

PENGARUH KADAR *BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* PADA HENDAYA KOGNITIF RINGAN TIPE AMNESTIK

THE EFFECT OF *BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* LEVELS ON AMNESTIC TYPE MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Yuda Turana,* Yvonne S Handayani**

ABSTRACT

Introduction: Several clinical studies have shown the relationship between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and amnesic type mild cognitive impairment (aMCI). A significant reduction in peripheral BDNF levels due to aging is a predisposing factor for clinical manifestations of dementia in the elderly.

Aim: To determine the role of BDNF and the risk factors for aMCI.

Methods: Cross-sectional study, comparative analytic in the elderly group with normal cognitive function and elderly with aMCI. The study used secondary data from the Atma Jaya Cognitive and Aging Research Project in the elderly group ≥ 60 . There were 109 data on the elderly who met the criteria, and the elderly were divided into MCI, aMCI, non-amnesic, and normal cognitive function.

Results: It was found that 46.7% of the subjects had aMCI. Most of the subjects were women (70.6%) with a mean age of 64.04 ± 5.54 years, less than six years of formal education (40.4%), and over body weight (49.5%), systolic hypertension (48.1%), and LDL levels ≥ 130 mg/dL (61.1%), and had a mean BDNF level of 3010 pg/mL. In the sub-analysis, female subjects with aMCI had a significantly lower mean BDNF than normal cognitive subjects ($p=0.029$).

Discussion: There was no effect on BDNF levels, demographic characteristics, lipid profile, body mass index and blood pressure with the incidence of aMCI. In the female subpopulation, low levels of BDNF were associated with the incidence of aMCI

Keywords: BDNF, elderly, mild cognitive impairment

ABSTRAK

Pendahuluan: Beberapa penelitian klinis menunjukkan hubungan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dengan adanya hendaya kognitif tipe amnestik. Penurunan kadar BDNF perifer yang bermakna karena proses penuaan merupakan faktor predisposisi manifestasi klinis adanya demensia pada usia lanjut.

Tujuan: Mengetahui peranan BDNF dan faktor risiko adanya hendaya kognitif ringan tipe amnestik

Metode: Penelitian potong lintang, bersifat analitik komparatif pada kelompok lansia fungsi kognitif normal dan lansia dengan hendaya kognitif ringan tipe amnestik. Penelitian menggunakan data sekunder pada proyek *Atma Jaya Cognitive and Aging Research* pada kelompok lansia ≥ 60 tahun. Didapatkan 109 data lansia yang memenuhi kriteria dan lansia dibagi menjadi hendaya kognitif ringan, tipe amnestik, tipe non amnestik, dan kognitif normal.

Hasil: Sebagian besar subjek adalah perempuan (70,6 %) dengan rerata usia 64 tahun, tidak lulus SD (40,4%), dan memiliki berat badan berlebih (49,5%), hipertensi sistolik (48,1%), dan kadar LDL ≥ 130 mg/dL (61,1%) serta memiliki rerata kadar BDNF sebesar 3010 pg/mL. Pada sub-analisis, didapatkan subjek perempuan dengan aHKR memiliki rerata BDNF yang lebih rendah dibandingkan dengan kognitif normal ($p=0,029$).

Diskusi: Kejadian aHKR ditemukan sebesar 46,7%. Tidak ditemukan pengaruh kadar BDNF, karakteristik demografi, profil lipid, indeks masa tubuh dan tekanan darah dengan kejadian aHKR. Pada subpopulasi perempuan rendahnya kadar BDNF berkaitan dengan kejadian aHKR.

Kata Kunci: BDNF, hendaya kognitif, lansia

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, Jakarta; **Pusat Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, Jakarta. **Korespondensi:** yuda.turana@atmajaya.ac.id

PENDAHULUAN

Populasi lansia ditemukan mengalami kenaikan dalam kurun waktu hampir satu dekade terakhir, yaitu 7,6% ditahun 2010 menjadi 9,3% di tahun 2019.^{1,2} Penelitian menunjukkan meningkatnya usia merupakan faktor risiko utama demensia Dengan kenaikan populasi lansia diperkirakan gangguan

kognitif akan menjadi penyakit yang umum ditemui pada pelayanan kesehatan.³ Telah diketahui bahwa pengobatan akan lebih efektif bila diberikan lebih dini pada kasus demensia Alzheimer (DA), sehingga saat ini banyak penelitian lebih difokuskan pada tahap prademensia, yang disebut hendaya kognitif ringan (HKR).^{4,5} Hendaya kognitif ringan merupakan

suatu keadaan transisi fungsi kognitif normal dengan demensia. Diperkirakan hampir 50-80 % pasien HKR akan menjadi demensia pada tahap lanjutnya.⁶ Kondisi HKR tipe amnestik (aHKR) mempunyai risiko tinggi menjadi demensia Alzheimer.⁷

