

**MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA
ALZEIMER'S DISEASE DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



3071

Sinta Minarty Prescilla

1102004246

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Dokter muslim
pada**

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI

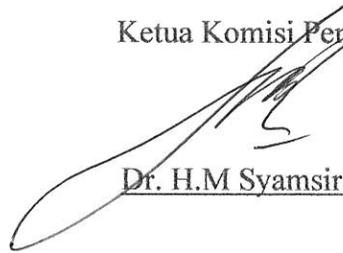
JAKARTA DESEMBER 2009

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

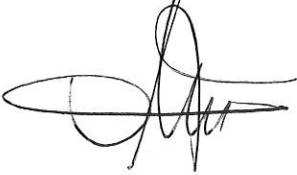
Jakarta, Desember 2009

Ketua Komisi Penguji



Dr. H.M Syamsir, MS

Pembimbing Medik



Dharma Permana, Apt, PhD

Pembimbing Agama



DR. H. Zuhfoni, M.Ag

ABSTRAK

MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZHEIMER'S DISEASE DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Donepezil merupakan asetil kolinesterase inhibitor reversibel yang bekerja sentral. Donepezil terutama digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer yang bekerja dengan cara meningkatkan asetilkolin kortikal. Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui manfaat donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada Alzheimer disease.

Sebuah penelitian terkontrol yang menunjukkan bahwa donepezil mempunyai manfaat dalam perbaikan kognitif dan perilaku. Terapi donepezil juga berpotensi memiliki efek terhadap beberapa gejala penyerta seperti perbaikan volume hippocampus. Dari sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sandra dkk (2004) pemberian donepezil menunjukkan perbaikan pada skor MMSE pada penderita Alzheimer's setelah 2 tahun adalah 0,8 poin lebih tinggi dibandingkan pada kelompok plasebo, dan rata-rata skor The Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) fungsionalitas point 1,0 lebih tinggi pada kelompok donepezil daripada di kelompok plasebo. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ito dan Yamadera (2002) dimana pemberian donepezil memberikan perbaikan pada Skala Mini-Mental State Examination (MMSE) meningkat dari 21/30 menjadi 26/30, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) juga mengalami peningkatan 21.7/70 menjadi 16.3/70. Efek samping akibat donepezil yang dilaporkan baik yang terjadi secara spontan atau diamati oleh peneliti adalah mual, diare, insomnia, muntah-muntah dan kelelahan. Pemberian donepezil jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping antara lain diabetes, trombositopenia, dan anemia. National Institute for Clinical Excellence (NICE) mengeluarkan rekomendasi tentang penggunaan donepezil sebagai pengobatan penyakit Alzheimer di Inggris. Berdasarkan penelitian klinis tersebut donepezil direkomendasikan untuk terapi Alzheimer's.

Islam memperbolehkan penggunaan donepezil untuk pengobatan agitasi pada Alzheimer's Disease karena telah dilakukan penelitian klinis yang dapat membuktikan bahwa penggunaan donepezil aman dan bermanfaat. Donepezil menurut Islam adalah halal. Hal ini didasarkan pada ketentuan bahwa asal sesuatu yang dicipta Allah adalah halal dan mubah

Penulis menyarankan kepada masyarakat dan ulama untuk memperluas pengetahuan mengenai penyakit Alzheimer's termasuk faktor risiko dan cara perawatannya, kepada kalangan medis lebih memperhatikan manfaat donepezil sebagai terapi agitasi pada Alzheimer's. Kepada para ulama hendaknya dapat menyampaikan kepada umat Islam bahwa apabila sakit hendaklah berobat kepada ahlinya serta berdoa dan tawakal kepada Allah SWT.

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji hanya milik Allah SWT semata, karena atas berkat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul **“MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZEIMER’S DISEASE DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**. Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim dari Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.

Berbagai kendala yang penulis hadapi sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari adanya bantuan dan dukungan dari banyak pihak. Atas bantuan yang diberikan, baik bantuan moril maupun materil, maka penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Qomariyah, MS, PKK, AIFM, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.
2. Dr. Wan Nedra K, Sp.A, sebagai wakil dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi
3. Dr. H.M Syamsir, MS, selaku pembimbing medis yang telah memberikan kesempatan dan meluangkan sedikit waktu di tengah kesibukannya, yang dengan sabar membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini
4. DR. Dharma Permana, PhD, selaku pembimbing medis yang telah memberikan kesempatan dan meluangkan sedikit waktu di tengah kesibukannya, yang dengan sabar membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini.

5. DR. H. Zuhroni, M.Ag, selaku pembimbing Agama yang dengan sabar telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Kedua orang tua penulis, yang telah memberikan segala motivasi dan dukungannya.
7. Teman-teman angkatan 2004, terima kasih atas semua dukungan dan motivasi yang telah diberikan.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu tersusunnya skripsi ini.

Namun apapun hasilnya, segala daya upaya dalam pengoptimalan penulisan skripsi ini sepenuhnya terbatas pada kemampuan dan wawasan berpikir penulis, yang pada akhirnya penulis sadar bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Dengan demikian sangat terbuka bagi adanya kritik ataupun saran-saran dari semua pihak yang penulis hormati.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Desember 2009

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat	5
BAB II MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZEIMER'S DISEASE DITINJAU DARI KEDOKTERAN	6
2.1 ALZEIMER'S DISEASE	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patogenesis.....	8
2.1.5 Gejala Klinis	12
2.1.6 Kriteria diagnosis	18
2.1.7 Pemeriksaan penunjang.....	20
2.1.8 Penatalaksanaan	25
2.1.9 Prognosis	27
2.2 DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZEIMER'S DISEASE	27
2.2.1 Struktur Kimia Donepezil	27
2.2.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik Donepezil	28

2.2.3 Dosis Donepezil	29
2.2.4 Efek samping dan kontraindikasi.....	30
2.2.5 Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada Alzheimer's disease	30
2.2.6 Data Klinis Efek Donepezil untuk Penatalaksanaan Agitasi pada Alzheimer's.....	32
BAB III MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA <i>ALZEIMER'S DISEASE</i>	
DITINJAU DARI ISLAM	34
3.1 <i>Alzheimer's Disease</i> Ditinjau Dari Islam.....	34
3.2 Pencegahan Penyakit Alzheimer's Menurut Islam.....	41
3.3 Donepezil Sebagai Penatalaksanaan Agitasi pada Alzheimer's Ditinjau Dari Islam	43
BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZEIMER'S DISEASE	
	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
	48
5.1 Simpulan	48
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul	Halaman
1.	2-((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one	28

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Alzheimer atau kepikunan merupakan sejenis penyakit penurunan fungsi saraf otak yang kompleks dan progresif. Penyakit Alzheimer bukannya penyakit menular. Penderita Alzheimer mengalami keadaan penurunan daya ingat yang parah sehingga penderita akhirnya tidak lagi mampu mengurus dirinya sendiri. Alzheimer tergolong sebagai salah satu jenis demensia yang ditandai dengan melemahnya kemampuan bercakap, kemampuan berpikir sehat, daya ingat, kemampuan pertimbangan, adanya perubahan kepribadian dan tingkah laku yang tidak terkendali. Keadaan ini amat membebani penderita dan juga anggota keluarga yang perlu menjaga dan merawatnya. Menurunnya fungsi ingatan juga memengaruhi fungsi intelektual dan sosial penderitanya (Donaldson, 1997).

Sumber penyakit ini belum diketahui dengan pasti, tetapi bukan karena proses penuaan. Sebagian ilmuwan memperkirakan bahwa kepikunan ini berkaitan dengan pembentukan dan perubahan sel-sel saraf yang normal menjadi semacam serat. Risiko untuk mengidap Alzheimer meningkat seiring dengan penambahan usia. Pada usia sekitar 65 tahun, seseorang berisiko lima persen untuk menderita penyakit ini dan risiko ini meningkat dua kali lipat setiap lima tahun. Meskipun kepikunan seringkali dikaitkan dengan usia lanjut, namun terbukti bahwa penderita Alzheimer yang pertama diidentifikasi adalah seorang perempuan berusia awal 50 tahunan (Holmes *et al.*, 2007).

Penyakit alzheimer ditemukan pertama kali pada tahun 1907 oleh seorang ahli Psikiatri dan neuropatologi yang bernama Alois Alzheimer. Ia mengobservasi seorang

wanita berumur 51 tahun, yang mengalami gangguan intelektual dan memori serta tidak mengetahui kembali tempat tinggalnya, sedangkan wanita itu tidak mengalami gangguan anggota gerak, koordinasi dan reflek. Pada autopsi tampak bagian otak mengalami atrofi yang difus dan simetri, dan secara mikroskopik tampak bagian kortikal otak mengalami neuritis *plaque* dan degenerasi *neurofibrillary* (Cummings, 2004).

Secara epidemiologi dengan semakin meningkatnya usia harapan hidup pada berbagai populasi, maka jumlah orang berusia lanjut akan semakin meningkat. Di lain pihak akan menimbulkan masalah serius dalam bidang sosial ekonomi dan kesehatan, sehingga akan semakin banyak yang berkonsultasi dengan seorang neurolog karena orang tua tersebut yang tadinya sehat, akan mulai kehilangan kemampuannya secara efektif sebagai pekerja atau sebagai anggota keluarga. Hal ini menunjukkan munculnya penyakit degeneratif otak, tumor, multiple stroke, subdural hematoma atau penyakit depresi, yang merupakan penyebab utama demensia (Katzman dan Saitoh, 1991).

Alzheimer's disease menyebabkan penurunan fungsi kognitif kemampuan fungsional yang progresif. Agitasi merupakan sekelompok gejala yang sering terjadi pada pasien Alzheimer's yang mencakup kecemasan, mudah marah, dan kegelisahan motorik, yang menyebabkan perilaku seperti berjalan mondar-mandir, berteriak, dan agresi. Agitasi terjadi pada 24% dari orang-orang dengan penyakit Alzheimer yang dirawat di Rumah Sakit dan 48 % penduduk yang dirawat di rumah (Gauthier, 2002).

Obat-obat neuroleptik Atipikal masih tetap digunakan untuk perawatan pasien dengan gejala tersebut meskipun hanya memiliki efektifitas jangka pendek, dan menimbulkan efek samping yang serius, termasuk stroke dan kematian. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kolinesterasi inhibitor mampu mengurangi munculnya

gejala pada pasien Alzheimer's, selain itu juga diketahui bahwa skor *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) akan mengalami perbaikan. Sebuah penelitian yang bertujuan untuk menilai manfaat kolinesterasi inhibitor (donepezil) terhadap gejala agitasi pada pasien Alzheimer's menunjukkan bahwa pengobatan dengan donepezil bermakna secara klinis untuk mengatasi gejala agitasi pada pasien dengan penyakit Alzheimer (Howard *et al.*, 2007).

Islam menganjurkan orang yang sakit untuk berobat. Sikap sabar dan rela terhadap penyakit yang menimpa diri, tidak boleh melemahkan upaya untuk berobat. Rasulullah SAW bersabda:

نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ، تَدَاوُوا فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ. قَالُوا: مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

Artinya: "Berobatlah karena tiada satu penyakit yang diturunkan Allah, kecuali diturunkan pula obat penangkalnya, selain dari satu penyakit, yaitu ketuaan." (HR Abu Dawud dan At-Tirmidzi).

