

Review :

Aspek Neuropsikiatri *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

Kamila Adam*, Margarita M. Maramis**

* Dokter umum, peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I;

** Psikiater konsultan, staf pengajar

Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Jiwa, Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya;

ABSTRAK : MCI adalah sindroma yang diduga sebagai prodromal demensia (terutama Alzheimer) bagi sebagian penderitanya, terdiri atas gejala kognitif dan mental-perilaku. Manifestasi domain kognitif dan neuropsikiatri menentukan subtype MCI, dimana hal ini penting dalam rangka penetapan tatalaksana dan perkiraan prognosis. Heterogenitas gejala MCI mengakibatkan tidak mudahnya pengenalan dan penegakan diagnosis, juga mempengaruhi pendataan epidemiologi, yang hingga saat ini menggunakan beragam definisi operasional dan status klinis. Evaluasi menggunakan instrumen neuropsikiatri, pencitraan otak, elektrofisiologis maupun *biomarker* belum dapat menjadi *gold-standard* diagnosis maupun prediktor progresivitas menjadi demensia. Saat ini belum ada medikasi untuk MCI yang telah disetujui FDA. Obat yang beredar saat ini tidak mengubah karakter penyakit maupun fungsinya sebagai neuroprotektor, namun dapat memperlambat progresivitas selama periode waktu tertentu. Pengendalian faktor risiko terbukti paling efektif untuk mencegah timbulnya maupun pogresivitas.

Kata kunci : *mild cognitive impairment, Cognitive Impairment No Dementia*, MCI, CIND

I. INTRODUKSI

Peningkatan kuantitas global lansia mengakibatkan peningkatan kasus hendaya kognitif, misalnya penyakit Alzheimer. Krisis terjadi ketika generasi ‘*baby boom*’ mulai mencapai usia yang berisiko. Entitas penyakit berisiko merugikan sistem perawatan kesehatan bila tidak ada tindakan konkret manajemen penanggulangan penyakit ini. Gangguan kognitif tanpa demensia dianggap sebagai fitur tak terelakkan dari proses penuaan, yang berkaitan dengan kesulitan melakukan aktivitas harian. “Hendaya kognitif” biasanya merujuk pada kemampuan seseorang untuk mengingat, membaca, menulis, memecahkan masalah, melakukan kalkulasi dan menavigasi di sekitar lingkungan. Akan tetapi bagi klinisi hal ini tidak mudah. Tantangannya adalah menilai pertanyaan “dimana batasan ‘lupa’ menjadi terlalu banyak?” sehingga saat ini atensi diarahkan pada penilaian dan pencegahan gangguan ini (Ritchie & Touchon 2000; Petersen 2009).

Identifikasi individu berisiko demensia sangat penting dalam rangka intervensi dini yang diharapkan mengurangi penderitaan pasien dan keluarga, meminimalkan risiko kecelakaan, memperpanjang otonomi, mungkin pada akhirnya mencegah timbulnyakomplikasi dan progresivitas. Bagi industri farmasi, intervensi terapi dini ini menarik karena besarnya potensi konsumen akan medikasi terkait penurunan kognitif, jauh lebih besar daripada medikasi untuk demensia (Petersen 2009; Ritchie & Touchon 2000).

II. BATASAN DAN EPIDEMIOLOGI

Tidak ada satupun kesepakatan mengenai definisi hendaya kognitif. Iverson et al. (dalam Iverson & Brooks 2011) menggagas 5 kategori hendaya kognitif yang menggambarkan kontinum derajat keparahan mulai “*mild cognitive diminishment*” (sebelum *impairment*) hingga “*profound cognitive imparment*” namun kriteria spesifik setiap kategori belum pernah ditetapkan (Iverson & Brooks 2011).

Secara umum MCI adalah sindroma penurunan kognitif yang lebih besar dari yang diharapkan untuk usia dan tingkat pendidikan individu namun tidak berdampak besar pada aktivitas harian, berbeda dari demensia dimana defisit kognitif lebih parah dan luas serta berdampak besar pada aktivitas harian (Gauthier et al. 2006). Upaya menetapkan entitas klinis penurunan kognitif terkait penuaan telah dilakukan sejak abad 19. Tahun 1982, dua sistem *staging* klinis diterbitkan untuk menilai batas-batas penuaan dan demensia, yaitu *Clinical Dementia Rating* (CDR) dan *Global Deterioration Scale for aging and dementia* (GDS), masih digunakan hingga saat ini. Skor 0,5 dalam CDR (*questionable dementia*) disimpulkan Gauthier et al. (2006) mencakup demensia ringan dan MCI.