Berbagai biomarker telah banyak dikembangkan, untuk mendeteksi gangguan kognitif karena proses degeneratif sedini mungkin, salah satunya *brain derived neurotrophic factor* (BDNF). Penelitian mengenai model proses belajar dan memori pada binatang telah menunjukkan peran penting BDNF, sehingga BDNF dapat dikatakan sebagai regulator utama kognitif.⁸ Saat ini studi mengenai BDNF terus berkembang dan diminati karena BDNF mempunyai peran vital pada potensiasi jangka panjang (PJP) yang merupakan bentuk plastisitas sinaptik yang saat ini diperkirakan merupakan model selular memori jangka panjang.⁸

Beberapa penelitian klinis telah menunjukkan hubungan erat antara BDNF dan adanya hendaya kognitif. Penurunan kadar BDNF perifer yang bermakna karena proses penuaan merupakan faktor predisposisi manifestasi klinis adanya demensia pada usia lanjut.⁹ Optimisme menggunakan BDNF sebagai biomarker semakin populer karena terdapat bukti secara eksperimental bahwa BDNF dapat melintasi sawar darah otak, sehingga kadar BDNF perifer sama dengan kadar BDNF di otak.¹⁰⁻¹²

TUJUAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat hubungan antara kadar BDNF darah dengan adanya hendaya kognitif ringan tipe amnestik pada lansia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang, bersifat analitik komparatif pada kelompok lansia fungsi kognitif normal dan lansia dengan hendaya kognitif ringan tipe amnestik. Penelitian dilakukan pada bulan September 2012 - Januari 2013 di kelurahan Kalianyar dan Pusat Santunan Keluarga (PUSAKA 41), Cengkareng, Jakarta Barat. Penelitian menggunakan data sekunder pada proyek *Atma Jaya Cognitive and Aging Research*. Populasi penelitian ini adalah kelompok lansia ≥ 60 tahun, sementara sampel pada studi ini adalah lansia usia

≥ 60 tahun di wilayah binaan *active aging research* yang mempunyai data: dua kali pemeriksaan fungsi kognitif lengkap selama periode setahun yang terdiri dari: pemeriksaan CERAD, *Forward Digit Span* (FDS), *Clock Drawing Test* (CDT).¹³ Demikian juga adanya data *Activity Daily Living* pada indeks Barthel dan *Instrumental Activity Daily Living* (IADL), data hasil laboratorium darah, termasuk BDNF. Data di eksklusi bila lansia dengan gangguan psikiatrik mayor (dilakukan pemeriksaan penapisan menggunakan mini ICD X), depresi (apabila nilai *Geriatric Depression Scale/GDS* > 4), riwayat penyakit serebrovaskular, tumor otak, hidrosefalus, alkoholism, epilepsi, serta diabetes melitus.¹⁴⁻¹⁶ Berdasarkan kriteria tersebut didapatkan 109 data lansia yang memenuhi syarat tersebut. Berdasarkan data tersebut ditentukan kelompok hendaya kognitif ringan (HKR), HKR tipe amnestik (aHKR), HKR tipe non amnestik (naHKR), dan kognitif normal.¹⁷ Analisis data secara univariat, bivariat, dan multivariat dengan menggunakan uji *t-test* tidak berpasangan, uji Mann Whitney, dan uji Kruskal Wallis dengan *software* SPSS. Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik dari Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya Indonesia No.503/PT02.FK/ETIK/2012.

HASIL

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek adalah perempuan (70,6%) dengan rerata usia 64 tahun. Tingkat pendidikan sebagian besar subjek adalah tidak lulus SD (40,4%) dan lulus SD (34,9%). Data lansia yang memenuhi kriteria aHKR (46,7%), indeks massa tubuh (IMT) subjek merata, yaitu 55 orang (50,5%) memiliki berat badan normal dan 54 orang (49,5%) memiliki berat badan berlebih. Selain itu, hampir separuh subjek menderita hipertensi sistolik (47,7%) dan hipertensi diastolik (50,5%). Lebih dari separuh subjek (61,5%) memiliki kadar LDL ≥ 130 mg/dL. Sebanyak 39 orang (35,8%) memiliki kadar HDL rendah dalam darah. Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar BDNF subjek adalah 3010 pg/mL. (Tabel 1)

