

MANUSKRIP PUBLIKASI

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI FUNGSI
KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
DI RSUD ABDUL WAHAB SJAHRANIE SAMARINDA**



AZIZAH IRMADARA OKTAVIA
1010015043

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MULAWARMAN
SAMARINDA
MARET 2014**

LEMBAR PERSETUJUAN

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI FUNGSI KOGNITIF
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD ABDUL WAHAB
SJAHRANIE SAMARINDA**

SKRIPSI

*Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked)*

Oleh:

AZIZAH IRMADARA OKTAVIA

1010015043

Komisi Pembimbing

Dosen Pembimbing I,

Dosen Pembimbing II,


Dr. Ronny Isnuwardana, MIH

NIP. 19780927 200501 1 003


dr. Denny J. Rotinsulu, Sp.KJ

NIP. 19680619 199903 1 006

Universitas Mulawarman

Fakultas Kedokteran

Dekan,



dr. H. Emil Bachtiar Moerad, Sp. P

NIP. 19530812 198111 1 001

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI FUNGSI KOGNITIF
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD ABDUL WAHAB
SJAHRANIE SAMARINDA**

Oleh:

**AZIZAH IRMADARA OKTAVIA
1010015043**

Telah dipertahankan di depan penguji
Pada tanggal 10 Maret 2014
dinyatakan telah memenuhi syarat

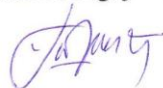
Komisi Penguji

Dosen Penguji I,



dr. Rahmat Bakhtiar, MPPM
NIP. 19660218 199503 1 001

Dosen Penguji II,



dr. Siti Khotimah, M. Kes
NIP. 19750515 200501 2 001

Universitas Mulawarman

Fakultas Kedokteran

Dekan,



dr. H. Emil Bachtiar Moerad, Sp. P
NIP. 19530812 198111 1 001

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD ABDUL WAHAB SJAHRANIE SAMARINDA

Azizah Irmadara Oktavia, Ronny Isnuwardana, Deny J. Rotinsulu

**Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

***Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

****Bagian Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman*

Email korespondensi: zizah.oktavia@yahoo.com

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a degenerative disease could have a lot of serious complications, for example the change in central nervous system associated with cognitive impairment. Therefore, this research is necessary to analyze association between specific factors in T2DM like duration of DM, HbA1c levels, DM treatment and DM complications with cognitive function using cross sectional design. Data was collected by interview and from medical records. Cognitive function was measured by Mini-Mental State Examination (MMSE). The result showed that patients with T2DM have normal cognitive function (57.7 %), and remain mild (31 %) and moderate cognitive impairment (11.3 %). Bivariate analysis showed that duration of DM ($p=0.386$), HbA1c levels ($p=0.659$), DM treatment ($p=0.065$) was not associated with cognitive function in patients with T2DM. Meanwhile, DM complications have significant difference in MMSE score ($p=0.030$). The presence of T2DM complications associated with lower cognitive function in patients with T2DM in RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

Key words: *Cognitive Function, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Mini-Mental State Examination (MMSE)*

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang memiliki banyak komplikasi serius, salah satunya perubahan pada sistem saraf pusat yang berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara faktor-faktor spesifik pada pasien DMT2, yaitu lama menderita DM, kadar HbA1c, jenis terapi dan komplikasi akibat DM terhadap fungsi kognitif menggunakan desain potong lintang. Data dikumpulkan dari wawancara dan data rekam medis. Fungsi kognitif diukur menggunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Hasil penelitian didapatkan pasien DMT2 memiliki fungsi kognitif normal (57,7%), dan sisanya mengalami gangguan ringan (31%) dan gangguan kognitif sedang (11,3%). Analisis bivariat menggunakan uji non parametrik berupa uji *Mann-Whitney* dan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa variabel lama menderita DM ($p=0,386$), kadar HbA1c ($p=0,659$), jenis terapi ($p=0,065$) tidak berhubungan dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2. Sedangkan, komplikasi akibat DM memiliki perbedaan skor MMSE yang signifikan ($p=0,030$). Adanya komplikasi akibat DMT2 berhubungan dengan fungsi kognitif yang lebih rendah pada pasien DMT2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