Hadits ini melahirkan sikap optimistis bagi setiap Muslim yang sedang mengalami sakit secara fisik untuk selalu berobat kepada siapa pun, selama caranya benar dan sesuai dengan nilai-nilai Islam. Sebagaimana Allah SWT menurunkan penyakit, Dia pun menurunkan obat bersama penyakit itu. Obat itupun menjadi rahmat dan keutamaan dari-Nya untuk seluruh umat manusia. Dalam memilih pengobatan, Islam dengan tegas melarang pengobatan dengan menggunakan sesuatu yang haram (Dian, 2006).

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis merasa perlu untuk membahas tentang "Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease* ditinjau dari Kedokteran dan Islam".

1.2. Permasalahan

1. Bagaimanakah pandangan Kedokteran terhadap manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*?
2. Bagaimanakah penelitian klinis Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*?
3. Bagaimanakah efek samping Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*?
4. Bagaimanakah pandangan Islam mengenai manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*?
5. Bagaimanakah kaitan pandangan Kedokteran dan Islam terhadap manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui tentang manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui pandangan Kedokteran mengenai Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*
2. Mengetahui penelitian klinis Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*.
3. Mengetahui efek samping Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*

4. Mengetahui pandangan Islam mengenai Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*
5. Mengetahui kaitan pandangan Kedokteran dan Islam terhadap Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease*

1.4 Manfaat

1. Bagi penulis

Untuk memenuhi persyaratan kelulusan sebagai mahasiswa kedokteran Universitas YARSI dan lebih memahami mengenai Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease* ditinjau dari Kedokteran dan Islam serta dapat memahami cara menulis karya ilmiah yang baik.

2. Bagi Universitas YARSI

Diharapkan skripsi ini dapat menambah wawasan pengetahuan serta menjadi bahan masukan bagi civitas akademika mengenai Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan skripsi ini dapat menambah pengetahuan masyarakat sehingga dapat lebih memahami tentang Manfaat Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's Disease* ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

BAB II

MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA *ALZHEIMER'S DISEASE* DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1 *ALZHEIMER'S DISEASE*

2.1.1 Definisi

Alzheimer's adalah kelainan otak progresif di mana sel-sel saraf di otak mulai memburuk dan akhirnya mati. Hal ini membuat sulit bagi sinyal ditransmisikan dengan baik di dalam otak (Cummings, 2004). Seseorang menderita Alzheimer memiliki masalah dengan memori, penilaian dan berpikir. Akibatnya ia tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari yang mempengaruhi kehidupan sosial dan keluarga. Hal ini cukup umum untuk melihat dini Alzheimer harus diiringi dengan masalah suasana hati (Budson, 2005).

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang secara epidemiologi terbagi 2 kelompok yaitu kelompok yang menderita pada usia kurang 58 tahun disebut sebagai *early* onset sedangkan kelompok yang menderita pada usia lebih dari 58 tahun disebut sebagai *late* onset. Penyakit alzheimer dapat timbul pada semua umur, 96% kasus dijumpai setelah berusia 40 tahun keatas. Insidensi berdasarkan umur: 4,4/1000.000 pada usia 30-50 tahun, 95,8/100.000 pada usia > 80 tahun. Angka prevalensi penyakit ini per 100.000 populasi sekitar 300 pada kelompok usia 60-69 tahun, 3200 pada kelompok usia 70-79 tahun, dan 10.800 pada usia 80

tahun. Diperkirakan pada tahun 2000 terdapat 2 juta penduduk penderita penyakit alzheimer. Sedangkan di Indonesia diperkirakan jumlah usia lanjut berkisar 18,5 juta orang dengan angka insidensi dan prevalensi penyakit alzheimer belum diketahui dengan pasti (Rutten *et al.*, 2005).

Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi wanita lebih banyak tiga kali dibandingkan laki-laki. Hal ini mungkin refleksi dari usia harapan hidup wanita lebih lama dibandingkan laki-laki. Dari beberapa penelitian tidak ada perbedaan terhadap jenis kelamin (Farlow, 2005).

2.1.3 Etiologi

Penyebab yang pasti belum diketahui. Beberapa alternatif penyebab yang telah dihipotesis adalah intoksikasi logam, gangguan fungsi imunitas, infeksi virus, polusi udara/industri, trauma, neurotransmitter, defisit formasi sel-sel filament, predisposisi heriditer. Dasar kelainan patologi penyakit alzheimer terdiri dari degenerasi neuronal, kematian daerah spesifik jaringan otak yang mengakibatkan gangguan fungsi kognitif dengan penurunan daya ingat secara progresif (Kuriyama *et al.*, 2006).

Adanya defisiensi faktor pertumbuhan atau asam amino dapat berperan dalam kematian selektif neuron. Kemungkinan sel-sel tersebut mengalami degenerasi yang diakibatkan oleh adanya peningkatan calcium intraseluler, kegagalan metabolisme energi, adanya formasi radikal bebas atau terdapatnya produksi protein abnormal yang non spesifik. Penyakit alzheimer adalah penyakit genetika, tetapi beberapa penelitian telah membuktikan bahwa peran faktor genetika, tetapi beberapa penelitian telah membuktikan bahwa peran faktor non-genetika (lingkungan) juga ikut terlibat, dimana faktor lingkungan hanya sebagai pencetus faktor genetik (Reitz, 2006).

2.1.4 Patogenesis

Patogenesis penyakit Alzheimer belum diketahui secara pasti, namun timbulnya penyakit ini diduga akibat dari kumpulan beberapa faktor risiko yang dimiliki pasien. Faktor-faktor tersebut yaitu bertambahnya usia, riwayat keluarga yang positif Alzheimer, trauma (cedera kepala), toksin dari lingkungan (intoksikasi logam seperti aluminium, infeksi virus, dan polusi udara/industri), gangguan fungsi imunitas, stres (kecemasan dan sikap pesimis yang berlebihan), risiko penyakit jantung (tekanan darah tinggi, perokok, obesitas, dan diabetes), menurunnya sintesis neurotransmitter, sering terjadi inflamasi di otak, dan genetik. Beberapa hipotesis mengenai patogenesis penyakit alzheimer telah diusulkan, yaitu (Smith, 2009):

1. Faktor genetik

Beberapa peneliti mengungkapkan 50% prevalensi kasus alzheimer ini diturunkan melalui gen autosomal dominant. Individu keturunan garis pertama pada keluarga penderita alzheimer mempunyai risiko menderita demensia 6 kali lebih besar dibandingkan kelompok kontrol normal. Pemeriksaan genetika DNA pada penderita alzheimer dengan familial early onset terdapat kelainan lokus pada kromosom 21 di regio proximal long arm, sedangkan pada familial late onset didapatkan kelainan lokus pada kromosom 19. Begitu pula pada penderita down syndrome mempunyai kelainan gen kromosom 21, setelah berumur 40 tahun terdapat neurofibrillary tangles (NFT), senile plaque dan penurunan Marker kolinergik pada jaringan otaknya yang menggambarkan kelainan histopatologi pada penderita Alzheimer (Herrmann dan Gauthier, 2008).

Hasil penelitian penyakit alzheimer terhadap anak kembar menunjukkan 40-50% adalah monozygote dan 50% adalah dizygote. Keadaan ini mendukung bahwa faktor genetik berperan dalam penyakit alzheimer. Pada sporadik non familial (50-

70%), beberapa penderitanya ditemukan kelainan lokus kromosom 6, keadaan ini menunjukkan bahwa kemungkinan faktor lingkungan menentukan ekspresi genetika pada Alzheimer (Meguro, 2008).

2. Faktor infeksi

Ada hipotesis menunjukkan penyebab infeksi virus pada keluarga penderita alzheimer yang dilakukan secara immuno blot analisis, ternyata diketemukan adanya antibodi reaktif. Infeksi virus tersebut menyebabkan infeksi pada susunan saraf pusat yang bersipat lambat, kronik dan remisi. Beberapa penyakit infeksi seperti Creutzfeldt-Jacob disease dan kuru, diduga berhubungan dengan penyakit alzheimer.

Hipotesis tersebut mempunyai beberapa persamaan antara lain (Raina, 2008):

- a) manifestasi klinik yang sama
- b) Tidak adanya respon imun yang spesifik
- c) Adanya plak amyloid pada susunan saraf pusat
- d) Timbulnya gejala mioklonus
- e) Adanya gambaran spongioform

3. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan juga dapat berperan dalam patogenesis penyakit alzheimer. Faktor lingkungan antara lain, aluminium, silicon, mercury, zinc. Aluminium merupakan neurotoksik potensial pada susunan saraf pusat yang ditemukan neurofibrillary tangles (NFT) dan senile plaque (SPINALIS). Hal tersebut diatas belum dapat dijelaskan secara pasti, apakah keberadaan aluminium adalah penyebab degenerasi neurosal primer atau sesuatu hal yang tumpang tindih. Pada penderita alzheimer, juga ditemukan keadan ketidakseimbangan merkuri, nitrogen, fosfor, sodium, dengan patogenesis yang belum jelas (Delagarza, 2003).

Ada dugaan bahwa asam amino glutamat akan menyebabkan depolarisasi melalui reseptor N-methyl D-aspartat sehingga kalsium akan masuk ke intraseluler (Cairan-influks) dan menyebabkan kerusakan metabolisme energi seluler dengan akibat kerusakan dan kematian neuron (Delagarza, 2003).

4. Faktor imunologis

Dari sebuah laporan diketahui bahwa pada 60% pasien yang menderita alzheimer didapatkan kelainan serum protein seperti penurunan albumin dan peningkatan alpha protein, anti trypsin alphasarcoglobuli dan haptoglobuli. Terdapat hubungan bermakna dan meningkat dari penderita alzheimer dengan penderita tiroid. Tiroid Hashimoto merupakan penyakit inflamasi kronik yang sering didapatkan pada wanita muda karena peranan faktor immunitas (Nikolaos *et al.*, 2009).

5. Faktor trauma

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan penyakit alzheimer dengan trauma kepala. Hal ini dihubungkan dengan petinju yang menderita demensia pugilistik, dimana pada otopsinya ditemukan banyak *neurofibrillary tangles* (McKhann, 1984).