Konsep *Cognitive Impairment No Dementia* (CIND) mencakup semua individu dengan kondisi antara “normal” dan “demensia” yang diakibatkan beragam penyakit sebagai entitas diagnosis, termasuk hendaya memori karena pemakaian NAPZA kronis, gangguan jiwa, retardasi mental dan patologi vaskular. CIND mungkin atau mungkin tidak berkembang menjadi demensia. Konsep CIND merupakan perspektif MCI yang telah diperluas, sebelumnya hanya spesifik untuk defisit terbatas domain memori namun dalam perkembangannya mencakup beragam defisit kognitif dan subtype klinis dengan banyak potensi penyebab (Petersen 2004; Winblad et al. 2004).

Prevalensi MCI berkaitan dgn definisi operasional dan status klinis. Mayo *Clinic Study of Aging* (2009) pada 2000 lansia berusia 70–89 tahun di Olmsted County, Minnesota mendapati prevalensi 13–15%, demensia 10–11% dan sisanya normal, sedangkan yang progresif menjadi Alzheimer 11% (Petersen, 2009). Data epidemiologi

dari berbagai penelitian longitudinal populasi secara umum mendapati prevalensi MCI di populasi lansia sebesar 3–19% dengan insidensi 8–58 kasus per 1000 lansia per tahun, dan risiko menjadi demensia 11–33% setelah 2 tahun pasca onset. Namun penelitian lain di populasi mendapati jumlah hingga 44% pasien MCI diperkirakan kembali normal 1 tahun kemudian. Hal ini merupakan masukan bahwa ada banyak faktor yang mempengaruhi kognisi di populasi lansia yang mungkin berkontribusi pada banyak kasus dimana MCI reversibel (Gauthier et al., 2006; Chertkow, 2002).

III. PATOFISIOLOGI DAN ASPEK NEUROBIOLOGI MCI

Patofisiologi MCI (dan demensia) banyak diketahui seiring perkembangan teknologi kedokteran dalam bidang pencitraan otak (MRI struktural dan fungsional, PET, SPECT, DTI) serta proteomik klinis. Secara anatomi, disfungsi memori pada MCI (khususnya karena Alzheimer) berkaitan dengan deteriorasi, disfungsi atau atrofi struktural mikro &/ makro diantaranya (yang banyak dilaporkan) di lobus temporal medial (regio yang terkait dengan pembentukan dan konsolidasi memori jangka panjang), area *midbrain* (hipokampus dan parahipokampus), lobus parietal (terutama bagian inferior dan medial), serta frontolimbik termasuk frontal, insular, amigdala, singulat (dikaitkan dengan agresi dan agitasi) (Müller et al. 2005; Sowell & Butterfields 2009; Budson & Solomon 2012; Trzepacz et al. 2012; Faraco et al. 2013).

Secara fungsional, patofisiologi yang terjadi meliputi: (1) Disfungsi dan perubahan energi (pada proses glikolisis dan proses–proses dalam mitokondria); (2) Abnormalitas/ disfungsi struktural neuritik; (3) Eksitotoksitas; (4) Abnormalitas lipid & disfungsi kolinergik; (5) *Defense* antioksidan/disfungsi sistem detoksifikasi; (6) Disfungsi *signaling* Sel; (7) Fosforilasi Tau dan Produksi A β ; dan (8) Perubahan sintesis protein. Perubahan fungsi ini diakibatkan oleh perubahan bermakna pada ekspresi protein dan proteoma otak, dimana mereka mengalami modifikasi secara oksidasi, nitrasi, maupun keduanya. Sebagian diantaranya diketahui merupakan penanda inflamasi. ‘Proteoma’ mengacu pada seluruh komplemen atau pelengkap dari protein, termasuk modifikasi yang dibuat pada set tertentu protein, yang dihasilkan oleh organisme atau sistem selular. Modifikasi tersebut bervariasi, bergantung pada waktu dan situasi serta kondisi yang menyertai, misalnya stres yang dialami oleh sel atau organisme tersebut (Sowell & Butterfield 2009).

(1) Disfungsi dan perubahan energi

Energi yang dibutuhkan sel untuk berfungsi normal berupa ATP, dihasilkan dari proses glikolisis (2 ATP), siklus Krebs (2 ATP) dan fosforilasi transpor elektron (32

ATP), total 36 ATP. Pada penderita MCI (dan demensia), diketahui beberapa protein yang terlibat dalam *energy pathway* diantaranya: enolase, aldolase, PK, MDH, LDH, ATP sintase, PGK1 dan *glucose-regulated protein precursor*. Peningkatan oksidasi protein–protein tersebut PK mengakibatkan berkurangnya aktivitas enzimatis otak yang menurunkan fungsi protein tersebut, mengakibatkan berkurangnya produksi ATP (untuk bekerjanya fungsi sel normal termasuk: transduksi sinyal, pemeliharaan gradien ion, sintesis protein) dan rusaknya ATPase (yang bertanggungjawab dalam pemeliharaan pompa ion, *lipid asymmetry* dan komunikasi intraseluler) (Sowell & Butterfield 2009).