Kata Kunci: *Fungsi Kognitif, Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), Mini-Mental State Examination (MMSE)*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang ditakuti oleh karena komplikasi yang diakibatkannya. Komplikasi penyakit DMT2 dapat terjadi akibat keadaan hiperglikemik dan resistensi insulin yang terjadi pada penderita DMT2 maupun terjadi selama pengobatan jangka panjang. Keadaan tersebut menyebabkan perubahan di berbagai sistem, termasuk pada sistem saraf pusat dan seringkali hal ini berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif.¹ Berbagai studi prospektif telah banyak dilakukan dan sebagian besar mendukung bahwa penyakit DMT2 merupakan faktor risiko yang memperburuk fungsi kognitif pada usia paruh baya bahkan dapat menyebabkan kerusakan progresif sehingga penderita jatuh pada keadaan demensia.²

Fungsi kognitif seseorang sebenarnya dapat menurun secara fisiologis karena proses penuaan seiring berkurangnya volume otak, jumlah neuron dan kadar neurotransmitter, namun dapat terjadi lebih cepat secara patologis karena kelainan metabolik, contohnya pada keadaan DMT2.^{3,4} Penelitian sebelumnya menunjukkan

bahwa DMT2 meningkatkan risiko sebesar 1,5 – 2 kali lipat untuk terjadinya gangguan fungsi kognitif dari gangguan ringan bahkan hingga terjadi demensia.⁵

Mekanisme gangguan fungsi kognitif pada penderita DMT2 belum diketahui dengan jelas dan masih diperdebatkan.⁶ Keadaan yang diduga berhubungan gangguan fungsi kognitif dan spesifik pada penderita DMT2 mencakup keadaan hiperglikemi yang tidak terkontrol, lama menderita DM \geq 10 tahun, jenis terapi yang dijalani dan adanya komplikasi akibat DMT2.^{5,7}

Gangguan fungsi kognitif terkait dengan DMT2 akan menjadi masalah dunia di masa mendatang seiring dengan terus bertambahnya jumlah penderita DMT2.⁶ Pasien DMT2 RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda menunjukkan peningkatan setiap tahunnya. Oleh karena itu, peneliti terdorong melakukan analisis faktor yang dapat mempengaruhi penurunan fungsi kognitif pada pasien DMT2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda, sehingga dapat dilakukan upaya untuk mengontrol faktor risiko tersebut dan diharapkan penderita DMT2 dapat mempertahankan fungsi kognitifnya.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara faktor-faktor spesifik pada pasien DMT2, yaitu lama menderita DM, kualitas pengendalian gula darah berdasarkan kadar HbA1c, jenis terapi dan komplikasi akibat DM terhadap fungsi kognitif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian analitik observational dengan desain *cross sectional* dan dilakukan pada bulan Oktober 2013-Maret 2014. Pengumpulan data dilakukan selama bulan Januari 2014 dan sampel dipilih dengan teknik *simple random sampling*.

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien DMT2 yang menjalani perawatan di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dalam bulan Januari 2014, berusia 40-59 tahun dengan pendidikan terakhir minimal SMP/ sederajat dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Pasien DMT2 tidak menjadi sampel bila memiliki komorbiditas, riwayat trauma kepala dan atau perdarahan otak, serta riwayat konsumsi alkohol.

Pengumpulan data primer diperoleh dari wawancara menggunakan kuesioner MMSE setelah mendapat

persetujuan dari responden berupa penandatanganan pada lembar *informed consent*. Data sekunder diperoleh dari rekam medis RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda setelah mendapat persetujuan dari rumah sakit.

Analisis univariat dilakukan dengan distribusi frekuensi dan analisis bivariat dilakukan dengan uji non parametrik berupa uji *Mann-Whitney* dan uji *Kruskal Wallis*.

HASIL PENELITIAN

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria sampel penelitian adalah 71 orang dari 112 pasien yang didapatkan selama sebulan. Sampel tersebut sebesar 23 orang berasal dari pasien rawat inap, sedangkan sisanya sebesar 89 orang berasal dari pasien rawat jalan.