Pada Tabel 2, terlihat bahwa usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, berat badan, LDL, HDL, dan kadar BDNF tidak berhubungan dengan

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Subjek berdasarkan Status Demografi (n=109)

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-Laki	32 (29,4)
• Perempuan	77 (70,6)
Pendidikan	
• Tidak lulus SD	44 (40,4)
• SD	38 (34,9)
• SMP	16 (14,7)
• SMA/D3/S1	11 (10,1)
Usia (tahun), Rerata ± SD	
• 60 – 65	79 (72,5)
• > 65	30 (27,5)
Hendaya Kognitif	
• aHKR	51 (46,7)
• aHKR ranah tunggal	10 (9,2)
• aHKR ranah multipel	41 (37,6)
• Kognitif normal	58 (53,2)
Indeks Massa Tubuh (kg/m²), Rerata ± SD	
• Berat badan lebih (≥ 25,0)	54 (49,5)
• Normal (< 25,0)	55 (50,5)
Tekanan Darah Sistolik	
• Hipertensi (≥ 140 mmHg)	52 (47,7)
• Normal (< 140 mmHg)	57 (52,3)
Tekanan Darah Diastolik	
• Hipertensi (≥ 90 mmHg)	55 (50,5)
• Normal (< 90 mmHg)	54 (49,5)
LDL	
• Tinggi (≥ 130 mg/dL)	67 (61,5)
• Normal (< 130 mg/dL)	42 (38,5)
HDL	
• Rendah	39 (35,8)
• Normal	70 (64,2)
Kadar BDNF (pg/mL), Rerata ± SD	3010 ± 3685

SD: standar deviasi; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; BDNF: *brain derived neurothrophic factor*

adanya aHKR. Subanalisis data pada subjek lansia laki-laki juga menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara berat badan lebih dengan adanya aHKR ($p=1,00$). Rerata kadar BDNF pada kelompok aHKR lebih rendah dibandingkan kelompok kognitif normal, namun secara statistik tidak bermakna

($p=0,104$). Rerata kadar BDNF kelompok perempuan dengan aHKR lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kognitif normal ($p=0,029$) (Tabel 2). Rerata kadar BDNF juga ditemukan tidak berbeda pada berbagai tipe HKR. (Tabel 3)

Pada penelitian ini, dilakukan analisis kadar BDNF dengan beberapa instrumen kognitif. BDNF berhubungan bermakna dengan MMSE ($p=0,038$), skor total WLM *immediate recall* ($p=0,040$) dan *constructional praxis* ($p=0,026$). Terdapat kecenderungan kadar BDNF yang lebih rendah mempunyai *recognition* yang lebih rendah pula ($p=0,051$). (Tabel 4)

PEMBAHASAN

Pada 109 subjek penelitian diketahui sebagian besar adalah perempuan (70,6%). Lebih banyaknya subjek perempuan yang turut serta dalam penelitian ini kemungkinan karena waktu penelitian yang dilakukan pada pagi dan siang hari. Pada rentang waktu tersebut subjek laki-laki pergi bekerja, sedangkan subjek perempuan sebagai ibu rumah tangga. Selain itu, karena subjek adalah lansia, populasi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Sebagian besar subjek adalah tidak tamat SD (40%) dan tamat SD (35%). Rendahnya tingkat pendidikan dapat menunjukkan sebab dan akibat, menjadi sebab penilaian kognitif yang rendah atau akibat hendaya kognitif maka individu tersebut mempunyai tingkat pendidikan rendah. Pada umumnya, penelitian lansia di Indonesia menunjukkan bahwa sebagian besar mempunyai tingkat pendidikan rendah.¹⁵

Prevalensi aHKR pada penelitian diketahui 46,7%. Prevalensi ini lebih tinggi dibandingkan penelitian lainnya menunjukkan prevalensi 11,3% pada lansia usia > 65 tahun.¹⁸ Tingginya angka prevalensi ini dibandingkan penelitian lain, dapat disebabkan karena hampir sebagian besar subjek pada penelitian ini berpendidikan rendah (di bawah SMP). Beberapa hal yang menyebabkan tingginya hendaya kognitif pada pendidikan rendah, yaitu individu dengan pendidikan rendah berisiko tinggi kerusakan pada susunan saraf pusat (penyakit, cedera, defisiensi nutrisi, alkoholisme), individu dengan pendidikan rendah mempunyai kapasitas cadangan neuronal

Tabel 2. Hubungan Demografi, Klinis, dan Laboratorium pada Subjek Hendaya Kognitif Ringan Tipe Amnestik dan Kognitif Normal (n=109)

