

BAHAN AJAR

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

Nama Mata Kuliah/Bobot SKS	: Sistem Neuropsikiatri / 8 SKS
Standar Kompetensi	: area kompetensi 5: landasan ilmiah kedokteran
Kompetensi Dasar	: menerapkan ilmu kedokteran klinik pada sistem neuropsikiatri
Indikator	:menegakkan diagnosis dan melakukan penatalaksanaan awal sebelum dirujuk sebagai kasus emergensi
Level Kompetensi	:2
Alokasi Waktu	: 2 x 50 menit

1. Tujuan Instruksional Umum (TIU) :

Mampu mengenali dan mendiagnosis penyakit-penyakit gngguan neurobehavior serta melakukan penanganan sesuai dengan tingkat kompetensi yang ditentukan, dan melakukan rujukan bila perlu.

2. Tujuan Instruksional Khusus (TIK) :

- a. Mampu menyebutkan patogenesis terjadinya *mild cognitive impairment (MCI)*
- b. Mampu melakukan penapisan / penegakan diagnosis *mild cognitive impairment (MCI)*
- c. Mampu melakukan promosi kesehatan dan pencegahan *mild cognitive impairment (MCI)*

Isi Materi:PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Menjadi tua adalah suatu keharusan yang selalu dialami oleh semua makhluk hidup, termasuk kita semua. Seseorang yang mulai menginjak usia pertengahan atau dalam usia 50-an, apalagi yang mulai memasuki masa lanjut usia, 60-an, sering mengalami lupa, tidak ingat nama orang, nama benda, sukar mengingat janji, lupa menaruh barang, dan sebagainya, dan hal ini sering menyebabkan rasa cemas². Perubahan atau gangguan memori merupakan bagian terpenting dari suatu proses menua otak. Kemampuan untuk mengirimkan informasi jangka pendek ke memori jangka panjang mengalami kemunduran dengan penambahan usia. Hal itu dianggap sebagai berkurangnya kemampuan belajar (*learning acquisition*) akibat proses kegagalan konsolidasi atau asimilasi.³

Diperkirakan bahwa hingga sepertiga orang dewasa akan mengalami penurunan bertahap fungsi kognitif, yang dikenal sebagai penurunan kognitif ringan (*Mild Cognitive Impairment / MCI*) dengan bertambahnya usia mereka. Tidak separah demensia, MCI didefinisikan sebagai cacat kognitif yang tidak mengganggu kehidupan sehari-hari, misalnya berpikir lebih lambat, berkurangnya kemampuan untuk belajar, dan gangguan memori. Sementara banyak dokter konvensional melihat hal ini sebagai konsekuensi tak terelakkan dari proses penuaan, penelitian yang lebih baru telah menemukan kemungkinan penyebab timbulnya MCI dan juga telah mengidentifikasi terapi potensial yang lebih efektif dari sebelumnya dalam mencegah penurunan mental yang berkaitan dengan usia. Meminimalkan cacat kognitif akan menjadi lebih penting sebagai upaya untuk memperpanjang angka harapan hidup.^{1,2}

Perubahan fisik yang terjadi pada otak yang mengalami proses penuaan berpengaruh terhadap penurunan fungsi kognitif (MCI). Sebagai contoh, jumlah impuls saraf dan sel-sel saraf menurun sesuai dengan usia. Selain itu, kadar neurotransmitter seperti serotonin dan asetilkolin, transmitter utama untuk memori dan belajar, kadarnya menurun. Penurunan kadar asetilkolin ini sudah diketahui sejak 3 dekade yang lalu, menimbulkan teori bahwa penurunan kadar asetilkolin

diikuti dengan penurunan kognitif. Aliran darah ke otak juga merupakan faktor penting bagi kesehatan otak. Darah memberikan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk melakukan fungsi normal. Sayangnya, selama penuaan, aliran darah ke otak menurun + 20 %. Penurunan aliran darah akibat proses penuaan dan penyakit-penyakit yang terkait dapat menyebabkan kerusakan sel saraf otak, yang pada akhirnya berakibat penurunan fungsi kognitif. ^{4,7}

Permasalahan kemunduran fungsi kognitif masa kini terfokus pada MCI sebagai fase transisi Alzheimer. Bagaimana mengenali kelompok lanjut usia dengan kondisi kognitif yang tidak mengalami kemunduran dari kelompok lanjut usia yang cenderung mengalami kemunduran sampai demensia. ³

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SISTEM MEMORI MANUSIA^{1,6,7,8}

Memori manusia adalah suatu proses dimana informasi diterima, disandikan, disimpan, dan dipanggil kembali. Memori saat ini telah diketahui merupakan koleksi kemampuan mental yang tergantung dari berbagai sistem. Beberapa sistem terkait dengan kesadaran keterjagaan (eksplisit) dan secara sadar dapat dipanggil kembali (deklaratif), dimana yang lain diekspresikan dengan perubahan perilaku (implisit) dan tidak disadari (non-deklaratif). Menurut Budson dan Price, memori dibagi menjadi:

1. Memori Episodik

- Memori ini merujuk pada sistem memori eksplisit dan deklaratif yang digunakan untuk memanggil kembali pengalaman pribadi kita, misalnya tentang cerita pendek atau yang kita makan pada waktu malam.

