

LAPORAN HASIL PENELITIAN  
HUBUNGAN ANTARA KADAR ALUMINIUM  
RAMBUT DENGAN FUNGSI MEMORI YANG  
DIUKUR DENGAN *WORD LIST MEMORY TASK*  
(WLMT)



KKA  
Kk  
PPDS. Neu. 02/16  
Ain  
h



Oleh:

Maslihatul Aini, dr.

Pembimbing:

Wijoto, dr., Sp.S (K)

PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA/

RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

2016

**LEMBAR PERSETUJUAN HASIL PENELITIAN**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ALUMINIUM RAMBUT DENGAN  
FUNGSI MEMORI YANG DIUKUR DENGAN *WORD LIST MEMORY*  
TASK (WLMT)**

**Penelitian Akhir**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi**


**Fakultas Kedokteran UNAIR/ RSUD Dr. Soetomo**

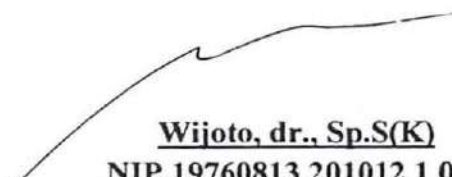
**Surabaya**

**Telah disetujui untuk diajukan oleh:**


**Koordinator Penelitian**

**Pembimbing**

  
J. Eko Wahono, dr., Sp.S. M.Kes  
NIP. 19550614198210 1001

  
Wijoto, dr., Sp.S(K)  
NIP.19760813 201012 1 002

**Ketua Program Studi Neurologi**

  
Mudjiani Basuki, dr., Sp.S  
NIP. 19601020 198802 1001



## **PENETAPAN SUSUNAN TIM PENGUJI**

Ujian hasil penelitian akhir Hubungan antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori yang diukur dengan *Word List Memory Task (WLMT)*.

Dilaksanakan pada :

Tanggal : 3  
Bulan : Maret  
Tahun : 2016

Dengan susunan penguji sebagai berikut :

Ketua : Wijoto,dr.,Sp.S(K)  
Anggota : 1. Prof.Dr.Moh.Hasan Machfoed,dr.,Sp.S(K),MS  
2. M.Saiful Islam,dr.,Sp.S(K)  
3. Isti Suharjanti,dr.,Sp.S(K)  
4. Mudjiani Basuki,dr.,Sp.S

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas karunia-Nya kami dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul “Hubungan Antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori Yang Diukur Dengan *Word List Memory Task* (WLMT)”.

Hasil penelitian ini disusun dalam rangka memenuhi kewajiban mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis I pada Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Soetomo Surabaya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Soetojo, dr, SpU(K) selaku Dekan FK UNAIR Surabaya.
2. Harsono, dr., selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. H. M. Hamdan, dr., Sp.S(K), selaku kepala Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya
4. Mudjiani Basuki, dr., Sp.S, selaku Ketua Program Studi Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya.
5. H. Wijoto, dr., Sp.S(K), sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan dorongan
6. J. Ekowahono, dr., SpS, Mkes, selaku koordinator penelitian Program Studi Departemen/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya dan selaku dosen wali, yang telah memberikan bimbingan.

7. Seluruh staf pengajar di SMF Neurologi yang telah memberikan bimbingan dan motivasi kepada kami.
8. Seluruh teman sejawat PPDS 1, atas bantuan dan kebersamaan selama menjalani tugas belajar.
9. Kepada suami tercinta (M. Adib Hamdani) dan anak-anakku tercinta (M. Hasan Ainur Rofiq, M. Husain Hamdani, Fatimah Nur Hamdani, dan Abdul Hamid Hamdani), terima kasih atas do'a, semangat, dan dorongan baik moril maupun materiil serta pengertian selama kami menempuh pendidikan.

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun kami harapkan demi kesempurnaan penulisan ini. Harapan kami semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Surabaya, Februari 2016

**PENULIS**

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA KADAR ALUMINIUM RAMBUT DENGAN FUNGSI MEMORI YANG DIUKUR DENGAN *WORD LIST MEMORY TASK* (WLMT)

Maslihatul Aini\* Wijoto\*\*

\*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

\*\* Staf Pengajar Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Latar Belakang dan Tujuan**

Aluminium merupakan salah satu logam berat yang melimpah di bumi dan banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Paparan aluminium pada populasi manusia berkaitan dengan defisit fungsi kognitif (*learning* dan memori). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan wlmt.

**Metode**

Penelitian dilakukan dengan rancangan *case control* dan pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian dievaluasi fungsi memorinya dengan wlmt, kemudian dibagi menjadi kelompok kasus (wlmt < 21) dan kelompok kontrol (wlmt ≥ 21). Setelah itu subjek dilakukan pemeriksaan kadar Aluminium rambut menggunakan tehnik AAS. Analisis data menggunakan uji *chi square*.

**Hasil**

Subjek penelitian terbagi menjadi 20 subjek dalam kelompok kasus dan 20 subjek dalam kelompok kontrol. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan WLMT dengan  $p = 0,525$  dan rasio odd sebesar 1,500 (IK 95% 0,429 – 5,248).

**Kesimpulan**

Tidak terdapat hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).

**Kata kunci :** Kadar aluminium rambut, fungsi memori, wlmt.



## ABSTRACT

### ASSOCIATION BETWEEN HAIR ALUMINIUM LEVEL WITH MEMORY FUNCTION THAT MEASURED WITH WORD LIST MEMORY TASK (WLMT)

Maslihatul Aini\* Wijoto\*\*

\*Resident of Neurology, Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

\*\* Staff of Neurology, Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

#### Background and Objective

Aluminium is one of the most abundant metal on earth and is extensively used in daily life. Exposure of Al on human associated with cognitive impairment (learning and memory). The purpose of this study is to assess the relationship between hair aluminium level with memory function that measured with word list memory task (wlmt)

#### Method

This is case control study, with consecutive sampling admission that fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Memory function was measured with wlmt and distinguished in two groups, case (wlmt < 21) and control (wlmt ≥ 21). Hair aluminium level were examined with AAS. Statistical analysis were performed with Chi-square test.

#### Results

20 subjects were recruited as the case group and 20 subjects as the control group. Hair aluminium level was not associated with memory function that measured with wlmt, with p value 0,525 and OR 1,500 (CI 95% 0,429-5,248).

#### Conclusion

Hair aluminium level was not associated with memory function that measured with word list memory task (wlmt).

**Keywords :** hair aluminium, memory function, wlmt





## DAFTAR ISI

Sampul Dalam .....	i
Lembar Persetujuan .....	ii
Penetapan Susunan Tim Penguji .....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Tabel .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Daftar Singkatan .....	xv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan umum .....	4
1.3.2. Tujuan khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1. Manfaat akademik .....	5
1.4.2. Manfaat klinis .....	5



<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1. Karakteristik Aluminium .....	6
2.2. Kegunaan Aluminium.. .....	7
2.3. Sumber Aluminium.....	8
2.4. Metabolisme Aluminium .....	9
2.4.1. Absorpsi Aluminium .....	9
2.4.2. Distribusi Aluminium .....	10
2.4.3. Ekskresi Aluminium.....	11
2.5. Neurotoksisitas Aluminium.....	11
2.5.1. Efek Aluminium pada Sistem Saraf Pusat .....	12
2.5.2. Efek Aluminium terhadap Aspek Neurobehavioral .....	14
2.6. Paparan Aluminium dan Oksidatif Stress.....	16
2.7. Aluminium dan Penyakit Alzheimer.....	17
2.8. Penilaian Kadar Aluminium.....	20
2.8.1. Aluminium Rambut.....	20
2.9. Kognitif dan Memori .....	21
2.9.1. Kognitif .....	21
2.9.2. Memori .....	22
2.9.3. <i>Word List Memory Task</i> .....	25
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3.1. Kerangka Konseptual .....	26
3.2. Hipotesis Penelitian .....	27

<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian .....</b>	<b>28</b>
4.1.1. Jenis Penelitian .....	28
4.1.2. Rancangan Penelitian .....	28
<b>4.2. Populasi, Subjek dan Teknik Pengambilan Sampel.....</b>	<b>28</b>
4.2.1. Populasi.....	28
4.2.1.1. Populasi Target .....	28
4.2.1.2. Populasi Terjangkau .....	28
4.2.2. Subjek Penelitian .....	28
4.2.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	29
4.2.3.1. Kriteria Inklusi.. .....	29
4.2.3.2. Kriteria Eksklusi .. .....	29
4.2.4. Teknik Pengambilan Subjek .....	29
4.2.5. Perkiraan Besar Subjek. ....	29
<b>4.3. Variabel Penelitian .....</b>	<b>30</b>
4.3.1. Variabel Bebas .....	30
4.3.2. Variabel Tergantung .....	30
4.3.3. Variabel Perancu .....	30
<b>4.4. Instrumen Penelitian.....</b>	<b>30</b>
<b>4.5. Definisi Operasional .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5. Bahan dan Instrumen Penelitian .....</b>	<b>32</b>

4.5.1. Bahan Penelitian .....	32
4.5.2. Instrumen Penelitian.....	32
4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	32
4.6.1. Lokasi Penelitian.....	32
4.6.2. Waktu Penelitian.....	32
4.7. Prosedur Pengumpulan Data.....	33
4.8. Pengolahan dan Analisa Data.....	33
4.9. Alur Penelitian .....	34
<b>BAB 5. HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
5.1. Data Demografi.. .....	35
5.1.1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia .....	35
5.1.2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin.....	36
5.1.3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan lama pendidikan	36
5.2. Data Klinis.....	37
5.2.1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan riwayat DM.....	37
5.2.2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hipertensi .....	37
5.3. Hubungan antara kadar Ai rambut dengan fungsi memori.....	37
<b>BAB 6. PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>43</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>44</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>48</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b>	<b>Molekul Al dibandingkan dengan Zn, Ca, dan Na .....</b>	<b>7</b>
<b>Gambar 2.2.</b>	<b>Efek Aluminium pada Sistem Saraf Pusat.....</b>	<b>14</b>
<b>Gambar 2.3.</b>	<b>Hubungan antara Al dengan patogenesis Penyakit Alzheimer .....</b>	<b>19</b>
<b>Gambar 2.4</b>	<b>Bagian otak yang terkait dengan proses memori.....</b>	<b>22</b>
<b>Gambar 3.1</b>	<b>Kerangka Konseptual Penelitian.....</b>	<b>26</b>
<b>Gambar 4.1..</b>	<b>Bagan Alur Penelitian.....</b>	<b>34</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Pemeriksaan <i>word list memory task</i> .....	25
Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia.....	36
Tabel 5.2	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin .....	36
Tabel 5.3	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan lama pendidikan .....	36
Tabel 5.4	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan riwayat DM .....	37
Tabel 5.5	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hipertensi .....	37
Tabel 5.6	Hubungan antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori.....	38

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar informasi dan persetujuan penelitian .....	48
Lampiran 2. Pernyataan persetujuan mengikuti penelitian.....	50
Lampiran 3. Lembar persetujuan tindakan medis .....	51
Lampiran 4. Lembar pengumpul data.....	52
Lampiran 5. Lembar pemeriksaan Digit Repition Test dan <i>Word List Memory</i> <i>Task</i> .....	54
Lampiran 6. Analisa Statistik .....	55



## DAFTAR SINGKATAN

AD	: <i>Alzheimer Disease</i>
Al	: <b>Aluminium</b>
ALS	: <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>
AMPA	: $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazole propionic acid
APP	: <i>Amyloid Precursor Protein</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
A $\beta$ P	: <b>Amyloid <math>\beta</math> Protein</b>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
Ca <sup>2+</sup>	: <b>Calcium</b>
CaMKII	: <i>Calcium Calmodulin -- dependent Protein Kinase II</i>
Cu	: <b>Cuprum</b>
DFO	: <i>Deferoxamine</i>
DM	: <b>diabetes mellitus</b>
Fe	: <b>Ferrous</b>
IREs	: <i>Iron Responsive Elements</i>
IRP	: <i>Iron Regulatory Protein</i>
K	: <b>Kalium</b>
LTP	: <b>Long Term Potentiation</b>
Mg	: <b>Magnesium</b>
Na	: <b>Natrium</b>
NFTs	: <b>Neurofibrillary Tangles</b>

<b>NMDA</b>	<b>: N-methyl-D-aspartate</b>
<b>PKC</b>	<b>: Protein Kinase C</b>
<b>ROS</b>	<b>: Reactive Oxygen Species</b>
<b>Sps</b>	<b>: Senile Plaques</b>
<b>Zn</b>	<b>: Zinc</b>



**BAB I**  
**PENDAHULUAN**



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Aluminium merupakan logam yang paling melimpah ketiga di bumi dan bukti kuat menunjukkan bahwa aluminium merupakan neurotoksin utama dan menyebabkan gangguan fungsi neurologis (Rebai O, Djebli NE, 2008; Biaylock RL, 2012). Neurotoksisitas aluminium sudah dikenal sejak beberapa abad terakhir, dimana diketahui dengan jelas bahwa aluminium menyebabkan toksisitas pada sistem neurologis, skeletal dan hematologi pada manusia dengan gangguan ginjal (Zatta P, *et al*, 2003; Krewski D, Yokel AR, 2007) dan efek aluminium pada sistem *neurocognitive* di temukan pertama kali pada pasien dialisis (Giorgianni CM,*et al*, 2014).

Logam aluminium ini banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari dan dalam proses produksi industri. Logam ini memiliki akses mudah ke tubuh kita melalui beberapa rute, antara lain; peralatan masak, makanan, antasida, air minum, debu dan asap yang mengandung aluminium. Beberapa studi telah melaporkan tentang potensi toksisitas Al pada hewan percobaan dan pada manusia. Terlepas dari *host*, rute pemberian, dan spesiasi kimia, Al telah ditemukan sebagai *neurotoxicant* yang poten. Aluminium juga merupakan salah satu faktor lingkungan penting berkaitan dengan beberapa penyakit *neurodegenerative*. seperti penyakit Alzheimer, ALS, demensia *parkinsonism* di Kii Peninsula Dan Guam, dan sindroma Gulf War (Liang R,*et al*, 2011;

Kawahara M, Negishi MK, 2011; Wang B, Zhao J, *et al*, 2013; Jing S, *et al*, 2014).