Mitokondria merupakan sumber ATP selular dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dimana pada kondisi fisiologis ROS dapat dieliminasi namun pada kondisi patologis menjadi berlebih. Berlebihnya ROS berperan pada eksositosis sinaps, kerusakan protein, membran dan DNA (*Overview* produksi ROS mitokondria pada Gbr 1). Selama perjalanan progresivitas Alzheimer, mitokondria juga kehilangan kapasitas penyangga kalsium (Ca^{2+}) yang memicu *cascade* peristiwa seluler yang merusak. Penurunan menyeluruh produksi ATP yang disebabkan oleh disfungsi enzim–enzim glikolitik, ATP sintase, dan prekursor protein yang meregulasi glukosa akhirnya mengakibatkan dishomeostasis dan membuat neuron peka terhadap eksitotoksisitas, neurodegenerasi dan kematian sel (Sowell & Butterfield 2009; Moreira et al. 2010).

(2) Abnormalitas/Disfungsi Struktural Neuritik

Oksidasi protein struktural mengakibatkan perubahan fungsi secara menyeluruh, akhirnya terjadi hendaya integritas struktural, memperpendek panjang dendritik dan rusaknya pertumbuhan aksonal, hilangnya koneksi antar–neuron dan buruknya penghantaran saraf, diantaranya *dihydropyrimidinase-2* (DRP-2), β –*actin*, and *fascin 1*

(3) Eksitotoksisitas

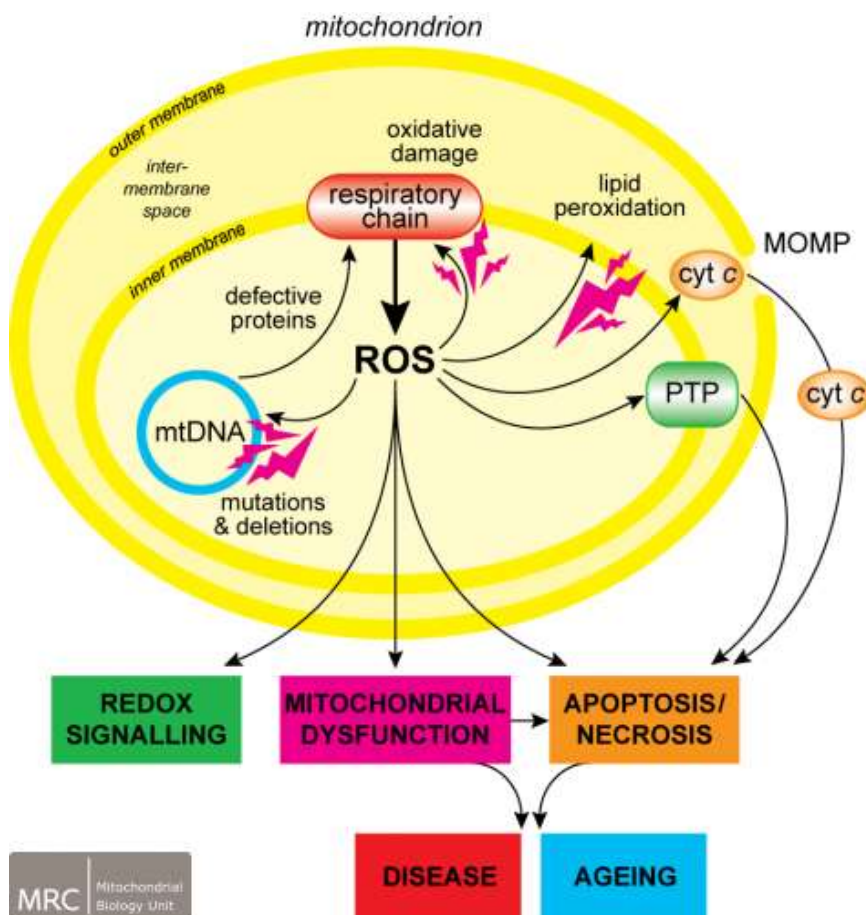
Eksitotoksisitas diakibatkan peningkatan glutamat ekstraselular, yang normalnya diubah menjadi glutamin oleh glutamin sintetase, namun mengalami perubahan oksidatif sehingga terjadi penumpukan glutamat ekstrasel, berakibat eksitotoksisitas dan *input* Ca^{2+} ke dalam sel, akhirnya terjadi kematian sel (Sowell & Butterfields 2009).

(4) Abnormalitas Lipid & Disfungsi Kolinergik

Defisit kolinergik sentral diduga berperan pada aMCI terkait dengan kerusakan nukleus basalis Meynert, meskipun penelitian post–mortem menunjukkan *up*–regulasi

aktivitas kolin asetil–transferase (ChAT) di korteks frontalis dan hipokampus yang diduga merupakan kompensasi (Gauthier et al. 2006).