2. Memori Semantik

- Memori Semantik adalah gudang konsep dan pengetahuan yang kita miliki, seperti apakah warna dan siapakah presiden pertama Republik Indonesia.

3. Memori Prosedural

- Memori ini adalah memori untuk mengingat pembelajaran dan ketrampilan kognitif dan algoritma yang dilakukan secara otomatis, tanpa disadari. Memori prosedural ini adalah non-deklaratif akan tetapi dalam acquisition – dalam perolehan dapat eksplisit (misalnya belajar mengendarai mobil dengan persneling standar) atau dapat implisit (seperti sekuens memijat nomor telepon tanpa usaha).

4. Memori Kerja

- Memori Kerja merupakan kombinasi atensi, konsentrasi, dan ingatan jangka pendek, dan ini merujuk kemampuan temporer untuk

mempertahankan informasi dan memanipulasi sesuatu ingatan yang diperlukan. Karena hal itu memerlukan partisipasi aktif yang disadari, maka memori kerja merupakan sistem memori eksplisit dan deklaratif. Memori kerja, secara tradisional dibagi menjadi informasi proses fonologik (seperti mengingat nomor telepon dalam ingatan di otak) atau informasi spasial (misalnya secara mental mengikuti jalur perjalanan).

Sedangkan di klinik, memori dibagi atas tiga jenis berdasarkan kurun waktu antara presentasi stimulus dan pemanggilan (retrieval) memori, yakni :

1. Memori Segera
 - Memori segera atau pemanggilan segera setelah rentang waktu beberapa detik, seperti pengulangan deretan angka.
2. Memori Baru (recent) jangka pendek
 - Memori baru mengacu pada kemampuan pasien untuk mengingat kejadian yang baru terjadi, kejadian sehari-hari (misalnya tanggal, hari, nama dokter, apa yang dimangkan waktu sarapan tadi pagi atau kabar yang baru). Lebih tegas lagi, memori baru ialah kemampuan untuk mengingat materi yang baru dan menjumput materi tersebut setelah interval beberapa menit, jam atau hari.
3. Memori (rimot) jangka panjang
 - Memori rimot digunakan bagi kemampuan mengumpulkan fakta atau kejadian yang terjadi bertahun-tahun sebelumnya, seperti nama guru atau nama teman satu sekolah dulu.

Fungsi eksplisit memori yang baik harus melibatkan sejumlah proses yang terpisah, yang mencakup encoding - penyandian, storage - penyimpanan, dan retrieval - pemanggilan. Penyandian, merupakan fungsi dimana sumber-sumber serebral menggunakan mekanisme perhatian untuk memproses informasi. Penyandian memori merupakan fungsi dari memori kerja, yang terletak pada lokalisasi anatomi spesifik, di korteks lobus frontalis, parietalis dan temporalis.

Temuan neuroimaging membuktikan bahwa implementasi hubungan Dorso Lateral Prefrontal Cortex (DLPC) memproses organisasi item pada memori kerja dan hubungan DLPC ke hipokampus penting untuk penyimpanan pada memori jangka panjang. Sebaliknya, hipokampus yang bertanggung jawab untuk konsolidasi memori, meskipun demikian peran yang pasti dari hipokampus pada pasca konsolidasi masih kontroversi. Hipokampus diperlukan untuk membentuk memori baru, dan bila rusak memori lama masih dapat dipanggil kembali. Sebaliknya, bila hipokampus utuh tetapi sebagian korteks serebri mengalami kerusakan, memori baru masih dapat disimpan, akan tetapi ingatan lama dapat hilang. Fungsi memori merupakan konsekuensi dari sistem saraf yang tersebar luas, di korteks parietalis, frontalis dan hipokampus, jelaslah bahwa memori episodik terganggu akibat cedera pada daerah otak tersebut di atas, atau pada akson-akson yang menghubungkan populasi neuron di sistem yang terintegrasi tersebut.

