

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Gangguan kognitif

a. Definisi kognitif

Menurut *behaviour neurology and neuropsychology*, kognitif adalah suatu proses dimana semua masukan sensorik baik taktil, visual, dan auditorik akan diubah, diolah, disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensorik tersebut (Assosiation Alzheimer Indonesia, 2003). Menurut *Neurobehavioural Unit, Boston Veterans Administration Medical Center and The Department of Neurology*, fungsi kortikal luhur secara artifisial untuk memudahkan pemahamannya, terbagi dalam 5 komponen, yaitu kemampuan berbahasa, daya ingatan, kemampuan visuospasial, emosi atau kepribadian, dan kemampuan kognisi (Harsono, 1996)

b. Definisi gangguan fungsi kognitif

Suatu gangguan fungsi luhur tak yang berupa gangguan orientasi, perhatian, konsentrasi, daya ingat, bahasa, fungsi luhur, fungsi intelektual, visuospasial, dan visuokonstruksi (Feher, *et al.*, 1993; Friedl, *et al.*, 1996; Fuh, *et al.*, 1995). Menurut Kuusisto *et*

al. (1992), gangguan fungsi kognitif merupakan suatu gangguan dalam berhitung, bahasa, daya ingat semantik (kata-kata), dan pemecahan masalah (*problem solving*). Gangguan fungsi kognitif untuk jangka panjang jika tidak dilakukan penanganan yang optimal akan meningkatkan insidensi demensia (Desmond, et al., 1996).

Istilah gangguan fungsi kognitif merujuk pada *cognitive impairment* yang mencakup beberapa hal di dalamnya, salah satunya adalah memori. Sebagian besar kejadian gangguan fungsi kognitif berpengaruh pada sistem memori yang menyebabkan demensia. Gangguan fungsi kognitif sendiri memiliki banyak penyebab, sehingga masing-masing diberi nama spesifik, seperti A-MCI (*amnestic subtype of mild cognitive impairment*), MCI (*mild cognitive impairment*), VCI (*vascular cognitive impairment*), dan VCIND (*vascular cognitive impairment no dementia*) (Stephan, et al., 2009).

Mild cognitive impairment (MCI) didefinisikan sebagai kondisi menengah dari gangguan fungsi kognitif yang berhubungan erat dengan gangguan fungsi memori dan mengarah ke kondisi demensia terutama penyakit Alzheimer (Tervo, et al., 2004). *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) merujuk pada semua gangguan fungsi kognitif yang disebabkan karena penyakit serebrovaskular (Hachinski & Bowler, 1993).

Pemeriksaan kognitif status mental meliputi memori, orientasi, bahasa, fungsi kortikal terkait seperti berhitung, menulis, praktis, gnosis, visuospasial, dan visuopersepsi seperti menggambar jam dinding, kubus atau gambaran geometrik yang saling bertindih, evaluasi pembuatan keputusan dan tingkah laku. Sebagai suatu asesmen awal pemeriksaan status mini mental fosltein (MMSE: *Mini Mental State Examination*) adalah tes yang paling sering dipakai saat ini. Skor yang rendah pada tes neuropsikologi terutama pada memori dan fungsi eksekutif, prognosinya jelek karena berlanjut menjadi demensia (DeCarli, 2004). Pemeriksaan dengan nilai maksimal 30 cukup baik dalam mendeteksi gangguan kognitif, menetapkan data dasar dan memantau penurunan kognitif dalam kurun waktu tertentu. Nilai di bawah 23 dianggap abnormal dan mengindikasikan gangguan kognitif yang signifikan pada penderita berpendidikan tinggi, karena penyandang dengan latar belakang pendidikan tinggi yang telah memperlihatkan gangguan kepribadian, fungsi sosial dan gangguan aktifitas hidup sehari-hari yang khas demensia, namun nilai MMSE masih dalam batas normal (Bohmer & Morgenlander, 1999). Penyandang yang berpendidikan rendah dengan nilai MMSE paling rendah 24 masih dapat dianggap normal, namun nilai yang rendah mengidentifikasi risiko untuk demensia (Bouchard & Rossor, 1996).

c. Epidemiologi gangguan fungsi kognitif

Insiden gangguan fungsi kognitif pada usia lanjut meningkat seiring dengan bertambahnya umur dan banyak studi prognostik *Mild Cognitive Impairment* (MCI) yang meneliti evolusi MCI, menyatakan bahwa MCI sering dapat kembali normal kemampuan kognitifnya atau tetap stabil, tidak memburuk fungsi kognitifnya untuk beberapa waktu tetapi dapat juga merupakan status transisi antara perubahan kognitif pada penuaan normal dan gejala klinis awal demensia dan merupakan sindrom kognitif yang tidak secara langsung dinyatakan sebagai proses neurodegeneratif predemensia. Gangguan kognitif banyak muncul pada penderita stroke, prevalensi 1,6% menderita gangguan fungsi kognitif yang ringan dan 3,0% timbul gangguan fungsi kognitif berat seperti yang dilaporkan oleh Ferruci *et al.* (1996) di Florence Italia. Penelitian oleh Callahan *et al.* (1996) pada penduduk kulit hitam di Amerika Serikat, fungsi kognitif hanya dipengaruhi oleh tingkat pendidikan, demikian juga hasil penelitian Johnson *et al.* (1997) pada masyarakat Amish di Amerika, hanya tingkat pendidikan yang mempengaruhi fungsi kognitif seseorang.

