

Hipertensi dan Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Demensia Vaskular

Anggraeni Janar Wulan¹, Natasyah Hana Zafirah²

¹Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Demensia merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan gangguan kognitif berat. Semua demensia yang diakibatkan oleh penyakit pembuluh darah serebral disebut sebagai demensia vaskular (DVA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV – Text Revision (DSM-IV) adalah salah satu cara untuk penegakan diagnostik DVA. Hipertensi dan Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu faktor penyebab DVA. Hipertensi memberikan kontribusi untuk penyakit pembuluh otak kecil dan besar yang mengakibatkan kerusakan otak dan DVA. Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan kronik pada metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, disebabkan oleh defisiensi insulin relatif atau absolute. Diabetes mellitus dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Misalnya, resistensi insulin pada DM menyebabkan disfungsi endotel sehingga terjadilah gangguan vascular seperti atherosclerosis dan hipertensi yang memacu terjadinya DVA. Silmpulan adalah hipertensi dan DM sebagai faktor risiko penyebab DVA.

Kata kunci:DVA, diabetes melitus, hipertensi

Hypertension and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Vascular Dementia

Abstract

Dementia is one of the diseases that causes serious cognitive problem. Vascular dementia is the dementia that due to cerebrovascular disease. Vascular dementia is the dementia that has possibility of prevention. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV – Text Revision is one way to diagnosis of DVA. Hypertension and DM are two factors that can cause dementia. Hypertension contributes to cerebral small and large vessel disease resulting in brain damage and DVA. Diabetes Mellitus is a chronic metabolism disease which is marked by hyperglycemia and is related with abnormality of carbohydrate, fat and protein metabolism, caused by deficiency of relative or absolute insulin. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by inappropriate hyperglycemia due to lack of or resistance to insulin. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular disease. For example, insulin resistance in DM causes endothelial dysfunction and become involved in vascular disorder such as atherosclerosis and hypertension stimulate the occurrence of DVA. Conclusions is hypertension and DM as risk factors for DVA.

Keywords:diabetes mellitus, hypertension, vascular dementia

Korespondensi: Natasyah Hana Zafirah, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081271964568, e-mail natasyahnhz@gmail.com

Pendahuluan

Demensia merupakan kumpulan gejala atau sindrom yang dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang biasanya bersifat kronis ataupun progresif. Pada tahun 2010 angka kejadian penderita demensia diperkirakan mencapai 35,6 juta orang. Adapun 9 negara di dunia pada tahun 2010 yang memiliki prevalensi tertinggi adalah Cina 5,4 juta orang, Amerika Serikat 3,9 juta orang, India 3,7 juta orang, Jepang 2,5 juta orang, Jerman 1,5 juta orang, Rusia 1,2 juta orang, Perancis 1,1 juta orang, Italia 1,1 juta orang, dan Brasil 1 juta orang.^{1,2}

Di Indonesia pada tahun 2006, dari 20 juta orang lansia diperkirakan satu juta orang mengalami demensia. Selain itu, berdasarkan jenis kelamin, prevalensi wanita lebih banyak tiga kali dibandingkan laki-laki. Hal ini mungkin refleksi dari usia harapan hidup wanita lebih lama dibandingkan laki-laki. Meskipun demikian, angka insidensi dan prevalensi demensia tersebut belum diketahui dengan pasti.³

Di negara barat, DVA menduduki urutan kedua terbanyak setelah penyakit Alzheimer. Tetapi karena DVA merupakan tipe demensia yang terbanyak pada beberapa negara Asia dengan populasi penduduk yang besar maka

kemungkinan DVa ini merupakan tipe demensia yang terbanyak di dunia.⁴

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat atau tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama atau persisten dapat menimbulkan kerusakan beberapa organ seperti ginjal, jantung, dan otak bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai.⁵

Kriteria hipertensi yang digunakan pada penetapan kasus merujuk pada kriteria diagnosis menurut *seventh report of the joint national committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*(JNC VII) 2003, yaitu hasil pengukuran tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Kriteria JNC VII 2003 hanya berlaku untuk umur ≥ 18 tahun, maka prevalensi hipertensi di Indonesia tahun 2013 yang didapat melalui pengukuran pada umur ≥ 18 tahun sebesar 25,8 persen, tertinggi di Bangka Belitung 30,9%, diikuti Kalimantan Selatan 30,8%, Kalimantan Timur 29,6% dan Jawa Barat 29,4%. Sedangkan ada 0,7% responden yang mempunyai tekanan darah normal tetapi sedang minum obat hipertensi. Jadi, prevalensi hipertensi di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 26,5%.⁶