Paparan aluminium secara akut pada populasi manusia berkaitan dengan defisit fungsi kognitif (*learning* dan memori), fungsi motorik jelek, tremor, kelemahan dan ataksia. Paparan ini berkaitan dengan *neurofibrillary tangles* (NFT), protein tau, dan penurunan sintesa DNA (Nayak P, 2002).

Pada tahun 1897, Dollken pertama kali melaporkan kontribusi neurotoksisitas Al pada hewan percobaan. Klatzo *et al* pada tahun 1965 juga melaporkan bahwa suntikan garam Al dalam otak kelinci menyebabkan pembentukan NFTs. Observasi patologis serupa dilaporkan pada banyak binatang, seperti kucing, kelinci, tikus, dan monyet (Gupta VB, Anitha S, *et al*, 2005; Barathi, Vasudevaraju P, *et al*, 2008; Wang B, *et al*, 2013). Crapper dan Dalton, melaporkan bahwa pemberian aluminium pada otak kucing menyebabkan gangguan memori dan degenerasi *neurofibrillary* (Ohyagi Y, Miyoshi K, 2013). Sedangkan pada manusia, hubungan antara keracunan aluminium dan gangguan memori pertama kali dilaporkan pada tahun 1921 (Kawahara M, Negishi MK, 2011).

Penemuan baru juga menunjukkan bahwa paparan aluminium menyebabkan perubahan seperti Alzheimer pada otak dan gangguan fungsi kognitif, ensefalopati dan disfungsi neurologis. Serta terdapat hubungan yang positif antara kandungan aluminium dalam air dengan mortalitas AD. Namun, peranan aluminium pada penyakit Alzheimer masih kontroversi dan belum dapat ditentukan, tetapi topik ini sangat menarik, sejak aluminium dikenal sebagai logam *neurotoxin* dengan konsentrasi tinggi pada partikel debu pengecoran.

Hal ini menunjukkan bahwa paparan aluminium merupakan faktor risiko terjadinya penyakit Alzheimer pada manusia (Wang B, Zhao J, *et al*, 2013; Polizzi S, *et al*, 2002; Akila R, Stollery ET, *et al*, 1999).

Pada paparan kronis, aluminium banyak terakumulasi di area-area sensitif tertentu di otak, termasuk hippocampus (Flaten TP, 2001). Seperti yang kita ketahui, hippocampus, sebagai komponen utama dari otak, yang berperan dalam proses pembelajaran dan memori (Wang B, Zhao J. *et al*, 2013). Konsentrasi aluminium di daerah hipokampus yang berpengaruh terhadap kejadian penyakit alzheimer sekitar  $7.6 \pm 0.96$  dan  $9.22 \pm 18$ , yang mana konsentrasi ini lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol  $4.2 \pm 0.7$  (Barathi, Vasudevaraju P, *et al*, 2008).

Kejadian kontaminasi aluminium ke dalam air minum terjadi pada tahun 1988 di Camelford (Cornwall, UK) dan lebih dari 20.000 orang yang terpapar aluminium kadar tinggi. *Follow up* selama 10 tahun didapatkan bahwa mereka yang terkontaminasi aluminium mengalami berbagai gejala yang berhubungan dengan gangguan otak seperti kehilangan konsentrasi dan memori jangka pendek. Rondeau dan kawan-kawan pada studi kohort Perancis selama 15 tahun, melaporkan bahwa asupan aluminium harian yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko demensia atau penurunan kognitif (Rondeau V *et al*, 2000; Rondeau V *et al*, 2008; Kawahara M, Negishi Kato M, 2011; Ohyagi Y, Miyoshi K, 2013). Menurut WHO tahun 1997, kadar aluminium dalam air minum yang direkomendasikan tidak boleh lebih dari 0,2mg/liter. Sedangkan menurut *US Environmental Protection Agency*, kadar aluminium yang direkomendasikan 0,05mg/L (Frisardi *et al*, 2011).

Penelitian komunitas mengenai hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori masih terbatas. Penelitian ini akan dilakukan di daerah Bulak Kenjeran, dimana daerah ini merupakan salah satu wilayah di Surabaya yang dekat dengan pantai Kenjeran. Pantai Kenjeran merupakan hulu sungai Surabaya yaitu tempat pembuangan limbah industri. Pencemaran sungai di Surabaya dengan logam berat limbah industri cukup tinggi, hal ini ditunjukkan oleh beberapa peneliti sebelumnya. Karena itu penelitian ini penting sekali dilakukan guna upaya pencegahan lebih dini.

### **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt)?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar aluminium rambut.
2. Menilai fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).
3. Mengetahui hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Akademis**

Menambah wawasan pengetahuan mengenai adanya hubungan antara kadar aluminium dengan fungsi memori.

##### **1.4.2. Manfaat Klinis**

1. Mendapatkan pengetahuan bahwa di lingkungan terdapat aluminium yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif.
2. Menjadi dasar perlunya penyuluhan mengenai pengaruh aluminium terhadap fungsi kognitif.
3. Menjadi dasar perlunya upaya preventif untuk melindungi warga dari bahaya paparan aluminium.

**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1. Karakteristik Aluminium

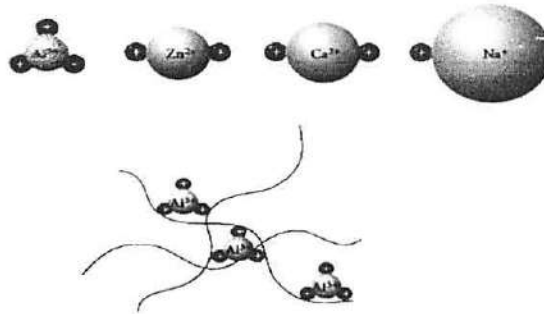
Aluminium adalah unsur logam yang paling umum dan berlimpah, terdiri dari sekitar 8% berat kerak bumi dan merupakan elemen non esensial. Aluminium pertama kali diisolasi sebagai unsur pada tahun 1827, dan penggunaannya sebagai logam silver mulai setelah tahun 1886. Aluminium memiliki karakteristik yang menguntungkan antara lain: memiliki berat logam ringan, bukan magnetik, mudah ditempa, dan elastis, serta penampilannya yang putih keperakan (*silvery-white*). Logam aluminium ini diperoleh dari mineral yang mengandung aluminium terutama *bauxite* (Frisardi *et al*, 2011; Kawahara M, Negishi MK, 2011; ATSDR, 2008).

Aluminium merupakan unsur yang sangat reaktif dan tidak pernah ditemukan sebagai logam bebas di alam, tetapi dikombinasikan dengan unsur-unsur yang lain, paling sering dengan oksigen, silicon dan fluorin. Senyawa kimia ini sering ditemukan di tanah, mineral, batu (terutama batuan beku) dan tanah liat (ATSDR, 2008; Sjogren B, *et al*, 2007).

Logam aluminium ini digunakan secara luas dan merupakan logam yang penting dalam aplikasi industri dan produk konsumen. Aluminium juga digunakan untuk peralatan memasak dan agen farmakologis termasuk antasida dan antiperspirant. Aluminium ( $Al^{3+}$ ) memiliki jari-jari ionik yang relatif kecil (50 pm) dengan 3 muatan positif, dibandingkan dengan ion logam lainnya seperti  $Zn^{2+}$  (74 pm),  $Ca^{2+}$  (99 pm), dan  $Na^{+}$  (95 pm), memiliki berat atom 26,98,



nomer atom 13, densitas  $2,7 \text{ g/cm}^3$ , titik leleh  $660,4^\circ\text{C}$  dan titik didih  $2400^\circ\text{C}$  (gambar 2.1) (Kawahara M, Negishi MK, 2011; Sjogren B, *et al*, 2007).



**Gambar 2.1. Molekul Al dibandingkan dengan Zn, Ca dan Na**  
Diambil dari Kawahara M, Negishi MK, 2011

## 2.2. Kegunaan Aluminium

Logam aluminium digunakan dalam pembuatan : kaleng minuman, panci dan wajan, pesawat terbang (*siding* dan atap) serta digunakan untuk foil (*aluminium foil*). Logam aluminium yang serbuk digunakan dalam pewarna dan cat, aditif bahan bakar, bahan peledak dan kembang api. Senyawa aluminium banyak digunakan dan penting dalam aplikasi industri seperti alum (*aluminium sulfat*) dalam pengolahan air sebagai koagulan untuk mengurangi materi organik, warna, kekeruhan dan jumlah mikroorganisme. Alumina untuk abrasif dan lapisan dapur api. Sedangkan dalam produk konsumen, aluminium didapatkan dalam : antasida, astringents, aspirin buffered, bahan aditif makanan, antiperspiran, kosmetik dan adjuvant vaksin (Walton JR, 2012(b); ATSDR, 2008). Makanan yang tidak diolah seperti buah-buahan segar, sayuran, dan daging mengandung sangat sedikit aluminium. Senyawa aluminium juga dapat

ditambahkan selama pengolahan makanan, seperti: tepung, baking powder, pewarna dan agen *anticaking* (Nayak P,2002; ATSDR,2008).

### 2.3. Sumber Aluminium

Aluminium terjadi secara alami dalam tanah, air, dan udara. Tingginya kadar di lingkungan dapat disebabkan oleh karena penambangan dan pengolahan bijih aluminium atau produksi logam, campuran, dan senyawa aluminium. Aluminium tidak dapat dihancurkan dalam lingkungan. Aluminium hanya dapat mengubah bentuknya atau menjadi terikat atau terpisah dari partikel (ATSDR,2008).

Sebagian besar orang terpapar aluminium lewat pernafasan. Kadar aluminium di udara umumnya berkisar antara 0,0005 – 0,18 mikrogram/m<sup>3</sup> tergantung lokasi, kondisi cuaca dan jenis kegiatan industri di daerah. Sebagian besar aluminium di udara dalam bentuk partikel kecil tanah (debu). Tingkat aluminium di area perkotaan dan industri mungkin lebih tinggi dan berkisar antara 0,4 - 8 µg/m<sup>3</sup>. Konsentrasi aluminium yang lebih tinggi mungkin ada di daerah sekitar limbah yang terkait dengan industri tertentu seperti pembakaran batu bara dan pertambangan dan peleburan aluminium (Nayak P,2002; ATSDR,2008).

Kadar aluminium di perairan alami (misalnya: kolam, danau, sungai) umumnya di bawah 0,1 miligram per liter (mg/L). Pada umumnya orang mengkonsumsi sedikit aluminium dari air minum. Kadar aluminium dalam air minum umumnya tidak melebihi 0,1 mg / L. Sedangkan menurut rekomendasi WHO bahwa kadar aluminium dalam air minum tidak boleh melebihi 0,2mg/L (Frisardi,*et al*, 2011). Selain dari air minum, paparan aluminium bisa berasal dari makanan seperti buah-buahan segar, sayuran, dan daging mengandung sangat

sedikit aluminium. Senyawa aluminium juga dapat ditambahkan selama pengolahan makanan, seperti: tepung, baking powder, pewarna, agen *anticaking*, keju, susu soya dan lain-lain (ATSDR, 2008; Nayak P, 2002). Di Amerika Serikat, total intake aluminium dalam makanan diperkirakan 8 – 9 mg/hari (untuk laki-laki) dan 7 mg/hari (untuk wanita). Logam aluminium ini dapat diambil dari makanan (baik dari aluminium alami maupun bahan aditifnya) (Frisardi,*et al*,2011!).

Paparan yang lain berasal dari produk-produk yang mengandung aluminium antara lain : kosmetik, antiperspiran, dan farmasi seperti antasida dan buffered aspirin. Antasida mengandung 300-600 mg aluminium hidroksida (sekitar 104 - 208 mg aluminium) per tablet, kapsul, atau 5 mililiter (ml) dosis cair. Buffered aspirin mungkin berisi 10-20 mg aluminium per tablet. Adjuvan yang mengandung aluminium secara luas digunakan untuk vaksin, antara lain : difteri,tetanus, hepatitis, rabies dan anthrax. Kadar aluminium dalam vaksin tidak ada yang lebih besar dari 0.85 mg / dosis (ATSDR,2008; Nayak P,2002).

Diperkirakan sekitar 20% perhari intake aluminium berasal dari peralatan masak yang terbuat dari aluminium seperti: panci, wajan, ketel dan nampam (Nayak P, 2002).

## **2.4. Metabolisme Aluminium**

### **2.4.1. Absorpsi Aluminium**

Aluminium diabsorpsi melalui usus, namun proses absorpsi melalui usus ini sangat jelek dan hanya sekitar 0,1%, tetapi banyak komponen makanan organik yang berpotensi sebagai *chelator* dan dapat meningkatkan penyerapan

aluminium (Nayak P,2002). Absorpsi aluminium ditingkatkan oleh proses *uptake* kalsium. Garam aluminium seperti *clorohidrat* secara ekstensif digunakan sebagai antiperspiran. Estimasi absorpsi aluminium melalui kulit sekitar 0,01% (Sjogren B, *et al*, 2007).

Tempat absorpsi aluminium adalah usus bagian atas. Mekanisme absorpsi aluminium dalam pencernaan ini diduga meliputi proses transport pasif (difusi) dan aktif (melalui karier dan vesikuler) melalui difusi sel-sel usus dan paraseluler antara sel-sel ini. Absorpsi aluminium ditingkatkan oleh proses yang dimediasi *uptake* kalsium. Sitrat mungkin meningkatkan absorpsi aluminium melalui jalur paraselular dengan meningkatkan permeabilitas antara sel-sel (Sjogren B, *et al*, 2007).