6. Faktor neurotransmitter

Perubahan neurotransmitter pada jaringan otak penderita Alzheimer mempunyai peranan yang sangat penting seperti (Nikolaos *et al.*, 2009):

a) Asetilkolin

Barties *et al* (1982) mengadakan penelitian terhadap aktivitas spesifik neurotransmitter dengan cara biopsi stereotaktik dan otopsi jaringan otak pada penderita alzheimer didapatkan penurunan aktivitas kolinasetil transferase dan transport kolin serta penurunan biosintesis asetilkolin. Adanya defisit presinaptik dan postsynaptic kolinergik ini bersifat simetris

pada korteks frontalis, temporallis superior, nukleus basalis, hipokampus. Kelainan neurotransmitter asetilkoline merupakan kelainan yang selalu ada dibandingkan jenis neurotransmitter lainnya pada penyakit alzheimer, dimana pada jaringan otak/biopsinya selalu didapatkan kehilangan cholinergik Marker. Pada penelitian dengan pemberian scopolamine pada orang normal, akan menyebabkan berkurang atau hilangnya daya ingat. Hal ini sangat mendukung hipotesis kolinergik sebagai patogenesis penyakit Alzheimer (McKhann, 1984).

b) Noradrenalin

Kadar metabolisma norepinefrin dan dopamin didapatkan menurun pada jaringan otak penderita alzheimer. Hilangnya neuron bagian dorsal lokus seruleus yang merupakan tempat yang utama noradrenalin pada korteks serebri, berkorelasi dengan defisit kortikal noradrenergik. Hasil biopsi dan otopsi jaringan otak penderita alzheimer menunjukkan adanya defisit noradrenalin pada presinaptik neokorteks (Farlow, 2005).

c) Dopamin

Sparks *et al* (1988), melakukan pengukuran terhadap aktivitas neurotransmitter regio hipotalamus, di mana tidak adanya gangguan perubahan aktivitas dopamin pada penderita alzheimer. Hasil ini masih kontroversial, kemungkinan disebabkan karena potongan histopatologi regio hipotalamus setiap penelitian berbeda-beda (Schott, 2007).

d) Serotonin

Didapatkan penurunan kadar serotonin dan hasil metabolisme 5 hidroksi-indolacetyl acid pada biopsi korteks serebri penderita alzheimer. Penurunan juga didapatkan pada nukleus basalis dari Meynert. Penurunan

serotonin pada subregio hipotalamus sangat bervariasi, pengurangan maksimal pada anterior hipotalamus sedangkan pada posterior peraventrikuler hipotalamus berkurang sangat minimal. Perubahan kortikal serotonergik ini berhubungan dengan hilangnya neuron-neuron dan diisi oleh formasi NFT pada nukleus raphe dorsalis (Esler, 2001).

e) MAO (Monoamine Oksidase)

Enzim mitokondria MAO akan mengoksidasi transmitter mono amine. Aktivitas normal MAO terbagi 2 kelompok yaitu MAO A untuk deaminasi serotonin, norepineprin dan sebagian kecil dopamin, sedangkan MAO B untuk deaminasi terutama dopamin. Pada penderita alzheimer, didapatkan peningkatan MAO A pada hipotalamus dan frontais sedangkan MAO B meningkat pada daerah temporal dan menurun pada nukleus basalis dari meynert.

2.1.5 Gejala Klinis

Awitan dari perubahan mental penderita alzheimer sangat perlahan lahan, sehingga pasien dan keluarganya tidak mengetahui secara pasti kapan penyakit ini mulai muncul. Gejala klinis yang berkaitan dengan defisit kognitif multipel adalah gangguan memori (termasuk ketidakmampuan untuk mempelajari informasi yang baru atau *me-recall* informasi yang telah dipelajari sebelumnya), gangguan berbahasa (*aphasia*), gangguan dalam kemampuan untuk melakukan aktivitas fisik meskipun fungsi organ motorik masih utuh (*apraxia*), gangguan dalam mengenali objek meskipun fungsi organ sensorik masih utuh (*agnosia*), gangguan dalam kemampuan untuk merencanakan, mengorganisasikan, berpikir sekuensial dan abstrak (gangguan fungsi eksekutif) (Knopman, 2009).

Dalam perjalanannya, penyakit Alzheimer dapat dibagi dalam 3 fase yaitu (Feldman dan Woodward, 2005):

1. Fase awal (Ringan)

Pada tahap ini pasien mulai mengalami kehilangan memori maupun fungsi kognitif lainnya, tapi pasien masih dapat mengkompensasinya dan masih dapat berfungsi secara normal dan independen dengan sedikit pertolongan. Sikap apatis dan kecenderungan menarik diri yang merupakan gambaran di semua fase, mulai timbul di fase ini. Ciri-cirinya (Blumenthal *et al.*, 2009):

a) Gangguan Kognitif dan memori:

- Bingung, lupa nama dan kata-kata dan menghindar berbicara untuk mencegah kesalahan.
- Mengulang pertanyaan dan kalimat.
- Lupa kisah hidup mereka sendiri dan peristiwa yang baru terjadi.
- Kurang mampu untuk mengorganisasikan dan merencanakan sesuatu serta untuk berpikir logik.
- Menarik diri dari lingkungan sosial dan tantangan-tantangan mental.
- Disorientasi waktu dan tempat ; dapat tersesat di tempat-tempat yang familiar.

b) Gangguan berkomunikasi mulai timbul

- Mulai mengalami kesulitan dalam mengekspresikan diri mereka sendiri.

- Kadang tidak mampu untuk berbicara dengan benar meski masih dapat berespon dan bereaksi terhadap apa yang dikatakan kepada mereka ataupun terhadap humor yang dilontarkan.
 - Mengalami kesulitan untuk memahami bahan bacaan
- c) Perubahan kepribadian mulai timbul :
- Apatitis, menarik diri dan menghindari orang lain.
 - Cemas, agitasi dan iritabel.
 - Tidak sensitif terhadap perasaan orang lain
 - Gampang marah terhadap hal-hal yang mendatangkan frustrasi, rasa lelah, ataupun kejutan.
- d) Perilaku yang aneh mulai timbul
- Mencari dan menimbun benda-benda yang tidak berharga.
 - Lupa makan secara teratur ataupun hanya makan satu jenis makanan saja.

2. Fase menengah (sedang)

Gambaran utama dari fase ini adalah penurunan fungsi dari berbagai sistem tubuh pada saat yang bersamaan dan membuat ketergantungan pada orang lain yang merawat menjadi meningkat. Gangguan kognitif dan memori makin memberat, kepribadian mulai berubah dan masalah-masalah fisik mulai meningkat. Muncul sikap agresif, halusinasi dan paranoid. Ciri-cirinya (Hendrie, 2001):

- a) Gangguan Kognitif dan memori yang signifikan:
- Lupa kisah hidupnya sendiri dan peristiwa yang baru terjadi.
 - Mengalami kesulitan untuk mengingat nama dan wajah teman dan keluarga. Tapi masih dapat membedakan wajah yang familiar dengannya dari yang tidak dikenalnya.

- Masih mengingat nama sendiri tetapi kesulitan untuk mengingat alamat dan nomer telepon.
- Tidak dapat berpikir logis secara jernih. Tidak dapat mengatur pembicaraan mereka sendiri. Tidak dapat lagi mengikuti instruksi oral maupun tulisan, masalah keuangan dan aritmatika semakin meningkat.
- Terputus dari realitas. Tidak mengenal diri sendiri di depan cermin dan dapat menganggap suatu cerita di televisi sebagai suatu kenyataan.
- Disorientasi cuaca, hari dan waktu.

b) Gangguan berkomunikasi :

- Mengalami kesulitan dalam berbicara, memahami, membaca dan menulis.
- Mengulang-ulang cerita, kata-kata, pertanyaan dan bahasa tubuh.
- Masih dapat membaca tetapi tidak berespon dengan tepat terhadap materi bacaannya.
- Kesulitan menyelesaikan kalimat.

c) Perubahan kepribadian mulai signifikan

- Apatis, menarik diri, curiga, paranoid (seperti menuduh pasangan berkhianat atau anggota keluarga ada yang mencuri).
- Cemas, agitasi dan iritabel, agresif dan mengancam.
- Halusinasi dan delusi muncul. Dapat melihat, mendengar, mencium dan mengecap sesuatu yang tidak nyata.

d) Perilaku aneh yang timbul :

- Perilaku seksual yang menyimpang (seperti : menganggap orang lain sebagai pasangannya dan bermasturbasi di depan umum).
- Berbicara sendiri (hampir sepertiga hingga setengah penderita alzheimer berbicara sendiri).
- Perubahan siklus tidur yang normal (terjaga sepanjang malam, tidur sepanjang siang)

e) Peningkatan dependensi :

- Dapat makan sendiri, tetapi perlu bantuan untuk makan dan minum yang cukup
- Membutuhkan bantuan untuk berpakaian yang sesuai dengan cuaca atau situasi
- Membutuhkan bantuan untuk menyisir rambut, mandi, sikat gigi, dan menggunakan toilet
- Tidak dapat lagi ditinggalkan sendiri dengan aman (dapat meracuni diri sendiri, membakar diri sendiri).

f) Penurunan kontrol sadar

- Inkontinensia uri dan feses.
- Tidak merasa nyaman duduk di kursi atau di toilet.

3. Fase Lanjut (berat)

Pada fase ini dapat dijumpai kemunduran kepribadian, gejala kognitif dan fisik memberat. Tingkah laku yang liar di fase awal perkembangan penyakit berubah menjadi lebih tumpul. Beberapa ciri khasnya (Hendrie, 2001):

- a) Kognitif dan memori yang makin memburuk: Tidak mengenali lagi orang yang familiar, termasuk istri dan anggota keluarga yang lain.
- b) Kemampuan komunikasi benar-benar menghilang
 - Tampak merasa tidak nyaman. Tetapi dapat berteriak bila disentuh ataupun bergerak.
 - Tidak mampu untuk tersenyum dan berkata-kata, atau berbicara dengan inkoheren.
 - Tidak dapat menulis dan memahami material bacaan.
- c) Kontrol sadar terhadap tubuh hilang
 - Tidak dapat mengontrol gerakan, otot-otot terasa kaku.
 - Inkontinensia urin dan fecal komplit.
 - Tidak dapat berjalan, berdiri, sit up, ataupun mengangkat kepala tanpa bantuan orang lain.
 - Tidak dapat menelan makanan dengan mudah, sering tersedak .
- d) Dependensi komplit terhadap orang lain
 - Membutuhkan bantuan di segala aktivitas hidupnya.
 - Membutuhkan perawatan sepanjang waktu.
- e) Penurunan derajat kesehatan yang bermakna: Sering terjadi infeksi, kejang-kejang, penurunan berat badan, kulit menjadi tipis dan mudah terluka serta adanya refleks-refleks abnormal.
- f) Tubuh melemah
 - Menolak makan atau minum, berhenti kencing, tidak dapat berespon terhadap lingkungan.
 - Hanya dapat merasakan dingin dan rasa tidak nyaman, serta hanya berespon minimal terhadap sentuhan.

- Kelelahan dan tidur yang berlebihan.
 - Organ-organ sensoris tidak berfungsi lagi ; bila organ sensoris masih berfungsi, otak tidak mampu menerima input.
- g) Perubahan kepribadian
- Apatitis, menarik diri.
 - Kepribadian yang tumpul.
- h) Perilaku yang aneh: Menyentuh sesuatu benda berulang-ulang.

2.1.6 Kriteria diagnosis

Terdapat beberapa kriteria untuk diagnosis klinis penyakit alzheimer yaitu:

1. Kriteria diagnosis tersangka penyakit alzheimer terdiri dari (Campion, 1999):
 - Demensia ditegakkan dengan pemeriksaan klinik dan pemeriksaan status mini mental atau beberapa pemeriksaan serupa, serta dikonfirmasi dengan test neuropsikologik
 - Didapatkan gangguan defisit fungsi kognisi >2
 - Tidak ada gangguan tingkat kesadaran
 - Awitan antara umur 40-90 tahun, atau sering >65 tahun
 - Tidak ada kelainan sistematik atau penyakit otak lainnya
2. Diagnosis tersangka penyakit alzheimer ditunjang oleh:
 - Perburukan progresif fungsi kognisi spesifik seperti berbahasa, ketrampilan motorik, dan persepsi
 - ADL terganggu dan perubahan pola tingkah laku
 - Adanya riwayat keluarga, khususnya kalau dikonfirmasi dengan neuropatologi

- Pada gambaran EEG memberikan gambaran normal atau perubahan nonspesifik seperti peningkatan aktivitas gelombang lambat
 - Pada pemeriksaan CT Scan didapatkan atrofi serebri
3. Gambaran lain tersangka diagnosa penyakit alzheimer setelah dikeluarkan penyebab demensia lainnya terdiri dari:
- Gejala yang berhubungan dengan depresi, insomnia, inkontinensia, delusi, halusinasi, emosi, kelainan seksual, berat badan menurun
 - Kelainan neurologi lain pada beberapa pasien, khususnya penyakit pada stadium lanjut dan termasuk tanda-tanda motorik seperti peningkatan tonus otot, mioklonus atau gangguan berjalan
 - Terdapat bangkitan pada stadium lanjut
4. Gambaran diagnosis tersangka penyakit alzheimer yang tidak jelas terdiri dari:
- Awitan mendadak
 - Ditemukan gejala neurologik fokal seperti hemiparesis, hipestesia, defisit lapang pandang dan gangguan koordinasi
 - Terdapat bangkitan atau gangguan berjalan pada saat awitan
5. Diagnosis klinik kemungkinan penyakit alzheimer adalah:
- Sindroma demensia, tidak ada gejala neurologik lain, gejala psikiatri atau kelainan sistemik yang menyebabkan demensia
 - Adanya kelainan sistemik sekunder atau kelainan otak yang menyebabkan demensia, defisit kognisi berat secara gradual progresif yang diidentifikasi tidak ada penyebab lainnya
6. Kriteria diagnosis pasti penyakit alzheimer adalah gabungan dari kriteria klinik tersangka penyakit alzheimer dan didapatkan gambaran histopatologi dari biopsi atau otopsi.