2.2. DEFINISI

Mild Cognitive Impairment (MCI) merupakan stadium gangguan kognitif yang melebihi perubahan normal yang terkait dengan penambahan usia, akan tetapi aktivitas fungsional masih normal dan belum memenuhi kriteria demensia. Istilah MCI secara luas dapat diartikan sebagai stadium/ tahapan intermediate penurunan kognitif, terutama yang mengenai gangguan fungsi memori, yang diduga merupakan prediktif demensia, terutama demensia Alzheimer. Fenomena MCI terutama dipergunakan sebagai “peringatan” bahwa penyandanginya mempunyai resiko tinggi untuk mengidap demensia Alzheimer dan merupakan fase transisi antara gangguan memori fisiologis dan patologis.³

Terdapat beberapa subtipe dari MCI. Salah satu klasifikasi yang umum membedakan MCI menjadi bentuk amnestik dan non-amnestik. Bentuk amnestik, dimana gangguan memori dominan, sering menjadi prekursor penyakit

Alzheimer. Berbagai jenis gangguan kognitif dapat terjadi dalam MCI bentuk non-amnestik, dimana fungsi luhur yang paling sering terganggu. Bentuk non-amnestik tersebut dapat dihubungkan dengan penyakit serebrovaskuler atau mungkin menjadi prekursor dari demensia frontotemporal.¹

2.3 EPIDEMIOLOGI^{5,6,7}

1. Frekuensi

- Penelitian MCI belum banyak dilakukan karena masalah ini memang baru. Berbagai acuan menunjukkan prevalensi yang bervariasi. Menurut Finland 6,5% pada umur 60-70 tahun, 18-35% pada umur lebih dari 60 tahun (Bullock), Prevalensi MCI di Amerika Serikat sekitar 3-4 % dalam dekade ke-8 pada populasi umum dan 19,2 % untuk usia 65-74 tahun; 27,6 % untuk usia 75-84 tahun, dan 38 % untuk usia 85 tahun

2. Mortalitas/ Morbiditas

- Subtipe MCI berkembang menjadi penyakit Alzheimer pada tingkat yang berbeda. Sebuah studi oleh Roundtree dkk menunjukkan bahwa tingkat konversi menjadi penyakit Alzheimer dari MCI amnestik sebesar 56 %, dari amnestik subthreshold sebesar 50 %, dan MCI non-amnestik adalah 52 %. Untuk semua subtipe MCI, konversi 4 tahun untuk demensia adalah 56 % (14 % per tahun) dan untuk penyakit Alzheimer sebesar 46 % (11 % per tahun). Penderita MCI mempunyai kemungkinan berkembang menjadi penyakit Alzheimer 7 kali lebih besar daripada individu lain yang tidak menderita gangguan kognitif. Dari seluruh pasien MCI, 80 % akan berkembang menjadi demensia dalam waktu 6 tahun. Wilson dkk melaporkan bahwa resiko kematian MCI meningkat sekitar 50% pada orang Amerika dan Afrika

3. Ras

- Tidak ada penelitian yang menunjukkan bahwa faktor-faktor budaya dan ras mempengaruhi manifestasi klinis MCI

4. Seks

- Banyak penelitian menunjukkan bahwa resiko penyakit Alzheimer secara signifikan lebih tinggi pada wanita dibandingkan laki-laki, dan karena itu diduga kemungkinan MCI berkembang lebih besar pada wanita dibanding pada pria

5. Umur

- Prevalensi MCI meningkat seiring dengan peningkatan usia, yaitu 10% pada usia 70-79 tahun dan 25% pada usia 80-89 tahun (Anderson, 2010)

2.4. ETIOLOGI^{2,7,8}

Para peneliti telah mengidentifikasi sejumlah faktor yang dapat menyebabkan penurunan kognitif, antara lain:

1. Diet

- Dalam suatu studi prospektif, + 500 pasien demensia tanpa gejala klinis berusia > 55 tahun dievaluasi. Diet mereka dinilai pada awal penelitian dan peserta di-skrining terhadap gejala demensia dalam 2 tahun berikutnya. Setelah menyesuaikan dengan faktor-faktor lain, subyek dengan diet lemak total tertinggi memiliki resiko relatif terhadap timbulnya demensia. Peningkatan resiko demensia juga berhubungan dengan diet tinggi lemak jenuh dan kolesterol. Di sisi lain, diet tinggi ikan memiliki resiko rendah terhadap timbulnya demensia.

2. Inflamasi

- Berbagai studi telah meneliti hubungan antara inflamasi dan MCI, dan menemukan bukti yang kuat. Sebagai contoh, sebuah penelitian dari 2632 peserta (usia rata-rata 74 tahun) menemukan bahwa orang yang menderita sindrom metabolik dan tingkat inflamasi tinggi secara bersamaan, akan mengalami kerusakan kognitif lebih besar daripada yang tidak menderita keduanya. Sindrom metabolik merupakan

sekelompok kelainan meliputi hipertensi, kadar insulin tinggi, obesitas, dan kadar lemak abnormal. Hal ini berkaitan erat dengan peningkatan resiko serangan jantung dan stroke.