#### 2.4.2. Distribusi Aluminium

Aluminium terakumulasi di berbagai jaringan, antara lain: ginjal, hati, tulang dan jantung, sedangkan distribusi aluminium di otak masih diperdebatkan karena terkait dengan masalah kompleksitas dan analisisnya dalam jumlah aluminium. Penelitian mengenai distribusi aluminium didalam otak sangat terbatas. Konsentrasi aluminium pada otak normal bervariasi dan berbeda pada masing-masing regio (frontal, temporal, parietal, oksipital, korteks somatosensori, serebelum, pons, hipotalamus, thalamus, hipokampus dan medulla oblongata). Korteks temporal dan hipokampus merupakan regio dengan konsentrasi aluminium yang tinggi dan secara signifikan dikenal sebagai regio yang terlibat penyakit Alzheimer. Xu dan kawan-kawan melaporkan konsentrasi aluminium pada otak manusia sekitar 6,2 – 9,8  $\mu\text{g/g}$  berat kering otak. Sedangkan Crapper dan kawan-kawan melaporkan peningkatan konsentrasi aluminium 9 – 11  $\mu\text{g/g}$  berat

kering pada beberapa regio (korteks, mesial temporal dan korteks temporal) pada otak pasien AD. Distribusi topografi berhubungan dengan gangguan klinis pada fungsi luhur seperti afasia. Pada tingkat subseluler, distribusi aluminium lebih selektif terhadap lipofusin, *cytosolic*, mitokondria, lisosom dan nukleus (Gupta VB, Anitha S, *et al*, 2004).

Total beban tubuh aluminium pada manusia sekitar 30-50 mg. Skeleton mengandung sekitar 50% dan paru - paru mengandung aluminium sekitar 25% dari beban tubuh. Didalam darah, distribusi aluminium sebanding antara plasma dan eritrosit. Konsentrasi aluminium dalam otak lebih rendah dibanding jaringan tubuh yang lain. Tempat primer masuknya aluminium ke dalam otak melalui *blood brain barrier*. Hal ini diduga bahwa masuknya aluminium ke dalam otak dimediasi oleh reseptor transferin (Sjogren B, *et al*, 2007; Ganrot RO, 1986). Apapun cara paparannya, otak merupakan tempat akumulasi penting aluminium di dalam tubuh. Pada *Gray matter* didapatkan konsentrasi aluminium dua kali lebih besar dibandingkan *white matter* (Nayak P, 2002).

#### 2.4.3. Ekskresi Aluminium

Ekskresi aluminium lebih dari 95% melalui urine. Penurunan fungsi ginjal meningkatkan resiko akumulasi aluminium. Jumlah eliminasi aluminium bilier kurang dari 2%. *Chelator* dapat meningkatkan *clearance* aluminium, dan sitrat bertindak sebagai *chelator* (Sjogren B, *et al*, 2007)

#### 2.5. Neurotoksisitas Aluminium

Penelitian mengenai hubungan antara keracunan aluminium dan gangguan memori pada manusia dilaporkan pertama kali pada tahun 1921. Penelitian pada hewan, pemberian aluminium intraserebral dapat menginduksi terjadinya epilepsi.

Sebagai komponen larutan dialisis atau senyawa farmakologis yang mengandung aluminium, aluminium dikenal sebagai penyebab terjadinya penyakit yang berkaitan dengan dialisis, antara lain: osteomalacia (penyakit tulang karena aluminium), anemia mikrositik, amyloidosis berkaitan dengan mikroglobulin  $\beta_2$  dan ensefalopati dialisis pada pasien hemodialisis (Kawahara M, Negishi MK, 2011).

Kontaminasi aluminium kedalam air minum terjadi pada tahun 1988 di Camelford (Cornwall,UK) dan lebih dari 20.000 orang terpapar aluminium dosis tinggi. Setelah *follow up* selama 10 tahun didapatkan bahwa mereka yang terpapar aluminium mengalami berbagai gejala yang berkaitan dengan gangguan otak seperti hilangnya konsentrasi dan memori jangka pendek. Neri dan Hewitt menemukan hubungan positif antara aluminium dalam air minum dengan resiko terjadinya penyakit Alzheimer di Canada. Rondeau dan kawan-kawan pada penelitian kohort di Perancis selama 15 tahun, melaporkan asupan harian aluminium yang tinggi berhubungan dengan resiko terjadinya demensia atau penurunan kognitif (Rondeau, *et al*, 2009; Kawahara M, Negishi MK, 2011; Ohyaigi Y, Miyoshi K, 2013)

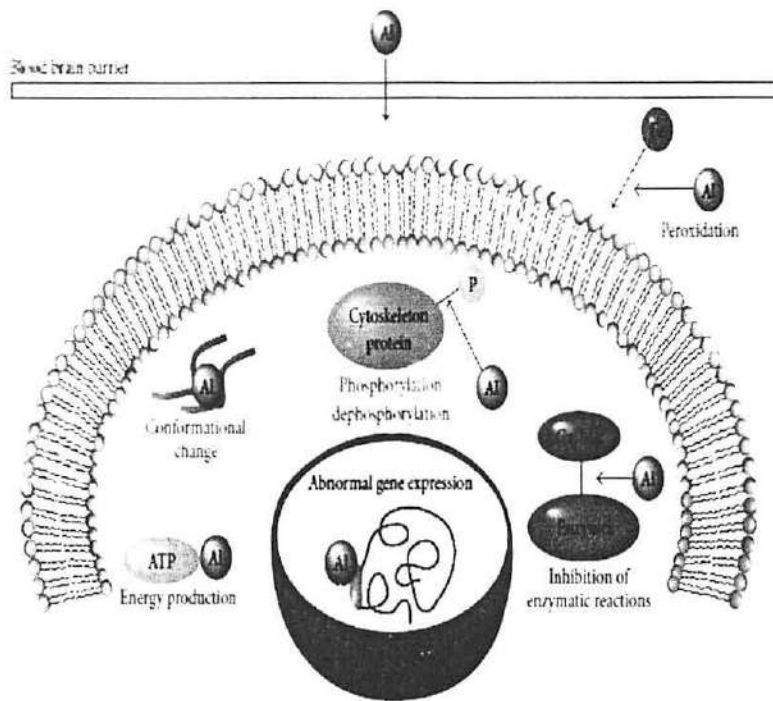
### **2.5.1. Efek Aluminium pada Sistem Saraf Pusat**

Konsentrasi aluminium normal dalam otak <  $2\mu\text{g/g}$  dan konsentrasi aluminium dapat meningkat sampai  $23\mu\text{g/g}$  pada kasus ensefalopati dialisis. Pada kasus pos mortem didapatkan kadar aluminium dalam otak sekitar  $0.75\mu\text{g/g}$  (*frontal white matter*) to  $49\mu\text{g/g}$  (*pleksus choroid*). Hal ini menunjukkan bahwa aluminium dapat menembus *blood brain barrier* dan aluminium terakumulasi di dalam sel saraf dan sel glia. Otak mengandung kadar aluminium lebih rendah

dibanding organ yang lain. Sejak tahun 1981 diketahui bahwa peningkatan kadar aluminium dalam otak manusia sejalan dengan penambahan usia (Goncalves PP, Silva VS, 2007). Tiga jalur masuknya aluminium ke dalam otak melalui sirkulasi sistemik : *blood brain barrier* (BBB), jalur *nasalolfactory* dan cairan serebrospinal (Gupta VB, *et al*, 2004)

Meskipun jumlah aluminium berlimpah di lingkungan, namun aluminium bukan merupakan elemen penting untuk organisme hidup dan tidak membutuhkan reaksi enzimatik. Al dilaporkan mempengaruhi lebih dari 200 reaksi biologis penting dan menyebabkan bermacam efek terhadap sistem saraf pusat mamalia. Hal ini meliputi reaksi penting terhadap perkembangan otak seperti : transport aksonal, sintesis neurotransmitter, transmisi sinap, fosforilasi atau defosforilasi protein, degradasi protein, ekspresi gen dan respon inflamasi (Kawahara M, Negishi MK, 2011).

$Al^{3+}$  juga berikatan dengan golongan fosfat dari nukleosida *di-* dan *triphosphate*, seperti ATP dan dapat mempengaruhi metabolisme energi. Al menghambat fungsi berbagai protein kinase dan fosfatase.  $Al^{3+}$  mempunyai kecepatan *ligand-exchange* yang rendah dibandingkan logam yang lain. Sebagai contoh: kecepatan *ligand exchange*  $Mg^{2+}$   $10^5$  lebih besar dibandingkan  $Al^{3+}$ . Aluminium menghambat enzim dengan kofaktor  $Mg^{2+}$  dan juga menghambat proses biologis yang melibatkan kecepatan pertukaran  $Ca^{2+}$ .  $Al^{3+}$  mempunyai kecepatan pertukaran  $10^8$  kali lebih rendah dibandingkan  $Ca^{2+}$ , karena itu aluminium tidak memerlukan reaksi enzimatik. Efek aluminium terhadap sistem saraf pusat pada gambar 2.2 (Kawahara M, Negishi MK, 2011).



Gambar 2.2. Efek aluminium pada sistem saraf pusat  
Diambil dari Kawahara M, Negishi MK, 2011

### 2.5.2. Efek Aluminium terhadap Aspek Neurobehavioral

Aluminium dapat menyebabkan apoptosis sel neuron dan glia. Pemberian aluminium jangka panjang dapat mengganggu LTP (*Long Term Potentiation*), yang merupakan bentuk sinaptik penyimpanan informasi, yang dikenal sebagai paradigma mekanisme memori. Al juga mengganggu berbagai enzim yang berhubungan dengan sintesis neurotransmitter, sehingga mempengaruhi kandungan neurotransmitter. Al juga menghambat *voltagegated* kanal  $\text{Ca}^{2+}$  dan reseptor neurotransmitter dan mengganggu transmisi sinaptik. Akhirnya, Al menyebabkan defisit memori spasial, mempengaruhi reaktivitas emosi, dan mengganggu berbagai fungsi otak yang berhubungan dengan *learning* dan



memori (Platt B, Carpenter *et al.* 1995; Kawahara, 2011; Zhang L, Jin C *et al.*, 2013).

*Long Term Potentiation (LTP)* adalah peningkatan transmisi sinaps yang mengikuti stimulasi berfrekuensi tinggi dari serabut saraf aferen, atau dengan kata lain, suatu peningkatan pada eksitabilitas sel- sel post sinaps yang berlangsung selama beberapa jam, hari atau minggu setelah sel pre sinaps yang berkaitan distimulasi dengan getaran frekuensi tinggi (Tranel D, Damasio AR, 2002).

*Long Term Potentiation (LTP)* pertama kali ditemukan di hipokampus dan telah lama diketahui berperan dalam proses belajar dan memori. Proses ini dibangkitkan melalui pengaktifan sinaps dari reseptor post sinaps *N-Methyl D-Aspartate (NMDA)*. Pada keadaan basal dimana transmisi sinaps berfrekuensi rendah, sinaps melepaskan glutamat yang berikatan pada 2 reseptor glutamat ionotropik yang berbeda, yakni NMDA dan *AMPA* yang terletak pada celah dendrit. Reseptor AMPA memiliki saluran yang *permeable* terhadap kation monovalen (Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup>), dan pengaktifan reseptor AMPA menyebabkan ion-ion tersebut masuk dan membangkitkan respons eksitasi sinaps ketika sel berada pada potensial membran istirahat. Sedangkan reseptor NMDA bergantung pada voltase yang kuat karena hambatan pada salurannya oleh magnesium pada potensial membran negatif. Pada keadaan sel depolarisasi, magnesium terpisah dari tempat ikatannya didalam saluran reseptor NMDA, dan menyebabkan kalsium dan natrium memasuki celah dendrit. Peningkatan kalsium intraseluler dibutuhkan untuk membangkitkan LTP (Tranel, Damasio, 2002; Malenka, 2002 ; Citri, Malenka, 2008)

Aluminium menyebabkan penurunan *glutamate-activated* NMDA dan AMPA, sehingga menyebabkan menurunnya influks kalsium. Ion Kalsium (Ca<sup>2+</sup>) ini berperan sebagai *second messenger* melekatkan diri pada protein calmodulin

dan enzim *Protein Kinase C* (PKC) membentuk *Calcium calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII) yang merupakan mediator esensial dari proses eksitasi-transkripsi di sel neuron dan berperan penting pada proses *learning* dan memori (Walton JR, 2012(a) ; Wang B, *et al*,2013).

Peningkatan kadar aluminium telah diobservasi pada sampel otak pasien dengan gangguan neurologis seperti parkinsonism dan ALS. Bolla dan kawan-kawan melaporkan terdapat hubungan antara kadar aluminium dengan fungsi kognisi pada pasien dengan hemodialisa. Mereka menemukan bahwa kadar aluminium yang tinggi berhubungan dengan penurunan memori visual, skor *vocabulary* yang rendah dan penurunan konsentrasi, hal ini mendukung bahwa aluminium merupakan elemen yang neurotoksik. Paparan aluminium yang kronis berhubungan dengan gangguan fungsi memori dan *learning*, tetapi tidak ada efek yang signifikan pada fungsi motor (Kumar V, Gill KD, 2009).

## 2.6. Paparan Aluminium dan Oksidatif Stress

Stress oksidatif merupakan proses biokimia yang menghasilkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada ikatan transport elektron. Otak merupakan organ yang paling sensitif terhadap kerusakan oksidatif dikarenakan tingginya tingkat konsumsi oksigen jaringan. Beberapa kejadian menunjukkan adanya produk oksidasi protein, lemak dan DNA pada jaringan postmortem pasien Alzheimer dan Parkinson, hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan stress oksidatif pada kondisi penyakit ini. Logam Fe dan Cu, yang terdapat pada sebagian kompartemen sel, dikenal sebagai logam pro-oksidan dan aluminium berpotensi terhadap transisi kedua logam ini untuk menghasilkan stres oksidatif (Kumar V, Gill KD, 2009; Wu Z, Du Y, 2012).