2.1.7 Pemeriksaan penunjang

1. Neuropatologi

Diagnosis definitif tidak dapat ditegakkan tanpa adanya konfirmasi neuropatologi. Secara umum didapatkan atropi yang bilateral, simetris, sering kali berat otaknya berkisar 1000 gr (850-1250gr). Beberapa penelitian mengungkapkan atropi lebih menonjol pada lobus temporoparietal, anterior frontal, sedangkan korteks oksipital, korteks motorik primer, sistem somatosensorik tetap utuh. Kelainan-kelainan neuropatologi pada penyakit alzheimer terdiri dari (Borchelt, 1996):

a) *Neurofibrillary tangles (NFT)*

Merupakan sitoplasma neuronal yang terbuat dari filamen-filamen abnormal yang berisi protein neurofilamen, ubiquine, epitoque. NFT ini juga terdapat pada neokorteks, hipokampus, amigdala, substansia alba, lokus seruleus, dorsal raphe dari inti batang otak. NFT selain didapatkan pada penyakit alzheimer, juga ditemukan pada otak manula, down syndrome, parkinson, SSPE, sindroma ekstrapiramidal, supranuklear palsy. Densitas NFT berkorelasi dengan beratnya demensia.

b) *Senile plaque (SP)*

Merupakan struktur kompleks yang terjadi akibat degenerasi nerve ending yang berisi filamen-filamen abnormal, serat amiloid ekstraseluler, astrosit, mikroglia. Amloid prekursor protein yang terdapat pada SP sangat berhubungan dengan kromosom 21. Senile plaque ini terutama terdapat pada neokorteks, amygdala, hipokampus, korteks piriformis, dan sedikit didapatkan pada korteks motorik primer, korteks

somatosensorik, korteks visual, dan auditorik. Senile plaque ini juga terdapat pada jaringan perifer. Perry (1987) mengatakan densitas Senile plaque berhubungan dengan penurunan kolinergik. Kedua gambaran histopatologi (NFT dan *senile plaque*) merupakan gambaran karakteristik untuk penderita penyakit alzheimer.

c) Degenerasi neuron

Pada pemeriksaan mikroskopik perubahan dan kematian neuron pada penyakit alzheimer sangat selektif. Kematian neuron pada neokorteks terutama didapatkan pada neuron piramidal lobus temporal dan frontalis. Juga ditemukan pada hipokampus, amigdala, nukleus batang otak termasuk lokus serulues, raphe nukleus dan substansia nigra. Kematian sel neuron kolinergik terutama pada nukleus basalis dari meynert, dan sel noradrenergik terutama pada lokus seruleus serta sel serotogenik pada nukleus raphe dorsalis, nukleus tegmentum dorsalis. Telah ditemukan faktor pertumbuhan saraf pada neuron kolinergik yang berdegenerasi pada lesi eksperimental binatang dan ini merupakan harapan dalam pengobatan penyakit alzheimer.

d) Perubahan vakuoler

Merupakan suatu neuronal sitoplasma yang berbentuk oval dan dapat menggeser nukleus. Jumlah vakuoler ini berhubungan secara bermakna dengan jumlah NFT dan SP, perubahan ini sering didapatkan pada korteks temporo-medial, amygdala dan insula. Tidak pernah ditemukan pada korteks frontalis, parietal, oksipital, hipokampus, serebelum dan batang otak.

e) Lewy body

Merupakan bagian sitoplasma intraneuronal yang banyak terdapat pada entorhinal, gyrus cingulate, korteks insula, dan amygdala. Sejumlah kecil pada korteks frontalis, temporal, parietalis, oksipital. Lewy body kortikal ini sama dengan immunoreaktivitas yang terjadi pada lewy body batang otak pada gambaran histopatologi penyakit parkinson. Hansen et al menyatakan lewy body merupakan variant dari penyakit alzheimer.

2. Pemeriksaan neuropsikologik

Penyakit alzheimer selalu menimbulkan gejala demensia. Fungsi pemeriksaan neuropsikologik ini untuk menentukan ada atau tidak adanya gangguan fungsi kognitif umum dan mengetahui secara rinci pola defisit yang terjadi. Test psikologis ini juga bertujuan untuk menilai fungsi yang ditampilkan oleh beberapa bagian otak yang berbeda-beda seperti gangguan memori, kehilangan ekspresi, kalkulasi, perhatian dan pengertian berbahasa. Evaluasi neuropsikologis yang sistematis mempunyai fungsi diagnostik yang penting karena (Robert, 2003):

- a) Adanya defisit kognisi yang berhubungan dengan demensia awal yang dapat diketahui bila terjadi perubahan ringan yang terjadi akibat penuaan yang normal.
- b) Pemeriksaan neuropsikologik secara komprehensif memungkinkan untuk membedakan kelainan kognitif pada global demensia dengan defisit selektif yang diakibatkan oleh disfungsi fokal, faktor metabolik, dan gangguan psikiatri

- c) Mengidentifikasi gambaran kelainan neuropsikologik yang diakibatkan oleh demensia karena berbagai penyebab.

Consortium to establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD) menyajikan suatu prosedur penilaian neuropsikologis dengan mempergunakan alat batrey yang bermanifestasi gangguan fungsi kognitif, dimana pemeriksaannya terdiri dari (Martin, 1999):

- a) *Verbal fluency animal category*
- b) *Modified boston naming test*
- c) *Mini mental state*
- d) *Word list memory*
- e) *Constructional praxis*
- f) *Word list recall*
- g) *Word list recognition*

Test ini memakan waktu 30-40 menit dan <20-30 menit pada control (Farlow,2005).

3. CT Scan dan MRI

Merupakan metode non invasif yang beresolusi tinggi untuk melihat kuantifikasi perubahan volume jaringan otak pada penderita Alzheimer antemortem. Pemeriksaan ini berperan dalam menyingkirkan kemungkinan adanya penyebab demensia lainnya selain alzheimer seperti multiinfark dan tumor serebri. Atropi kortikal menyeluruh dan pembesaran ventrikel keduanya merupakan gambaran marker dominan yang sangat spesifik pada penyakit ini. Tetapi gambaran ini juga didapatkan pada demensia lainnya seperti multiinfark, parkinson, binswanger sehingga kita sukar untuk membedakan dengan penyakit alzheimer. Penipisan substansia alba serebri dan pembesaran ventrikel berkorelasi dengan beratnya gejala klinik dan hasil pemeriksaan status mini mental. Pada MRI ditemukan peningkatan intensitas pada daerah kortikal

dan periventrikuler (Capping anterior horn pada ventrikel lateral). Capping ini merupakan predileksi untuk demensia awal. Selain didapatkan kelainan di kortikal, gambaran atrofi juga terlihat pada daerah subkortikal seperti adanya atrofi hipokampus, amigdala, serta pembesaran sisterna basalis dan fissura sylvii. MRI lebih sensitif untuk membedakan demensia dari penyakit alzheimer dengan penyebab lain, dengan memperhatikan ukuran (atrofi) dari hipokampus (Schott, 2007).

4. EEG

Berguna untuk mengidentifikasi aktifitas bangkitan yang suklinis. Sedang pada penyakit alzheimer didapatkan perubahan gelombang lambat pada lobus frontalis yang non spesifik

5. PET (*Positron Emission Tomography*)

Pada penderita alzheimer, hasil PET ditemukan penurunan aliran darah, metabolisme O₂, dan glukosa didaerah serebral. Up take I.123 sangat menurun pada regional parietal, hasil ini sangat berkorelasi dengan kelainan fungsi kognisi danselalu dan sesuai dengan hasil observasi penelitian neuropatologi

6. SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

Aktivitas I. 123 terendah pada refio parieral penderita alzheimer. Kelainan ini berkolerasi dengan tingkat kerusakan fungsional dan defisit kogitif. Kedua pemeriksaan ini (SPECT dan PET) tidak digunakan secara rutin.

7. Laboratorium darah

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang spesifik pada penderita alzheimer. Pemeriksaan laboratorium ini hanya untuk menyingkirkan penyebab penyakit demensia lainnya seperti pemeriksaan darah rutin, B12, Calsium, Posfor, BSE, fungsi renal dan hepar, tiroid, asam folat, serologi sifilis, skreening antibody yang dilakukan secara selektif (Schott, 2007).

2.1.8 Penatalaksanaan

Pengobatan penyakit alzheimer masih sangat terbatas oleh karena penyebab dan patofisiologis masih belum jelas. Pengobatan simptomatik dan suportif seakan hanya memberikan rasa puas pada penderita dan keluarga. Pemberian obat stimulan, vitamin B, C, dan E belum mempunyai efek yang menguntungkan (Cummings, 2004).

1. Inhibitor kolinesterase

Beberapa tahun terakhir ini, banyak peneliti menggunakan inhibitor untuk pengobatan simptomatik penyakit alzheimer, dimana penderita Alzheimer didapatkan penurunan kadar asetilkolin. Untuk mencegah penurunan kadar asetilkolin dapat digunakan anti kolinesterase yang bekerja secara sentral seperti fisostigmin, THA (tetrahydroaminoacridine). Pemberian obat ini dikatakan dapat memperbaiki memori dan apraksia selama pemberian berlangsung. Beberapa peneliti mengatakan bahwa obat-obatan anti kolinergik akan memperburuk penampilan intelektual pada orang normal dan penderita Alzheimer (Linnebur dan Ruscin, 2005).

2. Thiamin

Penelitian telah membuktikan bahwa pada penderita alzheimer didapatkan penurunan thiamin pyrophosphatase dependent enzim yaitu 2 ketoglutarate (75%) dan transketolase (45%), hal ini disebabkan kerusakan neuronal pada nukleus basalis. Pemberian thiamin hydrochlorida dengan dosis 3 gr/hari selama 3 bulan peroral, menunjukkan perbaikan bermakna terhadap fungsi kognitif dibandingkan plasebo selama periode yang sama (Rosenberg, 2005).

3. Nootropik

Nootropik merupakan obat psikotropik, telah dibuktikan dapat memperbaiki fungsi kognisi dan proses belajar pada percobaan binatang. Tetapi pemberian 4000 mg pada penderita alzheimer tidak menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna (Raina, 2008).