2. Stroke

a. Definisi stroke

Menurut *World Health Organization* (WHO), stroke adalah gangguan neurologis fokal (atau global) dengan onset mendadak, dan berlangsung 24 jam atau lebih (atau menyebabkan kematian) dan diduga gangguan berasal dari pembuluh darah. Definisi ini tidak termasuk *transient ischemic attack* (TIA) yang didefinisikan sebagai gejala neurologis fokal tetapi berlangsung kurang dari 24 jam. Perdarahan subdural, perdarahan epidural, keracunan, dan semua gejala yang disebabkan oleh trauma juga tidak termasuk pada definisi ini (Hatano S, 1976).

Stroke adalah sindrom yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak (GPDO) dengan awitan akut, disertai manifestasi klinis berupa sefist neurologis dan bukan sebagai akibat tumor, trauma ataupun infeksi susunan saraf pusat. Stroke merupakan penyebab kecacatan nomor satu di dunia dan penyebab kematian nomor tiga di dunia. duapertiga stroke terjadi di negara berkembang (Dewanto *et al.*, 2007)

Stroke merupakan cedera vaskular serebral yang berkaitan dengan obstruksi aliran darah otak. Obstruksi tersebut lambat laun akan menjadi hipoksia serebral yang menyebabkan cedera dan kematian sel neuron terjadi. Inflamasi, yang ditandai dengan pelepasan sitokin proinflamasi, produksi radikal bebas oksigen, dan pembengkakan serta edema ruang interstisial, terjadi pada kerusakan sel dan menyebabkan situasi yang memburuk demikian

pula asidosis terjadi akibat hipoksia dan mencederai otak lebih lanjut melalui aktivasi saluran ion neuron yang mendeteksi asam. Pada akhirnya, kerusakan otak terjadi setelah cedera vaskular serebral, biasanya memuncak 24 sampai 72 jam setelah kematian sel neuron (Corwin, 2007)

b. Epidemiologi stroke

Pada suatu penelitian prospektif tahun 1996/1997 mendapatkan 2.065 pasien stroke dari 28 rumah sakit di Indonesia (Misbach, 2000). Survei Departemen Kesehatan RI pada 987.205 subjek dari 258.366 rumah tangga di 33 propinsi mendapatkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama pada usia > 45 tahun (15,4% dari seluruh kematian). Prevalensi stroke rata-rata adalah 0,8%, tertinggi 1,66% di Nangroe Aceh Darussalam dan terendah 0,38% di Papua (RISKESDAS, 2007). Secara umum, diperkirakan terdapat 8 dari 1000 penduduk Indonesia terkena penyakit stroke (Kemenkes RI, 2011).

Pada penelitian lain pada 1053 kasus stroke di 5 rumah sakit di Yogyakarta angka kematian tercatat sebesar 28,3%, sedangkan pada 780 kasus stroke iskemik adalah 20,4%, lebih banyak pada laki-laki. Mortalitas pasien stroke di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta menduduki peringkat ketiga setelah penyakit jantung koroner dan kanker, 51,58% akibat stroke hemoragik,

47,37% akibat stroke iskemik, dan 1,05% akibat perdarahan subaraknoid (Lamsudin, 1998).

c. Klasifikasi Stroke

Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya:

1) Stroke iskemik

a) *Transient Ischaemic Attack* (TIA)

Hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal secara cepat yang berlangsung kurang dari 24 jam, dan diduga diakibatkan oleh mekanisme vaskular emboli, trombosis, atau hemodinamik (Ginsberg, 2005).

b) Trombosis serebri

Trombosis serebri adalah oklusi trombotik arteria karotis atau vertebralis atau cabangnya, biasanya karena aterosklerosis yang mendasari. Proses ini bisa menyebabkan stroke mendadak dan lengkap dengan defisit bisa timbul progresif dalam beberapa jam atau intermiten dalam beberapa jam atau hari (Sabiston, 1994).

c) Embolisme serebri

Terjadi akibat oklusi arteria karotis atau vertebralis atau cabangnya oleh trombus atau embolisasi materi lain dari sumber proksimal, seperti bifurkasio arteria karotis atau jantung emboli dari bifurkasio karotidis biasanya akibat perdarahan ke dalam plak atau ulserasi di atasnya disertai

trombus yang tumpang tindih atau pelepasan materi ateromatosa dari plak sendiri. Emboli jantung bisa terjadi akibat fibrilasi atrium, stenosis katup mitral dan/atau aorta, prolapsus katup mitral, infark miokardium, aneurisma ventrikel, endokarditis bakterialis subakut atau miksuma jantung. Embolisme serebri sering mulai mendadak, tanpa gejala dan disertai nyeri kepala berdenyut. (Sabiston, 1994)

2) Stroke hemoragik

Pecahnya pembuluh darah otak menyebabkan keluarnya darah ke jaringan parenkim otak, ruang cairan serebrospinalis disekitar otak atau kombinasi keduanya. Perdarahan tersebut menyebabkan gangguan serabut saraf otak melalui penekanan struktur otak dan juga oleh hematoma yang menyebabkan iskemia pada jaringan sekitarnya. Peningkatan tekanan intrakranial pada gilirannya akan menimbulkan herniasi jaringan otak dan menekan batang otak (Christopher, 2007)

a) Perdarahan intra serebral

Perdarahan di substansi dalam otak yang paling umum terjadi pada pasien hipertensi dan aterosklerosis serebral karena perubahan degeneratif atau karena penyakit yang menyebabkan ruptur pembuluh darah. Selain itu, hemoragi intraserebral ini dapat pula disebabkan oleh malformasi

vaskular, tumor, dan gangguan koagulasi (akuisata atau oleh obat) dan idiopatis (Valery, 2004)

b) Perdarahan subarachnoid

Perdarahan dapat terjadi akibat trauma atau hipertensi, tetapi penyebab paling sering adalah kebocoran aneurisme pada area sirkulus Willisi dan malformasi arteri-vena kongenital pada otak (Valery, 2004)

d. Etiologi stroke

1) Vaskular

Aterosklerosis, displasia fibromuskuler, inflamasi (*giant cell arteritis*), SLE, poliarteritis nodosa, angitis granuloma, arteritis sifitika, AIDS, diseksi arteri, penyalahgunaan obat, sindroma moyamoya, trombosis sinus, atau vena.