Paparan sel terhadap Aluminium Sulfat meningkatkan pembentukan ROS, disertai dengan peningkatan aktivitas mitokondria dan penurunan *glutathione* pada sel glia, tapi tidak pada sel neuron. Karena garam aluminium membentuk kompleks dengan asam kuat seperti sulfat dan klorida, yang memiliki kecenderungan dalam pembentukan partikel koloid, sehingga hal ini memungkinkan bahwa *glia-specific-aluminium* merangsang peningkatan parameter oksidatif yang disebabkan karena aktivasi sel-sel oleh kompleks aluminium ekstraseluler (Kumar V, Gill KD, 2009).

Ada beberapa studi yang menunjukkan bahwa aluminium menyebabkan peroksidasi lipid yang tergantung besi pada membran, seperti liposom dan membran fosfolipid. Stres oksidatif dan atau peroksidasi lipid membran yang terkait dengan pembentukan ROS pada sel, dianggap sebagai mekanisme penting terjadinya toksisitas aluminium (Kumar V, Gill KD, 2009; Wu Z, Du Y, 2012).

Peningkatan peroksidasi lipid dilaporkan setelah paparan aluminium kadar rendah dalam jangka panjang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aluminium dapat meningkatkan peroksidasi lipid pada liposom dan mengubah ketidakstabilan membran. Meskipun aluminium bukan merupakan logam transisi, tapi aluminium dapat meningkatkan pembentukan ROS saat terpapar aluminium dan beberapa peneliti telah melaporkan kemungkinan keterlibatan ROS pada awal terjadinya neurotoksisitas aluminium (Kumar V, Gill KD, 2009).

## **2.7. Aluminium dan Penyakit Alzheimer**

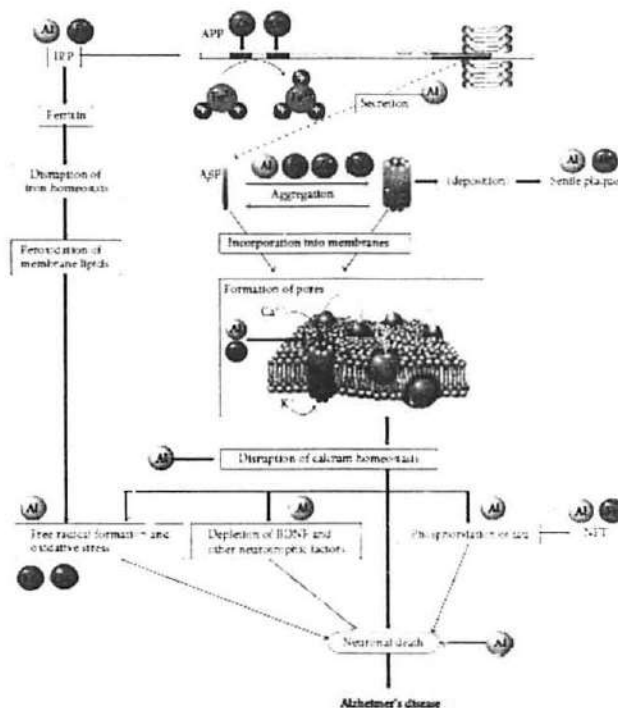
Penyakit Alzheimer merupakan salah satu tipe demensia yang paling umum, terjadi pada populasi usia >65tahun. Secara patologis, penyakit Alzheimer terdiri dari dua tanda : *neurofibrillary tangles (NFTs)* dan *senile plaque (SPs)*,

yang terdiri dari hiperfosforilasi filamen tau (p-tau) dan protein amyloid  $\beta$ . Aluminium merupakan salah satu logam yang berkontribusi dalam pembentukan *neurofibrillary tangles (NFTs)* dan *senile plaque (SPs)* dan kerusakan neuron pada otak pasien penyakit Alzheimer (Kawahara M, Negishi MK, 2011; Ohyagi dan Miyoshi, 2013).

Aluminium mempunyai karakteristik yang mirip dengan besi (Fe) dan berikatan dengan protein yang mengikat Fe seperti ferritin, transferin dan *iron regulatory protein (IRP)* atau *chelator* besi seperti DFO (*Deferoxamine*). IRE/IRP mengatur produksi protein yang mengikat besi yang mencegah pembentukan  $Fe^{+2}$  bebas, yang menyebabkan radikal bebas. Aluminium juga mengikat IRP dan dengan demikian mempengaruhi ekspresi protein yang mengikat Fe dengan IREs pada mRNA sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi Fe. Aluminium juga mempengaruhi *uptake* Fe ke dalam sel neuron atau glia. Dengan demikian  $Al^{3+}$  mempengaruhi homeostasis Fe dan ekspresi berbagai IRP dengan IREs.  $Al^{3+}$  merangsang peroksidasi lipid membran yang diinduksi Fe dan menyebabkan kerusakan oksidatif secara *in vitro* dan *in vivo*, meskipun aluminium tidak secara langsung mempengaruhi peroksidasi (Kawahara M, Negishi MK, 2011).

Aluminium menyebabkan peningkatan ekspresi APP pada hewan percobaan. Baru-baru ini, Duce dan kawan-kawan melaporkan bahwa APP mempunyai aktivitas ferroksidase, yang dapat mengubah  $Fe^{2+}$  menjadi  $Fe^{3+}$  dan mengatur konsentrasi prooksidan  $Fe^{2+}$  bebas. Mereka juga menemukan bahwa  $Zn^{2+}$  menghambat aktivitas ferroksidase APP. APP juga memiliki *Cu/Zn binding sites* pada domain amino terminal dan domain A $\beta$ P. Ekspresi APP yang abnormal dapat menyebabkan peningkatan sekresi A $\beta$ P dan meningkatkan akumulasi A $\beta$ P.

Sekresi A $\beta$ P biasanya didegradasi oleh berbagai protease seperti *neprilysin* dalam waktu singkat. A $\beta$ P menjadi *oligomerized* pada logam seperti Al, Zn, Fe dan Cu, yang dapat resisten terhadap protease dan kemudian terakumulasi dalam otak. Oligomer A $\beta$ P dapat dengan mudah masuk ke dalam membran sel, menghasilkan pembentukan kanal ion. Aluminium juga menyebabkan gangguan homeostasis kalsium. Influx kalsium dapat menyebabkan fosforilasi tau, penurunan faktor neurotropik seperti BDNF, pembentukan radikal bebas dan akhirnya menyebabkan kematian neuron (Kawahara M, Negishi MK, 2011). Hubungan antara Aluminium dengan proses terjadinya kematian neuron dan penyakit Alzheimer (gambar 2.3)



**Gambar 2.3. Hubungan antara Aluminium dengan Patogenesis Penyakit Alzheimer**  
Diambil dari Kawahara M, Negishi MK, 2011

## **2.8. Penilaian Kadar Aluminium**

Terdapat bermacam metode untuk menentukan kadar aluminium dalam tubuh, antara lain dari darah, serum, urin, tulang dan rambut. Memang belum jelas, parameter biologis mana yang cocok untuk indikator paparan aluminium. Sejauh ini, konsentrasi aluminium dalam serum dianggap sebagai indikator paling penting untuk memantau aluminium pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan sampel jaringan diduga sebagai spesimen pilihan untuk evaluasi beban tubuh aluminium. Karena sampel jaringan tidak mudah diperoleh, maka diusulkan untuk menggunakan rambut kulit kepala sebagai spesimen biologi untuk penilaian paparan aluminium (Wilhelm M, Passlick P, *et al*, 1989)

### **2.8.1. Aluminium Rambut**

Sampel rambut telah digunakan sejak awal tahun 1929 untuk menilai kadar elemen dalam tubuh manusia. Sampel rambut secara luas telah digunakan untuk penilaian toksisitas logam. Sampel rambut memiliki beberapa keuntungan dibandingkan sampel darah dan urine, antara lain sampel rambut memberikan informasi paparan/*intake* logam jangka waktu lama, kemungkinan beberapa minggu, bulan hingga tahunan, sedangkan sampel darah dan urine memberikan informasi status paparan saat ini. Selain itu sampel rambut lebih mudah dan lebih aman dalam pengambilan, pengiriman dan penyimpanan dibandingkan sampel darah dan urine serta biaya pemeriksaan lebih murah. Karena itu, sampel rambut merupakan pilihan yang tepat sebagai alat skrining (Boumba VA, Ziavrou KS and Vougiouklakis T, 2006; Bass DA, Hickok D, *et al*, 2001).

Sampel rambut sebanyak kira-kira 1 gram diambil dekat tengkuk. Kemudian disimpan dalam amplop plastik yang ditutup rapat (diklip) dan diberi

nomor identifikasi. Sebelum dianalisis, masing-masing sampel rambut dipotong menjadi kira-kira 0,5 cm dan dicuci dengan air terdestilasi. Setelah itu sampel dibilas dengan aseton tiga kali dan dikeringkan dalam oven bersuhu  $75\pm 5^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam. Sampel yang telah kering disimpan secara terpisah dalam kantong polietilen (Afridi HI, *et al*, 2013).

## **2.9. Kognitif dan Memori**

### **2.9.1. Kognitif**

Menurut Kaplan dan Saddock, kognitif didefinisikan sebagai proses mental untuk mengetahui dan menyadari keadaan lingkungannya. Pengertian yang lebih sesuai dengan behavior neurologi dan neuropsikologi, kognitif adalah suatu proses dimana semua masukan sensoris (taktil, visual dan auditorik) akan diubah, diolah dan disimpan dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron yang sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensorik tersebut (Wijoto,2002).

Domain atau modalitas kognitif menurut Hodges terdiri atas :

- Atensi atau konsentrasi
- Memori
- Fungsi intelektual, perilaku social dan kepribadian

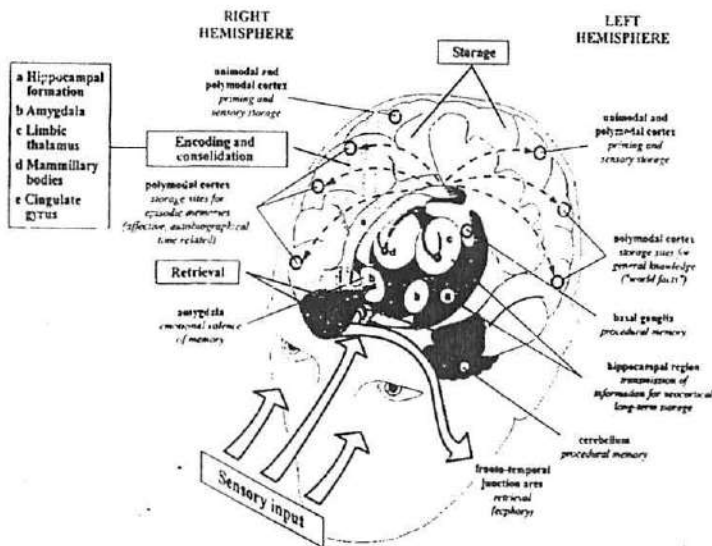
Sedangkan domain kognitif menurut Hecker, terdiri atas :

- Memori
- Bahasa
- Praksis
- Visuospasial
- Atensi dan konsentrasi

- Kalkulasi
- Mengambil keputusan / *judgement and insight*
- *Reasoning*
- Berfikir abstrak (Wijoto,2002)

### 2.9.2. Memori

Memori adalah istilah umum untuk proses mental yang memungkinkan seseorang menyimpan informasi untuk diingat di kemudian hari (Strub RL dan Black FW,1993). Memori merupakan proses yang melibatkan pengkodean dan konsolidasi (*encoding and consolidation*), penyimpanan (*storage*), serta pemanggilan kembali (*recall / retrieval*) informasi. Tiap proses memori tersebut berkaitan dengan neuroanatomi dan jalur tertentu, seperti pada gambar 2.4 ( Brand M, Markowitsch HJ, 2003).



Gambar 2.4. Bagian otak yang terkait dengan proses memori.  
Diambil dari Brand M, Markowitsch HJ, 2003.



Proses memori terdiri dari 3 tahapan:

#### 1. Registrasi

Pada tahap ini informasi diterima dan diregistrasi oleh suatu modalitas sensorik tertentu seperti sentuhan, pendengaran atau penglihatan. Setelah informasi sensorik diterima dan diregistrasi, informasi tersebut dipertahankan sementara dalam *working memory* (memori jangka pendek).

#### 2. Penyimpanan

Pada tahap ini informasi disimpan dalam bentuk yang lebih permanen (memori jangka panjang). Proses penyimpanan ini dapat ditingkatkan dengan pengulangan, sehingga dikatakan bahwa penyimpanan adalah suatu proses aktif yang memerlukan usaha berupa latihan dan pengulangan.

#### 3. Pemanggilan kembali (*recall*)

Merupakan tahap akhir dari proses memori. Pada tahap ini informasi yang sudah disimpan dipanggil kembali sesuai permintaan atau kebutuhan (disebut memori deklaratif) (Strub RL dan Black FW, 1993).

Pembagian memori berdasarkan macam fungsi memori yang tersimpan dapat dibagi menjadi :

##### 1. Memori episodik atau memori eksplisit

Memori ini berkaitan dengan daya ingat tentang : peristiwa, misal: mengingat tanggal dan kejadian yang berkaitan. Fakta, misal: batu lebih berat dari kapas. Pada jenis memori ini diperlukan konsentrasi dan kesadaran penuh.