Variabel	aHKR	Normal	p*
Demografik			
• Usia (tahun), Rerata ± SD	63,98 ± 4,85	64,09 ± 6,13	0,485
• Jenis kelamin perempuan (n)	35/16	42/16	0,824
• Pendidikan tamat SD (n)	31/20	34/24	0,973
• Berat badan lebih (n)	26/25	28/30	0,928
• Berat badan lebih (n) ^a	5/11	5/11	1,000
Klinis			
• Hipertensi Sistolik (n)	23/28	29/29	0,750
• Hipertensi Diastolik (n)	29/22	26/32	0,288
Laboratorium			
• LDL (mg/dL), Rerata ± SD	141,59 ± 35,77	134,76 ± 38,60	0,282
• HDL (mg/dL), Rerata ± SD	51,47 ± 11,28	52,76 ± 10,58	0,589
• BDNF (pg/mL), Rerata ± SD	2207,80 ± 1964,34	3714,91 ± 4610,72	0,104
• BDNF (pg/mL) ^b , Rerata ± SD	1907,40 ± 1798,75	3942,55 ± 4889,23	0,029

*Uji Mann Whitney; ^aHanya pada subjek laki-laki; ^bHanya pada subjek perempuan; SD: standar deviasi; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; BDNF: *brain derived neurotrophic factor*.

yang rendah, individu dengan pendidikan rendah lebih buruk dalam strategi kompensasi pada tingkat neuronal dan perilaku.¹⁹

Pada penelitian ini terlihat bahwa hampir separuh subjek menderita hipertensi sistolik maupun diastolik. Hal ini sesuai dengan data penelitian sebelumnya yang menunjukkan risiko hipertensi meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Prevalensi hipertensi pada usia 65 tahun meningkat dua kali lipat dibandingkan usia 35–44 tahun.²⁰ Hipertensi merupakan faktor risiko untuk menderita demensia pada lansia.²¹ Pada penelitian ini didapatkan hampir separuh subjek mempunyai berat badan berlebih (49%) dan kadar LDL di atas normal (62%). Persentase berat badan berlebih pada penelitian ini jauh lebih banyak dibandingkan dengan data penelitian komunitas lansia di Jakarta sebelumnya (26,6 %).¹⁵

Pada penelitian ini juga didapatkan kadar BDNF yang sangat bervariasi pada subjek lansia, dengan rerata 3010±3685 pg/mL. Pada beberapa penelitian kadar BDNF sangatlah bervariasi tergantung pada populasi subjek.^{22,23} Pada penelitian ini menunjukkan kadar rerata kadar BDNF yang lebih rendah pada kelompok lansia perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Komulainen dkk. pada

1389 lansia usia antara 57–79 tahun yang menunjukkan bahwa kadar BDNF berpengaruh terhadap hendaya kognitif pada lansia perempuan, namun tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif pada lansia laki-laki.²⁴ Penjelasan perbedaan hubungan BDNF dengan fungsi kognitif yang dipengaruhi oleh *gender* ini kemungkinan karena masalah hormonal. Terdapat hal yang mendasar fungsi kognitif dan hormonal pada usia lanjut, yaitu adanya perbedaan dalam kecepatan perubahan kadar hormon antara lansia laki-laki dan perempuan. Pada perempuan menopause, kadar estradiol menurun drastis sampai pada tingkat tidak terukur di darah, sedangkan testosteron pada laki-laki menurun secara perlahan.²⁵ Selain itu, besarnya pengaruh hormon estrogen pada otak perempuan. Reseptor estrogen ditemukan di hipokampus dan lobus frontal, yang berperan penting terhadap fungsi memori dan pembelajaran.²⁶ Estrogen juga diketahui mempunyai efek neuroprotektif terhadap toksisitas *beta amyloid*.²⁷ Penelitian binatang menunjukkan pengobatan dengan estrogen meningkatkan ekspresi BDNF di hipokampus.²⁸ Namun, di sisi lainnya, hormon testosteron pun mempunyai efek neurotropik dan neuroprotektif.²⁹ Hal ini menunjukkan hubungan yang kompleks antara hormon dan fungsi kognitif. Namun, penurunan kadar hormon yang cepat pada lansia perempuan yang kelihatannya dapat

Tabel 3. Distribusi Rerata Kadar BDNF pada Subjek Lansia Hendaya Kognitif Ringan Tipe Amnestik, Non Amnestik, dan Kognitif Normal (n=109)

Variabel	Kadar BDNF (pg/mL) Rerata ± SD	IK 95%	p*
aHKR			
• Ranah tunggal	2187,70 ± 1514,28	1104,45 – 3270,95	0,154
• Ranah multipel	2212,71 ± 2075,39	1557,63 – 2867,78	
Kognitif normal	3009,75 ± 3684,70	2310,18 – 3709,32	

*Uji Kruskal Wallis; aHKR: Hendaya Kognitif Ringan Tipe Amnestik; BDNF: *brain derived neurothrophic factor*.