2) Kelainan jantung

Trombus mural, aritmia jantung, endokarditis infeksiosa dan noninfeksiosa, penyakit jantung reumatik, penggunaan katup jantung prostetik, miksoma atrial, dan fibrilasi atrium.

3) Kelainan darah

Trombositosis, polisitemia, anemia sel sabit, leukositosis, hiperkoagulasi, dan hiperviskositas darah (Dewanto *et al.*, 2007).

e. Faktor resiko

Menurut Ginsberg (2005), faktor resiko vaskular adalah:

- 1) Umur
- 2) Hipertensi
- 3) Riwayat penyakit vaskular dalam keluarga
- 4) Hipertensi
- 5) Diabetes melitus
- 6) Merokok
- 7) Hiperkolestroleemia
- 8) Alkohol
- 9) Kontrasepsi oral
- 10) Fibrinogen plasma

f. Patofisiologi

Stroke iskemik terjadi ketika pasokan darah ke otak terganggu sehingga sel-sel otak tidak mendapat pasokan glukosa dan oksigen yang otak butuhkan. Stroke iskemik adalah suatu kesatuan kompleks dengan etiologi multipel dan manifestasi klinis yang bervariasi. Kira-kira 45% stroke iskemik disebabkan oleh trombus arteri besar atau kecil, 20% berasal dari emboli, dan yang lainnya belum diketahui penyebabnya (Hickey, 2003).

Trombosis dapat terbentuk di ekstrakranial dan intrakranial arteri ketika bagian intima dari arteri tersebut mengalami pendangkalan dan terbentuk plak di sepanjang pembuluh darah yang rusak. Kerusakan endothelial membuat platelet menempel dan beragregasi, setelah itu proses koagulasi teraktivasi dan

trombuspun terbentuk pada lokasi plak. Aliran darah melalui sistem ekstrakranial dan intrakranial menurun dan sirkulasi kolateral akan menjaga fungsinya. Ketika mekanisme kompensatori dari sirkulasi kolateral gagal, perfusi akan berkompromi dan mulai terjadi penurunan perfusi dan kematian sel.

Ketika stroke emboli terjadi, bekuan darah akan berjalan dari sumber lokasi emboli yang jauh lalu tersangkut di pembuluh darah serebral. Mikroemboli dapat lolos dari plak aterosklerosis di arteri karotid atau dari sumber kardiak seperti atrial fibrilasi, patent foramen ovale, atau *hypokinetic left ventricle* (Hickey, 2003). Emboli dalam bentuk darah, lemak, atau udara dapat terbentuk selama prosedur operasi, yang paling sering dan umum adalah terjadi selama operasi kardiak dan juga setelah operasi tulang panjang (Warlow *et al.*, 2001).

Ketika arteri tersumbat secara akut oleh trombus atau embolus, maka area SSP yang diperdarahi akan mengalami infark jika tidak ada perdarahan kolateral yang adekuat. Di sekitar zona nekrotik sentral, terdapat penumbra iskemik yang tetap viabel untuk suatu waktu, artinya fungsinya dapat pulih jika aliran darah baik kembali.

Iskemia SSP dapat disertai oleh pembengkakan karena dua alasan:

- a) Edema sitotoksik: akumulasi air pada sel-sel glia dan neuron yang rusak
- b) Edema vasogenik: akumulasi cairan ekstraselular akibat perombakan sawar darah otak

Edema otak dapat menyebabkan perburukan klinis yang berat beberapa hari setelah stroke mayor, akibat peningkatan tekanan intrakranial dan kompresi struktur-struktur di sekitarnya (Ginsberg, 2005)

g. Stroke dan gangguan fungsi kognitif

Otak bekerja secara keseluruhannya dengan menggunakan fungsi dari seluruh bagian. Proses mental manusia merupakan sistem fungsional kompleks dan tidak dapat dialokasikan secara sempit menurut bagian otak terbatas, tetapi berlangsung melalui partisipasi semua struktur otak. Kerusakan pada sel otak yang diakibatkan oleh suatu keadaan atau penyakit dapat mengakibatkan gangguan pada proses mental tersebut (Warlow, *et al.*, 1996)

Stroke baik iskemik maupun perdarahan dapat mengakibatkan kerusakan bahkan sampai kematian sel otak. Akibat dari keadaan tersebut dapat timbul suatu kelainan klinis sebagai akibat dari kerusakan sel otak pada bagian tertentu tetapi juga dapat berakibat terganggunya proses aktivitas mental atau fungsi kortikal luhur termasuk fungsi kognitif (Kusumoputro, 1999).

Stroke kardiovaskular biasanya menyebabkan adanya penurunan dari kualitas hidup penderitanya, yang mana disebabkan tidak hanya karena adanya defisit neurologis, namun karena adanya gangguan fungsi kognitif (Haan, *et al.*, 1995). Stroke berhubungan erat dengan meningkatnya resiko insidensi *mild cognitive impairment* (Gamaldo, *et al.*, 2006).