## 2. Memori prosedural atau memori implisit

Memori ini berkaitan dengan kemampuan daya ingat tentang urutan prosedur dalam melakukan tindakan /pekerjaan yang berkaitan dengan ketrampilan (Wijoto,2002)

Ditinjau dari rentan waktu maka memori dibedakan menjadi :

1. *Immediate memory* merujuk pada sejumlah informasi dimana subjek mampu mempertahankan informasi tersebut dengan kesadaran tanpa penyimpanan aktif. Manusia normal dapat mempertahankan tujuh digit dalam *active memory span*, misalnya berupa nomor telepon. Informasi yang masuk disimpan hanya beberapa detik (Kirhsner HS, 2004).
2. *Short-term memory* melibatkan kemampuan untuk meregistrasi dan memanggil kembali informasi spesifik, seperti kata-kata atau peristiwa, setelah beberapa menit atau jam. Memori ini memerlukan fungsi hipokampus dan area parahipokampus, baik untuk penyimpanan maupun memanggil kembali (Kirhsner HS, 2004).
3. *Long-term memory* merujuk pada memori jangka panjang, seperti dimana seseorang dibesarkan, siapa guru sekolah dasar, atau nama kakek. Menyebutkan nama tokoh terkenal seperti nama presiden juga dapat digunakan untuk menilai fungsi memori ini. Memori jenis ini tidak terpengaruh oleh kerusakan temporal medial. Sekali memori telah tersimpan dengan baik, kemungkinan di daerah neokortikal, informasi dapat dipanggil kembali tanpa melalui sistem hipokampai. Informasi tersimpan dalam beberapa jam sampai seumur hidup(Kirhsner HS, 2004).

### 2.9.3. *Word List Memory Task*

*Word list memory task* merupakan salah satu instrumen pemeriksaan untuk menilai *immediate memory* dan *short term memory* (O'Neill CR, 2003; Kirshner HS, 2012). Pemeriksa akan membacakan daftar kata acak yang tidak berhubungan untuk pasien, yaitu daftar kata acak yang tidak berhubungan. Kata-kata tersebut masing-masing kata diberi jeda sekitar 1 detik. Setelah itu pasien diberi waktu 1-2 menit, kemudian pasien diminta mengulangi kata tersebut (boleh tidak berurutan). Bila pasien sudah tidak bisa mengingat lagi, pemeriksa melanjutkan membacakan *trial 2* (isi sama dengan sebelumnya, namun kata-kata disusun acak). Setelah selesai pasien diminta mengulangi kata-kata tersebut. Bila pasien sudah tidak bisa mengingat lagi, pemeriksa melanjutkan membacakan *trial 3* (isi sama dengan sebelumnya, namun kata-kata disusun acak). Catat jumlah kata yang dapat di sebutkan oleh pasien, serta kata yang tidak ada dalam *trial* namun disebutkan, dan kata-kata bantu yang diberikan pada pasien. Penilaian adalah jumlah kata pada masing-masing *trial* dan jumlah keseluruhan. Nilai normal minimal adalah 7/*trial* (total minimal: 21). Syarat pemeriksaan ini adalah atensi penderita harus baik (nilai *digit repetition test* 5 atau lebih) ( de Jager CA, 2013).

**Tabel 2.1. Pemeriksaan *word list memory task***

Mentega		Karcis		Ratu	
Lengan		Kamar		Rumput	
Pantai		Mentega		Lengan	
Surat		Pantai		Kamar	
Ratu		Mesin		Tongkat	
Kamar		Lengan		Pantai	
Tongkat		Ratu		Mentega	
Karcis		Surat		Mesin	
Rumput		Tongkat		Karcis	
Mesin		Rumput		Surat	

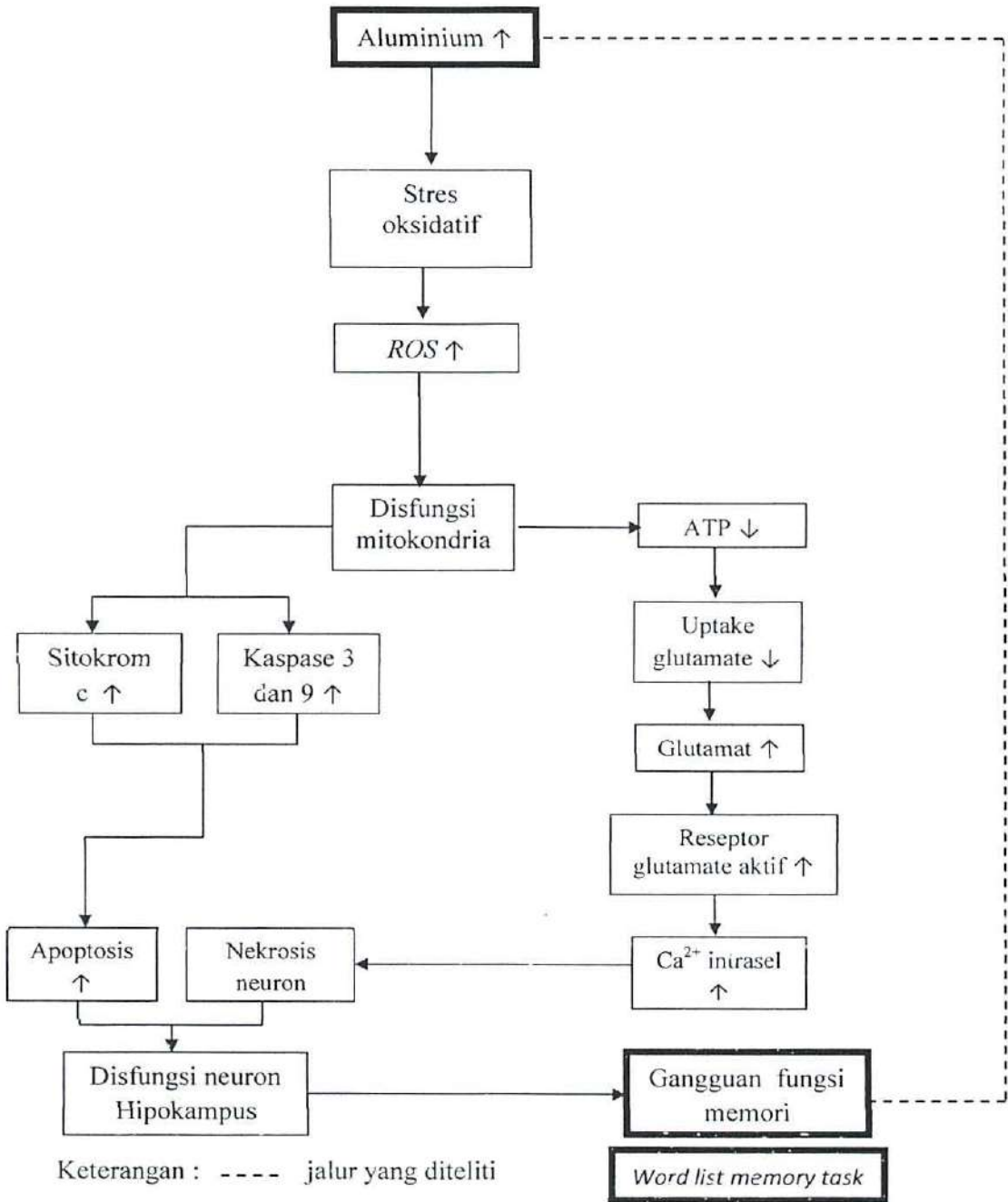
**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL**  
**DAN HIPOTESIS PENELITIAN**



BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



Peningkatan aluminium menyebabkan stress oksidatif, yang akhirnya mengakibatkan peningkatan ROS. Peningkatan ROS menyebabkan disfungsi mitokondria. Akibat disfungsi mitokondria terjadi peningkatan pengeluaran sitokrom c dan peningkatan aktivasi kaspase 3 dan kaspase 9, yang akhirnya mengakibatkan terjadinya apoptosis. Disfungsi mitokondria juga menyebabkan penurunan produksi ATP yang kemudian akan menurunkan proses pengambilan glutamat sehingga glutamat meningkat. Gangguan *uptake* glutamat akan meningkatkan aktivitas reseptor glutamat yang berakibat peningkatan  $Ca^{2+}$  intrasel, yang akhirnya menyebabkan terjadinya nekrosis pada sel neuron. Akibat apoptosis dan nekrosis menyebabkan disfungsi neuron terutama di hipokampus (daerah otak yang terbanyak mengandung Al) sehingga terjadi gangguan fungsi memori. Gangguan fungsi memori diperiksa dengan pemeriksaan *word list memory task* (wlmt).

### **3.2. Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).

**BAB IV**  
**METODE PENELITIAN**

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

##### 4.1.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan bersifat observasional analitik.

##### 4.1.2 Rancangan Penelitian

Rancangan yang dipakai adalah *case control study*. Rancangan ini dipilih karena dianggap sesuai dengan masalah yang diteliti serta tujuan yang hendak dicapai.

#### 4.2. Populasi, Subjek dan Teknik Pengambilan Subjek

##### 4.2.1. Populasi

###### 4.2.1.1 Populasi Target

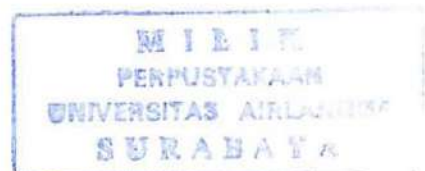
Populasi target pada penelitian ini adalah populasi lansia.

###### 4.2.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah semua lansia yang berkunjung ke Posyandu Lansia di Kelurahan Bulak Kenjeran Surabaya periode Juni 2015- September 2015.

##### 4.2.2 Subjek Penelitian

Semua lansia yang berkunjung ke Posyandu Lansia di Kelurahan Bulak Kenjeran Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Juni 2015- September 2015.





### 4.2.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 4.2.3.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi kasus:

1. Usia 45-69 tahun
2. Nilai tes *word list memory task* < 21
3. Bersedia mengikuti penelitian

Kriteria inklusi kontrol:

1. Usia 45-69 tahun
2. Nilai tes *word list memory task*  $\geq 21$
3. Bersedia mengikuti penelitian

#### 4.2.3.2. Kriteria Eksklusi

Mengalami gangguan kognitif dengan penyebab lesi struktural yang jelas (tumor otak, cedera otak, stroke)

#### 4.2.4. Tehnik Pengambilan Subjek

Metode pengambilan subjek penelitian dilakukan menurut kasus yang datang berturut-turut (*sampling from consecutive admission*) sampai tercapai jumlah subjek yang telah ditetapkan. Dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik dan laboratorium pada subjek yang memenuhi kriteria inklusi

#### 4.2.5. Perkiraan Besar Subjek

Perkiraan besar subjek penelitian ini diperhitungkan berdasarkan rumus besar subjek penelitian analitik kategorik tidak berpasangan, yaitu:

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right]^2 \quad (\text{Madiyono B, dkk, 2011})$$

$n_1, n_2$  = besar subjek penelitian

$Z_\alpha$  = deviat baku  $\alpha$ , ditetapkan 1,96

$Z_\beta$  = deviat baku  $\beta$ , ditetapkan 0,84

$P_1$  = 0,86

$P_2$  = 0,35

$Q_1 = 1 - P_1 \rightarrow Q_1 = 1 - 0,86 = 0,14$

$Q_2 = 1 - P_2 \rightarrow Q_2 = 1 - 0,35 = 0,65$

$P_1 - P_2 = 0,51$

$P = 0,605 \quad Q = 0,395$

Didapatkan  $n_1 = n_2 = 15 = 15$

Diperhitungkan drop out 10% dengan rumus  $n_{do} = \frac{n}{1 - do} = \frac{15}{0,9} = 16,66$   
dibulatkan menjadi 17 sampel.

Sehingga penelitian ini membutuhkan minimal 17 subjek penelitian pada kelompok kontrol dan 17 subjek penelitian pada kelompok kontrol.

#### 4.3. Variabel Penelitian

##### 4.3.1. Variabel Bebas

Kadar aluminium rambut

##### 4.3.2. Variabel Tergantung

Fungsi memori

##### 4.3.3. Variabel Perancu

Usia, diabetes mellitus, hipertensi, pendidikan, perokok, peminum alkohol.

#### 4.4. Instrumen Penelitian

*Word list memory task*

#### 4.5. Definisi Operasional

1. Kadar aluminium rambut adalah kadar aluminium rambut yang diambil dari kepala. Nilai kadar aluminium rambut dibagi menjadi lebih dari  $3,23\mu\text{g/kg}$  ( $> 3,23\mu\text{g/kg}$ ) dan kurang dari  $3,23\mu\text{g/kg}$  ( $<3,23\mu\text{g/kg}$ ).
2. Usia ditentukan berdasarkan KTP atau bukti diri resmi, mulai dari tanggal lahir hingga tanggal pengambilan data, dan dinyatakan dalam tahun.
3. Gangguan fungsi memori adalah gangguan salah satu fungsi kognitif yang dibuktikan dengan didapatkannya nilai *word list memory task*  $< 21$ .
4. Tingkat pendidikan berdasar anamnesis bahwa subjek telah menempuh sekolah formal, SLTP, SLTA, pelatihan setingkat diploma, sarjana.
5. Perokok diketahui berdasarkan anamnesa merokok atau tidak.
6. Peminum alkohol diketahui berdasarkan anamnesa pernah mengkonsumsi minuman beralkohol.
7. Diabetes mellitus diketahui berdasarkan anamnesa bahwa pasien telah didiagnosis oleh dokter sebagai penderita diabetes mellitus.
8. Hipertensi berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan tekanan sistolik  $\geq 140$  mmHg dan atau tekanan diastolik  $\geq 90$  mmHg (Bell K, Twigg J, Olin BR, 2015) atau berdasarkan anamnesis diketahui bahwa pasien telah didiagnosis oleh dokter sebagai penderita hipertensi.

9. Riwayat tumor otak, stroke, dan cedera otak diketahui dari riwayat pernah dirawat atau didiagnosa oleh dokter.

#### **4.5. Bahan dan Instrumen Penelitian**

##### **4.5.1. Bahan Penelitian**

Rambut dari subjek penelitian yang diperlukan untuk pemeriksaan kadar aluminium.

##### **4.5.2. Instrumen Penelitian**

Instrumen penelitian menggunakan lembar pengumpul data pasien. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan dengan pemeriksaan *word list memory task*.