Tabel 1. Gambaran Fungsi Kognitif Pasien DMT2

Skor MMSE	Interpretasi	Persentase
25 - 30	Fungsi Kognitif Normal	57,7 %
21-24	Gangguan Kognitif Ringan	31 %
11-20	Gangguan Kognitif Sedang	11,3 %
≤10	Gangguan Kognitif Berat	0 %
Total		100 %

Tabel 2. Analisis Variabel Bebas pada Pasien DMT2 terhadap Skor MMSE

Karakteristik Pasien DMT2	Persentase	Rata-rata Skor MMSE	Signifikansi (p)
Lama Menderita DMT2			
<10 th	70,42 %	24,04	0,386
≥ 10 th	29,58 %	26,10	
Kualitas Pengendalian Gula Darah			
Baik	28,2 %	25,55	0,659
Sedang	23,9 %	24,65	
Buruk	47,9 %	24,12	
Jenis Terapi			
OHO	78,9 %	25,09	0,065
Insulin +/- OHO	21,1 %	23	
Komplikasi akibat DMT2			
Ada	26,8 %	23	0,030
Tidak Ada	73,2 %	25,25	

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa variabel komplikasi akibat DMT2 memiliki hubungan yang signifikan terhadap fungsi kognitif pada pasien DMT2 dengan nilai p 0,030. Rata-rata skor MMSE pada kelompok pasien DMT2 yang memiliki komplikasi terlihat lebih rendah dibandingkan kelompok pasien tanpa komplikasi akibat DMT2, seperti terlihat pada tabel 2.

PEMBAHASAN

Analisis Hubungan Lama Menderita DMT2 dengan Fungsi Kognitif Pasien DMT2

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan fungsi kognitif yang signifikan antara pasien dengan lama menderita DMT2 <10 tahun maupun yang telah menderita DMT2 ≥ 10 tahun. Sedangkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa lama menderita DMT2 ≥ 10 tahun meningkatkan 2 kali lipat risiko terjadi gangguan fungsi kognitif.⁷

Durasi menderita DM yang lama berhubungan dengan keadaan hiperglikemia kronik dimana dapat merubah fungsi dan struktur mikrovaskular pada sistem saraf pusat. Selain itu, pasien DM dapat mengalami

episode hipoglikemi selama jangka waktu menderita DM. Hal tersebut menginduksi terjadinya stres oksidatif pada berbagai daerah di hemisfer serebri, serebelum, batang otak dan diensefalon. Keadaan ini seterusnya menyebabkan kerusakan DNA hingga akhirnya terjadi kematian sel neuron.^{9,7}

Terapi yang dijalani oleh sampel untuk mengontrol kadar gula darah dapat menjadi faktor perancu, dimana berfungsi mengontrol kadar gula dalam batas normal. Maka, meskipun sampel telah menderita DM cukup lama, kemungkinan terjadinya gangguan fungsi kognitif akibat hiperglikemia kronik maupun hipoglikemi akan berkurang.

Analisis Hubungan Kualitas Pengendalian Gula Darah berdasarkan Kadar HbA1c dengan Fungsi Kognitif Pasien DMT2

Hasil analisis menunjukkan rata-rata skor MMSE tidak memiliki perbedaan yang signifikan bila ditinjau dari kualitas pengendalian gula darah berdasarkan kadar HbA1c. Sedangkan, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sampel dengan skor penilaian fungsi kognitif yang rendah memiliki kadar HbA1c lebih tinggi secara signifikan.¹²

HbA1c merupakan produk penataan ulang dari glikosilamin, toksik bagi jaringan namun masih reversibel. Kemudian HbA1c akan mengalami beberapa tahapan reaksi menjadi produk yang irreversibel yaitu AGEs (*Advanced Glycosylation End Products*). AGEs merupakan penanda modifikasi protein akibat reaksi gula pereduksi terhadap asam amino. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan akumulasi AGEs di berbagai jaringan, dimana AGEs merupakan sumber utama radikal bebas, termasuk pada bagian otak penderita DMT2. Hal ini memacu mekanisme proinflamasi dan kerusakan jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa pada organ yang terkena komplikasi akibat DM ditemukan konsentrasi AGEs sangat tinggi.^{8,13}

Pada penelitian ini kualitas pengendalian gula darah berdasarkan kadar HbA1c diambil secara potong lintang, sehingga belum cukup mewakili kualitas pengendalian gula darah secara keseluruhan. Kualitas pengendalian gula darah perlu diambil dari rata-rata kadar HbA1c pasien DMT2 selama beberapa waktu untuk melihat hubungannya dengan fungsi kognitif pasien DMT2, dimana

perubahan fungsi kognitif terjadi melalui proses yang kronis.