3. Obesitas

a. Definisi obesitas

Obesitas dan *overweight* menurut WHO adalah akumulasi lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan tubuh (World Health Organization, 2013). Kelebihan lemak tersebut terjadi baik di seluruh tubuh atau terlokalisasi pada bagian tertentu. Obesitas merupakan peningkatan total lemak tubuh, yaitu apabila ditemukan kelebihan berat badan >20% pada pria dan >25% pada wanita karena lemak (Ganong W.F, 2003)

b. Etiologi dan pathogenesis

Obesitas disebabkan oleh timbunan lemak yang terakumulasi abnormal dalam bentuk penyimpanan berlebihan triasilgliserol dalam adiposit di jaringan subkutan dan visceral intraabdominal. Timbunan lemak juga terjadi di sekeliling saraf dan pembuluh darah dalam bentuk tetesan lemak (droplet lipid) lalu terakumulasi di dalam sel-sel hati, jantung, dan otot rangka. Hal ini terjadi ketika ada proses ketidakseimbangan persisten

antara asupan energi dan pengeluaran energi yang mekanismenya belum diketahui secara pasti lalu menyebabkan penyimpanan lemak tanpa pemanfaatan energi yang adekuat. Akibatnya, kenaikan berat badan akan terjadi (Redinger, 2008).

Beberapa percobaan telah menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan berbagai faktor, selain dari faktor lingkungan dan gaya hidup, ada juga faktor genetik (seperti produk gen) dan hormon, yang terkait dengan obesitas (Pawitan J. , 1999).

1) Faktor genetika dan hormonal

Genetik dianggap komponen yang cukup berperan menyebabkan perkembangan obesitas, namun mekanismenya belum jelas karena pengaruh genetika sulit untuk diidentifikasi. Suatu penelitian menyebutkan bahwa kelebihan berat badan pada orang tua memiliki hubungan positif dengan kelebihan berat badan anak (Haines, *et al.*, 2007). Jika ayah dan/atau ibu menderita *overweight* maka kemungkinan anaknya memiliki kelebihan berat badan sebesar 40-50%. Apabila kedua orang tua menderita obesitas kemungkinan anaknya menjadi obesitas juga sebesar 70-80% (Maffeis, *et al.*, 1998).

a) Leptin

Leptin adalah produk gen obesitas (*ob*), sebuah peptida asam amino-167 yang diekspresikan jaringan adiposa putih, perut, plasenta, dan glandula mammae

(Pawitan J., 1999; Bray & York, 1997; Mantzoros, 1999). Leptin dihipotesiskan meningkatkan termogenesis, meningkatkan pengeluaran energi, dan menurunkan asupan makanan melalui penurunan sinyal kenyang pada neuron hipotalamus lewat jalur sinyal neuropeptida Y (NPY), proopiomelanokortin (POMC) dan sistem saraf simpatis/*sympathetic nerve system* (SNS) (Pawitan J., 1999; Bray & York, 1997; Havel, 1998; Sipilainen, *et al.*, 1997). Pada sebuah penelitian yang menggunakan tikus obese, mutasi gen leptin menyebabkan defisiensi leptin dan menyebabkan hiperphagia, penurunan pengeluaran energi, obesitas berat, dan resistensi insulin (Bray & York, 1997; Mantzoros, 1999; Havel, 1998; Caro, *et al.*, 1996). Namun pada penelitian lain banyak orang obese yang menunjukkan angka plasma leptin yang lebih tinggi dibandingkan orang non-obese. Walaupun beberapa obesitas terjadi karena defisiensi leptin, tapi banyak juga obesitas yang tidak defisiensi sehingga hal ini diduga mengarah pada resistensi leptin (Pawitan J., 1999; Chua, *et al.*, 1996; Montague, *et al.*, 1997).

b) Reseptor β -3 adrenergik

Penurunan ekspresi reseptor β -3 adrenergik di jaringan adiposa dibuktikan berdasarkan sebuah studi pada

penderita obesitas yang menemukan temuan mutasi missense dimana tryptophan digantikan dengan arginin pada kodon 64 gen reseptor β -3 adrenergik terkait dengan BMR rendah, resistensi insulin, onset awal diabetes tipe 2, dan peningkatan risiko obesitas (Halim, 2003).

c) Ghrelin

Ghrelin adalah hormon peptida di sirkulasi yang berasal dari lambung. Hormon ini adalah satu-satunya hormon orexigenik dan bertanggung jawab untuk merangsang nafsu makan (Tschop, *et al.*, 2001). Sebuah penelitian menyatakan bahwa ghrelin adalah peptida yang mengantagonis aksi dari leptin melalui aktivasi jalur reseptor NPY (Shintani, *et al.*, 2001).

d) Peptida YY (PYY)

Peptida ini ditemukan di seluruh usus, termasuk dalam usus besar dan rektum. Peptida ini disekresikan oleh sel-sel L dari distal usus kecil dan usus besar. PYY dilepaskan postprandial, dan mengirimkan sinyal ke hipotalamus agar pengosongan lambung tertunda, sehingga mengurangi sekresi lambung (Degen, *et al.*, 2005).

e) Cholecystokinin (CCK)

CCK diproduksi di kantong empedu, pankreas dan lambung, dan terkonsentrasi di usus kecil, dilepaskan

sebagai respon terhadap diet lemak. Hormon ini mengatur kontraksi kandung empedu, sekresi eksokrin pankreas, pengosongan lambung dan motilitas usus. CCK juga bertindak meningkatkan rasa kenyang dan menurunkan nafsu makan dan bekerja pada sinyal kenyang melalui subtype CCK-A reseptor pada serabut vagal aferen ke otak yang menyebabkan penghentian nafsu makan (Kaila & Raman, 2008).