#### **4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian**

##### **4.6.1. Lokasi Penelitian**

Pengambilan sampel penelitian dilakukan di beberapa Posyandu Lansia di Kelurahan Bulak Kenjeran Surabaya. Pemeriksaan kadar aluminium rambut dilakukan di laboratorium yang ditunjuk dan telah memenuhi kualifikasi, Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Surabaya.

##### **4.6.2. Waktu Penelitian**

- Penelusuran kepustakaan : 2 bulan
- Penyusunan naskah usulan : 1 bulan
- Pengumpulan data : 4 bulan
- Analisis data : 2 bulan
- Pembuatan laporan : 1 bulan

#### **4.7. Prosedur Pengumpulan Data**

Semua subjek yang masuk kriteria inklusi diberi penjelasan tentang tujuan, kegunaan dan risiko penelitian, kemudian diminta untuk mengikuti penelitian tanpa paksaan dan bila setuju diminta menandatangani lembar persetujuan.

Bila ada hal yang belum dimengerti atau kurang jelas dapat ditanyakan kembali pada dokter yang memberikan penjelasan (PPDS I Neurologi yang melakukan penelitian, dengan memberikan nomer telepon).

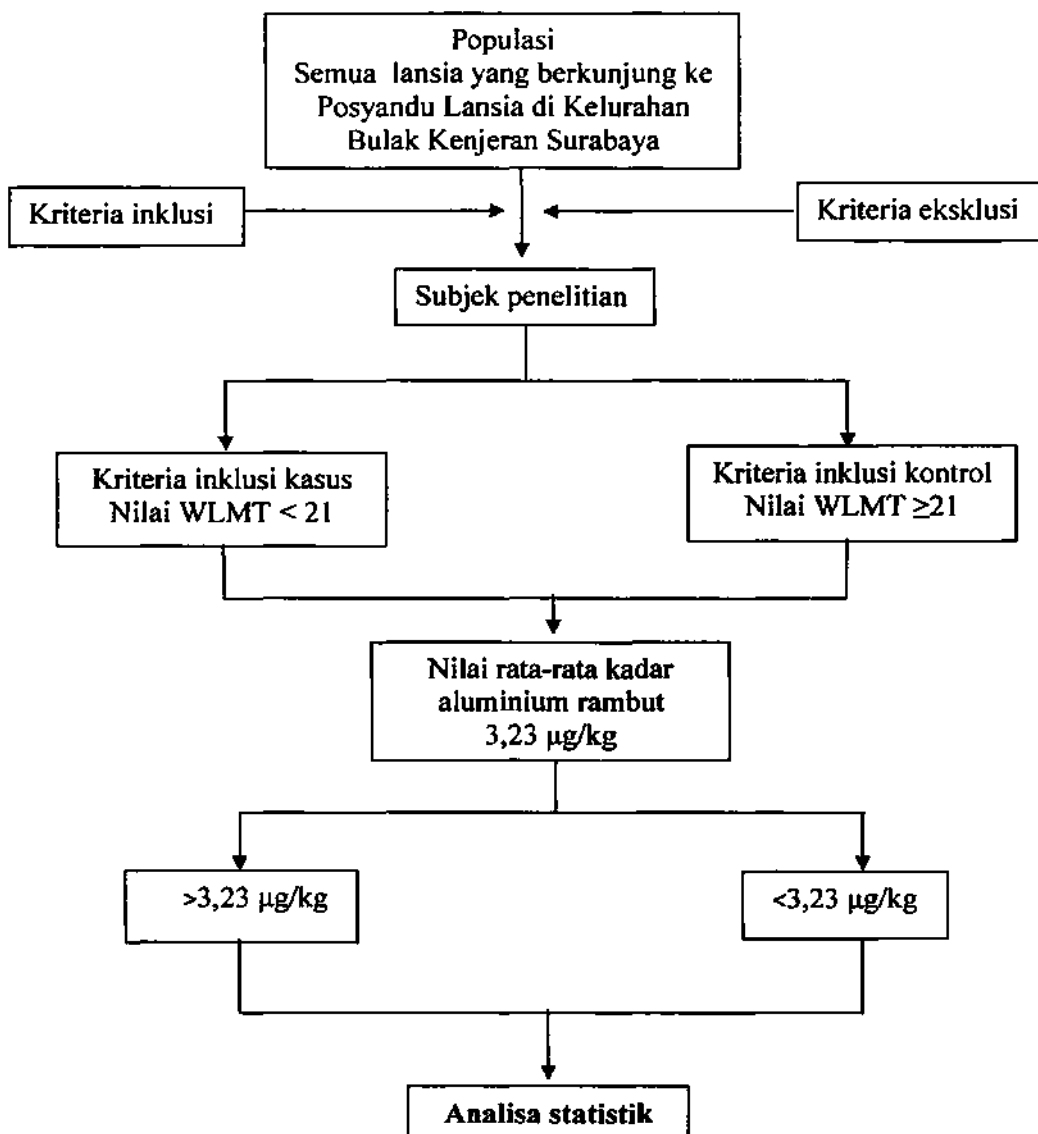
Subjek yang telah menandatangani surat persetujuan, dicatat identitas dan karekeristiknya dalam formulir. Pengambilan data subjek penelitian, dilakukan oleh penulis, dengan langkah-langkah sebagai berikut :

1. Melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan neurologi singkat
2. Pengambilan sampel rambut
3. Pemeriksaan fungsi memori
4. Semua hasil pencatatan dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan tabulasi data dan analisis statistik.

#### **4.8. Pengolahan dan Analisa data**

1. Data dikumpulkan dalam lembaran pengumpul data
2. Seluruh data dikumpulkan dalam suatu master tabel
3. Data yang telah terkumpul ditampilkan dalam grafik dan tabel dan dianalisis dengan uji statistik.

**4.9. Alur Penelitian**



**Gambar 4.1.** Bagan Alur Penelitian

**BAB V**  
**HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN**



## BAB 5

### HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN

Proses pengambilan subjek penelitian dan pendataan dilakukan efektif selama 4 bulan, mulai bulan Juni hingga September 2015 di Posyandu Lansia Desa Bulak Kenjeran Surabaya. Pasien yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikuti-sertakan dalam penelitian. Semua subjek penelitian menjalani pemeriksaan fungsi memori yang diukur dengan WLMT dan pemeriksaan laboratorium kadar aluminium rambut di BBLK Surabaya.

Pada penelitian ini didapatkan 40 subjek penelitian yang terdiri dari 20 subjek dengan hasil WLMT yang normal ( $\geq 21$ ) yang disebut sebagai kontrol dan 20 subjek dengan dengan hasil WLMT yang terganggu ( $< 21$ ) yang disebut sebagai kasus.

#### 5.1. Data Demografi

Pada penelitian ini total keseluruhan subjek penelitian berjumlah 40 orang yang terdiri dari 20 subjek kelompok kasus dan 20 subjek kelompok kontrol.

##### 5.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Median usia subjek penelitian pada penelitian ini adalah 52 tahun (46-63 tahun). Usia  $\geq 52$  tahun, pada kelompok kasus terdapat 14 orang (70%) lebih banyak dari pada kelompok kontrol 9 orang (45%) dengan nilai  $p = 0,110$  (tabel 5.1)



**Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia**

	Fungsi Memori				P
	Kasus		Kontrol		
	N	%	N	%	
Usia					
≥ 52tahun	14	70	9	45	0,110
< 52tahun	6	30	11	55	
Total	20	100	20	100	

### 5.1.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan jenis kelamin, subjek laki-laki pada kelompok kasus didapatkan 4 orang (20%), lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol 0% dengan nilai  $p = 0,106$  (tabel 5.2).

**Tabel 5.2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin**

	Fungsi Memori				p
	Kasus		Kontrol		
	N	%	N	%	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	4	20	0	0	0,106
Perempuan	16	80	20	100	
Total	20	100	20	100	

### 5.1.3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Lama Pendidikan

Subjek penelitian dengan lama pendidikan < 9 tahun, pada kelompok kasus didapatkan 12 orang (60%) lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol 15 orang (75%) dengan  $p = 0,311$  (Tabel 5.3)

**Tabel 5.3 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan lama pendidikan**

	Fungsi Memori				P
	Kasus		Kontrol		
	N	%	N	%	
Lama Pendidikan					
< 9 tahun	12	60	15	75	0,311
≥ 9 tahun	8	40	5	25	
Total	20	100	20	100	

## 5.2 Data Klinis

### 5.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Diabetes Melitus

Subjek penelitian dengan riwayat diabetes melitus pada kelompok kasus ada 4 orang (20%) lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol 2 orang (10%) dengan  $p = 0,661$  (tabel 5.4).

**Tabel 5.4 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan riwayat DM**

	Fungsi Memori				<i>P</i>
	N	%	N	%	
Diabetes Melitus					
Ya	4	20	2	10	0,661
Tidak	16	80	18	90	
Total	20	100	20	100	

### 5.2.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Hipertensi

Subjek penelitian dengan hipertensi pada kelompok kasus ada 9 orang (45%) lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol 5 orang (10%) dengan  $p = 0,185$  (tabel 5.5).

**Tabel 5.5 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hipertensi**

	Kasus		Kontrol		<i>P</i>
	N	%	N	%	
Hipertensi					
Ya	9	45	5	25	0,185
Tidak	11	55	15	75	
Total	20	100	20	100	

## 5.3 Hubungan antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori

Pemilihan nilai cut off kadar aluminium rambut berdasarkan nilai rata-rata dari semua kadar aluminium rambut subjek penelitian, karena distribusi data

kadar aluminium rambut pada penelitian kami normal. Nilai rata-rata kadar aluminium rambut pada penelitian ini adalah 3,23  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Untuk analisa data, nilai kadar aluminium rambut dibagi menjadi kadar aluminium rambut diatas rata-rata ( $>3,23 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) dan kadar aluminium rambut dibawah rata-rata ( $< 3,23 \mu\text{g}/\text{kg}$ ). Kadar aluminium rambut diatas rata-rata( $>3,23 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) pada kelompok kasus, terdapat 10 orang (50%) lebih banyak dibandingkan pada kelompok kontrol 8 orang( 40%). Hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori tidak bermakna dengan  $p = 0,525$  dan didapatkan OR 1,500 (CI 95% 0,429 – 5,248). Hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori ditunjukkan pada tabel 5.6. Pada akhir penelitian didapatkan kesalahan tipe II ( $\beta$  error) sebesar 86%.

**Tabel 5.6 Hubungan antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori**

	Fungsi Memori				<i>P</i>	OR (CI 95%)
	Kasus		Kontrol			
	N	%	N	%		
Kadar Aluminium( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )						
>3,23	10	50	8	40	0,525	1,500
<3,23	10	50	12	60		(0,429-5,248)
Total	20	100	20	100		

**BAB VI**  
**PEMBAHASAN**



## BAB 6

### PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *Word List Memory Task* (WLMT).

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *case control* karena dianggap sesuai dengan tujuan peneliti. Teknik pengambilan subjek yang digunakan adalah *consecutive sampling* karena teknik ini merupakan *nonprobability sampling* terbaik dan mudah dikerjakan (Sastroasmoro S, 2011).

Besar sampel ditetapkan dengan rumus besar sampel untuk penelitian analitik kategorik tidak berpasangan. Nilai proporsi efek pada kontrol (P2) ditentukan berdasarkan penelitian pendahuluan dan dari perhitungan didapatkan besar sampel minimal yang diperlukan adalah 17 orang setiap kelompok.

Subjek penelitian yang didapat dialokasikan menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan hasil *Word List Memory Task* yang normal ( $\geq 21$ ) yang disebut sebagai kontrol dan kelompok dengan hasil *Word List Memory Task* yang terganggu ( $< 21$ ) yang disebut sebagai kasus. Pada penelitian ini didapatkan 20 subjek dengan hasil *Word List Memory Task* yang normal yang disebut sebagai kontrol dan 20 subjek dengan dengan hasil *Word List Memory Task* yang terganggu yang disebut sebagai kasus. Pengambilan sampel dilakukan selama 4 (empat) bulan.

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 22.0. Data kategorikal yang terkumpul dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square*.

Pada penelitian ini data demografi meliputi usia, jenis kelamin dan lama pendidikan. Data klinis meliputi riwayat diabetes mellitus dan hipertensi. Kesamaan data dasar berguna untuk mengurangi bias pada penelitian. Oleh karena itu pada penelitian ini diupayakan semua karakteristik subjek dalam kondisi yang hampir sama dengan harapan memperkecil pengaruh faktor lain yang akan mempengaruhi fungsi memori yang diukur dengan *Word List Memory Task*.

Pada penelitian ini, median usia subjek penelitian 52 tahun (46-63 tahun). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia dengan gangguan memori. Hal ini sesuai dengan penelitian Clark MS *et al*, pada sejumlah wanita Australia berusia 56-67 tahun, didapatkan hasil bahwa usia tidak berhubungan secara signifikan dengan skor memori (usia 56-67 tahun;  $p > 0,05$ ) (Clark MS, Dennerstein L, Elkadi S, *et al*, 2004).

Pada penelitian ini tidak ada perbedaan proporsi jenis kelamin antara kedua kelompok penelitian. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Tervo *et al*, pada populasi lansia yang dilakukan *follow up* selama 3 tahun, juga didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan gangguan kognitif ringan (MCI) (Tervo S, Kivipelto M, Vanhannen M, 2004).

Karakteristik lama pendidikan pada penelitian ini dibagi menjadi  $< 9$  tahun dan  $\geq 9$  tahun. Pada kelompok kasus, lama pendidikan  $< 9$  tahun lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini tidak sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan berpengaruh terhadap memori berdasarkan studi yang dilakukan terhadap sejumlah wanita Australia berusia 56-67 tahun yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu pendidikan kurang dari 12 tahun dan lebih dari 12 tahun. Pendidikan berkorelasi secara signifikan dengan *immediate* dan

*delayed recall* pada pemeriksaan memori ( $p < 0,01$ ) (Clark MS, Dennerstein L, Elkadi S, *et al*, 2004).