Salah satu regulator ChAT adalah neuropolipeptida h3 (juga dikenal sebagai *phosphatidylethanolamine binding protein* atau PEBP), merupakan enzim yang terlibat dalam produksi ACh dan mungkin berperan dalam fosfolipid asimetri.. Oksidasi PEBP diduga berperan dalam peristiwa peroksidasi lipid dimana 2 produk reaktifnya (*4-hydroxynonenal* (HNE) and *acrolein*) menginduksi apoptosis dan merusak homeostasis ion seluler (Castegna et al. 2004). Modifikasi ChAT oleh HNE dalam sinaptosom yang mengandung amiloid β mengakibatkan hendaya fungsi kolinergik (Sowell & Butterfield 2009; Sultana et al. 2006).



Gbr 1. Overview produksi ROS mitokondria (Murphy 2009)
(Cyt C: cytochrom C;
MOMP: mitochondrial outer membrane permeabilization;
PTP: mitochondrial transition pore)

(5) *Defense* antioksidan/Disfungsi Sistem Detoksifikasi dan (6) Disfungsi *Signaling* Sel

Protein yang terlibat dalam *defense* antioksidan dan sistem detoksifikasi bekerja memindahkan substansi–substansi yang merusak dari sel, diantaranya *Peroxiredoxin* 6 (PR6), *multidrug resistance protein* 3 (MRP3), *glutathione-S-transferase* μ -3 (GSTM3), *heat shock protein* 70 (HSP70 atau HSPA8 = HSP 70kDa *isoform* A8), dan

carbonyl reductase (Sowell & Butterfield 2009). Modifikasi protein ini dapat oksidasi atau nitrasi, yang menghasilkan RNS (*Reactive Nitrogen Species*) yang merusak bagi sel. Nitrasi pada 14-3-3 γ diduga berperan dalam hiperfosforilasi tau dan pembentukan *tangle* neurofibrilar, mengakibatkan disfungsi *signaling* sel (Sultana et al. 2007; Sowell & Butterfield 2009).

(7) Siklus Sel, Fosforilasi Tau, Produksi A β : Hipotesis Amyloid Cascade

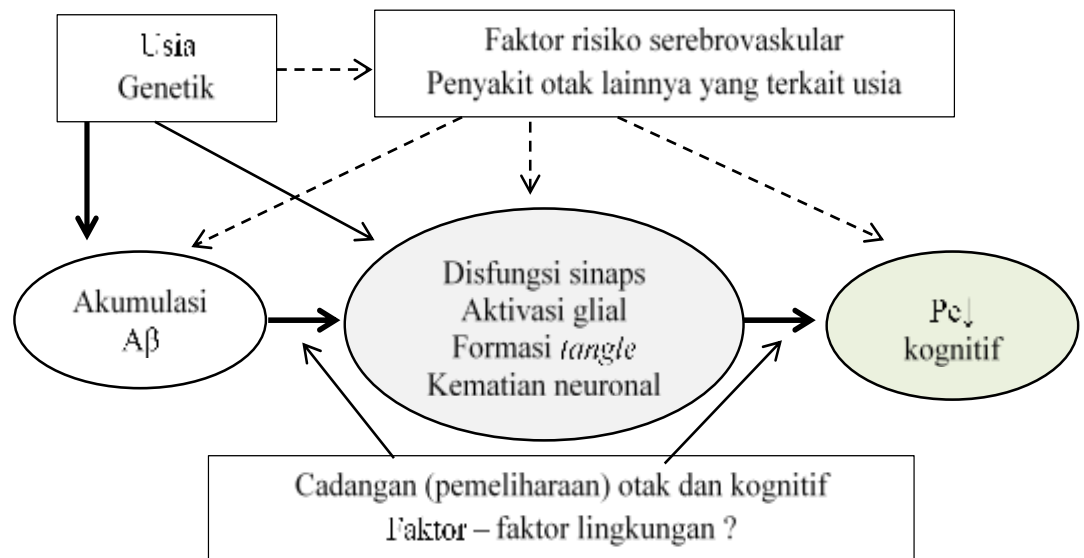
Salah satu model patofisiologi Alzheimer adalah kombinasi berbagai faktor yang mengakibatkan akumulasi amiloid β (A β) di otak, mengakibatkan disfungsi sinaps, pembentukan *tangle*, dan kematian sel (Gbr 2). Proses ini berlangsung bertahun-tahun sampai beberapa dekade, dimana stadium prelinis Alzheimer dapat terlihat sebagai MCI (Budson & Solomon 2012). Menurut hipotesis ini, gangguan kognitif pada Alzheimer disebabkan deposisi amiloid- β yang pelan-pelan menghancurkan neuron secara difus. Pembentukan plak amiloid mencetuskan inflamasi, aktivasi mikroglia dan astrosit serta pelepasan substansi toksik seperti sitokin dan radikal bebas, selanjutnya mencetuskan pembentukan *tangles* didalam neuron dengan cara perubahan beragam ‘kinase’ dan ‘fosfatase’, mengakibatkan hiper-fosforilasi protein tau, dan mengubah mikrotubulus neuronal menjadi *tangle*. Akhirnya, disfungsi sinaps berskala luas, disfungsi dan kematian neuronal mengakibatkan kematian neuronal difus dan menjadi penurunan fungsi kognitif progresif (Stahl 2008).