3. Radikal bebas

- Radikal bebas merupakan molekul yang sangat stabil yang bereaksi dengan molekul lain dalam proses oksidasi. Area tubuh dengan output energi tinggi, seperti otak, sangat rentan terhadap radikal bebas. Tubuh memerlukan antioksidan untuk menangkal radikal bebas, yaitu superoxide dismutase, glutathione peroxidase, vitamin C dan E. Penelitian yang dilakukan pada hewan menunjukkan bahwa diet tinggi antioksidan akan menunda gangguan memori pada usia lanjut.

4. Penyakit vaskuler

- Aterosklerosis pada pembuluh darah otak dapat menurunkan aliran darah otak dan meningkatkan resiko stroke. Aliran darah yang berkurang dapat menyebabkan sel saraf di otak akan hilang sebelum waktunya, sehingga terjadi penurunan fungsi mental. Suatu studi yang dilakukan pada 400 laki-laki (40-80 tahun), menunjukkan bahwa faktor resiko vaskuler, seperti konsumsi alkohol yang berlebihan dan kadar homosistein yang tinggi, dikaitkan dengan penurunan kapasitas dan kecepatan pemrosesan informasi.

5. Stres

- Penelitian telah menunjukkan bahwa laki-laki yang lebih tua dengan peningkatan kadar epinefrin lebih mungkin untuk menderita gangguan kognitif ringan. Hal ini juga membuktikan bahwa peristiwa stres besar dapat memberikan suatu efek kumulatif selama seumur hidup yang memperparah penurunan kognitif.

6. Defisiensi Dehidroepiandrosteron

- Kadar Dehidroepiandrosteron (DHEA) menurun seiring dengan bertambahnya usia. Sejumlah penelitian telah menghubungkan kadar DHEA yang rendah terhadap gangguan memori dan penurunan fungsi kognitif.

7. Hormon Tiroid

- Hipotiroidisme dihubungkan dengan gangguan berkonsentrasi, gangguan memori, dan depresi. Hipotiroidisme juga dihubungkan dengan gangguan fungsi kognitif.

2.5 PATOFISIOLOGI^{8,9}

Patofisiologi dari MCI adalah multifaktorial. Sebagian besar kasus bentuk MCI amnestik merupakan hasil dari perubahan patologis penyakit Alzheimer yang belum cukup parah untuk menyebabkan demensia klinis. Setidaknya dalam penelitian terhadap populasi khusus, otopsi yang dilakukan pada penderita MCI amnestik mendapati neuropatologi yang khas untuk menjadi penyakit Alzheimer. Serta beberapa penelitian yang dilakukan dengan pemeriksaan post mortem terhadap subyek yang diduga MCI didapatkan berbagai derajat senile plaque dan kelainan vaskuler yang kesemuanya ini menempati kisaran antara keadaan normal dan Demensia Alzheimer, dan di studi yang lebih spesifik menjelaskan bahwa otak pada pasien dengan MCI dan Demensia Alzheimer fase awal dalam keduanya didapatkan NFT patologi. Kedua hasil ini mendukung gagasan bahwa MCI merupakan fase transisi antara penuaan normal dengan kondisi terminal yakni AD.⁹

Berikut dijelaskan patofisiologi dari demensia Alzheimer itu sendiri.

I. Hipotesa Amiloid Kaskade

- Pada hipotesa ini, intinya adalah kerusakan sel neural yang disebabkan oleh plak senil. Plak senil adalah kumpulan protein yang sebagian besarnya terdiri dari protein amiloid- β ($A\beta$) yang merupakan hasil dari pemecahan protein, yakni prekursor amiloid protein (APP) oleh protease γ -secretase. Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa mutasi dari beberapa gen APP, presenilin-1 dan presenilin- 2 berhubungan langsung dengan produksi $A\beta$ yang sampai saat ini masih belum diketahui bagaimana mekanismenya. Baik Presenilin-1 dan presenilin- 2 keduanya mengandung sejumlah enzim γ -secretase,

yakni enzim proteolitik yang membebaskan A β dari APP. Setelah beberapa fragmen peptida A β dibebaskan dari APP, dengan segera mereka akan berkumpul membentuk dimer, trimer, atau oligomer. Beberapa kajian studi menyebutkan bahwa A β oligomer akan berikatan dengan reseptor NMDA yang hasil akhirnya dapat meningkatkan produksi ROS (*reactive oxygen species*) yang dapat berakibat pada kematian sel neural atau penurunan fungsi neuronal.