Diabetes melitus adalah penyakit metabolisme yang merupakan suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal. Penyakit ini disebabkan gangguan metabolisme glukosa akibat kekurangan insulin baik secara absolut maupun relatif. Prevalensi DM pada tahun 2013 yang terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1% dengan angka kejadian tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah 3,7%, Sulawesi Utara 3,6%, Sulawesi Selatan 3,4% dan Nusa Tenggara Timur 3,3 %.⁶

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan bermakna antara status hipertensi dan DM dengan kejadian dementia terutama di usia tua. Hipertensi yang lama dapat menyebabkan atherosclerosis dan gangguan autoregulasi serebrovaskular, yang pada

gilirannya dapat berkorelasi dengan demensia.⁷⁻⁹

Isi

Demensia adalah berkurangnya kognisi pada tingkat kesadaran yang stabil. Dalam DSM-IV-TR, demensia ditandai oleh defek kognitif multiple yang mencangkup kehilangan atau abnormalitas fungsi memori, tanpa ketidakmampuan kesadaran. Fungsi kognitif yang dapat terserang demensia meliputi inteligensi umum, pengetahuan dan memori, bahasa, pemecahan masalah, orientasi, persepsi, atensi dan konsentrasi, daya nilai, kemampuan seseorang serta kepribadian.¹⁰

Demensia memiliki banyak penyebab namun demensia tipe Alzheimer dan DVa secara bersama-sama mencakup hingga 75% kasus. Penyebab demensia lain yang dirinci dalam DSM-IV-TR adalah penyakit Pick, penyakit Creutzfeldt-Jacob, penyakit Huntington, penyakit Parkinson, HIV dan trauma kepala.¹⁰

Demensia vaskular sering digantikan dengan istilah demensia multi infark karena infark multipel bukan satu-satunya penyebab demensia tipe ini. Infark tunggal di lokasi tertentu, episode hipotensi, leukoaraiosis, infark inkomplit dan perdarahan juga dapat menyebabkan kelainan kognitif. Saat ini istilah DVa digunakan untuk sindrom demensia yang terjadi sebagai konsekuensi dari lesi hipoksia, iskemia atau perdarahan di otak.¹¹

Kriteria diagnosis DSM-IV-TR untuk DVa:¹²

- a. Munculnya defisit kognitif multipleks yang dicirikan oleh gangguan memori dan satu atau lebih dari gangguan kognitif berikut ini:
 1. Terganggunya kemampuan mempelajari informasi baru atau mengingat informasi yang telah dipelajari sebelumnya.
 2. Satu atau lebih gangguan kognitif dibawah ini:
 - Afasia (gangguan berbahasa).
 - Apraksia (gangguan kemampuan untuk mengerjakan aktivitasmotorik, sementara fungsi motorik normal).

- Agnosia (tidak dapat mengenal atau mengidentifikasi benda walaupun fungsi sensoriknya normal).
 - Gangguan dalam fungsi eksekutif (merancang, mengorganisasikan, daya abstraksi, membuat urutan).
- b. Defisit kognitif pada kriteria A1 dan A2 yang menyebabkan gangguan fungsi sosial dan okupasional serta menggambarkan penurunan tingkatan kemampuan fungsi sebelumnya.
- c. Tanda dan gejala neurologik fokal (refleks fisiologik meningkat, refleks patologik positif, paralisis pseudobulbar, gangguan langkah, kelumpuhan anggota gerak) atau bukti laboratorium dan radiologik yang membuktikan adanya gangguan peredaran darah otak (GPDO), misal infark multipleks yang melibatkan korteks dan subkorteks, yang dapat menjelaskan kaitannya dengan munculnya gangguan.
- d. Defisit yang ada tidaknya terjadi selama berlangsungnya delirium.

