentang waktu antara stimulus dengan *recall*, yaitu:

- a. **Memori segera (*immediate memory*)**, rentang waktu antara stimulus dengan *recall* hanya beberapa detik. Disini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*)
- b. **Memori baru (*recent memory*)**, rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.
- c. **Memori lama (*remote memory*)**, rentang waktu bertahun-tahun bahkan seumur hidup.

Hampir semua pasien demensia menunjukkan masalah memori pada awal perjalanan penyakitnya. Tidak semua gangguan memori disebabkan oleh gangguan organik. Pasien depresi dan ansietas juga sering mengalami gangguan memori.¹⁶

4. Visuospasial

Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar (contoh: lingkaran, kubus) dan menyusun balok-balok. Semua lobus berperan dalam kemampuan konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan. Menggambar jam sering digunakan untuk skrining kemampuan visuospasial dan fungsi eksekutif dimana berkaitan dengan gangguan di lobus frontal dan parietal.¹⁶

5. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dari otak dapat didefinisikan sebagai suatu proses kompleks seseorang dalam memecahkan persoalan baru. Proses ini meliputi kesadaran akan keberadaan suatu masalah, mengevaluasi, menganalisa serta memecahkan dan mencari jalan keluar suatu persoalan.¹⁶

II.2.C. Faktor yang Berpengaruh pada Fungsi Kognitif

Beberapa faktor dapat mempengaruhi fungsi kognitif, antara lain :

1. Usia

Dengan bertambahnya usia, maka otak juga akan mengalami perubahan baik struktural maupun fungsional. Perubahan struktural yang paling sering dijumpai yaitu atrofi otak. Disamping itu berkurang reseptor neurotransmitter juga dijumpai seiring dengan bertambahnya usia.¹

2. Pendidikan dan Pekerjaan

Pada orang dengan tingkat pendidikan dan pekerjaan yang lebih tinggi ditemukan jarang mengalami penurunan kognitif. Semakin kompleks stimulus yang didapat maka akan semakin berkembang pula kemampuan otak seseorang.¹⁷

3. Genetik

Termasuk faktor genetik adalah faktor bawaan, jenis kelamin, dan ras. Penyakit genetik yang berhubungan dengan gangguan kognitif diantaranya yaitu penyakit Alzheimer, Huntington, Pick, dan sindrom Down.¹⁷

4. Cedera Kepala

Cedera kepala dapat mengakibatkan perubahan kognitif. Gangguan kognitif yang dapat timbul akibat cedera kepala antara lain amnesia anterograd dan retrograd, gangguan memori, kemampuan konstruksi, fungsi bahasa, persepsi, dan kemampuan motorik.¹⁷

5. Obat-Obat Toksik

Beberapa zat toksik dapat mengakibatkan gangguan kognitif antara lain karbon monoksida, logam berat, alkohol, dan obat-obatan (seperti kokain, mariyuana, halusinogen, dan amfetamin).¹⁷

6. Infeksi Susunan Saraf Pusat

Beberapa infeksi pada susunan saraf pusat (SSP) seperti meningitis, ensefalitis maupun abses otak dapat mengakibatkan gejala sisa berupa gangguan kognitif.¹⁷

7. Penyakit Serebrovaskular

Gangguan kognitif yang timbul pada penyakit serebrovaskular dapat menjadi awal terjadinya demensia vaskular. Frekuensi terjadinya gangguan kognitif didapatkan meningkat pada pasien stroke.¹⁷

8. Penyakit Sistemik

Penyakit sistemik seperti HT, DM, anemia, merokok menyebabkan kurangnya aliran darah ke otak, sehingga gangguan suplai oksigen dan nutrisi bagi otak yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif.¹⁷

II. 2. D. Diagnosis Gangguan Kognitif

Sampai saat ini terdapat beberapa instrumen yang dapat digunakan untuk mendiagnosis gangguan kognitif, tapi belum ada satu instrumen yang dianggap paling ideal. Instrumen yang digunakan seharusnya memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi, tidak hanya menekankan kepada fungsi memori saja namun harus dapat mencakup semua area fungsi kognitif meliputi fungsi eksekutif, memori, atensi, bahasa, abstraksi dan orientasi. Beberapa instrumen yang biasa digunakan antara lain *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Modified Mini Mental State Examination* (3MS), *Mini-Cog*, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Saint Louis University Mental Status* (SLUMS), dan *Clock Drawing Test*.³