Tabel 4. Hubungan antara Beberapa Nilai Psikometrik pada Lansia berdasarkan Kadar Brain Derived Neurothrophic Factor

Variabel	Kadar BDNF Rendah	Kadar BDNF Tinggi	p*
<i>Mini Mental State Examination</i>	22,23 ± 4,45	23,85 ± 4,04	0,038
<i>Clock Drawing Test</i>	3,07 ± 1,24	2,88 ± 1,30	0,409
<i>Forward Digit Span</i>	5,79 ± 1,75	5,64 ± 1,78	0,729
<i>Verbal Fluency</i>	15,21 ± 4,02	16,24 ± 4,46	0,197
<i>Boston Naming Test</i>	12,67 ± 2,13	12,42 ± 2,42	0,689
<i>Word List Memory Immediate Recall</i>	5,76 ± 2,40	6,83 ± 1,68	0,040
<i>Word List Memory Delayed Recall</i>	3,62 ± 2,70	4,24 ± 2,54	0,214
<i>Recognition</i>	7,48 ± 2,57	8,44 ± 1,91	0,051
<i>Constructional Praxis</i>	6,64 ± 2,55	7,70 ± 2,25	0,026
<i>Saving Score</i>	67,01 ± 54,83	60,75 ± 34,51	0,662

* Uji Mann Whitney; BDNF: *brain derived neurothrophic factor*.

menjelaskan kadar BDNF yang rendah pada lansia perempuan dengan aHKR.

Pada penelitian ini definisi aHKR ditentukan oleh beberapa komponen ranah kognitif, yaitu MMSE, WLM IR, WLM DR, dan *saving score*, sehingga peneliti tidak melakukan pembahasan pada ranah kognitif tersebut. Namun, pada tabel terlihat rerata nilai FDS, *verbal fluency*, dan *Boston Naming Test* lebih rendah pada kelompok aHKR ($p < 0,05$), sedangkan *recognition* dan *constructional praxis* tidak terdapat perbedaan rerata ($p > 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian Nordlund, dkk. yang menunjukkan subjek HKR mempunyai nilai rerata *digit span* dan *word fluency* yang lebih rendah dibandingkan kelompok kognitif normal, sedangkan tidak ada perbedaan bermakna pada *face recognition* dan *block design*.³⁰ Seperti diketahui pada penelitian binatang, BDNF diproduksi oleh korteks entorinal sepanjang hidup, sehingga pada gangguan di korteks entorinal akibat proses degeneratif dapat mengakibatkan penurunan fungsi olfaktorius dan menurunnya kadar BDNF.³¹

Pada subanalisis didapatkan bahwa kelompok dengan kadar BDNF tinggi mempunyai nilai rerata MMSE, *word list memory immediate recall*, dan *constructional praxis* yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kadar BDNF rendah ($p < 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian Yu dkk. yang menunjukkan konsentrasi serum BDNF pada aHKR lebih rendah dibandingkan kontrol dan terdapat korelasi positif antara serum BDNF dengan nilai memori dan *Auditory Verbal Learning Test*.²² Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan gangguan pembelajaran spasial pada tikus dengan kadar BDNF rendah.¹⁰

Pada penelitian ini *constructional praxis* (CP) dan WLM IR merupakan 2 ranah kognitif yang berhubungan dengan kadar BDNF. Pemeriksaan CP merupakan fungsi kognitif nonverbal yang menilai persepsi aktivitas motorik kompleks yang melibatkan integrasi lobus oksipital, parietal, dan frontal.³² WLM IR merupakan *working memory* yang melibatkan korteks prefrontal, area Broca, dan Wernicke.³³ Hal ini menunjukkan bahwa kadar BDNF yang rendah

melibatkan hampir semua area di otak. Hasil tersebut sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan peran BDNF yang besar terhadap struktur di otak yang penting terhadap fungsi kognitif, seperti korteks dan hipokampus. Penelitian Hwang dkk. menunjukkan hubungan yang positif antara kadar BDNF dengan ketebalan, namun tidak ada hubungan bermakna antara ketebalan korteks kortikal dengan konsentrasi APOE, APOJ, HSP40, IL6, dan TNF α plasma.³⁴ Penelitian *post mortem* pada pasien DA menunjukkan penurunan kadar mRNA BDNF pada hipokampus.³⁵ Penelitian lainnya menunjukkan tidak ditemukan BDNF pada sel glia dan sel saraf yang berisi *neurofibrillary tangles*.³⁶