f) Adinopektin

Adinopektin adalah hormon yang disekresikan jaringan adiposa. Sebuah studi menunjukkan bahwa penurunan adinopektin berkorelasi dengan resistensi insulin. Sebuah penelitian oleh Yamauchi *et al.* (2001) menunjukkan bahwa adinopektin bekerja terutama pada otot rangka untuk meningkatkan influks dan pembakaran asam lemak bebas sehingga akan mengurangi konten trigliserida otot, berkontribusi terhadap peningkatan transduksi sinyal insulin.

g) Interleukin-6 (IL-6)

Sitokin ini bersirkulasi pleiotropik dan mengakibatkan peradangan, gangguan pertahanan host juga cedera jaringan. Sitokin ini disekresikan oleh banyak jenis sel, termasuk sel-sel imun dan endotel, fibroblas dan

adiposit. Kerja dari sitokin adalah dengan menghambat reseptor insulin transduksi sinyal dalam hepatosit, meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas dari jaringan adiposa dan mengurangi sekresi adiponektin (Kaila & Raman, 2008).

2) Faktor lingkungan

a) Merokok

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa perokok cenderung tidak obesitas dibandingkan non-perokok dan penghentiannya menyebabkan penambahan berat badan (Keith, *et al.*, 2006)

b) Obat-obatan

Sejumlah jenis obat menyebabkan peningkatan berat badan seperti antidepresan (contohnya serotonin re-uptake inhibitor), kontrasepsi, antidiabetes (contohnya insulin, sulfonilurea dan thiazolidindion), dan obat yang digunakan untuk antihipertensi (contohnya antagonis beta adrenergik reseptor) (Keith, *et al.*, 2006)

c) Status ekonomi sosial

Studi menemukan bahwa BMI secara signifikan lebih tinggi pada kelompok sosial ekonomi rendah daripada kelompok sosial ekonomi menengah dan tinggi (Sobal & Stunkard, 1989). Status sosial-ekonomi rendah terkait

dengan percepatan kenaikan berat badan saat dewasa (O`Dea, 2003)

d) Faktor psikis

Status psikologis dapat mempengaruhi kebiasaan makan, karena sebagian orang makan dalam menanggapi emosi negatif. Stres misalnya, tidak hanya meningkatkan konsumsi makanan tetapi juga meningkatkan konsumsi terhadap makanan kalori tinggi yang biasanya dihindari (Zellner, *et al.*, 2006).

c. Klasifikasi obesitas

Tipe obesitas berdasarkan distribusi lemaknya :

1) *Upper body obesity*

Bisa juga disebut obesitas sentral, abdominal, atau visceral. Seseorang dengan obesitas sentral akan memiliki bentuk tubuh seperti buah apel (Porth, 2011).

2) *Lower body obesity*

Bisa juga disebut obesitas periferal atau gluteal-femoral. Seseorang dengan obesitas periferal memiliki bentuk tubuh seperti buah pir (Porth, 2011).

Parameter penentuan obesitas merupakan hal yang paling sulit dilakukan karena perbedaan *cut of point* etnis terhadap indeks massa tubuh (IMT) maupun lingkar pinggang. Sehingga, IDF (*International Diabetes Foundation*)

mengeluarkan kriteria ukuran lingkaran pinggang berdasarkan etnis (Alberti, 2005).

Tabel 2 Kriteria Ukuran Pinggang Berdasarkan Etnis

Negara/ grup etnis	Lingkar pinggang (cm) pada obesitas
Eropa	Pria>94 Wanita>80
Asia selatan Populasi China, Melayu, dan Asia-India	Pria>90 Wanita>80
China	Pria>90 Wanita>80
Jepang	Pria>85 Wanita>90
Amerika Tengah	Gunakan rekomendasi Asia Selatan hingga tersedia data spesifik
Sub-sahara Afrika	Gunakan rekomendasi Asia Selatan hingga tersedia data spesifik
Timur Tengah	Gunakan rekomendasi Asia Selatan hingga tersedia data spesifik

Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa distribusi lemak merupakan faktor morbiditas dan mortalitas yang lebih penting dibandingkan *overweight* dan obesitas. Lingkaran pinggang merupakan prediktor yang lebih baik untuk konten lemak abdominal atau visceral dibandingkan dengan IMT (Klein, *et al.*, 2007).

d. Patofisiologi

Faktor genetik, lingkungan dan psikologi memainkan peranan penting dalam patofisiologi obesitas. Secara ringkas,

obesitas merupakan gangguan keseimbangan energi. Penggunaan (*expenditure*) serta pengambilan (*intake*) energi diregulasi oleh mekanisme neural dan hormonal tubuh. Mekanisme ini dirangsang oleh respons metabolik yang berpusat pada hipotalamus. Mekanisme neurohumoral ini dapat dibagi menjadi 3 komponen :

- 1) Sistem perifer/sistem aferen menyalurkan sinyal dari berbagai tempat, dimana komponen utamanya adalah leptin dan adiponektin (dari adiposit), ghrelin (dari lambung), Peptida YY/PYY (dari ileum dan kolon), insulin (pankreas).
- 2) Nukleus arkuatus dalam hipotalamus memproses dan mengintegrasikan sinyal perifer dan menghasilkan sinyal eferen kepada 2 jenis neuron orde pertama, yaitu (a) POMC (*pro-opiomelanocortin*) dan CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcripts*) neuron, (b) neuropeptida Y (NPY), dan AgRP (*Agouti-related peptide*). Neuron orde pertama ini akan berkomunikasi dengan neuron orde kedua.
- 3) Sistem eferen yang menerima sinyal yang diberikan neuron orde pertama dari hipotalamus untuk mengontrol asupan makanan dan penggunaan energi. Hipotalamus juga berkomunikasi dengan otak depan dan tengah untuk mengontrol sistem saraf otonom.