Mekanisme terjadinya DV sangat banyak diantaranya terdapat hipoperfusi, perdarahan, penyakit Binswanger, Angiopati amiloid serebral, infark single, dan mekanisme lainnya.¹¹

Sindrom Binswanger menunjukkan demensia progresif dengan riwayat stroke, hipertensi dan kadang-kadang DM. Sindrom Binswanger atau sering juga dikenal sebagai *leukoencephalopati subcortical* disebakan oleh penyakit substansia alba difus. Pada penyakit ini terjadi perubahan vascular yang terjadi seperti fibrohialinosis dari arteri kecil dan nekrosis fibrinoid dari pembuluh darah otak yang lebih besar selain itu memiliki gejala *pseudobulbar palsy*, kelainan piramidal, gangguan berjalan atau *gait* dan inkontinensia. Terdapat atrofi white matter, pembesaran ventrikel dengan korteks serebral yang normal. Faktor risikonya adalah *small artery diseases* seperti hipertensi dan angiopati amiloid, kegagalan autoregulasi

aliran darah di otak pada usia lanjut, hipoperfusi periventrikul karena kegagalan jantung, aritmia dan hipotensi.^{11,13,14}

Terdapat penimbunan amiloid pada tunika media dan adventisia arteriola serebral yang sering disebut angiopati amiloid serebral merupakan salah satu pathogenesis terjadinya DV. Demensia dapat terjadi akibat iskemia otak global karena henti jantung, hipotensi berat, hipoperfusi dengan/tanpa gejala oklusi karotis, kegagalan autoregulasi arteri serebral, kegagalan fungsi pernafasan. Kondisi-kondisi tersebut menyebabkan lesi vaskular di otak yang multipel terutama di daerah white matter. Selain itu demensia terjadi karena lesi perdarahan seperti hematoma subdural kronik, gejala sisa dari perdarahan sub arachnoid dan hematoma serebral. Hematoma multipel berhubungan dengan angiopati amiloid serebral idiopatik.^{9,11,12}

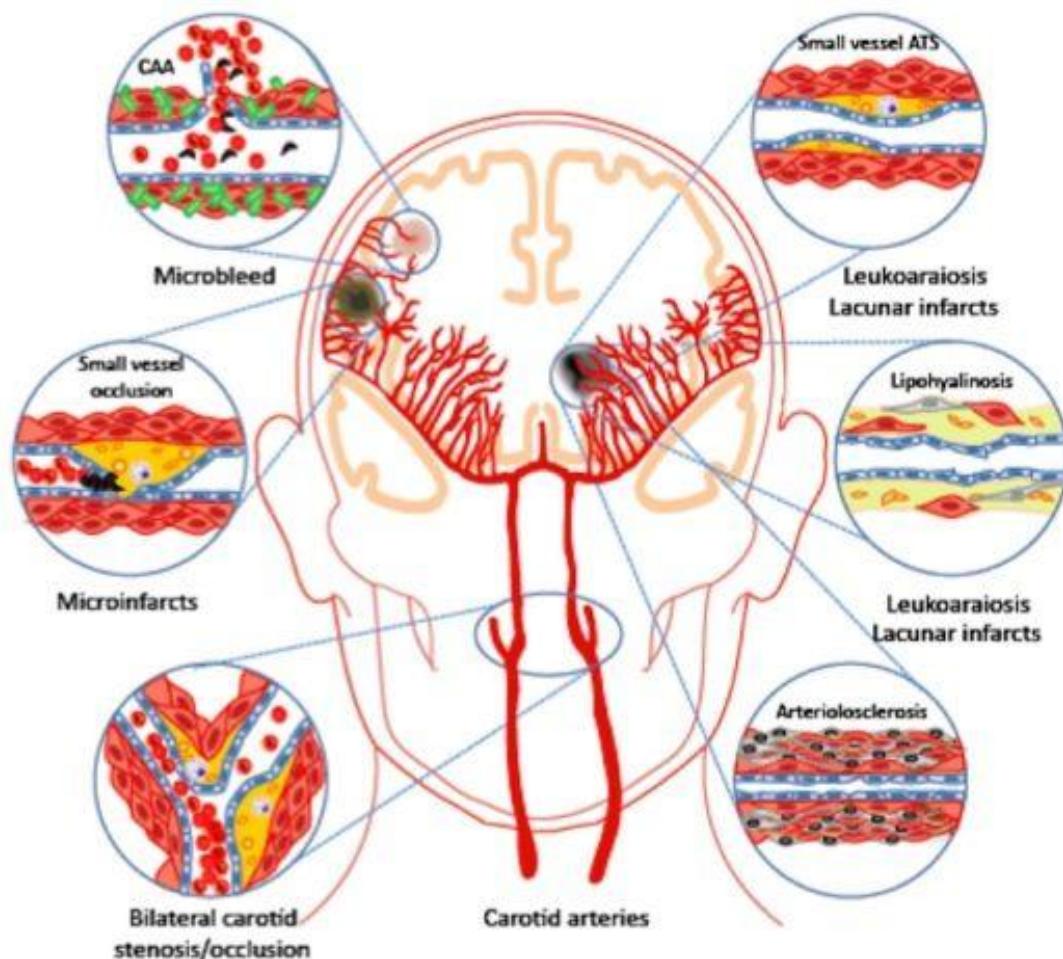
Selain itu banyak hal lain yang dapat mengakibatkan demensia termasuk kelainan pembuluh darah inflamasi atau non inflamasi seperti poliartritis nodosa, limfomatoid granulomatosis, giant-cell arteritis, dan sebagainya.^{9,11,12}