Mini Mental State Examination merupakan instrument yang paling sering digunakan, namun pemeriksaan ini seringkali gagal dalam mengidentifikasi

gangguan kognitif ringan. Suatu penelitian *cross sectional* oleh Nasreddine dkk¹⁸ membandingkan MMSE dan MoCA dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan dimana didapatkan MMSE memiliki nilai sensitivitas 18% dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan dibandingkan MoCA yang memiliki sensitivitas 90%.²⁵ Dalam mendeteksi demensia instrument MoCA ini memiliki sensitivitas dan spesifitas 100% dan 90%.³

Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-INA) terdiri d Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-INA) terdiri dari 30 poin yang akan diujikan dengan menilai beberapa domain kognitif, yaitu :

1. Fungsi eksekutif: dinilai dengan *trail-making B* (1 poin),
2. Visuospasial dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin)
3. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
4. *Delayed recall*: menyebutkan kembali kata setelah 5 menit (5 poin)
5. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *forward digit span* and *backward digit span* (masing-masing 1 poin)
6. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
7. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

Total poin adalah 30, dengan poin ≥ 26 adalah normal. Untuk subjek yang menjalani pendidikan selama 12 tahun atau kurang (tamat SD-tamat SMA) ditambahkan 1 poin bila total poin < 30 .¹⁹

II. 3. Hubungan Tekanan Darah dengan Gangguan Fungsi Kognitif

Hipertensi memiliki hubungan yang erat dengan gangguan fungsi kognitif. Kondisi ini dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada otak, yang kemudian dapat mempengaruhi kemampuan berpikir, mengingat, dan memproses informasi. Banyak studi ilmiah telah menyelidiki hubungan antara hipertensi dan gangguan fungsi kognitif. Para peneliti menggunakan berbagai

metode untuk memahami mekanisme yang mendasari dampak hipertensi pada proses berpikir, memori, dan kemampuan mental seseorang.¹²

Ada 2 mekanisme hipertensi yang dapat menyebabkan disfungsi kognitif, meliputi :

1. Mekanisme imun

Tekanan darah tinggi dapat mengganggu fungsi sawar darah otak, mempengaruhi masuknya zat dan sel ke dalam otak, yang mengaktifkan berbagai mekanisme termasuk peradangan dan stres oksidatif, serta menyebabkan kerusakan vaskular lebih lanjut. Infiltrasi monosit dan diferensiasi selanjutnya menjadi makrofag akan menyebabkan terjadinya aktivasi mikroglia. Mikroglia menjalankan fungsi imun di otak, dan ketika diaktifkan, dapat memproduksi *Reactive Oxygen Spesies* dan sitokin yang mengakibatkan neuroinflamasi dan meningkatkan tekanan darah. Peradangan sistemik dan neurovaskular akan merusak sawar darah otak dan unit neurovaskular, yang akan menyebabkan gangguan kognitif.

2. Mekanisme metabolik

Pada pasien hipertensi, gangguan metabolik bisa menyebabkan penurunan daya ingat dan fungsi otak. Salah satu penyebabnya adalah resistensi insulin di otak, yaitu kondisi saat otak tidak bisa merespons insulin dengan baik. Padahal, insulin penting untuk menjaga kesehatan sel otak, membantu pembentukan memori, dan membersihkan zat beracun seperti beta-amiloid yang bisa menumpuk dan merusak otak. Jika insulin tidak bekerja dengan baik, zat ini menumpuk dan bisa memicu penyakit Alzheimer. Selain itu, kadar hormon IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) yang rendah juga bisa memperburuk peradangan dan kerusakan pembuluh darah kecil di otak. Faktor lain yang berpengaruh adalah gizi yang buruk dan berat badan yang terlalu rendah atau terlalu tinggi. Bahkan, kegemukan dan kehilangan massa otot (disebut sarcopenic obesity) juga bisa memperburuk fungsi otak karena otot sebenarnya

membantu menghasilkan zat yang melindungi otak. Semua gangguan metabolik ini juga sering disertai peradangan dalam tubuh yang makin mempercepat penurunan fungsi kognitif.²⁰