- Selain plak senil, temuan patologis lainnya adalah NFTs (*neurofibrillary tangles*). NFTs adalah polimer abnormal dari MAPT (*microtubule associate protein*) yang mana MAPT normalnya berfungsi untuk menstabilkan mikrotubul dengan cara berikatan dengan tubulin dan berada di akson. Namun pada AD, protein (MAPT) terhiperfosforilasi, tidak berikatan dengan tubulin, melainkan berikatan dengan NFT dan berada di somatodendritik. Protein yang menjadi patogen ini (yang terhiperfosforilasi) dapat memodifikasi reseptor NMDA menjadi lebih rentan berikatan dengan A β yang bersifat sinaptotoksik sehingga menyebabkan neurodegenerasi dan disfungsi neural karena stress oksidatif seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.
- Proliferasi dari mikroglia (*primary glial immune cells* dari sistem saraf pusat) dan *astrocytes* (*glial supportive cells* dari sistem saraf pusat) yang berhubungan dengan pembentukan *senile plaque* ditemukan dalam beberapa penelitian. Baik mikroglia dan *astrocytes* dapat mendeteksi A β dengan adanya TLR (*toll like receptor*) pada permukaannya, seperti TLR2, TLR4 dan TLR9. Beberapa ahli berpendapat bahwa aktivasi mikroglial ketika mendeteksi adanya A β dapat berfungsi sebagai neuroproteksi melalui pembersihan *senile plaque*, sementara beberapa pendapat lainnya, aktivasi ini menginduksi respon inflamasi yang dapat merusak sel neuron melalui aktivitas beberapa faktor proinflamasi seperti prostaglandin dan nitrik oksid. Dapat disimpulkan bahwa dalam teori atau hipotesis amiloid kaskade

ini terjadi deposisi A β sebagai hasil dari mutasi genetik dari APP, presenilin-1 dan presenilin-2 yang menyebabkan produksi A β meningkat sehingga menyebabkan disfungsi sinaptik yang diikuti oleh pembentukan plak lebih lanjut; inflamasi karena aktivasi dari astrositik dan mikroglial terhadap A β ; disregulasi sinyal kaskade yang menyebabkan stress oksidatif, perubahan reseptor post-sinaps, hiperfosforilasi MAPT yang diikuti dengan pembentukan NFT; yang hasil akhirnya adalah kematian sel neuronal karena proses-proses diatas terjadi secara terus-menerus.

2.6 TRANSISI MENJADI DEMENSIA ALZHEIMER

Pasien dengan gangguan kognitif ringan beresiko tinggi berkembang menjadi demensia dalam waktu dekat. Tingkat transisi dari penurunan kognitif ringan (didefinisikan secara sempit, seperti di atas) menjadi demensia diperkirakan berkisar 10% -15% per tahun, mencapai paling sedikit 50% dalam 5 tahun. Transisi biasanya menjadi demensia Alzheimer, bukan untuk demensia vaskular. Berdasarkan penelitian ini, beberapa peneliti berpendapat bahwa penurunan kognitif ringan merupakan masa prodromal dari penyakit Alzheimer dan bukan entitas diagnostik yang terpisah. Namun, dalam studi berbasis populasi, terdapat sebanyak 20-25 % pasien MCI yang mengalami perbaikan ke fungsi kognitif yang normal. Pasien dengan gangguan kognitif ringan yang dirujuk ke psikiater umum memiliki dua kemungkinan yang ekstrem. Dengan demikian, pasien dengan gangguan kognitif ringan merupakan kelompok risiko tinggi terhadap penyakit Alzheimer, tetapi sebagian akan kembali ke fungsi kognitif yang normal. Pasien harus memahami bahwa penurunan kognitif ringan bukan merupakan diagnosis definitif dari penyakit neurodegeneratif.⁶

Pada periode saat ini dapat dipergunakan sebagai pemahaman perjalanan penyakit Alzheimer secara slow motion. Tampak jelas bahwa perjalanan penyakit Alzheimer secara kronik melalui sebuah “continuum” (rangkaiian kesatuan) mulai

dari *Benign Senescent Forgetfulness* (BSF) pada usia lanjut melalui *Mild Cognitive Impairment* (MCI, Gangguan Kognitif Ringan) masuk ke penyakit Alzheimer (AD).⁹

a. Mudah lupa (*Forgetfulness*)

- Mudah lupa merupakan fenomena yang paling sering ditemukan dalam kehidupan sehari-hari warga usia lanjut. Adapun kriteria mudah lupa (*Forgetfulness*) adalah:
 - Mudah lupa nama benda, nama orang dan sebagainya
 - Terdapat gangguan dalam mengingat kembali (*recall*)
 - Terdapat gangguan dalam mengambil kembali informasi yang telah tersimpan dalam memori (*retrieval*)
 - Tidak ada gangguan dalam mengenal kembali sesuatu apabila diberi isyarat (*clue*) (*recognition*).
 - Lebih sering menjabarkan fungsi atau bentuk daripada menyebutkan namanya.