Hipertensi mengakibatkan kerusakan pembuluh darah sehingga dapat terjadi perubahan struktur dalam arteri dan arteriol yang menyebabkan penyumbatan pembuluh darah progresif. Hipertensi juga mengakibatkan aterosklerosis dimana terdapat pembentukan plak ateromatosa pada permukaan dalam dinding arteri yang berdampak pada kerusakan endotel vaskular. Adanya penebalan dari plak ateromatosa di arteri cerebral sehingga mengurangi diameter lumen di kapiler dan dapat menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah. Arteri yang mengalami aterosklerosis memiliki tempat penonjolan plak ke dalam aliran darah, permukaan plak yang kasar dapat menyebabkan terbentuknya bekuan darah atau thrombus, sehingga dapat menyumbat aliran darah di dalam arteri

sehingga terjadi oklusi arteri dan infark pada jaringan otak sekitarnya yang berujung dengan kematian sel bahkan jaringan. Kematian neuron-neuron yang menjadi bagian dari sistem limbik yang mendukung proses mengingat yaitu *cornu ammonis*(CA) atau *hippocampus*. Kematian sel-sel piramidal CA menyebabkan hilangnya memori anterograde sehingga dapat terjadi penurunan besar dari proses kognitif. Hal ini merupakan salah satu perubahan yang terjadi pada penderita demensia.^{11,16,17}

Perubahan vaskular otak dapat merusak sawar darah otak yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan terjadi ekstravasasi protein ke dalam parenkim otak. Protein prekursor amiloid (APP) adalah komponen struktural membran plasma neuron. Apabila terjadi pemutusan APP akan menghasilkan ketidaknormalan protein amiloid-

beta (A β). Pada keadaan normal, sekitar 90% protein A β adalah versi dengan panjang 40 asam amino, suatu bentuk yang larut dan tidak membahayakan, disebut A β 40. Sisa 10%-nya adalah versi pembentuk plak yang merusak, yang mengandung 42 asam amino, disebut A β 42. Protein A β 42 membentuk filamen tipis tidak larut yang mudah membentuk agregat menjadi plak amiloid-beta. Selain itu, A β 42 bersifat neurotoksik. Pemutusan APP akan berkurangnya A β 40 dan meningkatnya produksi A β 42 pembentuk plak. Plak amiloid-beta hasil agregasi protein A β 42 mengakibatkan kematian neuron. Kematian neuron menyebabkan defisit neurotransmitter. Defisit neurotransmitter 21 utama pada demensia adalah asetilkolin yang dihasilkan oleh sistem saraf kolinergik. Asetilkolin berperan dalam fungsi kognitif, sehingga defisit asetilkolin mengakibatkan abnormalitas kognitif dan perilaku yang disebut dengan demesia vaskular.^{9,15,16}