II.3.C. Studi Hubungan Fungsi Kognitif dan Hipertensi

Studi Framingham menunjukkan tidak ada hubungan antara tekanan darah dan kemampuan kognitif yang diukur bersamaan. Namun, analisis longitudinal data tersebut menunjukkan bahwa rata-rata tekanan darah selama 20 tahun berbanding terbalik dengan kemampuan kognitif. Studi kohort hipertensi usia paruh baya dan kognitif selama 20 tahun mendemonstrasikan bahwa hanya tekanan darah sistolik tinggi di usia paruh baya, bukan peningkatan tekanan darah sistolik di usia lanjut, yang terkait dengan penurunan kognitif yang lebih besar selama 20 tahun penelitian.¹²

Studi kohort lain juga menunjukkan bahwa hipertensi usia paruh baya merupakan prediktor signifikan untuk disfungsi kognitif dan perubahan morfologis otak. Sebuah studi kohort retrospektif yang melibatkan 721 individu menemukan bahwa hipertensi usia paruh baya terkait dengan demensia di usia lanjut. Studi *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia (CAIDE)* yang melibatkan 1.449 peserta berusia 65-79 tahun dengan rata-rata tindak lanjut lebih dari 21 tahun menunjukkan bahwa hipertensi usia paruh baya terkait dengan peningkatan risiko demensia di usia lanjut.²¹

Studi lain menunjukkan bahwa hipertensi di usia paruh baya meningkatkan risiko gangguan kognitif ringan (MCI). Sebuah studi berbasis populasi, menggunakan kohort yang sama dengan studi CAIDE, menunjukkan bahwa hipertensi usia paruh baya terkait dengan perkembangan MCI di usia lanjut. Studi kohort *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* menunjukkan bahwa hipertensi dan prahipertensi di usia paruh baya terkait dengan peningkatan risiko demensia di usia lanjut.²²

Hubungan antara hipertensi usia paruh baya dan demensia juga ditunjukkan oleh Studi Penuaan Honolulu-Asia yang melibatkan 3.703 peserta,

yang menunjukkan hubungan konsisten antara penyakit Alzheimer dan demensia vaskular. Meta-analisis terbaru yang mencakup 209 studi prospektif juga menunjukkan bahwa hipertensi usia paruh baya memiliki hubungan yang lebih kuat daripada hipertensi usia lanjut. Dalam meta-analisis tersebut, hipertensi usia paruh baya dikaitkan dengan risiko tambahan 1,19 hingga 1,55 kali lipat dari gangguan kognitif.²³

Hubungan dosis-respons juga dianalisis, dan tekanan darah sistolik usia paruh baya lebih dari 130 mmHg dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif. Studi tindak lanjut Penuaan Honolulu-Asia, yang melibatkan 2.505 peserta pria berusia 71-93 tahun, menunjukkan bahwa tekanan pulsatil tidak terkait dengan insiden demensia; namun, tekanan darah sistolik usia paruh baya adalah prediktor terkuat insiden demensia.²⁴

Studi mengkaji hubungan antara tekanan darah sistolik (TDS) dan fungsi kognitif pada lansia. Studi ini menggunakan data gabungan dari populasi umum dan klinik rawat jalan di Jepang, melibatkan 4.076 subjek berusia di atas 65 tahun. Studi ini bertujuan untuk mengklarifikasi titik balik dalam fungsi kognitif yang mengubah hubungannya dengan tekanan darah. Fungsi kognitif diukur menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE). Hasil menunjukkan bahwa hubungan antara TDS dan fungsi kognitif berubah pada skor MMSE sekitar 24 poin, yang menandakan disfungsi kognitif ringan hingga sedang.²⁵

Studi yang menganalisis data dari *Leiden 85-plus Study*, sebuah studi kohort berbasis populasi dengan tindak lanjut selama 5 tahun. Semua penduduk kota Leiden, Belanda, yang berusia 85 tahun antara tahun 1997 dan 1999 diundang untuk berpartisipasi. Tidak ada kriteria eksklusi yang diterapkan. Setelah memperhitungkan perbedaan awal, peserta yang menerima pengobatan antihipertensi menunjukkan laju penurunan MMSE yang lebih cepat dengan tekanan darah yang lebih rendah. Untuk peserta yang tidak menerima pengobatan antihipertensi, laju penurunan tidak secara signifikan lebih cepat dengan tekanan darah awal yang lebih rendah.²