b. Gangguan Kognitif Ringan (M C I)

- Pada umumnya diagnosis MCI dibuat apabila pada seseorang ditemukan kriteria berikut ini:
 - Ada gangguan memori.
 - Fungsi memori abnormal untuk usia dan pendidikan
 - Aktivitas sehari-hari normal
 - Fungsi kognisi umum normal
 - Tidak ada demensia (kepikunan)

Penderita MCI terutama mengalami gangguan memori jangka pendek (*recent memory*). Mereka masih mampu berfungsi normal dalam kehidupan sehari-hari, mampu memperoleh kemampuan kognisi seperti berpikir, pemahaman dan membuat keputusan. Fenomena MCI terutama dipergunakan sebagai “peringatan”

bahwa penyandanginya mempunyai risiko tinggi untuk mengidap demensia (Alzheimer) dan merupakan fase transisi antara gangguan memori fisiologis dan patologis.

c. Demensia Alzheimer

- Definisi demensia adalah gangguan intelektual dan kemampuan kognitif yang progresif dan cukup mengganggu performans sosial dan pekerjaan. Gejala demensia pada penyakit Alzheimer adalah akibat proses degenerative yang menyebabkan kematian yang massif sel-sel neuron di korteks serebral. Penyakit Alzheimer dimulai lambat. Pada awalnya ditemukan gejala mudah lupa (*forgetfulness*) yang menyebabkan penderita tidak mampu menyebut kata yang benar, berlanjut dengan kesulitan mengenal benda dan akhirnya tidak mampu menggunakan barang-barang, sekalipun yang termudah, seperti menggunakan pensil.
- Tanda-tanda klasik yang didapat pada kebanyakan penderita pada stadium awal dan sebagai petunjuk kebutuhan penilaian penyakit Alzheimer adalah:
 - *Short-term memory loss*
Kemunduran fungsi memori merupakan tanda yang paling awal
 - *Learning and retaining new information*
Kesulitan untuk belajar hal yang baru. Akibatnya adalah mengulang-ulang sesuatu dan lupa pembicaraan dan janji.
 - *Reasoning and abstractive thought*
Kesulitan untuk membaca kalender, memahami lelucon, atau menentukan waktu. Mengalami kesukaran dalam menghitung balans buku cek, memasak atau tugas yang membutuhkan langkah berurutan.
 - *Judgement and planning*
Kesulitan mengantisipasi atau mempertimbangkan akibat dari suatu peristiwa atau tindakan. Tidak mampu memecahkan

masalah sehari-hari, seperti bagaimana harus bertindak apabila kompor menyala, kesulitan mengikuti arah atau menemukan jalan kembali.

- *Language skills*

Sangat sulit menemukan kata yang benar dalam mengungkapkan pikiran bahkan dalam mengikuti konversasi.

- *Inhibition and impulse control*

Penderita yang dahulu pasif menjadi lebih agresif dan kadang-kadang berperilaku tidak wajar. Akan tampak jelas perilaku yang iritabel dan tidak percaya.

Gejala-gejala tersebut diatas tidak dengan sendirinya menetapkan diagnosis penyakit Alzheimer. Masih diperlukan riwayat keluarga, pemeriksaan fisik, fungsional, penilaian status mental, pemeriksaan penunjang, penetapan kriteria diagnostic dan evaluasi diagnostik.³

Secara sederhana perbedaan antara MCI dan BSF serta Alzheimer adalah sebagai berikut:^{8,9}

- BSF dan AAMI (Age associated Memory Impairment) adalah orang lanjut usia yang mengalami gangguan memori sementara misalnya lupa menaruh benda, lupa nama seseorang, lupa membeli barang-barang di toko yang sebelumnya sudah direncanakan. Masih ingat informasi yang bermakna.
- MCI sebaliknya merupakan gangguan memori yang terus menerus dan mengganggu penyandanganya. Mereka lebih banyak mengalami kesulitan misalnya mengingat sebuah fakta selang waktu yang relative pendek. Berulang kali lupa informasi yang bermakna.
- MCI menunjukkan gangguan terutama pada fungsi memori. MCI dapat memburuk, walaupun tidak pada semua penyandanganya.
- Demensia Alzheimer menunjukkan selain gangguan memori juga gangguan area kognitif lain seperti orientasi, bahasa dan atensi.