Gambar 1. Hypertension's Effects on Vascular Structure¹⁵

Sistem renin-angiotensin juga memegang peranan penting dalam proses penuaan otak dan perkembangan demensia. Angiotensin (AT) II memiliki efek pada pembuluh darah dan metabolisme homeostasis, metabolisme amiloid, serta pada pembelajaran dan memori. Angiotensin aktif dalam *nucleus tractus solitarius* dan area regulasi tekanan darah *dorsolateral ventral medulla*.¹⁸

Angiotensinogen merupakan molekul prekursor untuk AT I, II, III, enzim renin, angiotensin converting enzim (ACE) dan aminopeptidase A dan N yang seluruhnya dapat disintesis di dalam otak. Reseptor-reseptor angiotensin AT I, AT II, dan AT IV juga disintesis di dalam otak. Reseptor AT I ditemukan di beberapa bagian otak, seperti paraventrikular hipothalamus, nukleus supraoptik, lamina terminalis, nukleus parabrachial lateral, dan medula ventrolateral yang diketahui mempunyai fungsi regulasi sistem kardiovaskular dan keseimbangan eletrolit dan cairan tubuh. Studi immunohistokimia dan neurofarmakologi dapat menjelaskan bahwa angiotensinergic saraf digunakan angiotensin II dan angiotensin III sebagai neurotransmitter atau neuromodulator di dalam bagian-bagian otak tersebut. Angiotensinogen disintesis terutama pada astrocytes, tetapi proses dimana angiotensin II menghasilkan atau menggabungkan dengan neuron untuk digunakan sebagai neurotransmitter masih belum jelas. Reseptor AT IV serupa dengan *insulin-regulated aminopeptidase* (IRAP) dan berperan dalam mekanisme memory. Angiotensinergic pada saraf dan peptida-peptida angiotensin penting dalam fungsi saraf dan mempunyai peranan penting homeostasis, khususnya yang berhubungan dengan fungsi kardiovaskuler, osmoregulasi dan termoregulasi.¹⁹

Peranan reseptor AT I yaitu menjaga keseimbangan cairan tubuh, tekanan darah, siklus hormon reproduksi, dan perilaku seksual. Reseptor AT II mempunyai peranan pertumbuhan pembuluh darah (varcular) dan kontrol aliran darah. Reseptor AT IV terdistribusi pada *neocortex*, *hippocampus*, *cerebellum*, struktur ganglia basalis, dan beberapa jaringan periheral. Reseptor AT IV berperan dalam kemampuan memory, regulasi aliran darah, pertumbuhan neurit, angiogenesis dan fungsi ginjal. Jadi, AT II dan IV

berperan dalam perubahan kognitif dan dengan menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAS) adalah salah satu cara pencegahan demensia.^{20,21}

Berdasarkan penelitian di Puskesmas Kedaton Bandar Lampung, demensia pada lansia di posyandu lansia memiliki hubungan yang bermakna dengan hipertensi.⁷ Selain itu di Poliklinik Penyakit Saraf RSUD Raden Mattaher provinsi Jambi dengan jumlah sampel sebanyak 108 responden dan responden dipilih mulai usia 45 tahun keatas didapatkan hasil bahwa responden yang mengalami demensia banyak terjadi pada usia ≥ 60 tahun dan adanya riwayat diabetes mellitus, hipertensi, stroke, dan riwayat keluarga demensia dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya demensia pada responden.²²

Selain hipertensi, DM juga merupakan salah satu faktor risiko untuk penyakit DVA dan Alzheimer. Ada perubahan patofisiologis di DM yang mungkin menjelaskan onset awal sehingga mempercepat perkembangan dari DVA seperti perubahan sintesis DNA, fungsi mitokondria, dan mungkin meningkatkan kerusakan radikal bebas dan inflamasi dan juga berkaitan dengan kardiovaskular.²³

Diabetes Melitus memiliki hubungan yang kuat antara penyakit pembuluh darah otak (CVD) sehingga sering dikaitkan sebagai salah satu faktor resiko terjadinya DVA. Pada DM ditemukan beberapa hal seperti adanya asam lemak bebas yang berlebih (FFAs), berkurangnya *Endothelial Nitric Oxide synthase* (eNOS), terjadinya resistensi insulin, kondisi *prothrombotic*, pelepasan abnormal vasoaktivator endotel, pembuluh darah otot polos (VSMC) disfungsi dan gangguan stres oksidatif. Hal-hal tersebut mengakibatkan disfungsi endotel sehingga terjadilah gangguan vascular seperti aterosklerosis dan hipertensi yang memacu terjadinya DVA.²⁴