Analisis Hubungan Jenis Terapi dengan Fungsi Kognitif Pasien DMT2

Hasil analisis menunjukkan jenis terapi yang diterima pasien tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif pasien DMT2, baik terapi obat hipoglikemik oral (OHO) maupun terapi insulin dengan atau tanpa OHO. Sedangkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko yang signifikan pada sampel dengan terapi insulin untuk terkena gangguan fungsi kognitif.⁷

Penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan OHO, dalam hal ini metformin dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan pada fungsi kognitif.¹⁰ Hal ini diduga berhubungan dengan keadaan defisiensi B₁₂ pada pengguna metformin, dimana B₁₂ berperan dalam metabolisme neurotransmitter dan menjaga terhadap terjadinya kerusakan sel otak.¹¹ Pasien DMT2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda yang mendapat terapi OHO ternyata juga dikombinasi dengan pemberian vit B₁₂, sehingga dampak terapi OHO terhadap fungsi kognitif dapat ditekan.

Insulin lebih berperan terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif dibandingkan obat hipoglikemik oral. Insulin eksogen diduga mendorong pembentukan plak β amiloid dan menghambat aktivitas sinaps pada otak. Pengobatan DMT2 secara tidak langsung dapat menyebabkan gangguan pada fungsi kognitif akibat keadaan hipoglikemik berulang dan hiperinsulinemia.⁷

Episode hipoglikemi yang berulang-ulang selama menderita DMT2 berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif. Hipoglikemik dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif pada berbagai daerah di hemisfer serebri, serebelum, batang otak dan diensefalon. Keadaan ini seterusnya menyebabkan kerusakan DNA hingga akhirnya terjadi kematian sel neuron.⁹

Terapi insulin pada sampel penelitian ini terbanyak didapatkan dari sampel yang menjalani rawat inap, dimana sampel memiliki komplikasi dan keterbatasan yang nyata bila dibandingkan dengan pasien rawat jalan. Hal inilah yang mungkin menjadi penyebab skor rata-rata MMSE pada sampel yang mendapat terapi insulin lebih rendah dibandingkan sampel yang mendapat terapi OHO.

Analisis Hubungan Komplikasi akibat DM dengan Fungsi Kognitif Pasien DMT2

Hasil analisis menunjukkan bahwa secara statistik ada hubungan antara variabel komplikasi akibat DMT2 terhadap fungsi kognitif pasien DMT2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie. Komplikasi terbanyak pada sampel DMT2 penelitian ini adalah retinopati DM yaitu 8 sampel dari total 19 sampel yang memiliki komplikasi. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana risiko gangguan fungsi kognitif meningkat 2 kali lipat pada sampel yang memiliki komplikasi akibat DM, khususnya komplikasi berupa neuropati dan retinopati. Selain itu, risiko gangguan fungsi kognitif meningkat 1,5 kali lipat pada sampel dengan komplikasi nefropati.⁷

Penelitian pada penderita DMT2 menunjukkan bahwa terjadi ekstrasvasi albumin di otak tengah dan ganglia basalis, akibatnya permeabilitas sawar darah otak atau blood-brain barrier (BBB) meningkat. Perubahan fungsi BBB memungkinkan komponen darah untuk masuk, seperti monosit dan sel-sel proinflamasi. Hal ini menginduksi terjadinya kerusakan neuron yang pada

akhirnya dapat terjadi gangguan fungsi kognitif pada penderita DMT2.⁶

Sampai saat ini belum terdapat penanda prediksi perubahan BBB atau kerusakan vaskuler di otak.^{6,14} Sehingga, komplikasi akibat DMT2 yang telah terdiagnosis oleh sampel dapat menjadi suatu penanda telah terjadi gangguan juga pada sistem saraf yang dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif.