Pada keadaan istirahat glutamat tenang dan reseptor NMDA di-blok oleh magnesium. Pada neurotransmisi normal glutamat terikat reseptor NMDA, bila reseptor pasca sinaps mengalami depolarisasi dan glisin terikat reseptor NMDA, *channel* terbuka dan ion masuk. Efek amiloid meliputi juga *down-regulasi* transporter glutamat, hambatan *reuptake* glutamat atau meningkatkan pelepasan glutamat, dapat terjadi kebocoran glutamat berkepanjangan yang stabil dan mengakibatkan masuknya ion Ca berlebihan kedalam neuron pasca sinaps. Hal ini dalam jangka pendek mengakibatkan akumulasi radikal bebas serta destruksi neuron (Stahl 2008).

(8) Perubahan sintesis protein (juga merupakan penanda inflamasi)

Hal ini melibatkan inisiasi faktor α (eIF- α) dan elongasi faktor Tu (EF-Tu) serta gangguan glikosilasi (proses yang terlibat dalam pelipatan protein yang sesuai, pertahanan struktur membran sel dan pengiriman protein pada organela sel), meliputi DRP-2, *glucose-*

regulated protein 78 (GRP78), protein phosphatase-related protein Sds-22, glial fibrillary acidic protein (GFAP), and β -synuclein.



Gbr 2. Model hipotetikal penyakit Alzheimer (Sperling et al.2011)

IV. MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS

MCI memiliki gejala yang heterogen, terdiri dari beragam gejala domain kognitif dan neuropsikiatri atau perilaku (Dannhauser et al. 2005). Kriteria yang diusulkan penelitian Mayo *Older Adult Normative Studies* meliputi: Keluhan memori subyektif; Defisit memori obyektif (dibandingkan dengan kontrol normal yang sesuai dengan usia dan tingkat pendidikan, $\geq 1,5$ SD); Fungsi kognitif lainnya intak; Fungsi aktivitas harian (ADL) intak; Tidak demensia (Petersen et al. 1999). Konsep ini tetap bertahan meskipun kemudian dimodifikasi berdasarkan temuan baru, termasuk: keluhan memori subyektif ternyata bermakna; defisit memori harus relatif terhadap data normatif sesuai usia dan tingkat pendidikan; perkiraan adanya penurunan kemampuan kognitif lainnya; defisit ringan dalam ADL mungkin ada. ADL yang intak umumnya adalah *basic* ADL (aktivitas yang berkaitan dengan perawatan dan kebersihan diri, termasuk mandi, manajemen berkemih dan defekasi, berpakaian, makan serta higiene pribadi). Bila ada hendaya ADL, umumnya yang kompleks atau *Instrumental* ADL, merupakan aktivitas yang tidak fundamental namun memungkinkan individu hidup mandiri di komunitasnya, seperti: berbelanja, *housekeeping*, perencanaan dan penggunaan uang, preparasi makan dan pembersihannya,

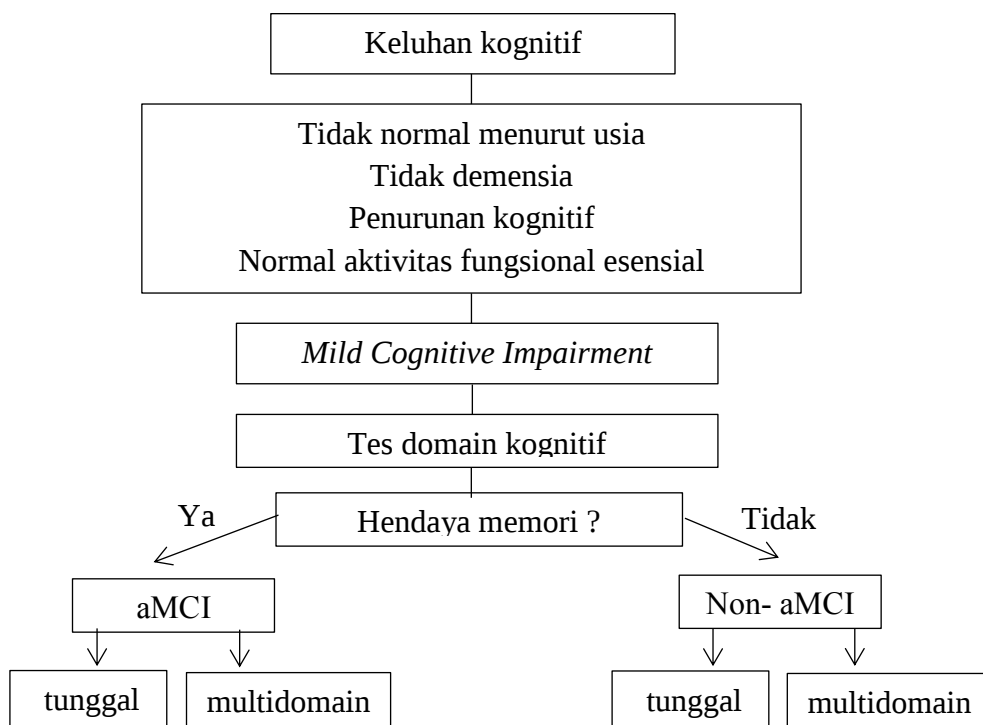
aktivitas keagamaan maupun prosedur keamanan dan kegawatan (Schoenberg & Duff 2011).