Pada DM terdapat peningkatan FFAs sehingga menyebabkan terjadinya lipolisis, mengurangi *uptaking* dari otot rangka, sehingga mengakibatkan konsentrasi FFAs berlebihan. Makin resistensi insulin maka makin meningkat sintesis trigliserid dan VLDL di hati. Pada DM terjadi dua abnormalitas metabolisme trigliserid yaitu kelebihan produksi VLDL dan lipolisis yang tidak efektif sehingga menyebabkan hipertriglyceridemia dan penurunan high-density lipoprotein (HDL) dan FFA juga meningkatkan reactive oxygen

species (ROS) dan protein kinase (PKC). Peningkatan PKC dan penurunan regulasi phosphatidylinositol 3 kinase (PI3-K) dapat menyebabkan gangguan endotel.²⁴⁻²⁶

Diabetes melitus juga menyebabkan berkurangnya eNOS. Nitrit Oxide (NO) disintesa dari L-Arginine dengan pengaruh eNOS. Nitrat oksida yang dihasilkan oleh eNOS memiliki fungsi untuk melindungi pembuluh darah dari kerusakan endogen, seperti aterosklerosis dengan memperantara sinyal molekular yang mencegah interaksi trombosit dan leukosit dengan dinding vaskular, menghambat proliferasi dan migrasi VSCM, mencegah disfungsi endotel, efek vasodilatasi dan mencegah oksidasi LDL sehingga dapat menghambat terbentuknya sel *foam*. Berkurangnya eNOS mempengaruhi dari fungsi NO sehingga terjadinya peningkatan aktivitas faktor transkripsi proinflamasi NF- κ B yang mengakibatkan ekspresi adesi molekul adhesi molekul leukosit dan produksi sitokin kemokin. Hal ini meningkatkan migrasi monosit dan sel otot polos vaskuler kedalam intima dan pembentukan sel *foam* makrofag dan penanda awal morfologik pembentukan ateroskelrosis.^{24,27}

Resistensi Insulin juga memegang peranan penting dalam DM. Setelah berikatan dengan reseptor, insulin mempengaruhi endotel melalui dua jalur signal yang berbeda yaitu *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3-K) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). *Phosphoinositide 3-kinase* memiliki efek anti-proliferasi dan anti-koagulan sedangkan MAPK memiliki fungsi *proatherogenic*. Resistensi insulin dicirikan oleh kerusakan pada jalur sinyal yang tergantung PI3K, sedangkan jalur MAPK tidak terpengaruh. Ini memberi implikasi penting karena resistensi insulin biasanya disertai hiperinsulinemia kompensasi untuk mempertahankan euglikemia. Hiperinsulinemia akan memacu jalur yang tergantung MAPK menyebabkan ketidakseimbangan antara efek insulin melalui jalur PI3K dan MAPK. Hal ini mengakibatkan peningkatan sekresi endotelin-1 (ET-1), aktivasi pompa kation, dan peningkatan ekspresi VCAM-1 dan molekul adhesi lainnya melalui jalur MAPK. Penurunan sinyal melalui PI3K dan peningkatan sinyal melalui jalur MAPK akan menyebabkan penurunan produksi NO dan meningkatkan produksi ET-1

yang merupakan tanda disfungsi endotel.^{24,28-29}

Diabetes tipe 2 secara selektif terkait dengan subtipe yang berbeda dari demensia. Tidak ada peningkatan risiko demensia alzheimer tetapi terdapat lebih dari dua kali lipat risiko DVa pada orang dengan diabetes.³⁰

Diabetes mellitus meningkatkan risiko demensia, terutama DVa dan pada orang yang sangat tua. Risiko DVa sangat tinggi ketika DM terjadi bersama-sama dengan hipertensi sistolik berat atau penyakit jantung.³¹

Ringkasan

Demensia vaskular adalah termasuk demensia paling sering terjadi di Indonesia. Demensia vaskular berkaitan dengan masalah sirkulasi darah ke otak sehingga dapat menyebabkan kematian terhadap sel-sel otak yang ditandai dengan gejala-gejala seperti penurunan kognitif, hilangnya memori jangka pendek, gangguan global fungsi mental, perubahan perilaku, dan lain sebagainya sehingga menimbulkan gangguan dalam pekerjaan, aktivitas harian dan sosial.