Usia merupakan prediktor kuat adanya faktor degeneratif di otak, namun pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan adanya aHKR. Meskipun usia tidak berhubungan dengan timbulnya aHKR, subanalisis pada masing-masing ranah kognitif menunjukkan usia berpengaruh terhadap memori *delayed* dan pada pemeriksaan CDT terdapat kecenderungan usia yang lebih tua mempunyai *saving score* yang lebih rendah ($p=0,085$). Jadi, pada penelitian ini usia berhubungan dengan komponen memori dan fungsi eksekutif.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata ranah kognitif CDT, CP dan VF lebih rendah pada perempuan dibandingkan dengan subjek laki-laki ($p < 0,05$). Hubungan antara fungsi kognitif dan *gender* sangatlah kompleks. Reseptor estrogen yang banyak ditemukan di hipokampus dan lobus frontal diketahui mempunyai peran penting pada proses belajar dan memori, serta mempunyai efek neuroprotektif terhadap toksisitas beta amiloid.^{26,27} Selain itu, diketahui terdapat perbedaan *gender* dalam kecepatan penurunan kadar hormon. Hormon estrogen menurun drastis sampai pada tingkat tidak terukur di darah, sedangkan hormon testosteron menurun perlahan.²⁸

Pada penelitian ini tingkat pendidikan tidak berhubungan dengan adanya aHKR. Namun, pada subanalisis terlihat bahwa tingkat pendidikan berhubungan dengan nilai total MMSE, *verbal fluency*, CDT, dan *Boston Naming Test*. Hal ini sesuai dengan penelitian Indrajaya yang menunjukkan

adanya hubungan antara tingkat pendidikan dengan MMSE, *verbal fluency*, *Boston Naming Test*, dan *construational praxis*.³⁷ Penelitian Turana, dkk. menunjukkan bahwa tingkat pendidikan merupakan salah satu faktor utama yang memengaruhi nilai total MMSE.³⁸ Meskipun tingkat pendidikan berhubungan dengan nilai total MMSE, namun pada penelitian ini didapatkan bahwa pemeriksaan memori (WLM IR, WLM DR, maupun *saving score*) tidak dipengaruhi oleh tingkat pendidikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Welsh, dkk. yang menunjukkan bahwa pengukuran memori tidak dipengaruhi oleh tingkat pendidikan.¹³

Pada penelitian ini didapatkan tidak ada hubungan antara IMT dan fungsi kognitif. Penelitian obesitas dengan fungsi kognitif sangat sedikit. Penelitian menunjukkan hubungan obesitas dengan fungsi kognitif hanya terdapat pada subjek laki-laki.^{39,40} Namun subanalisis pada subjek laki-laki pun tidak mendapatkan hubungan antara fungsi kognitif dan IMT pada penelitian ini.

Pada penelitian ini terdapat kecenderungan LDL yang lebih tinggi pada kelompok aHKR dibandingkan dengan lansia kognitif normal ($p=0,21$). Kadar LDL yang tinggi merupakan faktor risiko vaskular, namun hubungannya dengan hendaya kognitif masih belum jelas. Penelitian Yasuno, dkk. menunjukkan tidak adanya hubungan antara LDL, trigliserida, dan kolesterol total dengan skor kognitif.⁴¹ Tidak adanya hubungan kolesterol dengan HKR tipe amnestik juga didukung oleh penelitian Elias, dkk. yang menunjukkan kadar kolesterol total tidak berhubungan pada ranah memori.⁴² Penelitian Reitz, dkk. menunjukkan kadar lemak dalam plasma maupun pengobatan penurunan kadar lemak tidak berhubungan dengan risiko HKR.⁴³ Namun, pada penelitian Karrossy, dkk. menunjukkan peningkatan kadar trigliserida dan LDL berhubungan dengan penurunan kemampuan memori verbal.⁴⁴

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kadar HDL dengan aHKR ($p=0,40$). Hubungan antara HDL dengan fungsi kognitif masih belum jelas. Penelitian Van Exel, dkk. menunjukkan rendahnya kadar HDL berhubungan dengan nilai