2.7 TANDA DAN GEJALA KLINIS ^{1,2,5,7}

Kebanyakan pasien MCI dapat menjalani hidup normal. Secara umum mereka tidak mengalami kesulitan berpikir dan dapat bercakap normal, berpartisipasi dan hidup bermasyarakat secara normal. Mereka cenderung untuk mudah lupa dan bila mengerjakan sesuatu selalu berbelit-belit. Bila MCI berlanjut, permasalahan memori menjadi lebih jelas. Kemungkinan keluarga dan teman-teman akan menjumpai tanda-tanda sebagai berikut:

- Mengajukan pertanyaan yang sama berulang-ulang
- Menceritakan, cerita yang sama atau memberikan informasi berulang kali
- Kurang inisiatif pada awal atau menyelesaikan aktivitas
- Kesulitan dalam membayar pajak
- Pada waktu melakukan percakapan dan aktivitas kurang bermanfaat
- Tidak mampu untuk mengikuti tugas yang rumit

MCI sulit untuk bisa langsung mendiagnosis karena :

- Tidak ada spesifik test yang dapat digunakan untuk mendiagnosa MCI
- Tanda dan Gejala klinis sering tidak seluruhnya dimiliki oleh pasien
- Penurunan fungsi memori seringkali timbul secara bertahap
- Beberapa penyakit lain dapat menimbulkan gejala dan tanda klinis yang serupa
- Masyarakat berfikir penurunan fungsi memori merupakan penurunan fungsi normal.

Diagnosis MCI dapat dibuat dengan kriteria menurut the *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology* sebagai berikut:

1. Keluhan memori, terutama disampaikan oleh orang lain
2. Gangguan memori obyektif
3. Fungsi kognitif umum normal
4. Aktivitas kehidupan sehari-hari intak

5. Tidak ada demensia

2.8 PEMERIKSAAN DAN DIAGNOSIS ^{3,4,7,8}

- Laboratorium Tidak ada penelitian laboratorium yang khusus untuk MCI. Kebanyakan praktisi melakukan pemeriksaan dasar untuk menemukan kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan demensia, seperti penyakit tiroid dan defisiensi cobalamin. Pencarian terus dilakukan terhadap marker biologis yang dapat digunakan sebagai penanda MCI yang mengarah menuju demensia.
- Pemeriksaan Cairan Otak. Indikator untuk penyakit Alzheimer dari cairan serebrospinalis berupa peningkatan kadar protein dan menurunnya β -amiloid-42.
- *Neuroimaging*. Pencitraan otak dengan *Computed Tomography (CT) scanning* atau *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* sering dilakukan pada pasien MCI. Namun, tidak ada parameter yang direkomendasikan dalam hal ini. Seluruh otak dan volume hipokampus pada MRI telah terbukti sebagai prediksi pengembangan MCI menjadi Alzheimer, terdapat beberapa pendapat MCI dapat dibedakan dengan Alzheimer dengan pemeriksaan MRI melalui derajat atrofi hipokampus. Volume hipokampus dan spektroskopi N-asetil aspartat/keratin adalah penilaian paling sensitif untuk membedakan MCI atau penyakit Alzheimer, meskipun tidak ada parameter yang membuktikan korelasi ini sebagai diagnosis dan penanganan rutin dari MCI.
- Pemeriksaan Lain. Pemeriksaan neuropsikologi sangat diperlukan dalam kasus penurunan kognitif ringan untuk menunjukkan bahwa skor pasien berada di bawah tes memori standar (dan juga tes kognitif lain). Pemeriksaan serial dibutuhkan untuk menunjukkan apakah pasien membaik, tetap stabil, atau menuju ke demensia (Anderson,2010). Beberapa skala yang digunakan untuk pemeriksaan rutin seperti MMSE, GDS (Global Deterioration Scale), CDR (Clinical Demensia Rating).
Evaluasi Kuantitatif MCI :

- Clinical Demensia Rating : 0,5 (Lampiran A)
- Global Deterioration Scale : 2-3 (Lampiran C)
- GDS 1 = Healthy: absence subjective and objective cognitive impairment
- GDS 2 = Very mild: subjective decrement, functionally and cognitively unimpaired
- GDS 3 = Mild; Mild Cognitive Impairment
- GDS 4 = Moderate- marked cognitive impairment
- GDS 5 = Mild dementia
- GDS 6-7 = Moderate and Severe Dementia
- CDR 0 = Healthy
- CDR 0,5 = Questionable dementia
- CDR 1 = Mild dementia
- CDR 2-3 = Moderate to Severe dementia

2.9 PENATALAKSANAAN ^{2,5,6}

Tujuan penatalaksanaan pada *Mild Cognitive Impairment* terbagi menjadi tujuan jangka panjang dan tujuan jangka pendek, yakni:

Tujuan tatalaksana MCI adalah

1. Tujuan Jangka Pendek
 - Mengurangi gejala atau minimal mencegah menjadi lebih buruk
 - Meningkatkan kemampuan pasien untuk mengembalikan ke kehidupan yang normal
 - Mengembalikan kemandirian diri
2. Tujuan Jangka Panjang
 - Jika tidak memungkinkan mencegah demensia paling tidak memperlambat onsetnya

1. *Counseling dan Support*

- Penting dilakukan agar setiap anggota keluarga dapat mengerti keadaan pasien dan mencegah terjadinya komplikasi akibat gangguan

memori maupun kognitif. Sehingga perawatan dan pengobatan pasien dengan MCI dapat dilakukan secara optimal.