Hipertensi dan DM adalah faktor-faktor risiko penyebab tersering terjadinya DVa. Diabetes melitus sering dikaitan dengan kardiovaskular. Pada DM terjadinya resistensi insulin, asam lemak bebas berlebih serta berkurangnya eNOS sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan kerusakan pembuluh darah. Mekanisme yang berperan pada hipertensi seperti aterosklerosis dan sistem renin angiotensin juga memacu kerusakan endotel dan kerusakan pembuluh darah. Hal tersebut yang berlangsung lama dapat mengakibatkan kematian neuron-neuron bagian dari sistem limbik yang mendukung proses mengingat yaitu *cornu ammonis* (CA) atau *hippocampus* sehingga dapat terjadi hilangnya memori anterograde dan penurunan besar dari proses kognitif seperti yang terjadi pada DVa.

Simpulan

Diabetes mellitus dan hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya DVa. Risiko DVa sangat tinggi apabila keduanya terjadi secara bersama-sama.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Dementia a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman rehabilitasi kognitif. Jakarta: Kemenkes RI; 2010.
3. Tantomi Al, Baabdullah AO, Sagita A. Prosiding Elektronik PIMNAS: 2013. Jakarta: Indonesia: DITJEN DIKTI KEMDIKBUD RI; 2013
4. Looi JCL, Sachder PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999; 53: 670-80.
5. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hipertensi. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
7. Naomi DA. Hubungan status hipertensi dengan kejadian demensia pada lansia di posyandu lansia puskesmas kedaton Bandarlampung [skripsi]. Lampung: Universitas Lampung; 2015.
8. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2(4):241–60.
9. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winbald B. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. *AAN Enterprises Inc*. 2004; 63(7):1181-6.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Delirium, demensia, dan gangguan amnestik serta gangguan kognitif dan gangguan mental lainnya karena kondisi medis umum. Dalam: Kaplan, Sadock, Editors. Buku ajar psikiatri klinis edisi ke-2. Jakarta: EGC; 2010. hlm. 57-65.
11. Indiyarti R. Diagnosis dan pengobatan terkini DVa. *J Kedokter Trisakti*. 2004; 23(1):28-33.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) edisi ke-4. Washington; 1994.
13. Roman GC, TatemichiTK, ErkinjunttiT, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2): 250-60.
14. Forrete F, Rigaud AS, Morin M, Gissebrecht M, Bert P. Assesing vascular dementia. *Neth J Med*. 1995; 47(4): 185-94
15. Iadecola, C. The Pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4):844-66.
16. Sherwood, L. Fisiologi manusia: dari sel ke sistem. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2011
17. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood Pressure and Dementia – a Comprehensive Review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2(4): 241–60.
18. Ga  ecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013; 15(6): 547–58.
19. McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, et al. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *J Biochem Cell Biol*. 2003; 35(6): 901-15
20. Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain-angiotensin system. *Brain Res*. 1997; 25(1): 96-124.
21. Igase M, Kohara K, Miki T. The Association between Hypertension and Dementia in the Elderly. *Int J Hypertens*. 2012; 320648
22. Larasati TL. Prevalensi demensia di rsud raden mattaher jambi. *The jambi medical journal*. 2013; 1(1).
23. Murthy SB, Jawaaid A, Qureshi SU, Kalkonde Y, Wilson AM, Johnson ML et al. Does Diabetes Mellitus alter the onset and clinical course of vascular

- dementia?. *Behavioural Neurology*. 2010; 23(3):145-51.
24. Paneni F, Beckman FA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013; 34(31):2436–43.
25. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999; 111(3): 241-8.
26. Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2000; 108 Suppl 6a: 9S–14S.
27. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12(4): 383–9.
28. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28(5): 463-91.
29. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002; 105(5): 576-82.
30. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*. 2002; 14(3):239-48
31. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winbald B. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. *AAN Enterprises Inc*. 2004; 63(7):1181-8.