4. Klonidin

Gangguan fungsi intelektual pada penderita alzheimer dapat disebabkan kerusakan noradrenergik kortikal. Pemberian klonidin (catapres) yang merupakan noradrenergik alfa 2 reseptor agonis dengan dosis maksimal 1,2 mg peroral selama 4 minggu, didapatkan hasil yang kurang memuaskan untuk memperbaiki fungsi kognitif (Juhn *et al.*, 2007)

5. Haloperidol

Pada penderita alzheimer, sering kali terjadi gangguan psikosis (delusi, halusinasi) dan tingkah laku. Pemberian oral Haloperidol 1-5 mg/hari selama 4 minggu akan memperbaiki gejala tersebut. Bila penderita Alzheimer menderita depresi sebaiknya diberikan tricyclic anti depresant (amitryptiline 25-100 mg/hari) (Scarmeas, 2006).

6. Acetyl L-Carnitine (ALC)

Merupakan suatu substrate endogen yang disintesa didalam miktokomdria dengan bantuan enzim ALC transferase. Penelitian ini menunjukkan bahwa ALC dapat meningkatkan aktivitas asetil kolinesterase, kolin asetiltransferase. Pada pemberian dosis 1-2 gr/hari/peroral selama 1 tahun dalam pengobatan, disimpulkan bahwa dapat memperbaiki atau menghambat progresifitas kerusakan fungsi kognitif (Klafki *et al.*, 2006)

2.1.9 Prognosis

Dari pemeriksaan klinis 42 penderita probable alzheimer menunjukkan bahwa nilai prognostik tergantung pada 3 faktor yaitu (Wanaverbecq *et al.*, 2007):

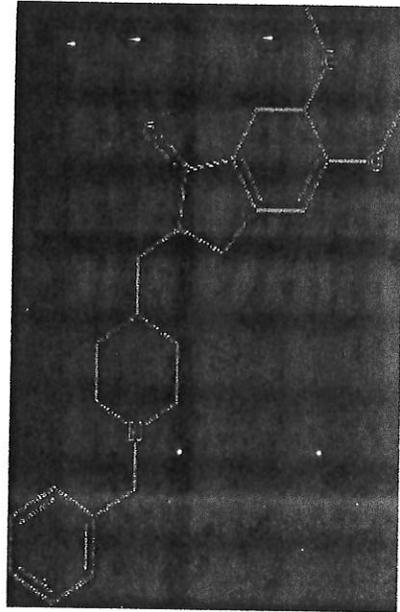
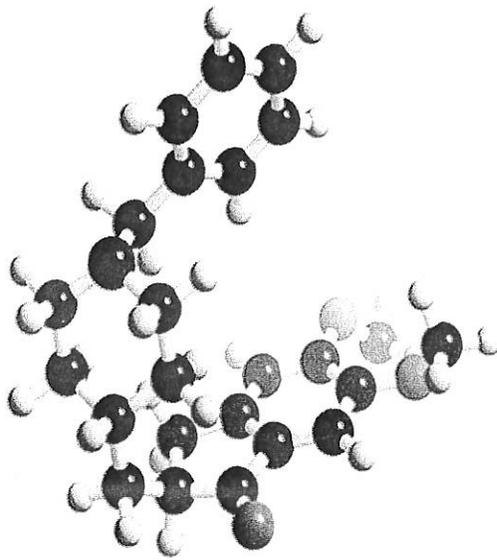
1. Derajat beratnya penyakit
2. Variabilitas gambaran klinis
3. Perbedaan individual seperti usia, keluarga demensia dan jenis kelamin

Ketiga faktor ini diuji secara statistik, ternyata faktor pertama yang paling mempengaruhi prognostik penderita alzheimer. Pasien dengan penyakit alzheimer mempunyai angka harapan hidup rata-rata 4-10 tahun sesudah diagnosis dan biasanya meninggal dunia akibat infeksi sekunder (Wanaverbecq *et al.*, 2007).

2.2 DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA ALZEIMER'S DISEASE

2.2.1 Struktur Kimia Donepezil

Donepezil merupakan asetil cholinesterase inhibitor reversible yang bekerja sentral, dipasarkan di bawah nama dagang Aricept. Rumus kimia formal (IUPAC) untuk Donepezil adalah 2-((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one (Gambar 1). Donepezil terutama digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer yang bekerja dengan cara meningkatkan asetilkolin kortikal (Aronson, 1991).



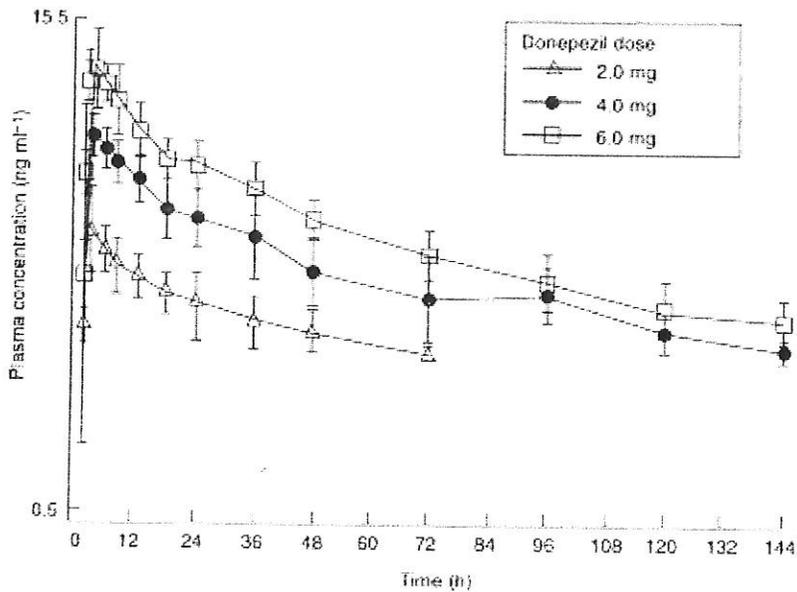
Gambar 1. 2-((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one
(Sumber: Helmer, 2001)

Pada tahun 2001, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) telah merekomendasikan bahwa donepezil sebagai salah satu bagian dari manajemen pasien dengan penyakit Alzheimer dengan gejala ringan dan sedang (Schott, 2007).

2.2.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik Donepezil

Konsentrasi plasma donepezil dengan dosis awal 0,3, 0,6 dan 0,9 mg berada di bawah batas divalidasi HPLC kuantifikasi (2,0 ng ml⁻¹). Karena itu evaluasi farmakokinetik terbatas pada 2,0, 4,0 dan kelompok dosis 6,0 mg. Kadar puncak plasma donepezil tercapai dalam waktu 4 jam setelah pemberian. Rata-rata konsentrasi puncak plasma donepezil meningkat secara proporsional dengan peningkatan dosis. Waktu clearance donepezil cukup konstan pada ketiga dosis. Konsentrasi plasma pada dosis 4,0 dan 6,0 mg menunjukkan karakteristik eliminasi bifasik (Tabel 1), dengan tahap disposisi awal yang lengkap dalam waktu 24 jam setelah pemberian obat. Disposisi dari kelompok dosis 2,0 mg tidak dapat secara

memadai ditandai karena konsentrasi plasma donepezil mendekati batas kuantifikasi assay ($2,0 \text{ ng ml}^{-1}$) dalam 24 jam . Akibatnya, waktu paruh ($t_{1/2}$) tampak lebih pendek pada subyek yang menerima dosis 2 mg dibandingkan dengan mereka yang menerima dua dosis yang lebih tinggi (Giacobini, 1993).



(Sumber: Rogers dan Friedhoff, 1998)

2.2.3 Dosis Donepezil

Dosis awal donepezil yang dianjurkan untuk pengobatan penyakit Alzheimer adalah 5 mg per hari, yang diberikan beberapa saat menjelang tidur. Dokter dapat meningkatkan pemberian dosis hingga mencapai 10 mg per hari setelah penggunaan dosis 5 mg diberikan selama setidaknya empat sampai enam minggu. Hal ini akan membantu mengurangi risiko kemungkinan timbulnya efek samping. Dosis harian maksimum donepezil adalah 10 mg. Dokter juga harus menurunkan dosis atau memberhentikan pemberian donepezil jika terjadi efek samping atau jika dirasa pasien tidak lagi mendapatkan manfaat dari obat-obatan (Rogers dan Friedhoff, 1998).

2.2.4 Efek samping dan kontraindikasi

Donepezil dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar pasien tanpa ada perubahan yang signifikan secara klinis pada pemeriksaan laboratorium, EKG atau tanda vital. Efek samping yang dilaporkan baik yang terjadi secara spontan atau diamati oleh peneliti adalah mual, diare, insomnia, muntah-muntah dan kelelahan. Keluhan tersebut hanya bersifat ringan dan sementara (Mihara *et al.*, 1993).

Suatu tinjauan pustaka mengenai efek jangka panjang dari donepezil pada sistem endokrin dan hematologis tidak menunjukkan efek yang signifikan. Sebuah penelitian yang bertujuan menguji efek jangka panjang donepezil melibatkan lebih dari 1.700 pasien dengan berbagai tahap penyakit Alzheimer di seluruh dunia telah dilakukan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian donepezil jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping antara lain diabetes, trombositopenia, dan anemia yang dilaporkan terjadi pada kurang dari 5% subyek penelitian, tetapi data ini harus dilakukan penelitian lanjut mengingat kejadian yang sama juga di temukan pada kelompok kontrol yang hanya mendapat plasebo (Flannery, 2001).

2.2.5 Donepezil sebagai penatalaksanaan agitasi pada *Alzheimer's disease*

Meskipun patogenesis yang mendasari penyakit Alzheimer (AD) tidak sepenuhnya dipahami, salah satu fitur utama penyakit tersebut adalah hilangnya fungsi kolinergik saraf pusat, yang dikenal sebagai dasar untuk terjadinya kemunduran kognitif (Sugimoto, 2000). Temuan ini mengarah pada hipotesis bahwa peningkatan neurotransmitter asetilkolin (ACh) dapat mengurangi gejala AD. Saat ini, pemberian terapi kolinergik, terutama *cholinesterase (ChE) inhibitor*, merupakan pendekatan yang paling realistis untuk perawatan gejala AD (Linnebur dan Ruscin, 2005).

Donepezil merupakan acetylcholinesterase (AChE) inhibitor reversible yang secara kimiawi berbeda dari AChE inhibitors lainnya dan telah banyak digunakan untuk perawatan gejala AD. Donepezil sangat selektif untuk bertindak sebagai AchE yang bekerja sentral, dengan sedikit atau tanpa afinitas untuk butyrylcholinesterase, yang terutama terdapat di perifer. Uji klinis fase I dan II menunjukkan bahwa donepezil mempunyai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik yang menguntungkan dan memiliki profil keamanan yang luas sehingga dapat diberikan pada orang tua atau pada pasien dengan kerusakan ginjal atau hati. (Csernansky *et al.*, 2005).