MMSE yang rendah, dan rendahnya nilai MMSE bukan melalui mekanisme adanya atherosklerosis.⁴⁵ Namun, penelitian Gillum, dkk. menunjukkan kadar HDL tidak berhubungan dengan fungsi kognitif.⁴⁶

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara hipertensi sistolik maupun diastolik dengan aHKR. Beberapa studi masih menunjukkan hubungan yang kontroversial antara hipertensi dengan aHKR dan demensia.⁴⁷⁻⁴⁹ Penyakit vaskuler diketahui sebagai faktor risiko HKR pada beberapa penelitian.^{47,49} Penelitian yang dilakukan di Jakarta pada 1001 lansia, dengan rerata usia 68 ± 7 tahun, menunjukkan hipertensi tidak berhubungan dengan memori *recall* maupun skor total MMSE.⁵⁰

Penelitian Reitz, dkk. pada 918 subjek yang diikuti selama rerata 4,7 tahun menunjukkan hipertensi berhubungan dengan faktor risiko terjadinya HKR tipe non-amnestik, namun tidak pada HKR tipe amnestik.⁵¹ Hubungan antara demensia Alzheimer dengan hipertensi masih belum jelas, akan tetapi studi literatur di Asia menunjukkan hipertensi berkaitan dengan insiden demensia pada lanjut usia.⁵² Beberapa penjelasan mengenai hal ini adalah ranah kognitif non memori (subkortikal) merupakan ranah kognitif yang terganggu pada hendaya kognitif tipe vaskular. Terdapat beberapa bukti bahwa naHKR berhubungan dengan penyakit serebrovaskular dan hendaya kognitif tipe vaskular.⁵³ Berdasarkan hal tersebut, adanya faktor risiko vaskular seperti hipertensi dan kadar LDL yang tinggi lebih berhubungan dengan fungsi kognitif non-memori, sehingga tidak berhubungan dengan kejadian HKR tipe amnestik. Berdasarkan hal tersebut, adanya faktor risiko vaskular seperti hipertensi dan kadar LDL yang tinggi lebih berhubungan dengan fungsi kognitif non-memori, sehingga tidak berhubungan dengan kejadian HKR tipe amnestik. Keterbatasan penelitian ini adalah waktu penelitian yang singkat menyebabkan penurunan fungsi kognitif belum terlihat perubahannya secara bermakna.

KESIMPULAN

Proporsi aHKR ditemukan sebesar 46,7%. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada usia, jenis kelamin, IMT, tekanan darah dan profil

lipid terhadap kejadian aHKR. Pada penelitian ini didapatkan rendahnya kadar BDNF berhubungan dengan kejadian aHKR pada sub populasi perempuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subdirektorat Statistik Pendidikan dan Kesejahteraan Sosial. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2010. 2011. Badan Pusat Statistik: Jakarta.
2. Subdirektorat Statistik Pendidikan dan Kesejahteraan Sosial. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2019. 2019. Badan Pusat Statistik: Jakarta.
3. Suriastini NW, Turana Y, Supraptilah B, Wicaksono TY, Mulyanto ED. Prevalence and risk factors of dementia and caregiver's knowledge of the early symptoms of Alzheimer's disease. *Aging Med Healthc*. 2020;11(2): 60–66.
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-92
5. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*. 2007;25:577-609.
6. Petersen RC, Smith GE, Waring AC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 1999;56: 303-8.
7. Schmidtke K, Hermeneit S. High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int psychogeriatrics*. 2008;20(1):96-108
8. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory. *Front Mol Neurosci*. 2010;3:1-14.
9. Doglioti G, Galliera E, Licastro F, Corsi MM. Age related changes in plasma levels of BDNF in down syndrome patients. *Immun Ageing* 2010;7:2.
10. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2007;41:387-94
11. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Blunth J, Katin AJ. Transport of BDNF across the BBB. *Neuropharmacology*. 2006; 37(12):1553-61.
12. Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Nov;90(4):596-603.
13. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994;44(4):609–14,
14. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim