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara riwayat DM (diabetes mellitus) dengan fungsi memori. Hal ini sesuai dengan penelitian Tervo *et al*, pada populasi lansia yang dilakukan *follow up* selama 3 tahun, didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara diabetes mellitus dan penyakit serebrovaskular dengan gangguan kognitif ringan (MCI) (Tervo S, Kivipelto M, Vanhannen M, 2004).

Hipertensi pada penelitian ini juga tidak berhubungan dengan fungsi memori. Hal ini sesuai dengan studi kohort yang dilakukan Morris *et al*, pada komunitas *East Boston*, didapatkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan antara tekanan darah tinggi dengan resiko terjadinya AD (Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, 2001). Berdasarkan penelitian Oveisgharan S dan Hachinski (*Canadian Study of Health and Aging*), hipertensi merupakan prediktor terjadinya progresivitas demensia pada usia lanjut dengan gangguan fungsi eksekutif, tetapi tidak terjadi gangguan fungsi memori (Oveisgharan S, Hachinski V, 2010).

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rebai O dan Djebli NE, paparan secara kronis aluminium klorida pada tikus, didapatkan perubahan perilaku pada tikus yang menunjukkan adanya gangguan kognitif (Rebai O, Djebli NE, 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Rondeau *et al*, pada populasi lansia yang dilakukan *follow up* selama 15 tahun (1988 – 2003), didapatkan hasil bahwa penurunan kognitif lebih banyak pada subjek yang intake aluminium harian dari air minum yang tinggi

( $\geq 0,1\text{mg/hari}$ ). Hal ini menunjukkan bahwa intake aluminium yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan resiko terjadinya demensia (  $P = 0,005$ ) (Rondeau *et al*, 2008).

Kelebihan dari penelitian kami adalah penelitian yang pertama untuk mengetahui hubungan antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori. Karena penelitian sebelumnya yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara aluminium dengan fungsi kognitif, menggunakan sampel darah (plasma dan serum), urin dan air mineral serta menggunakan subjek penelitian hewan coba. Sedangkan penelitian yang menggunakan sampel rambut hanya mengukur kadar aluminiumnya dan tidak dihubungkan dengan adanya gangguan fungsi kognitif atau fungsi memori.



**BAB VII**  
**KESIMPULAN DAN SARAN**

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. KESIMPULAN

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar aluminium rambut dengan fungsi memori yang diukur dengan *word list memory task* (wlmt).

#### 7.2. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membandingkan antara dua daerah yang terpapar logam berat.
2. Perlu penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel darah / urin.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk meneliti pola makan (jenis dan asal makanan).



## DAFTAR PUSTAKA

## DAFTAR PUSTAKA

Afridi HI, Kazi TG, Brabazon D, *et al*, 2013. Comparative metal distribution in scalp hair of Pakistani and Irish referents and diabetes mellitus patients. *Clinica Chimica Acta* 415: 207-214.

Akila R, Stollery ET, Riihimäki V, 1999. Decrements in Cognitive Performance in Metal inert Gas Welders Exposed to Aluminium. *Occup Environ Med* ; 56 632–639.

ATSDR, 2008. Public health Statement Aluminium

Bass DA, Hickok D, *et al*, 2001. Trace Element Analysis in Hair: Factors Determining Accuracy, Precision, and Reliability. *Altern Med Rev* 6(5):472-481

Baumba VA, Ziavrou KS, dan Vougiouklakis T, 2006. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants. *International Journal of Toxicology* 25:143–163

Bell K, Twiggs J, Olin BR, 2015. Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations. Continuing Education.

Bharathi, Vasudevaraju P,*et al*, 2008. Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration. *Indian J Med Res* 128 : pp. 545-556.

Blaylock RL, 2012. Aluminum Induced Immunoexcitotoxicity in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Current Inorganic Chemistry* vol.2, No.1; 1-6

Bondy SC, 2010. The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue. *Neurotoxicology* ; 31(5): 575–581. doi:10.1016/j.neuro.2010.05.009.

Brand M, Markowitsch HJ, 2003. Amnesia: Neuroanatomic and Clinical Issue. In: Feinberg TE, Farah MJ (Eds). *Behavioral Neurology and Neuropsychology 2<sup>nd</sup> edition*. New York: McGraw-Hill, pp. 431-443.

Citri, Malenka, 2008. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology Reviews* 33 : 18–41

Clark MS, Dennerstein L, Elkadi S, *et al*, 2004. Normative verbal and non-verbal memory test scores for Australian women aged 56–67. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38:532–540



de Jager CA, 2013. Memory in the Elderly. In: JH Stone, Blouin M (Eds). *International Encyclopedia of Rehabilitation*. Available online: <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/article/148/>

Flaten TP, 2001. Aluminium as a Risk Factor in Alzheimer's Disease, with Emphasis on Drinking Water. *Brain Research Bulletin*, Vol. 55, No. 2, pp. 187–196.

Frisardi V, *et al*, 2011. Aluminium in the Diet, Cognitive Decline and Dementia .in Handbook of behavior, food and nutrition. pp. 2829-2850. [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-92271-3\\_178](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-92271-3_178)

Ganrot RO, 1986. Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 65. pp. 363–441

Giorgiani CM, D'arrigo G, Brecciaroli R, *et al*. 2014. Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium. *Toxicol Ind Health* 30: 347

Goncalves PP, Silva VS, 2007. Does neurotransmission impairment accompany aluminium neurotoxicity?. *Journal of Inorganic Biochemistry* 101 : 1291–1338.

**Gupta VB, Anitha S, *et al*, 2005. Aluminium in Alzheimer's disease: are we still at a crossroad?. *Cellular and Molecular Life Sciences* 62 : 143-158.**

Jing S, Ying L, *et al*, 2014. Effects of Exposure to Aluminum on Long-term Potentiation and AMPA Receptor Subunits in Rats *in vivo*. *Biomed Environ Sci* 27.

Kawahara M, Negishi MK, 2011. Link between Aluminium and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease : The integration of the Aluminium and Amyloid Cascade Hypotheses. *International Journal of Alzheimer' Disease*. article id 276393: pp.1-11

Kirshner HS, 2012. Approaches to Intellectual and Memory Impairments In: Daroff RB, *et al* (Eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnostic and Management 6th edition*. Philadelphia: Elsevier, pp. 59-61.

Krewski D, Yokel RA, *et al*. 2007. Human Health Risk Assesment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hidrokside. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* ; 10(Suppl 1): 1–269. doi:10.1080/10937400701597766.

Kumar V, Gill KD., 2009. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Arch Toxicol*; 83:965–978. doi: 10.1007/s00204-009-0455-6

Liang R, LI W, *et al*, 2012. Aluminium-Maltolate-induced Impairment of Learning, Memory and Hippocampal Long-term Potentiation in Rats. *Industrial Health* 50: 428–436

- Madiyono B, dkk. 2011. Perkiraan Besar Sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S (Ed). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Edisi Keempat*. Jakarta: Sagung Seto, hlm. 346-382.
- Malenka RC, 2002. Synaptic plasticity. In Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T. and Nemeroff, C. (eds.). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, *et al.* 2001. Association of Incident Alzheimer Disease and Blood Pressure measured From 13 years Before to 2 years After Diagnosis in Large Community Study. *Arch Neurol* 58:1640-1646
- Nayak P, 2002. Review Aluminum: Impacts and Disease Environmental. *Research Section A*. 89;101-115. doi:10.1006/enrs.4352
- O'Neill CR, 2003. *Serial Recall Memory Effects of Distractors on Memory*. pp. 2-4 (<http://charles-oneill.com/projects/pypl.pdf>)
- Ohyagi Y, Miyoshi K, 2013. Aluminium and Alzheimer's Disease : An Update. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 3:2
- Oveisgharan S, Hachinski V. 2010. Hypertension, Executive Dysfunction, and Progression to Dementia. *The Canadian Study of Health and Aging. Arch Neurol* ; 67(2):187-192
- Platt B, Carpenter DO, *et al.*, 1995. Aluminium Impairs Hippocampal Long-Term Potentiation in Rats in Vitro and in Vivo. *Experimental Neurology*, 134:73-86
- Polizzi S, Pira E, Ferrara M, *et al.* 2002. Neurotoxic Effects of Aluminium Among Foundry Workers and Alzheimer's Disease. *NeuroToxicology* 23 : 761-774
- Rebai O and Djebli NE. 2008. Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice: Exploratory Behaviors and Spatial Learning. *Advances in Biological Research* 2 ; (1-2): 26-33.
- Rondeau V, Gadda HJ, *et al.* 2000. Relation between Aluminium Concentration in Drinking Water and Alzheimer's Disease : An 8 -years Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 152, No.1.
- Rondeau, Gadda HJ, *et al.*, 2009. Aluminum and Silica in Drinking Water and the Risk of Alzheimer's Disease or Cognitive Decline: Findings From 15-Year Follow-up of the PAQUID Cohort. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 169, No.4.
- Sastroasmoro S, 2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Edisi Keempat*. Jakarta: Sagung Seto.

Strub RL, Black FW, 1993. The Mental Status Examination in Neurology 3rd edition. Philadelphia: FA Davis Company

Sjögren B, Iregren A, Elinder CG, dan Yokel RA, 2007. Aluminium. *Handbook on the Toxicology of Metals 3E*. Academic Press, Inc

Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, *et al*, 2004. Incidence and Risk Factors for Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Three-Year Follow-Up Study of Cognitively Healthy Elderly Subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17:196–203

Tranel D, Damasio AR, 2002. Neurobiological Foundations of Human Memory. In : Baddeley, A.D., Kopelman, M. D. Wilson, Barbara A. Wilson, B.A. (eds.). *The Handbook of Memory Disorders. 2nd ed*. England : John Wiley & Sons Ltd, pp. 17-56.

Walton JR, 2012 (a). Aluminum Disruption of Calcium Homeostasis and Signal Transduction Resembles Change that Occurs in Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 29 : 255–273.

Walton JR, 2012(b). Cognitive Deterioration and Associated Pathology Induced by Chronic Low-level Aluminium Ingestion in a Translational Rat Model Provides an Explanation of Alzheimer's Disease, Test for Susceptibility and Avenues for Treatment. *International Journal of Alzheimer' Disease* : 914-947

Wang B, Zhao J, *et al*, 2013. Disturbance of Intracellular Calcium Homeostasis and CaMKII/CREB signaling is Associated with learning and memory impairment Induced by Chronic Aluminium Exposure. *Neurotox Res*.

Wijoto, 2002. Gangguan Fungsi Kognitif pada Stroke, dalam Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan, Update on Neurology Perdossi Surabaya

Wilhelm M, Passlick J, *et al*, 1989. Scalp Hair as an Indicator of Aluminium Exposure: Comparison to Bone and Plasma. *Hum Exp Toxicol* 8: 5. doi: 10.1177/096032718900800102

Wu Z, Du Y, *et al*, 2012. Aluminum Induces Neurodegeneration and Its Toxicity Arises from Increased Iron Accumulation and Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *Neurobiology of Aging* 33 : 199.e1–199.e12

Zatta P, Lucchini R, 2003. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin* 62 : 15–28.

Zhang L, Jin C, *et al*, 2013. Effect of Subchronic Aluminum Exposure on Spatial Memory, Ultrastructure and L-LTP Hippocampus Rats. *The Journal of Toxicological Science*. Vol 38, No.2:255-268

## LAMPIRAN



**Lampiran 1****LEMBAR INFORMASI DAN PERSETUJUAN PENDERITA**

Penjelasan untuk mendapatkan persetujuan (*Information for Consent*)

Kode studi :  
 Inisial penderita :

Dalam lembar informasi dan persetujuan ini yang dimaksud dengan :

- Anda adalah penderita yang inisialnya sesuai dengan data penduduk di Kelurahan Bulak Kenjeran Surabaya dan memenuhi persyaratan dalam penelitian ini.
- Anda ditawarkan untuk ikut dalam penelitian ini. Sebelumnya, anda harus mengerti tujuan dan manfaat penelitian, prosedur penelitian, dan resiko yang mungkin terjadi akibat prosedur yang dilakukan pada penelitian ini.
- Bacalah informasi berikut dengan seksama dan jika anda inginkan, anda dapat mendiskusikan dengan keluarga/dokter keluarga anda.

**Apa latar belakang dan tujuan penelitian ini ?**

Anda ditawarkan untuk diikutsertakan dalam penelitian ini karena Anda adalah pasien berusia 45-69 tahun yang mungkin sesuai perjalanan usia akan mengalami gangguan fungsi kognisi (mudah lupa/pikun). Dengan mengikuti penelitian ini Anda akan mendapatkan informasi apakah fungsi memori masih normal atau terganggu dan dihubungkan dengan kadar aluminium Anda.

**Apa saya harus ikut serta ?**

Adalah keputusan anda, untuk memutuskan apakah anda ikut serta atau tidak dalam penelitian ini. Apabila anda memutuskan untuk ikut serta, maka anda diberi lembar informasi dan persetujuan tertulis untuk ditandatangani, meskipun anda sudah memutuskan untuk ikut serta, anda tetap bebas untuk mengundurkan diri kapan saja tanpa harus memberikan alasan. Hal ini tidak mempengaruhi standar pengobatan yang akan anda terima.

Sebaliknya, dokter peneliti juga dapat menghentikan keikutsertaan anda dalam penelitian ini apabila keputusan tersebut dianggap yang terbaik untuk anda. Keikutsertaan anda juga dapat dihentikan jika anda tidak lagi memenuhi kriteria untuk ikut serta dalam penelitian ini.