Mekanisme neurohormonal tersebut yang mengatur keseimbangan energi dalam pengaruhnya terhadap berat badan

sehingga berat badan dapat dipertahankan dalam cakupan sempit selama bertahun-tahun. Keseimbangan ini dijaga oleh *set point* dalaman (lipostat), yang bisa mendeteksi kuantitas cadangan energi (jaringan adiposa) dan meregulasi asupan makanan serta penggunaan energi. Gen-gen obesitas mempunyai kode untuk komponen molekular untuk sistem fisiologis yang mengatur keseimbangan energi. Salah satu gen penting yang berperan dalam homeostasis energi ialah gen LEP serta produknya, leptin. Leptin merupakan sejenis sitokin yang disekresi oleh sel adiposa, berfungsi untuk meregulasi asupan makanan dan penggunaan energi. Efek leptin adalah untuk mengurangi pengambilan makanan dan meningkatkan penggunaan energi. Sekresi leptin diregulasi oleh jumlah cadangan lemak, tetapi mekanismenya belum jelas. Dengan jaringan adiposa yang banyak, sekresi leptin distimulasi, dan hormon tersebut sampai ke hipotalamus, di mana ia berikatan dengan reseptor leptin pada dua kelas neuron.

Satu kelas neuron yang sensitif terhadap leptin menghasilkan neuropeptida yang memicu nafsu makan (orexigenik), neuropeptida Y (NPY) dan *agouti-related protein* (AgRP). Kelas neuron dengan reseptor leptin yang satu lagi menghasilkan peptida yang menghambat nafsu makan (anorexigenik), hormon *alpha-melanocyte stimulating* (α -MSH) dan transkrip yang berhubung dengan kokain dan amfetamin

(CART). Kerja neuropeptida anoreksigenik dan oreksigenik ditunjukkan dengan berikatan pada set reseptor lain, yang paling utama adalah reseptor NPY dan reseptor melanokortin 4 (MC4R), di mana AgRP dan α -MSH masing-masing berikatan. Pengikatan leptin mengurangi asupan makanan dengan cara menstimulasi produksi α -MSH dan CART (peptida anoreksigenik) dan menghambat sintesis NPY dan AgRP (peptida oreksigenik). Keadaan yang sebaliknya berlaku apabila cadangan lemak tubuh tidak adekuat adalah sekresi leptin berkurang dan pengambilan makanan meningkat. Pada individu dengan berat badan yang stabil, proses ini dalam keadaan seimbang. Seperti yang telah dibincangkan sebelum ini, leptin bukan saja meregulasi nafsu makan, tetapi juga penggunaan energi melalui mekanisme tertentu (Kumar, *et al.*, 2007).

Oleh karena itu, kadar leptin yang tinggi meningkatkan aktivitas fisik, penghasilan panas, dan penggunaan energi. Mediator-mediator neurohormonal untuk penggunaan energi yang dipicu oleh leptin kurang diketahui. Termogenesis mungkin merupakan efek katabolik paling utama yang dipicu oleh leptin melalui hipotalamus. Termogenesis sebagiannya dikawal oleh sinyal hipotalamus yang meningkatkan pelepasan norepinefrin dari ujung syaraf simpatetik di jaringan adiposa. Sel lemak memaparkan reseptor β 3-adrenergik yang akan menyebabkan

hidrolisis asam lemak dan penghasilan energi *uncouple* dari cadangan apabila distimulasi oleh norepinefrin. Obesitas pada manusia dalam bentuk monogenik jarang terjadi, dan dikatakan terdapat gangguan *acquired* yang lain terlibat dalam patogenesis obesitas. Contohnya, kadar leptin darah yang tinggi pada kebanyakan individu obesitas, menunjukkan resistensi terhadap leptin dibandingkan defisiensi leptin adalah lebih sering terjadi pada manusia. Tidak diragukan bahwa genetik mempunyai peran penting dalam masalah berat badan. Namun, dengan adanya ciri-ciri kompleks, obesitas bukanlah semata-mata gangguan genetik. Terdapat pengaruh dari lingkungan yang definitif. Prevalensi obesitas pada orang Asia yang pindah ke Amerika adalah lebih tinggi berbanding dengan yang tinggal di Asia. Hal ini mungkin merupakan akibat daripada perubahan tipe dan jumlah asupan gizi. Bagaimanapun kondisi genetik individu itu, obesitas tidak mungkin akan terjadi tanpa pengambilan makanan (Kumar, *et al.*, 2007).

e. Hubungan obesitas dengan stroke

Mekanisme pasti bagaimana obesitas meningkatkan resiko stroke masih belum diketahui. Namun, diperkirakan ada kaitannya dengan peningkatan mediator inflamasi, hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterolemi khususnya LDL, dan hipertrigliseridemi. Di Amerika Serikat, Kurth, *et al.* (2002), melaporkan secara prospektif kohort terhadap 21.414 pria berusia

40-84 tahun. Setelah 12,5 tahun ditemukan 747 penderita stroke atau $RR=2$ pada pria yang obesitas. Kurth, *et al.* (2005), juga melaporkan penelitiannya secara prospektif kohort terhadap 39.053 wanita. Setelah 10 tahun, wanita yang memiliki $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$, didapati *hazard ratio* 1,5 (IK95% 1,2-1,9) dari stroke total. IMT merupakan faktor resiko yang kuat untuk stroke total dan stroke iskemik, tetapi tidak pada stroke hemoragik. Hubungan ini semakin meningkat jika didapati hipertensi, diabetes, dan kolesterol yang tinggi.