- P, Janavs J, Weiller E, et al. *Mini International Neuropsychiatric Interview* (Yayasan Depresi Indonesia). Jakarta: Yayasan Depresi Indonesia. 2001.
15. Handajani YS. Indeks pengukuran disabilitas dan prediksi kualitas hidup pada masyarakat lanjut usia di DKI Jakarta. [Disertasi]. Depok: Universitas Indonesia; 2006.
 16. Yesavage JA. Development and validation of a geriatric screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37-49.
 17. Turana Y, Ranakusuma TAS, Purba JS, Amir N, Ahmad SA, Machfoed MH, et al. Enhancing Diagnostic Accuracy of aMCI in the Elderly: Combination of Olfactory Test, Pupillary Response Test, BDNF Plasma Level, and APOE Genotype. 2014. 2014;912586 . doi:<https://doi.org/10.1155/2014/912586>
 18. Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Its Subtypes among Chinese Older Adults: Role of Vascular Risk Factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(5-6):261-72.
 19. Leibovici D, Ritchie K, Ledésert B, Touchon J. Does education level determine the course of cognitive decline?. *Age Ageing*. 1996;25(5):392-7.
 20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Riset Kesehatan Dasar Nasional 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Jakarta.
 21. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Current Hypertension Reports*. 2017;19(3):24.
 22. Yu H, Zhang Z, Shi Y, Bai F, Xie C, Qian Y, et al. Association study of the decreased serum BDNF concentration in amnesic mild cognitive impairment and th Val66 Met polymorphism in Chinese Han. *J Clin Psychiatry*. 2008 ;69(7):1104-11.
 23. Lee JG, Shin BS, You YS, Kim JE, Yoon SW, Jeon DW, et al. Decreased serum BDNF in elderly Korean with Dementia. *Psychiatry Invest*. 2009;6:299-305.
 24. Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Nov;90(4):596-603.
 25. Janowsky JS. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(2):77-82.
 26. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Neuroscience*. 2006;138:1021-6.
 27. Carroll JC, Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Oddo S, LaFerla FM, et al. Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *J Neurosci*. 2007;27(48):13357-65.
 28. Frye CA, Rhodes ME. Estrogen-priming can enhance progesterone's anti-seizure effects in part by increasing hippocampal levels of allopregnanolone. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(4):907-16.
 29. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):773-81.
 30. Nordlund A, Rolstad S, Hellstrom P, Sjogren M, Hansen S, Wallin A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:485-90.
 31. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Met*. 2009;15(3):331-7.
 32. Strub RL, Black FW. *The mental status examination in neurology*. Philadelphia: FA Davis Company 1993. p.99.
 33. Wolk DA, Budson AE. *Memory Systems. Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(4 Behavioral Neurology):15-28.
 34. Hwang KS, Gyls K, Taylor K, Thompson PM, Cole G, Cummings JL, et al. Plasma BDNF associations with cortical thickness in normal controls and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2011;7:319.
 35. Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;7(5):695-702.
 36. Bohlen OV. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:1-11.
 37. Indrajaya AW. Nilai Normal Pemeriksaan Neuropsikologi CERAD di Jakarta. Thesis Pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Saraf FKUI 2012.
 38. Turana Y, Handayani YS. Pemeriksaan MMSE pada lanjut usia di Jakarta. *Medika*. 2011;307-10.
 39. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. Cognitive function, vascular risk factors and education: a cross-sectional study based on a cohort of 70-year-old men. *J Intern Med* 1997; 242:313-21.
 40. Sorensen TI, Sonne-Holm S, Christensen U, Kreiner S. Reduced intellectual performance in extreme overweight. *Hum Biol*. 1982;54:765-75.
 41. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, et al. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:574-83.

42. Elias PK, Elias MF, Agustino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the framingham heart study. *Psychosom Med.* 2005;67:24-30.
43. Reitz C, Tang MX, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Plasma Lipid Levels in the Elderly Are Not Associated with the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:232-7.
44. Karossy K, Kerekes Z, Horvat D, Gocze P, Kallai J. Association of high and low density serum cholesterol, cognitive performance, and emotional well being in menopausal women. *Review of Psychology* 2007;14:13-23.
45. Van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol.* 2002;51(6):716-21.
46. Gillum RF, Obisesan TO. High-density lipoprotein cholesterol, cognitive function and mortality in a U.S. national cohort. *Lipids Health Dis.* 2011;10:26.
47. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. 2. *Arch Neurol.* 2003; 60:1394-9.
48. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a populationbased three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17:196-203.
49. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group: Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology.* 2004;63:1882-91.
50. Turana Y, Handayani YS. Hubungan antara beberapa faktor risiko vaskuler dan kebiasaan olahraga terhadap fungsi kognitif pada lanjut usia di Jakarta. Disampaikan pada INASH scientific meeting, Februari 2010.
51. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007;64(12):1734-40.
52. Turana Y, Teng kawan J, Chia YC, Hoshide S, Shin J, Chen CH et al. Hypertension and Dementia: A comprehensive review from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2019;21:1091-8
53. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia - a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Jul;2(4):241-60.