Selain itu, waktu paruh yang panjang juga mendukung pemberian yang lebih sederhana dan mudah. Sebuah uji fase III yang dilakukan selama 30 minggu menunjukkan peningkatan yang sangat signifikan pada fungsi kognitif dan fungsi global pada pasien AD dengan gejala ringan sampai parah yang diberikan 5 atau 10 mg / hari donepezil dibandingkan dengan plasebo. Efek samping yang terjadi dan terdeteksi selama uji fase II dan fase III adalah sebagai akibat efek kolinergik alami yang umumnya bersifat sementara dan bersifat ringan. Dari penelitian-penelitian klinis tersebut diketahui bahwa donepezil sangat efektif dan mampu ditoleransi dengan baik, pada pemberian sekali sehari untuk pengobatan AD dengan gejala ringan sampai cukup parah (Mathias, 2007)

Sampai saat ini belum ditemukan bukti yang definitif tentang manfaat donepezil terhadap progresi penyakit Alzheimer. Namun sebuah penelitian terkontrol yang dilakukan selama 6-12 bulan menunjukkan bahwa donepezil mempunyai manfaat dalam perbaikan kognitif dan perilaku. Penelitian yang sama juga melaporkan bahwa terapi donepezil berpotensi memiliki efek terhadap beberapa gejala penyerta seperti perbaikan volume hippocampus . Oleh karena itu, banyak ahli

saraf, psikiater, dan dokter perawatan umum menggunakan donepezil pada pasien dengan penyakit Alzheimer. Pada tahun 2005, UK *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) mengeluarkan rekomendasi tentang penggunaan donepezil sebagai pengobatan penyakit Alzheimer di Inggris (Winblad, 2009).

2.2.6 Data Klinis Efek Donepezil untuk Penatalaksanaan Agitasi pada Alzheimer's

Agitasi adalah suatu gejala yang sering terjadi pada pasien dengan penyakit Alzheimer. Dari beberapa penelitian diketahui bahwa kolinesterase inhibitor seperti donepezil mampu meningkatkan fungsi kognitif pada pasien dengan AD, tetapi manfaatnya terhadap gangguan perilaku seperti agitasi belum diketahui dengan jelas. *Sebuah penelitian yang menyertakan 272 pasien dengan Alzheimer's disease dengan gejala agitasi dan diberikan masing-masing 10 mg donepezil per hari pada 128 pasien dan diberikan plasebo pada 131 pasien selama 12 minggu. Hasil dari penelitian ini ternyata menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberikan donepezil dengan kelompok yang mendapat plasebo.* (Feldman, 2001).

Beberapa studi telah melaporkan efektivitas donepezil (kolinesterase inhibitor) pada pasien dengan penyakit Alzheimer, bukan hanya untuk gangguan memori, tetapi juga untuk gejala psikotik dan gangguan perilaku. Ito dan Yamadera (2002) telah melakukan pengamatan pada satu kasus pasien wanita 74 tahun dengan penyakit Alzheimer. Donepezil memberikan perbaikan untuk sebagian besar gejala pada kasus ini. Skala *Mini-Mental State Examination* (MMSE) meningkat dari 21/30 menjadi 26/30, *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) juga mengalami peningkatan dari 21.7/70 menjadi 16.3/70. Untuk memperoleh hasil ini, donepezil membutuhkan

waktu sekitar 8 minggu pengobatan. Beberapa efek samping juga terjadi yang berhubungan dengan penggunaan donepezil. Hal ini akan mempersulit penanganan pasien, terutama pasien dengan riwayat hipersensitivitas. Hubungan antara donepezil dan gangguan perilaku sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa donepezil adalah terapi yang efektif untuk penderita penyakit Alzheimer, tetapi beberapa masalah menyangkut efek samping masih sering ditemukan (Ito dan Yamadera, 2002).

Sandra dkk (2004) melakukan penelitian mengenai penggunaan donepezil jangka panjang untuk pengobatan AD dalam sebuah praktik keluarga. Penelitian tersebut membagi subyek menjadi dua kelompok, kelompok pertama memperoleh plasebo sedangkan kelompok kedua diberikan donepezil selama 2 tahun. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa mean skor MMSE pada setelah 2 tahun adalah 0,8 poin lebih tinggi pada kelompok donepezil dibandingkan pada kelompok plasebo, dan rata-rata skor BADLS fungsionalitas point 1,0 lebih tinggi pada kelompok donepezil daripada di kelompok plasebo. Kejadian efek samping yang serius dan kematian adalah sama pada kedua kelompok (Sandra *et al.*, 2004).

BAB III

MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA *ALZHEIMER'S DISEASE* DITINJAU DARI ISLAM

3.1 *Alzheimer's Disease* Ditinjau Dari Islam

Alzheimer's Disease (AD) atau penyakit alzheimer's pertama kali ditemukan oleh seorang *psychiatrist and neuropathologist* dari Jerman, Dr. Alois Alzheimer, pada 1906 dan dinamakan sesuai namanya yaitu penyakit Alzheimer's atau singkatnya Alzheimer's. Disebutkan juga sebagai *Senile Dementia of the Alzheimer Type (SDAT)*. Penyakit Alzheimer's merupakan sejenis penyakit penurunan fungsi saraf otak yang kompleks dan progresif. Penyakit Alzheimer's bukan sejenis penyakit menular. Penyakit Alzheimer's adalah keadaan di mana daya ingatan seseorang merosot dengan parahnya sehingga pengidapnya tidak mampu mengurus diri sendiri (Donaldson, 1997).

Hingga kini, sumber sebenarnya penyakit alzheimer's tidak diketahui. Tetapi, alzheimer's bukanlah disebabkan hanya faktor penuaan. Umur menjadi salah satu factor dan risikonya berlipat dua setiap lima tahun setelah usia 65 tahun. Bagaimanapun, ilmuwan berpendapat, alzheimer's dikaitkan dengan pembentukan dan perubahan pada sel-sel saraf yang normal menjadi serat. Hasil bedah pengamatan, Alzheimer mendapati syaraf otak tersebut bukan saja *mengecut*, malah dipenuhi dengan gumpalan protein yang luar biasa yang disebut plak amiloid dan serat yang berbelit-belit (*neuro fibrillary*) (Holmes, 2004).

Diperkirakan bahwa pada sekitar tahun 1950-an kira-kira 2,5 juta penduduk dunia mengidap penyakit ini. Diperkirakan sekitar 26.6 juta orang di dunia mengidap penyakit alzheimer's pada tahun 2006, dan menjadi empat kali lipat pada tahun 2050. Peningkatan ini, ada kaitannya dengan semakin banyak penduduk dunia yang berusia lanjut, masa hidup wanita meningkat hingga umur 80 tahun dan 75 tahun bagi lelaki. Selain itu, penjagaan kesehatan yang lebih baik, tingkat perkawinan menurun, perceraian bertambah dan mereka yang kawin tetapi tidak banyak anak (Holmes, 2004).

Organisasi kesehatan dunia menyatakan bahwa aspek agama (spiritual) merupakan salah satu unsur dari pengertian kesehatan seutuhnya. Bila sebelumnya pada tahun 1947 WHO memberikan batasan sehat hanya dari tiga aspek saja, yaitu sehat dalam arti fisik (organobiologik), sehat dalam arti mental (psikologik/psikiatrik) dan sehat dalam arti sosial. Islam membagi sakit atau penyakit menjadi dua kelompok yaitu sakit dalam arti sakit fisik dan sakit mental. Dengan memperhatikan penyebab terjadinya penyakit dan gejala yang ditimbulkan serta akibat yang ditimbulkannya, maka Alzheimer's termasuk dalam penyakit fisik (Bangfad, 2008).

Menurut Islam, sikap pertama ketika seseorang tertimpa sakit seperti halnya Alzheimer's hendaklah jangan panik, melainkan hendaklah sabar, dan menerima sakit sebagai cobaan iman (Qayyim, 2007). Firman Allah SWT :

كُلُّ نَفْسٍ ذَائِقَةُ الْمَوْتِ وَنَبَلُّوكُم بِالشَّرِّ وَالْخَيْرِ فِتْنَةً وَإِلَيْنَا تُرْجَعُونَ ﴿٢١﴾

Artinya:

“Tiap-tiap yang berjiwa akan merasakan mati. Kami akan menguji kamu dengan keburukan dan kebaikan sebagai cobaan (yang sebenar-benarnya). dan hanya kepada kamilah kamu dikembalikan“. (Q.S Al Anbiyaa’(21): 35).

Dalam ayat yang lain Allah SWT berfirman:

وَلَنَبَلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ وَنَشِيرِ
الصَّابِرِينَ ﴿١٥٦﴾ الَّذِينَ إِذَا أَصَابَتْهُمُ مُصِيبَةٌ قَالُوا إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاغِبُونَ ﴿١٥٧﴾

Artinya:

“...Dan berikanlah berita gembira kepada orang-orang yang sabar, (yaitu) orang-orang yang apabila ditimpa musibah, mereka mengucapkan *innaa lillaahi wa innaa ilaihi raaji'uun*“. (Q.S Al Baqarah (2): 155-156).

Karena penyakit alzheimer's tidak dapat disembuhkan dan bersifat degeneratif, manajemen pasien menjadi sangat penting. Peran utama penjaga sering dilakukan oleh pasangan atau keluarga dekat dari penderita alzheimer's disease atau penyakit alzheimer's. Dalam Islam kewajiban merawat orang tua yang sudah berusia lanjut adalah kewajiban anak sebagai bentuk bakti anak terhadap orang tuanya. Kedua orang tua, terutama ibu, telah mengawali melakukan kewajiban dengan kasih sayang yang dilimpahkan. Sejak anak masih berupa bayi, bahkan masih dalam kandungan. Hamil dengan penuh kesusahan, melahirkan, menyusui, merawat, mendidik dan menafkahi. Semua itu merupakan bentuk kasih sayang yang telah dilakukan kedua orang tua. Jadi, tinggal anak yang berkewajiban untuk menghormati dan memuliakan kedua orang tuanya (Qardhawi, 1993). Allah SWT berfirman:

وَوَصَّيْنَا الْإِنْسَانَ بِوَالِدَيْهِ إِحْسَانًا حَمَلَتْهُ أُمُّهُ كُرْهًا وَوَضَعَتْهُ كُرْهًا وَحَمَلُهُ وَفِصْلُهُ
ثَلَاثُونَ شَهْرًا حَتَّىٰ إِذَا بَلَغَ أَشُدَّهُ وَبَلَغَ أَرْبَعِينَ سَنَةً قَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ
إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ ﴿٣٠﴾

Artinya:

“Kami perintahkan kepada manusia supaya berbuat baik kepada dua orang ibu bapaknya, ibunya mengandungnya dengan susah payah, dan melahirkannya dengan susah payah (pula). mengandungnya sampai menyapihnya adalah tiga puluh bulan, sehingga apabila Dia telah dewasa dan umurnya sampai empat puluh tahun ia berdoa: "Ya Tuhanku, tunjukkanlah aku untuk mensyukuri nikmat Engkau yang telah Engkau berikan kepadaku dan kepada ibu bapakku dan supaya aku dapat berbuat amal yang saleh yang Engkau ridhai; berilah kebaikan kepadaku dengan (memberi kebaikan) kepada anak cucuku. Sesungguhnya aku bertaubat kepada Engkau dan Sesungguhnya aku termasuk orang-orang yang berserah diri"(Qs Al Ahqaaf(46) :15)

﴿ وَقَضَىٰ رَبُّكَ أَلَّا تَعْبُدُوا إِلَّا إِيَّاهُ وَبِالْوَالِدَيْنِ إِحْسَانًا ۖ إِمَّا يَبُلُغَنَّ عِنْدَكَ الْكِبَرَ

أَحَدُهُمَا أَوْ كِلَاهُمَا فَلَا تَقُلْ لَهُمَا أُفٍّ وَلَا تَنْهَرُهُمَا وَقُلْ لَهُمَا قَوْلًا كَرِيمًا ﴿١٧﴾

Artinya:

“dan Tuhanmu telah memerintahkan supaya kamu jangan menyembah selain Dia dan hendaklah kamu berbuat baik pada ibu bapakmu dengan sebaik-baiknya. jika salah seorang di antara keduanya atau Kedua-duanya sampai berumur lanjut dalam pemeliharaanmu, Maka sekali-kali janganlah kamu mengatakan kepada keduanya Perkataan "ah" dan janganlah kamu membentak mereka dan ucapkanlah kepada mereka Perkataan yang mulia. (QS. Al-Isra' (17): 23).