Konsensus terkait definisi gangguan kognitif saat ini masih amat kurang. Validasi kriteria psikometri untuk mengidentifikasi gangguan kognitif (mulai dari tahap ringan (MCI) sampai berat) belum ada yg diterima luas. DSM–IV–TR dan ICD–10 menawarkan beberapa kategori untuk mendiagnosis masalah kognitif yang disebabkan oleh kondisi medis umum. Kondisi demensia tercatat dalam klasifikasi, MCI tidak ada namun identik dengan *mild neurocognitive disorder* yang termasuk Gangguan Kognitif *Not Otherwise Classified* (NOS) DSM–IV untuk identifikasinya harus ada hendaya dalam minimal 2 domain yang dapat meliputi atensi, bahasa, belajar dan memori, kemampuan motor–perseptual dan/atau fungsi eksekutif. Hendaya kognitif tersebut harus karena kondisi medis umum atau neurologis, dianggap abnormal atau menurun dari fungsi sebelumnya, dan menyebabkan distres psikis atau hendaya fungsi sosial, okupasi atau lainnya (Iverson & Brooks 2011).

Dalam DSM 5 (APA 2013), demensia, delirium, amnestik dan penyakit kognitif lain pada DSM-IV bmenjadi Gangguan Neurokognif (*Neurocognitive disorder* = NCD), terdiri atas delirium, NCD mayor, *mild* NCD, dan sub tipe etiologinya. Sub tipe NCD mayor atau *mild* dapat disebabkan karena penyakit Alzheimer, vaskular, Lewy Body, Parkinson’s, frontotemporal, cedera otak traumatik, infeksi HIV, induksi zat/medikasi, penyakit Huntington, karena kondisi medis lain, etiologi multipel dan yang tidak spesifik. Diagnosis demensia termasuk NCD mayor, namun DSM 5 mengenali hendaya kognitif yang tidak seberat demensia, *mild* NCD, juga merupakan fokus perhatian yang identik dengan MCI. DSM 5 juga memberikan spesifisitas tambahan “dengan atau tanpa gangguan perilaku”. Komponen mental – perilaku pada MCI semakin disadari keberadaannya, dimana hal ini merupakan prediktor kecenderungan besar menjadi demensia. Satu analisis hirarki *cluster* yang disebutkan Peters et al. (2008) mengidentifikasi 2 *cluster* gejala neuropsikiatri, yaitu (1) *Cluster mood* (termasuk depresi, cemas, apatis, iritabilitas dan masalah tidur), lebih umum daripada gejala *cluster* frontal (95% subyek memiliki minimal 1 gejala *mood* : 53% subyek yang memiliki minimal 1 gejala frontal); (2) *Cluster* frontal (perilaku motor menyimpang, disinhibisi, agitasi dan masalah nafsu makan), ditemukan lebih terkait dengan disabilitas fungsional bahkan setelah mengendalikan status kognitif dan skor *cluster mood*.

MCI dibagi dalam 2 subtype: amnestik dan non-amnestik. MCI amnestik melibatkan domain memori, non-amnestik domain non – memori. Keduanya dapat tunggal (1 domain) atau multipel. Pengenalan subtype klinis dapat membantu perkiraan etiologi MCI (Proses diagnosis dan klasifikasi dalam Gbr 3).

Pemeriksaan penunjang kadang dibutuhkan untuk menyingkirkan diagnosis diferensial, terutama depresi. Beberapa *biomarker* berpotensi berguna sebagai penunjang diagnostik maupun prediktor progresivitas, diantaranya apoE ϵ 4, peningkatan total protein tau dan tau fosforilasi di CSS, serta penurunan amiloid β 40 dan 42, namun tidak ada satupun variabel yang saat ini “*gold-standard*” prediktor progresivitas MCI menjadi demensia. Kecenderungannya adalah kombinasi berbagai faktor yang ada.