Di Swedia, Jood, *et al.* (2004), melaporkan secara prospektif pada 7402 pria berusia 47-55 tahun. Setelah lebih dari 28 tahun terjadi 873 stroke. Pada pria yang memiliki $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$ didapati *hazard ratio* 1,9 (IK95% 1,4-2,5) dari stroke total. Meningkatnya IMT pada pertengahan usia berhubungan dengan meningkatnya resiko stroke total dan iskemik, tetapi tidak pada stroke hemoragik.

Salah satu mekanisme bagaimana obesitas meningkatkan resiko stroke adalah dengan berubahnya perfusi sirkulasi di otak. Perfusi serebral diatur melalui mekanisme kontriksi dan dilatasi pembuluh darah di otak. Perfusi serebral yang kurang dapat menyebabkan stroke dan hal tersebut dipengaruhi oleh tonus miogenik dan struktur pembuluh darah. Osmond, *et al.* (2008), melaporkan bahwa pada tikus berusia 6-7 minggu yang obesitas

dan hipertensi dimana terdapat defisit dari leptin, didapati adanya tonus miogenik vaskular yang meningkat pada arteri serebral medial dan posterior. Menurut Bakker, *et al.* (2005), saat ini dugaan yang mendasari timbulnya hipertensi pada obesitas adalah peningkatan volume plasma dan peningkatan curah jantung yang terjadi pada obesitas. Selain itu, diduga terjadi perubahan neuro-hormonal yang mendasari kelainan ini. Hal tersebut disebabkan oleh resistensi leptin. Normal leptin disekresi ke dalam sirkulasi darah dalam kadar yang rendah, akan tetapi pada obesitas umumnya didapatkan peningkatan kadar leptin dan diduga peningkatan ini berhubungan dengan hiperinsulinemia melalui aksis adipoinsular. Pada penelitian perbandingan kadar leptin pada orang gemuk (IMT >27 kg/m²).

Hubungan antara obesitas dan stroke tidak hanya bergantung pada jumlah lemak tubuh, tetapi juga pada distribusi terutama pada daerah abdominal. Tanne, *et al.* (2005), melaporkan penelitiannya terhadap 9.151 penduduk Israel, setelah 23 tahun didapati 316 orang mati karena stroke. RR=1,12 untuk menilai obesitas dengan penggunaan *Subcapular Skin Fold (SSF)* yaitu pengukur distribusi lemak tubuh, sedangkan dengan *Body Mass Index* didapati RR=1,17 (IK95% 1-1,23). 2) dan orang dengan berat badan normal (IMT <27 kg/m²) didapatkan kadar leptin pada orang gemuk adalah lebih tinggi dibandingkan orang dengan berat

badan normal (31,3 + 24,1 ng/ml versus 7,5 + 9,3 ng/ml). Hiperleptinemia ini mungkin terjadi karena adanya resistensi leptin. Secara klinis efek resistensi leptin ini tergantung dari lokasi dan derajat keparahan resistensi tersebut. Resistensi pada ginjal akan menyebabkan gangguan diuresis dan natriuresis, menimbulkan retensi natrium dan air serta berakibat meningkatnya volume plasma dan *cardiac output*. Selain itu, adanya vasokonstriksi pembuluh darah ginjal, perangsangan saraf simpatis akan mengaktifasi jalur RAAS dan menambah retensi natrium dan air.

f. Hubungan obesitas dengan gangguan kognitif

Terdapat beberapa mekanisme yang diduga memediasi hubungan antara obesitas dan kejadian penurunan kognitif seperti hiperglikemia, hiperinsulinemia, tidur yang buruk dengan apnea obstruktif, dan kerusakan pembuluh darah ke sistem saraf pusat (Goto et al., 2013). Hiperglikemia menjadi penyebab kerusakan organ dengan meningkatkan oksigen reaktif seperti superoksida, yang dapat meningkatkan aktivasi jalur polyol, meningkatkan pembentukan dari *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi *diacylglycerol* dari protein C kinase, dan peningkatan *shunting* glukosa pada jalur hexosamine. Perubahan glukosa darah diketahui mengubah aliran darah serebral regional dan dapat

menyebabkan perubahan osmotik pada neuron serebral (Vijayakumar *et al.*, 2012).

Pada obesitas, terjadi penyimpanan lemak yang berkepanjangan. Lemak akan tersimpan dalam bentuk trigliserol dalam adiposit untuk melindungi toksisitas asam lemak, jika tidak asam lemak akan beredar di pembuluh darah dan menghasilkan stres oksidatif dan menyebar ke seluruh tubuh. Namun, penyimpangan yang berlebihan yang menciptakan keadaan obesitas pada akhirnya menyebabkan pelepasan asam lemak berlebihan dari peningkatan lipolisis yang dirangsang oleh saraf simpatis. Asam lemak bebas yang dilepaskan oleh deposit trigliserol juga akan menghambat lipogenesis, yang akan berkontribusi terhadap hipertrigliseridemia (Redinger, 2007). Trigliserida yang tinggi dalam darah menyebabkan resistensi leptin yang ditandai dengan memburuknya transpor leptin menuju sawar darah otak, sehingga mengakibatkan rendahnya kadar leptin di cairan serebro spinal, dimana leptin diketahui berperan dalam fungsi kognitif khususnya proses belajar dan memori (Banks, *et al.*, 2004).