Islam sangat menganjurkan umatnya yang sakit atau menderita penyakit untuk mencari pengobatan. Allah SWT memang Maha Penyembuh, hal itu tidak seorang muslim pun yang meragukannya. Tetapi, bagaimana cara dan metodenya. Ini diserahkan kepada manusia yang telah diberi Allah berupa potensi akal untuk berfikir, dan diberi pengarahan oleh Rasulullah SAW dengan pengarahan yang benar. Oleh karena itu bila seseorang ditimpa penyakit diperintahkan untuk berusaha mencari obat supaya sembuh (Assegaf, 2007). Rasulullah SAW bersabda:

نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ، تَدَاوَوْا فَإِنَّ اللَّهَ عَزَّ وَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ. قَالُوا: مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

Artinya:

"Berobatlah, wahai para hamba Allah! Sesungguhnya Allah tidak menciptakan penyakit melainkan Ia menciptakan pula obatnya, kecuali satu penyakit yaitu tua (H.R Abu Dawud dari Usamah bin Syuraik)

Metode pengobatan kedokteran pada umumnya memang hanya mengandalkan terapi fisik belaka, tanpa melihat pasien dari segi rohaniannya. Meskipun diakui bahwa kondisi psikis yang stabil sangat menunjang penyembuhan diri, terlebih lagi bagi orang yang menderita penyakit psikosomatik, yaitu penyakit fisik yang diakibatkan oleh stress psikis. Tetapi mungkin dikarenakan adanya beberapa kendala administratif atau misalnya adanya perbedaan agama antara dokter dengan pasiennya, menyebabkan pengobatan rohani ini menjadi sukar untuk dilaksanakan (Abdullah, 2004).

Selain menjalani pengobatan, hendaklah berdo'a ke hadirat Allah SWT:

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ ۖ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ ۖ فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي
وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ ﴿١٨٦﴾

Artinya:

"Dan apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu tentang Aku, maka (jawablah), bahwasanya aku adalah dekat. aku mengabulkan permohonan orang yang berdoa apabila ia memohon kepada-Ku, maka hendaklah mereka itu memenuhi (segala perintah-Ku) dan hendaklah mereka beriman kepada-Ku, agar mereka selalu berada dalam kebenaran. (Q.S Al Baqarah (2); 186).

Selain hal tersebut, sesuatu yang tidak kalah penting adalah mengiringi do'a dengan bertaubat, yaitu memohon ampun kepada Allah SWT:

وَمَنْ يَعْمَلْ سُوءًا أَوْ يَظْلِمْ نَفْسَهُ ثُمَّ يَسْتَغْفِرِ اللَّهَ يَجِدِ اللَّهَ غُفُورًا رَحِيمًا ﴿١١٠﴾

Artinya:

"Dan barangsiapa yang mengerjakan kejahatan dan menganiaya dirinya, kemudian dia memohon ampun kepada Allah, niscaya dia mendapati Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang". (Q.S An Nisaa'(4) 110).

Sebagaimana Allah SWT menurunkan penyakit, Dia pun menurunkan obat bersama penyakit itu. Obat itupun menjadi rahmat dan keutamaan dari-Nya untuk seluruh umat manusia (Abdullah, 2004). Rasulullah SAW bersabda dalam hadits yang diriwayatkan oleh Abu Hurairah r.a:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنْ دَاءٍ إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya:

"Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit itu obatnya." (HR. Al-Bukhari)

Rasulullah SAW bersabda dalam hadist yang diriwayatkan oleh Jabir r.a:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرِيءٌ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya:

"Setiap penyakit ada obatnya. maka bila obat itu mengenai penyakit akan sembuh dengan izin Allah Subhanahu wa Ta'ala." (HR. Muslim)

Memilih pengobatan, Islam dengan tegas melarang pengobatan dengan menggunakan sesuatu yang haram. Sabda Nabi Muhammad SAW:

عَنْ أَبِي عِمْرَانَ النَّصَارِيِّ عَنْ أُمِّ الدَّرْدَاءِ عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ قَالَ قَالَ رَسُولُ
اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً
فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Artinya:

“Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat, dan menjadikan untuk kamu bahwa setiap penyakit ada obatnya. Oleh karena itu berobatlah, tetapi jangan berobat dengan yang haram”. (H.R. Abu Dawud)

Pengobatan penyakit alzheimer masih sangat terbatas oleh karena penyebab dan patofisiologis masih belum jelas. Pengobatan simptomatik dan suportif seakan hanya memberikan rasa puas pada penderita dan keluarga. Pemberian obat stimulan, vitamin B, C, dan E belum mempunyai efek yang menguntungkan. Beberapa jenis pengobatan yang biasa diberikan pada penderita Alzheimer's antara lain inhibitor kolinesterase, Thiamin, Nootropik, Klonidin, Haloperidol, dan Acetyl L-Carnitine (ALC) (Howard et al., 2007).

Pemberian kolinesterase, Thiamin, Nootropik, Klonidin, Haloperidol, dan Acetyl L-Carnitine (ALC) sebagai Alzheimer's diperbolehkan oleh Islam atas dasar bahwa obat-obat tersebut telah terbukti manfaatnya. Selain itu juga belum ditemukan fatwa ulama yang mengharamkan penggunaannya, sehingga penggunaannya boleh dilakukan. Hal ini sesuai dengan kaidah hukum Islam:

الأصلُ في الأشياءِ الحِلّ

Artinya:

“Asal segala sesuatu adalah ibadah (boleh) sehingga ada dalil yang mengharamkannya.”

3.2 Pencegahan Penyakit Alzheimer's Menurut Islam

Meskipun belum ada solusi yang terbukti tepat untuk mengatasi penyakit alzheimer's, bukti-bukti baru menunjukkan bahwa untuk mencegah atau menunda penyakit alzheimer's dapat dilakukan dengan menjalankan kombinasi kebiasaan sehat. Para ilmuwan masih bekerja untuk mencari penyebab dan pengobatan-pengobatan untuk penyakit Alzheimer's. Kondisi dan perilaku yang membuat lebih mungkin terkena penyakit Alzheimer's telah diidentifikasi, antara lain (Howard et al., 2007):

1. Merokok setelah usia 65 tahun dapat meningkatkan kemungkinan terkena penyakit alzheimer's sekitar 79%.
2. Obesitas di paruh umur membuat kita 3 ½ kali lebih kemungkinan mengalami Alzheimer's
3. Diabetes membuat dua kali kemungkinan terkena Alzheimer's
4. Genetika hanya 25% dari kasus-kasus Alzheimer's
5. Stres kronis memungkinkan risiko 4 kali lipat terkena penyakit alzheimer's

Meskipun gen, etnis, jenis kelamin, atau usia tidak dapat diubah tetapi beberapa dapat dilakukan untuk mengatasi faktor risiko berikut agar dapat menghalangi terkena penyakit alzheimer's. Faktor risiko tersebut antara lain diabetes, hipertensi, kolesterol tinggi, penyakit jantung, obesitas, stress kronis, kurang kualitas tidur atau kurang tidur, penyakit hati dan ginjal, kebiasaan hidup yang kurang bergerak, merokok, alkohol, obat-obatan dan cedera kepala (Winblad, 2009).

Merokok yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya Alzheimer's termasuk yang diharamkan dalam Islam karena berbahaya bagi fisik dan mendatangkan bau yang tidak sedap, sedangkan Islam adalah (agama) yang baik, tidak memerintahkan kecuali yang baik. Seyogyanya bagi seorang muslim untuk

menjadi orang yang baik, karena sesuatu yang baik hanya layak untuk orang yang baik, dan Allah SWT adalah Maha Baik tidak menerima kecuali yang baik. Merokok hukumnya haram, begitu juga memperdagangkannya. Karena didalamnya terdapat sesuatu yang membahayakan, telah diriwayatkan dalam sebuah hadits (Romli, 2008):

لا ضرر ولا ضرار

Artinya:

“Tidak boleh mencipta bahaya dan membalas dengan bahaya.” (H.R Ahmad dan Ibnu Majah)

Rokok diharamkan karena termasuk sesuatu yang buruk (*khabaits*), sedangkan Allah ta’ala (ketika menerangkan sifat nabi-Nya SAW) berfirman:

وَيُحِلُّ لَهُمُ الطَّيِّبَاتِ وَيُحَرِّمُ عَلَيْهِمُ الْخَبِيثَاتِ

Artinya:

“...Dia menghalalkan bagi mereka yang baik dan mengharamkan yang buruk“ (Q.S. Al A’raf (7) : 157)

Kedokteran telah membuktikan bahwa rokok dapat membahayakan, jika membahayakan maka hukumnya haram (Romli, 2008). Dalil lainnya adalah firman Allah ta’ala:

وَقُولُوا وَاكْسُوهُمْ فِيهَا وَاَرْزُقُوهُمْ قِيَمًا لَكُمْ لَعَلَّ اللَّهُ جَعَلَ الَّتِي أَمْوَالِكُمُ السُّفَهَاءَ تُؤْتُوا وَلَا
مَعْرُوفًا قَوْلًا لَهُمْ

Artinya:

“ Dan janganlah kamu serahkan kepada orang-orang yang belum sempurna akalnya, harta (mereka yang ada dalam kekuasaanmu) yang dijadikan Allah sebagai pokok kehidupan..” (Q.S. An Nisa (4):5)

3.3. Donepezil Sebagai Penatalaksanaan Agitasi pada Alzheimer's Ditinjau Dari Islam

Donepezil merupakan obat yang menjadi terapi medikamentosa utama untuk mengatasi gejala penyakit Alzheimer's ringan sampai sedang, ternyata juga aman dan efektif untuk individu dengan stadium lanjut dari penyakit ini. Obat itu yang tak lain adalah donepezil, menurut studi terbaru yang hasilnya dilaporkan dalam jurnal *Neurology* edisi 31 Juli 2007, bisa memperbaiki kognitif sehingga membantu pemikiran, meskipun fungsinya terganggu sedikit parah (Budson, 2005).

Sebuah studi yang mengamati penggunaan donepezil pada pasien Alzheimer's parah yang masih hidup di komunitas. Penelitian tersebut melibatkan 343 penderita Alzheimer's parah di klinik dari berbagai negara. Pasien secara acak menerima donepezil atau plasebo selama 6 bulan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa fungsi kognitif distabilkan atau diperbaiki pada 63% pasien yang menggunakan donepezil, dibandingkan dengan 39 % yang menerima plasebo. Pasien yang menerima donepezil juga tampak memperlihatkan perbaikan pada memori, bahasa, perhatian, dan pengenalan terhadap nama mereka sendiri, serta penurunan yang lebih sedikit dalam interaksi sosial dan penyusunan kalimat (Budson, 2005).