Gbr 3. Proses klasifikasi MCI (adaptasi dari Winblad et al. 2004; Petersen 2011)

V. FAKTOR RISIKO DAN PROGRESIVITAS MCI MENUJU DEMENSIA

Fktor risiko dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi (genetik, usia normatif, jenis kelamin) dan faktor yang dapat dimodifikasi (gaya hidup dan faktor risiko fisiologis). Hak ini merupakan ciri berkesinambungan yang berperan terhadap atau merupakan *biomarker* proses penyakit dan dapat diukur dalam pemeriksaan klinis, dengan pencitraan, atau spesimen biologi, namun bukan penentu kepastian kondisi ini pasti akan dialami dan sebagiannya masih perdebatan karena hasil beragam penelitian belum

konsisten. Faktor risiko penting diketahui karena intervensi dalam hal ini bermanfaat dalam prevensi dan manajemen terapi MCI.

Faktor fisiologis meliputi faktor vaskular dan penyakit kardiovasklar, metabolisme lipid otak, diabetes melitus, kontrol glikemik dan resistensi insulin serta *frailty*. Modifikasi dan kontrol faktor fisiologis ini membutuhkan kerja-sama berbagai bidang spesialisasi. Faktor gaya hidup lebih mudah dan murah dibiasakan dan diterapkan oleh individu, mencakup faktor pendidikan, diet dan nutrisi, aktivitas fisik rutin, konsumsi alkohol dan rokok serta dukungan sosial.

Penatalaksanaan secara definitif, hingga saat ini belum ada satupun yang disetujui FDA. Medikasi yang ada hanya memperlambat progresivitas selama periode tertentu, tidak mengubah karakter penyakit. Akibatnya saat ini beberapa ahli mulai memikirkan modifikasi selain medikasi sebagai terapi potensial, antara lain modifikasi diet/nutrisi, yang sering diteliti diantaranya antioksidan (termasuk vitamin E, C dan beta karoten) dan asam lemak γ -3, namun hasil penelitian terkait hal ini belum konsisten.

Beberapa penelitian terbaru telah membuktikan bahwa asam lemak rantai panjang (PUFA = *polyunsaturated fatty acid*) omega-3 sensitif terhadap oksidasi dan terlibat dalam metabolisme lipid. Richard et al. (dalam Lee et al. 2013) melaporkan bahwa PUFA rantai panjang mungkin bertindak sebagai antioksidan dengan menurunkan produksi spesies oksigen reaktif dan *superoxide scavenging*, setelah mengamati berkurangnya peroksidasi lipid pasca suplementasi omega-3. Penelitian epidemiologi juga telah melaporkan risiko Alzheimer berbanding terbalik dengan konsumsi PUFA. Satu kasus kontrol oleh Lee et al. (2013) membuktikan peran EPA (*Eicosapentaenoic acid*) dan DHA (*docosahexaenoic acid*), salah satu PUFA omega-3, berperan mengurangi LPO (*plasma lipid hydroperoxide*) yang terlibat dalam terjadinya stres oksidatif.

Terapi non-farmakologi yang dilaporkan dalam review Cochrane adalah rehabilitasi kognitif dan akupunktur, namun hasilnya belum konsisten kemungkinan karena keterbatasan metodologi. Beberapa bukti potensi kemanfaatan remediasi kognitif, termasuk penggunaan mnemonik (= 'jembatan keledai'), strategi asosiasi, dan program pelatihan yang dibantu komputer. Akupunktur menunjukkan manfaat kognitif pada model tikus dengan demensia vaskular, namun pada manusia belum dapat disimpulkan, yang menandakan bahwa dibutuhkan lebih banyak penelitian (Gorelick et al. 2011).

Aktivitas fisik disebutkan dalam banyak penelitian menyebutkan, diduga karena efek meningkatkan beragam neurotropin otak (seperti BDNF, neuregulin, NGF), memperbaiki fungsi serebrovaskular dan perfusi otak, mengurangi respon stres dan

meningkatkan plastisitas otak melalui sinaptogenesis dan neurogenesis. Aktivitas fisik atau olahraga yang dianjurkan adalah yang bersifat aerobik. Bagi mereka mampu, *American Heart Association* merekomendasikan 30 menit latihan dengan intensitas sedang dengan frekuensi hampir setiap hari. Beberapa penelitian lain menetapkan intervensi aktivitas fisik total 150–200 menit perminggu. Bagi penderita cacat, dapat diberikan regimen terapi dengan supervisi. Masalah dalam penerapan aktivitas fisik sebagai modalitas terapi dan prevensi adalah penentuan frekuensi dan durasi latihan yang berpengaruh pada hasil yang diharapkan. Sebagian besar penelitian terkait hal ini tidak menggunakan protokol aktivitas fisik terstandar serta tidak satupun menggunakan desain terkontrol acak pada pasien MCI atau Alzheimer ringan. Sebagian besar penelitian intervensi juga tidak mengendalikan risiko penyakit kardiovaskular yang sering kali tumpang-tindih dengan faktor risiko Alzheimer. Suatu RCT prospektif latihan aerobik dengan pengamatan *biomarker* dan pencitraan otak akan sangat membantu penentuan kausalitas dan mekanisme protektif dari latihan fisik serta penentuan volume latihan yang bermanfaat sesuai karakteristik pasien (Obisesan et al. 2012).