KESIMPULAN

Setelah dilakukan penelitian dan pengolahan data yang dilakukan, maka diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Tidak ada hubungan antara lama menderita diabetes melitus tipe 2 dengan fungsi kognitif pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
2. Tidak ada hubungan antara kualitas pengendalian gula darah berdasarkan kadar HbA1c dengan fungsi kognitif pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
3. Tidak ada hubungan antara jenis terapi dengan fungsi kognitif pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.
4. Ada hubungan antara komplikasi akibat diabetes melitus tipe 2

dengan fungsi kognitif pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Pasien diabetes melitus tipe 2 yang memiliki komplikasi memiliki rata-rata skor MMSE yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan pasien tanpa komplikasi.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian analitik yang membahas lebih dalam mengenai hubungan kualitas pengendalian gula darah berdasarkan kadar HbA1c, jenis terapi, jenis komplikasi dengan fungsi kognitif pasien DMT2 dengan memperhatikan keterbatasan dari penelitian ini.
2. Perlu dilakukan penelitian terhadap aspek-aspek fungsi kognitif yang lebih khusus dan penelitian untuk mencari perbedaan pada fungsi kognitif kelompok tertentu,. Agar dapat dicari faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh dalam penelitian.
3. Perlu dilakukan penelitian analitik *Case Control* sehingga dapat diketahui apakah ada perubahan fungsi kognitif pada pasien DMT2 dalam jangka waktu tertentu.

4. Perlu dilakukan sosialisasi mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien DMT2 kepada para penderita dan masyarakat umum.
5. Perlu dilakukan skrining berkala terhadap fungsi kognitif pasien DMT2 dengan menggunakan kuesioner MMSE.

DAFTAR PUSTAKA

1. *Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes.* **Sima, Anders A.F., Kamiya, Hideke and Li, Zhen Guo.** 2004, European Journal of Pharmacology.
2. **American Diabetes Association.** Cognitive Decline in Diabetes: Systematic Overview, Meta-analysis. [ed.] Conni B. Koury. September 2005.
3. *Age-associated cognitive decline.* **Deary, Ian J., et al.** 2009, British Medical Bulletin.
4. *Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences.* **Fjell, A. M. and Walhovd, K. B.** 2010, National Center for Biotechnology Information.

5. **Biessels, Geert J.** *Diabetes and Dementia.* University Medical Center Utrecht. s.l. : European Endocrine Disease, 2006.
6. *Neurovascular Coupling in Cognitive Impairment Associated with Diabetes Mellitus.* **Mogi, M. and Horiuchi, M.** 2011, *Circulation Journal.*
7. **Roberts, Rosebud O., et al.** Association of Duration and Severity of Diabetes Mellitus With Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* [Online] Agustus 2008. [Cited: 8 22, 2013.]
<http://archneur.jamanetwork.com>.
8. **Waspadji, Sarwono.** Komplikasi kronik diabetes: Mekanisme terjadinya, diagnosis dan strategi pengelolaan. [ed.] Aru W. Sudoyo. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. V.* s.l. : Interna Publishing, 2009, Vol. III.
9. *Cognitive Decline in Diabetes: Systematic Overview, Meta-analysis.* **Cukierman, T.** [ed.] Conni B. Koury. San Diego : s.n., 2005. American Diabetes Association 65th Annual Meeting and Scientific Sessions.
10. *Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin.* **Moore, Eileen M., et al.** 2013, *Diabetes Care.*
11. *Vitamin B-12 and Cognition in the Elderly.* **Smith, A. D. and Refsum, Helga.** 2009, *The American Journal of Clinical Nutrition.*
12. *Association Between Cognitive Function and Social Support with Glycemic Control in Adults with Diabetes Mellitus.* **Okura, Toru, Heisler, Michele and Langa, Kenneth M.** Agustus 2009, *Journal of the America Geriatrics Society.*
13. **Whitmer, Rachel A.** *Type 2 Diabetes and Risk of Cognitive Impairment and Dementia.* 2007. *Current Neurology and Neuroscience Reports.*
14. **Suryadi.** *Hubungan antara Tingkat Gangguan Kognitif dengan Stadium Retinopati Diabetika pada Diabetes Melitus Tipe 2 (Tesis).* Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia : s.n., 2004.