Namun, hipertrigliseridemia itu sendiri juga memediasi kerusakan kognitif dengan mengganggu pemeliharaan komponen N - methyl- d - aspartat dari hippocampal potensiasi jangka panjang, dan bahwa penurunan trigliserida dapat membalikkan

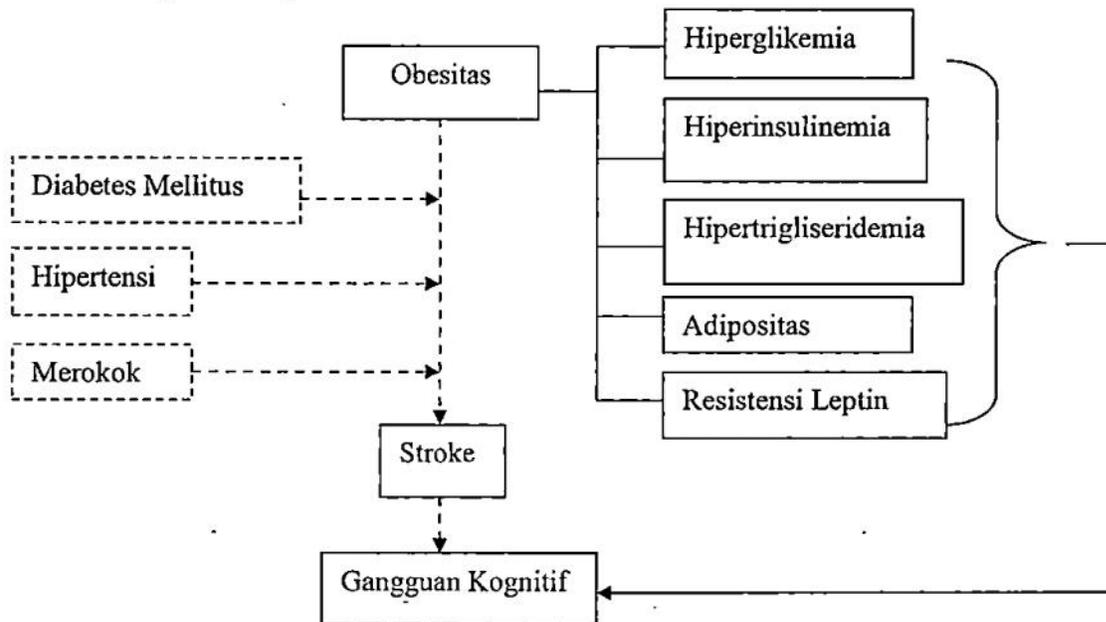
penurunan kognitif dan meningkatkan stres oksidatif pada otak (Farr *et al.*, 2008).

Selain itu, adipositas (jumlah lemak tubuh) diperkirakan memiliki hubungan timbal balik dengan volume otak secara keseluruhan dan fungsi kognitif. Dengan meningkatnya berat badan, volume otak menurun dan fungsi kognitif memburuk (Bond *et al.*, 2011). Dalam sebuah penelitian menggunakan MRI, teknologi pencitraan otak untuk mengeksplorasi hubungan antara obesitas dan volume otak, para peneliti menemukan bahwa khususnya obesitas perut viseral dikaitkan dengan struktur otak yang memburuk. Hal ini berlaku bahkan pada orang tanpa defisit kognitif yang sudah ada sebelumnya. Temuan secara statistik signifikan dan independen dari faktor risiko vaskular dan keseluruhan IMT (Debette S *et al.* 2010)

Adipositas memiliki efek langsung pada degradasi neuronal oleh karena adipositas menyebabkan inflamasi sistemik kronis rendah. Inflamasi perifer dapat melewati sawar darah otak dan stimulasi saraf aferen pada lokasi inflamasi itu sendiri dapat juga menginduksi reaksi inflamasi sistem saraf pusat. Asam lemak bebas jenuh, asam palmitat dan asam laurat telah terbukti memicu peradangan pada kultur makrofag. Asam lemak jenuh rantai panjang didemonstrasikan dapat mengaktifkan sinyal inflamasi di astrosit. Mikroglia, sel-sel menyerupai makrofag di sistem saraf

pusat teraktivasi oleh sinyal proinflamasi sehingga menyebabkan produksi lokal interleukin dan sitokin, yang keduanya berperan dalam inflamasi otak (Goto *et al.*, 2013).

Sitokin-sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh jaringan adiposa tersebut antara lain interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF α) dan *C-Reactive Protein* (CRP) (Goto *et al.*, 2013). CRP meningkat pada subyek dengan adipositas yang lebih besar dan berhubungan dengan gangguan kognitif di kehidupan kemudian (Schmid *et al.*, 2002). IL-1 berimplikasi dengan konsolidasi memori, sedangkan IL-6 memediasi disfungsi hippocampal sehingga kedua interleukin tersebut mempengaruhi memori dan kognisi. IL-6 dan CRP berkorelasi dengan percepatan penurunan fungsional pada orang tua, dan pada usia menengah CRP dapat memprediksikan risiko demensia. Pasien dengan penurunan neurokognitif pascaoperasi, yang terjadi pada 7-26% pasien yang menjalani operasi, diamati memiliki peningkatan yang signifikan dalam CRP dan IL-1 dibandingkan dengan pasien tanpa penurunan neurokognitif. Peningkatan pada IL-6 dan CRP pasca operasi ditemukan berkorelasi dengan disfungsi kognitif jangka pendek dan menengah setelah operasi bypass arteri koroner (Lakhan *et al.*, 2013)

B. Kerangka konsep**C. Hipotesis**

Ada hubungan antara obesitas dengan gangguan kognitif pada pasien stroke di RS Bethesda.