**Apa yang terjadi pada saya bila ikut serta ?**

Pada penelitian ini Anda akan diwawancarai. Kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi kognisi dengan *Word List Memory Task*. Pada pemeriksaan ini Anda akan menjawab beberapa pertanyaan. Waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan pemeriksaan ini sekitar 10 menit. Setelah itu diambil sampel



rambut kepala dengan cara digunting, sebanyak 0,2 – 0,5 gram yang selanjutnya akan diperiksa di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya.

**Prosedur Penelitian :**

Dokter peneliti akan menentukan anda masuk dalam kriteria penelitian atau tidak. Bila masuk kriteria, selanjutnya dokter peneliti akan meminta anda untuk diperiksa fungsi memori dengan menggunakan WLMT kemudian hasilnya akan dianalisa.

**Apa kemungkinan efek samping dan risiko yang terjadi selama ikut penelitian ?**

Efek samping dari penelitian ini hampir tidak ada. Namun ada efek samping estetis akibat pengambilan sampel rambut kepala.

**Apa keuntungan yang mungkin diperoleh bila saya ikut serta ?**

Setelah dilakukan pemeriksaan fungsi memori diharapkan anda akan memperoleh informasi apakah fungsi memori anda mengalami gangguan atau masih dalam batas normal.

**Siapa yang harus saya hubungi jika saya membutuhkan informasi/bantuan ?**

Jika anda mengalami masalah yang berhubungan dengan penelitian atau kapan pun anda mempunyai pertanyaan mengenai penelitian ini atau tentang kondisi yang digunakan dalam penelitian ini, maka anda dapat menghubungi kami.

**Maslihatul Aini, dr.**

**No. Telp. 085234039054**

Surabaya, .....2015

Yang memberi penjelasan,

Yang memberi pernyataan,

(Maslihatul Aini., dr.)

(.....)

**Lampiran 2****PERNYATAAN PERSETUJUAN (*STATEMENT OF CONSENT*)  
MENGIKUTI PENELITIAN**

Saya telah menerima penjelasan lisan mengenai penelitian inidan telah membaca Lembar Informasi dan Persetujuan ini.Saya telah diberikan kesempatan untuk berdiskusi mengenai penelitian ini dan bertanya jawab dengan sejas-jelasnya.

Saya menyadari persetujuan untuk ikut serta atau mengikutsertakan keluarga saya dalam peneitian ini sepenuhnya bersifat sukarela.Saya mengerti bahwa saya atau keluarga saya dapat mengundurkan diri kapan saja tanpa harus memberikan alasan. Penelitian ini dapat dihentikan atas dasar penilaian keselamatan pasien oleh dokter peneliti sewaktu-waktu.

Dengan menandatangani Lembar Informasi dan Persetujuan berikut, saya menyetujui bahwa data pribadi atau keluarga saya, termasuk data mengenai kondisi fisik dan mental, ras atau suku, dapat digunakan sebagaimana yang dijelaskan di Lembar Informasi dan Persetujuan ini.

Yang memberikan persetujuan di bawah ini, saya:

Nama : .....  
 Tempat/Tgl lahir : .....  
 Alamat : .....  
 No.telepon : .....  
 Hubungan dengan pasien: (saya sendiri/istri/suami/anak/ayah/ibu/.....)

Demikian pernyataan dan persetujuan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, .....2015

Yang memberi penjelasan,

Yang memberi pernyataan,

(Maslihatul Aini., dr.)

(.....)

Saksi :

1. .... (.....)
2. .... (.....)

**Lampiran 3****LEMBAR PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIS**

Yang memberikan persetujuan di bawah ini, saya:

Nama : .....  
 Umur/Jenis Kelamin : .....  
 Alamat : .....  
 No.telepon : .....

Dengan ini menyatakan.

**PERSETUJUAN**

Untuk dilakukan tindakan medis berupa pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan fungsi kognitif, dan pengambilan sampel rambut terhadap diri saya sendiri/istri/suami/anak/ayah/ibu saya,

Nama : .....  
 Umur/Jenis Kelamin : .....  
 Alamat : .....  
 No.telepon : .....  
 Bukti diri (KTP/SIM) : .....

Yang tujuan, sifat, dan perlunya tindakan medis tersebut, serta risiko yang dapat ditimbulkannya telah dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya.

Demikian pernyataan persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, .....2015

Yang memberi penjelasan,

Yang memberi pernyataan,

(Maslihatul Aini., dr.)

(.....)

Saksi :

1. .... (.....)
2. .... (.....)

**Lampiran 4****LEMBAR PENGUMPUL DATA**

Nama : .....

NIK/No.KTP : .....

Tgl Lahir/Umur : ...../.....tahun.....bulan

Jenis Kelamin : laki-laki/ perempuan

Alamat : .....

No. Telp/HP : .....

Pekerjaan : .....

Pendidikan : SD/SLTP/SLTA/Diploma/Sarjana (\*lingkari pilihan)

Lama pendidikan : ..... tahun

Berat/tinggi badan : ..... kg/ ..... cm

Tekanan darah : ..... mmHg

**Riwayat penyakit lain :**

1. DM : ya / tidak
2. Hipertensi : ya / tidak
3. Stroke : ya / tidak
4. Trauma kepala : ya / tidak
5. Gangguan ginjal : ya / tidak
6. Dislipidemia : ya / tidak
7. Parkinson : ya / tidak
8. Kejang : ya / tidak
9. Lain-lain : .....

Perokok : ya/tidak Bila ya: 1.  $\leq$  15 batang perhari  
2.  $\geq$  15 batang perhari

Peminum Alkohol : ya/tidak

Konsumsi obat antasida : ya/tidak, berapa lama.....

Lama bermukim di tempat tinggal sekarang : .....tahun .....bulan

Sumber air untuk MCK : Sumur/PDAM

Menggunakan alat masak dari bahan aluminium : ya / tidak

Pemeriksaan :

Pemeriksaan Fisik	TD:            N :            RR :  BB :            TB :
Pemeriksaan Neurologis	GCS :  MS KK:            BI-IV:  N.Cranialis :  Motorik :  Sensorik :  RF BPR            KPR TPR            APR  RP Babinski            Chaddock  Varian            H/T  CV/ANS :
PEMERIKSAAN LABORATORIUM ALUMINIUM RAMBUT (Tanggal Pemeriksaan.....)	

**Lampiran 5****Lembar Pemeriksaan *Digit Repetition Test* dan *Word List Memory Task***

Nama :  
 Umur / Jenis Kelamin :  
 Register :  
 Alamat :  
 Tanggal pemeriksaan :

***Digit repetition test***

3 – 7  
 2 – 4 – 9  
 8 – 5 – 2 – 7  
 2 – 9 – 6 – 8 – 3  
 5 – 7 – 1 – 9 – 4 – 6  
 8 – 1 – 5 – 9 – 3 – 6 – 7  
 3 – 9 – 8 – 2 – 5 – 1 – 4 – 7  
 7 – 2 – 8 – 5 – 4 – 6 – 7 – 3 – 9

***Word list memory task***

Mentega		Karcis		Ratu	
Lengan		Kamar		Rumput	
Pantai		Mentega		Lengan	
Surat		Pantai		Kamar	
Ratu		Mesin		Tongkat	
Kamar		Lengan		Pantai	
Tongkat		Ratu		Mentega	
Karcis		Surat		Mesin	
Rumput		Tongkat		Karcis	
Mesin		Rumput		Surat	

Trial 1 :  
 Intrusi :

Trial 2 :  
 Intrusi :

Trial 3 :  
 Intrusi :

TOTAL :

## Lampiran 6

## Analisa Statistik

## USIA

## Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori_WLMT * Usia	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

## Usia \* Kategori\_WLMT Crosstabulation

			Kategori_WLMT		Total
			Terganggu	Normal	
Usia	>=52th	Count	14	9	23
		% within Kategori_WLMT	70.0%	45.0%	57.5%
	< 52th	Count	6	11	17
		% within Kategori_WLMT	30.0%	55.0%	42.5%
Total		Count	20	20	40
		% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%

## Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.558 <sup>a</sup>	1	.110		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1.637	1	.201		
Likelihood Ratio	2.588	1	.108		
Fisher's Exact Test				.200	.100
Linear-by-Linear Association	2.494	1	.114		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.50.

b. Computed only for a 2x2 table



	Kategori_WLMT		Statistic	Std. Error
Usia	Terganggu	Mean	54.85	1.227
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 52.28 Upper Bound 57.42	
		5% Trimmed Mean	54.89	
		Median	56.50	
		Variance	30.134	
		Std. Deviation	5.489	
		Minimum	46	
		Maximum	63	
		Range	17	
		Interquartile Range	11	
		Skewness	-.124	.512
		Kurtosis	-1.247	.992
		Normal	Mean	52.15
	95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound 49.95 Upper Bound 54.35	
	5% Trimmed Mean		51.89	
	Median		50.00	
	Variance		22.029	
	Std. Deviation		4.694	
	Minimum		46	
	Maximum		63	
Range	17			
Interquartile Range	7			
Skewness	.896		.512	
Kurtosis	.001		.992	

**JENIS KELAMIN****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis_Kelamin * Kategori_WLMT	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

**Jenis\_Kelamin \* Kategori\_WLMT Crosstabulation**

			Kategori_WLMT		Total
			Terganggu	Normal	
Jenis_Kelamin	L	Count	4	0	4
		% within Kategori_WLMT	20.0%	0.0%	10.0%
P	Count	16	20	36	
	% within Kategori_WLMT	80.0%	100.0%	90.0%	
Total	Count	20	20	40	
	% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	4.444 <sup>a</sup>	1	.035		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2.500	1	.114		
Likelihood Ratio	5.991	1	.014		
Fisher's Exact Test				.106	.053
Linear-by-Linear Association	4.333	1	.037		
N of Valid Cases	40				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.

b. Computed only for a 2x2 table

**LAMA PENDIDIKAN****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Lama_Pendidikan * Kategori_WLMT	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

**Lama\_Pendidikan \* Kategori\_WLMT Crosstabulation**

			Kategori_WLMT		Total
			Terganggu	Normal	
Lama_Pendidikan <9 <sup>th</sup>	Count	12	15	27	
	% within Kategori_WLMT	60.0%	75.0%	67.5%	
>=9 <sup>th</sup>	Count	8	5	13	
	% within Kategori_WLMT	40.0%	25.0%	32.5%	
Total	Count	20	20	40	
	% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.026 <sup>a</sup>	1	.311		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.456	1	.500		
Likelihood Ratio	1.033	1	.310		
Fisher's Exact Test				.501	.250
Linear-by-Linear Association	1.000	1	.317		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.50.

b. Computed only for a 2x2 table

**DIABETES MELITUS****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
DM * Kategori_WLMT	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

**DM \* Kategori\_WLMT Crosstabulation**

			Kategori_WLMT		Total
			Terganggu	Normal	
DM	Ya	Count	4	2	6
		% within Kategori_WLMT	20.0%	10.0%	15.0%
	Tidak	Count	16	18	34
		% within Kategori_WLMT	80.0%	90.0%	85.0%
Total		Count	20	20	40
		% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.784 <sup>a</sup>	1	.376		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.196	1	.658		
Likelihood Ratio	.797	1	.372		
Fisher's Exact Test				.661	.331
Linear-by-Linear Association	.765	1	.382		
N of Valid Cases	40				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

b. Computed only for a 2x2 table

**HIPERTENSI****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Hipertensi * Kategori_WLMT	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

**Hipertensi \* Kategori\_WLMT Crosstabulation**

			Kategori_WLMT		Total
			Terganggu	Normal	
Hipertensi	Ya	Count	9	5	14
		% within Kategori_WLMT	45.0%	25.0%	35.0%
	Tidak	Count	11	15	26
		% within Kategori_WLMT	55.0%	75.0%	65.0%
Total		Count	20	20	40
		% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1.758 <sup>a</sup>	1	.185		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.989	1	.320		
Likelihood Ratio	1.777	1	.183	.320	.160
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1.714	1	.190		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

**KADAR ALUMINIUM RAMBUT****Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar_Al_Rambut	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

**Descriptives**

		Statistic	Std. Error
Kadar_Al_Rambut	Mean	3.23703	.241472
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.74860	
	Upper Bound	3.72545	
5% Trimmed Mean		3.21533	
Median		3.02500	
Variance		2.332	
Std. Deviation		1.527205	
Minimum		.000	
Maximum		7.058	
Range		7.058	
Interquartile Range		1.769	
Skewness		.431	.374
Kurtosis		.720	.733

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar_Al_Rambut	.105	40	.200*	.963	40	.208

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Kategori\_Kadar\_AI\_Rambut \* Kategori\_WLMT Crosstabulation**

		Kategori_WLMT		Total	
		Terganggu	Normal		
Kategori_Kadar_AI_Rambu	>3.23	Count	10	8	18
		% within Kategori_WLMT	50.0%	40.0%	45.0%
	<3.23	Count	10	12	22
		% within Kategori_WLMT	50.0%	60.0%	55.0%
Total		Count	20	20	40
		% within Kategori_WLMT	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.404 <sup>a</sup>	1	.525	.751	.376
Continuity Correction <sup>b</sup>	.101	1	.751		
Likelihood Ratio	.405	1	.525		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.394	1	.530		
N of Valid Cases	40				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.00.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kategori_AI_Rambut (>3,23 / <3,23)	1.500	.429	5.248
For cohort Kategori_WLMT = Terganggu	1.222	.660	2.264
For cohort Kategori_WLMT = Normal	.815	.429	1.549
N of Valid Cases	40		



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

**417 / Panke.KKE / VIII / 2015**

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

**"Hubungan antara Kadar Aluminium Rambut dengan Fungsi Memori yang Diukur dengan *Word List Memory Task (WLMT)*"**

**PENELITI UTAMA : Maslihatul Aini, dr**

**PENELITI LAIN : Wijoto, dr., Sp.S (K)**

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

SURABAYA, 27 AUG 2015  
KETUA  
Komite Etik Penelitian Kesehatan  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
**Prof. Hart Sukanto, dr., Sp.KK (K)**  
NIP. 19471115 197303 1 001