2. *Memory Training Program*

- Tujuan utama adalah meningkatkan fungsi memori, serta mengurangi keluhan memori dan meningkatkan kualitas kehidupan sehari-hari.

3. Obat-obatan

- Pengobatan farmakologi terhadap MCI akan dianggap berhasil jika dapat mencegah perkembangan defisit kognitif dan fungsional dan pengembangan menjadi demensia. Namun, sampai sekarang tidak ada pengobatan yang berhasil. Dalam uji klinis secara acak, cholinesterase inhibitor, rofecoxib (obat anti-inflamasi non-steroid), dan vitamin E telah gagal untuk mencegah perubahan MCI menjadi demensia. Donepezil ditemukan dalam percobaan klinis acak memiliki efek pencegahan sementara selama 1 tahun, dengan efek yang lebih besar dan berkelanjutan pada subyek yang memiliki setidaknya satu alel apoE4. Hasil ini dapat mendorong beberapa dokter untuk menggunakan Donepezil pada pasien MCI, namun bukti tersebut tidak cukup kuat untuk dijadikan sebuah rekomendasi untuk penggunaan rutin.

4. Perubahan Gaya Hidup

- Bukti dari studi epidemiologi longitudinal menunjukkan bahwa latihan dan aktivitas fisik berhubungan dengan rendahnya resiko menderita demensia. Kekuatan hubungan tersebut tampaknya terkait tidak hanya dengan jumlah kalori yang dikeluarkan pada latihan, tetapi juga dengan jumlah kegiatan yang dilakukan, yang menunjukkan bahwa ada sinergi antara latihan dan stimulasi kognitif. Peran stimulasi kognitif kurang kuat. Penelitian telah menemukan penurunan risiko demensia pada orang yang terlibat dalam beragam kegiatan seperti teka-teki silang, menari, dan pekerjaan sukarela. Ada tema-tema umum dalam temuan ini, khususnya stimulasi kemampuan verbal dan bahasa, dan beberapa asosiasi menarik. Misalnya menari, jelas melibatkan

koordinasi psikomotorik kompleks. Studi-studi observasional hanya menawarkan bukti-bukti terbatas, tetapi pasien dengan MCI tetap disarankan untuk melakukan kegiatan-kegiatan yang dapat meningkatkan stimulasi kognitif, terutama kegiatan yang melibatkan bahasa dan koordinasi psikomotorik.⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. 2006; Mild Cognitive Impairment What do we do now? Blacksburg Virginia. Center Of Gerontology
2. Wreksoatmodjo BR; Beberapa Kondisi Fisik dan Penyakit yang Merupakan Faktor Resiko Gangguan Fungsi Kognitif, Bagian Neurologi,

Fakultas Kedokteran Universitas Atmajaya, Jakarta, CDK-212/vol/41
no.1, th 2014: pg 25-pg 32

3. Kusumoputro, Sidiarto. 2000; Otak Menua dan Alzheimer Stadium Ringan
Jakarta: Bagian Neurologi FKUI/ RSUPNKM
4. Lumbantobing, S.M, 2008; NEUROLOGI KLINIK ; Pemeriksaan Fisik
dan Mental, Jakarta. Balai Penerbit FKUI
5. Mervis, R.Ronald. 2011; Alzheimer's Disease and Mild Cognitive
Impairment: A Review of Etiology, Clinical Diagnosis, and the
Involvement of Dendritic Spines
6. Paul, Rosenberg et al. 2006; A Clinical Approach to Mild Cognitive
Impairment, The American Journal of Psychiatry
7. Rosenberg et.al (11): 188; A Clinical Approach to Mild Cognitive
Impairment; Am J Psychiatry 163:1884-1890, November 2006: doi:
10.1176/appi.ajp.163.11.1884[http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/fu
ll/163/11/1884](http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/163/11/1884)
8. Anderson HS and Hoffmann. M, Alzheimer Disease: Medscape
Reference: Drugs, Diseases and Procedures ; Apr.12.2012,
<http://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview>
9. Salmon D; Advances in Research on Mild Cognitive Impairment, Shiley-
Marcos Alzheimer's Research Centre: Current Updates in Research and
Resources, Spring 2012, UC San Diego School of Medicine; National
Institute on Aging grant P50 AG05131

Latihan

1. Jelaskan defenisi MCI
2. Jelaskan patogenesis terjadinya MCI