VI. Ringkasan

MCI adalah sindroma yang diduga sebagai prodromal demensia bagi sebagian penderitanya, terutama Alzheimer, terdiri atas gejala kognitif dan mental– perilaku. Heterogenitas tampilannya mengakibatkan sulitnya penegakan diagnosis, terutama dalam membedakan dengan proses penuaan normal dan demensia. Evaluasi detail dan teliti mengenai onset dan ragam gejala, ada-tidaknya gejala neuropsikiatri, variabel demografi serta kondisi medik umum (terutama gangguan metabolik) sangat penting dalam penentuan subtype MCI, perkiraan progresivitasnya, serta penentuan tatalaksana holistik. Penggunaan instrumen neuropsikologi dapat membantu meskipun harus dievaluasi secara hati–hati. Hal ini karena gangguan fungsi kognitif dapat merupakan akibat dari beragam kondisi medik, psikiatri dan/atau neurologi.

VII. Kepustakaan

- APA. 3013. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder, 5th ed. USA : American Psychiatric Association.
- Budson AE & Solomon PR. 2012. New Diagnostic Criteria for Alzheimer's disease and MCI for the Practical Neurologist. *Practical Neurol.* 12 (2), 88 – 96.

- Chertkow H. (2002). Mild Cognitive Impairment. *The Canadian Alzheimer Disease Review* 2002 June, 15–20.
- Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T et al. 2005. The Functional Anatomy of Divided Attention in Amnesic mild Cognitive Impairment. *Brain* 128, 1418 – 1427.
- Faraco CC, Puente AN, Brown C et al. 2013. Lateral temporal hyperactivation as a novel biomarker of mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 51, 2281–2293.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. 2006. Mild Cognitive Impairment. *Lancet* 367, 1260 - 1270.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. 2011. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia : a Statement for AssociationHealthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. *Stroke* 42, 2672–2713.
- Iverson GL & Brooks BL. 2011. Improving Accuracy for Identifying Cognitive Impairment. In : MR Schoenberg & JG Scott (eds.) *The Little Black Book of Neuropsychology* (pp 923 – 945). New York : Springer.
- Moreira PI, Nunomura A, Zhu X et al. 2009. Alzheimer Disease: Oxidative Stress and Compensatory Responses. . In : SC Veasey (ed.) *Oxidative Neural Injury* (pp 110–112). New York, USA : Humana Press, Springer.
- Müller MJ, Greverus D, Dellani PR et al. 2005. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mildcognitive impairment. *NeuroImage* 28, 1033 – 10.
- Obisesan TO, Gillum RF, Johnson S et al. 2012. Neuroprotection and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: Role of Cardiovascular Disease Risk Factors, Implications for Dementia Rates, and Prevention with Aerobic Exercise in African Americans. *Int'l J of Alzheimer's Dis* Vol 2012, Article ID 568382, 14 pages.
- Petersen et al. RC, Smith GE, Waring SC et al. 1999. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303 – 308.
- Petersen RC. 2009. Mild Cognitive Impairment : a way station along the road to Alzheimer's. *Minnesota Health Care News* Vol 7 (3).
- Petersen RC. 2011. Mild Cognitive Impairment. *New Engl J of Med* 364 (23), 2227 – 2233.
- Ritchie K & Touchon J. 2000. Mild cognitive impairment : conceptual basis and current nosological status. *The Lancet* Vol 35, 225 – 28.
- Schoenberg MR & Duff K. 2011. Dementias and Mild CognitiveImpairment in Adults. In : MR Schoenberg & JG Scott (eds.) *The Little Black Book of Neuropsychology* (pp 357 – 399). New York : Springer.
- Sowell RA & Butterfield DA. 2009. Insights from Proteomics into Mild Cognitive Impairment, Likely the Earliest Stage of Alzheimer's Disease. In : ML Landow (ed.) *Cognitive Impairment : Causes, Diagnosis and Treatments* (pp 119–139). New York : Nova Science Publishers.
- Stahl SM. 2008. Dementia and Its Treatment. In : *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3rd ed. (pg 899–942). New York : Cambridge University Press.

- Sultana R, Perluigi M & Butterfield DA. 2006. Protein Oxidation and Lipid Peroxidation in Brain of Subjects with Alzheimer's Disease: Insights into Mechanism of Neurodegeneration from Redox Proteomics. *Antioxidants & Redox Signaling* Vol 8 No 11 & 12, 2021–2031.
- Trzepac PT, Yu P, Bhamidipati PK et al. 2012. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* (2012), 1–10.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. 2004. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J of Internal Med* 256, 240–246.