Penggunaan donepezil pada pasien Alzheimer's tidak bertentangan dengan hukum islam, dengan dasar hukum bahwa donepezil tidak mengandung zat yang haram seperti alkohol dan turunannya. Hal tersebut didasarkan bahwa asal sesuatu

yang dicipta Allah adalah halal dan mubah. Tidak ada satu pun yang haram, kecuali karena ada *nash* yang sah dan tegas dari syari' (yang berwenang membuat hukum itu sendiri, yaitu Allah dan Rasul) yang mengharamkannya. Kalau tidak ada *nash* yang sah, misalnya karena ada sebagian Hadis lemah atau tidak ada *nash* yang tegas yang menunjukkan haram, maka hal tersebut tetap sebagaimana asalnya, yaitu mubah (Qardhawi, 1993).

Ulama-ulama Islam mendasarkan ketetapanannya, bahwa segala sesuatu asalnya mubah, seperti tersebut di atas, dengan dalil ayat-ayat al-Quran yang antara lain:

هُوَ الَّذِي خَلَقَ لَكُمْ مَّا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا ثُمَّ أَسْتَوَىٰ إِلَى السَّمَاءِ فَسَوَّاهُنَّ سَبْعَ سَمَوَاتٍ وَهُوَ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿٢٩﴾

Artinya:

"Dialah Allah yang menjadikan segala yang ada di bumi untuk kamu dan Dia berkehendak (menciptakan) langit lalu dijadikan-Nya tujuh langit. Dan Dia Maha Mengetahui segala sesuatu." (Q.S. Al-Baqarah (2): 29)

Dari beberapa penelitian klinis diketahui donepezil bermanfaat terhadap perbaikan fungsi kognitif dan perilaku pada penderita Alzheimer's. Efek samping yang sering terjadi akibat pemberian donepezil adalah mual, diare, insomnia, muntah-muntah dan kelelahan. Pada penggunaan jangka panjang, donepezil dapat menyebabkan beberapa efek samping antara lain diabetes, trombositopenia tetapi keluhan tersebut hanya bersifat ringan dan sementara, Sehingga dengan pertimbangan antara manfaat dan mudharatnya, penggunaan donepezil tidak bertentangan dengan hukum Islam. Secara umum menolak mafsadat lebih didahulukan daripada meraih kemaslahatan yang ada. Berdasarkan kaidah umum:

إِزْءُ الْمَفَاسِدِ أَوْلَىٰ مِنْ جَلْبِ الْمَصَالِحِ

Artinya:

“Menghilangkan mafsadat itu lebih didahulukan daripada mengambil sebuah masalahat”

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA *ALZEIMER'S DISEASE*

Berdasarkan uraian pada Bab II dan Bab III, ternyata terdapat kaitan antara pandangan kedokteran dan Islam tentang MANFAAT DONEPEZIL SEBAGAI PENATALAKSANAAN AGITASI PADA *ALZEIMER'S DISEASE*, yaitu sebagai berikut:

Alzheimer's adalah kelainan otak progresif di mana sel-sel saraf di otak mulai memburuk dan akhirnya mati. Hal ini membuat sulit bagi sinyal ditransmisikan dengan baik di dalam otak. Seseorang menderita *Alzheimer* memiliki masalah dengan memori, penilaian dan berpikir. Akibatnya ia tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari yang mempengaruhi kehidupan sosial dan keluarga.

Sebuah penelitian terkontrol yang menunjukkan bahwa donepezil mempunyai manfaat dalam perbaikan kognitif dan perilaku. Terapi donepezil juga berpotensi memiliki efek terhadap beberapa gejala penyerta seperti perbaikan volume hippocampus. Dari sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sandra dkk (2004) menunjukkan perbaikan pada skor MMSE pada penderita *Alzheimer's* setelah 2 tahun adalah 0,8 poin lebih tinggi pada kelompok donepezil dibandingkan pada kelompok plasebo, dan rata-rata skor BADLS fungsionalitas point 1,0 lebih tinggi pada kelompok donepezil daripada di kelompok plasebo. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ito dan Yamadera (2002) dimana pemberian donepezil memberikan perbaikan pada Skala Mini-Mental State Examination (MMSE) meningkat dari 21/30

menjadi 26/30, *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) juga mengalami peningkatan 21.7/70 menjadi 16.3/70. Efek samping akibat donepezil yang dilaporkan baik yang terjadi secara spontan atau diamati oleh peneliti adalah mual, diare, insomnia, muntah-muntah dan kelelahan. Pemberian donepezil jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping antara lain diabetes, trombositopenia, dan anemia. *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) mengeluarkan rekomendasi tentang penggunaan donepezil sebagai pengobatan penyakit Alzheimer di Inggris. Berdasarkan penelitian klinis tersebut donepezil direkomendasikan untuk terapi Alzheimer's.

Kedokteran dan Islam memperbolehkan penggunaan donepezil untuk pengobatan agitasi pada *Alzheimer's Disease* karena telah dilakukan penelitian klinis yang dapat membuktikan bahwa penggunaan donepezil aman dan bermanfaat. Donepezil menurut Islam adalah halal. Hal ini didasarkan pada ketentuan bahwa asal sesuatu yang dicipta Allah adalah halal dan mubah. Tidak ada satupun yang haram, kecuali karena ada *nash* yang sah dan tegas dari syari' (yang berwenang membuat hukum itu sendiri, yaitu Allah dan Rasul) yang mengharamkannya. Kalau tidak ada *nash* yang sah misalnya karena ada sebagian hadis lemah atau tidak ada *nash* yang tegas yang menunjukkan haram, maka hal tersebut tetap sebagaimana asalnya, yaitu mubah.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Donepezil merupakan asetil kolinesterase inhibitor reversibel yang bekerja sentral. Donepezil terutama digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer yang bekerja dengan cara meningkatkan asetilkolin kortikal. Donepezil untuk pengobatan penyakit Alzheimer adalah 5 mg per hari, yang diberikan beberapa saat menjelang tidur. Dosis dapat ditingkatkan hingga mencapai 10 mg per hari setelah penggunaan dosis 5 mg diberikan selama setidaknya empat sampai enam minggu. Dosis harian maksimum donepezil adalah 10 mg.
2. Sebuah penelitian terkontrol yang menunjukkan bahwa donepezil mempunyai manfaat dalam perbaikan kognitif dan perilaku. Terapi donepezil juga berpotensi memiliki efek terhadap beberapa gejala penyerta seperti perbaikan volume hippocampus. Dari sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sandra dkk (2004) menunjukkan perbaikan pada skor MMSE pada penderita Alzheimer's setelah 2 tahun adalah 0,8 poin lebih tinggi pada kelompok donepezil dibandingkan pada kelompok plasebo, dan rata-rata skor BADLS fungsionalitas point 1,0 lebih tinggi pada kelompok donepezil daripada di kelompok plasebo. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ito dan Yamadera (2002) dimana pemberian donepezil memberikan perbaikan pada *Skala Mini-Mental State Examination* (MMSE) meningkat dari 21/30 menjadi 26/30, *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) juga mengalami peningkatan

21.7/70 menjadi 16.3/70. Selain itu *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) juga mengeluarkan rekomendasi tentang penggunaan donepezil sebagai pengobatan penyakit Alzheimer di Inggris. Berdasarkan penelitian klinis tersebut donepezil direkomendasikan untuk terapi Alzheimer's.

3. Efek samping yang terjadi adalah mual, diare, insomnia, muntah-muntah dan kelelahan. Keluhan tersebut hanya bersifat ringan dan sementara. Efek samping jangka panjang dari donepezil antara lain diabetes, trombositopenia, dan anemia. Sedangkan pada sistem endokrin dan hematologis tidak menunjukkan efek yang signifikan.
4. Penggunaan donepezil pada pasien Alzheimer's Islam tidak bertentangan dengan Islam dengan dasar hukum bahwa donepezil tidak mengandung zat yang haram. Hal tersebut didasarkan bahwa asal sesuatu yang dicipta Allah adalah halal dan mubah. Tidak ada satupun yang haram, kecuali karena ada *nash* yang sah dan tegas dari syari' (yang berwenang membuat hukum itu sendiri, yaitu Allah dan Rasul) yang mengharamkannya. Kalau tidak ada *nash* yang sah, misalnya karena ada sebagian Hadis lemah atau tidak ada *nash* yang tegas yang menunjukkan haram, maka hal tersebut tetap sebagaimana asalnya, yaitu mubah.
5. Kedokteran dan Islam memperbolehkan penggunaan donepezil untuk pengobatan agitasi pada *Alzheimer's Disease* karena telah dilakukan penelitian klinis yang dapat membuktikan bahwa penggunaan donepezil aman dan bermanfaat. Donepezil bermanfaat terhadap perbaikan fungsi kognitif dan perilaku pada penderita Alzheimer's.

5.2. Saran

1. Untuk kalangan medis di Indonesia untuk dapat memulai menaruh perhatian pada masalah penelitian donepezil untuk pengobatan Alzheimer's di Indonesia dengan memberikan penjelasan kepada para pasien dengan sejas-jelasnya dan selalu mengikuti perkembangan informasi yang terkait dengan masalah tersebut.
2. Kepada para ulama hendaknya dapat menyampaikan kepada umat Islam bahwa apabila sakit hendaklah berobat kepada ahlinya serta berdoa dan tawakal kepada Allah SWT.
3. Kepada pasien untuk bersabar dan berusaha mencari pengobatan jika sakit. Alzheimer's berhubungan dengan kemunduran fungsi memori pasien, maka hendaknya pada pihak keluarga pasien untuk membantu pasien agar tetap dapat menjalankan aktivitas dan ibadahnya agar tetap dapat dijalankan sebagaimana mestinya. Untuk stadium ringan karena gangguan memori masih dapat dikompensasi dan hanya sedikit membutuhkan bantuan orang lain maka hukum berobatnya adalah mubah. Pada stadium sedang, pasien mulai tergantung terhadap orang lain sehingga hukum berobatnya menjadi sunah. Sedangkan pada stadium berat, fungsi memorinya sangat memburuk dan memerlukan bantuan orang lain dan membutuhkan perawatan sepanjang waktu sehingga menurut Islam hukum berobatnya menjadi wajib.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya, 1998. Departemen Agama Republik Indonesia. PT. Karya Toha Putra. Semarang
- Abdullah, 2004. Konsep Nabawi menghindari penyakit. [http://www. Salam-online.web.id](http://www.Salam-online.web.id). Diakses: 04 Desember 2009
- Aronson, 1991. Age-Dependent Incidence, Prevalence, and Mortality in the Old Old. Arch Intern Med. 151(5):989-992
- Assegaf, 2007. Penyakit Hati. <http://www.mail-archive.com>. Diakses: 30 November 2009
- Bangfad, 2008, Kesehatan-dalam-islam. <http://www.fadlie.web.id>. Diakses:29 Desember 2009
- Barties R., Dean R., Beer B dan Lippa A (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Dalam: McKhann, 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 34 (7):939-44
- Blumenthal, Babyak, Sherwood, 2009. Diet, Exercise Habits, and Risk of Alzheimer Disease. JAMA. 302 (22);1-8
- Borchelt, 1996. Familial Alzheimer's Disease-Linked Presenilin 1 Variants Elevate A β 1-42/1-40 Ratio In Vitro and In Vivo. Neuron. 17 (5); 1005-1013
- Budson, 2005. Memory Dysfunction. NEngJM. 352: 692-699
- Campion, 1999. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet. 65(3): 664-670
- Csernansky, Wang, Miller, Galvin, Morris, 2005. Neuroanatomical Predictors of Response to Donepezil Therapy in Patients With Dementia. Arch Neurol. 62:1718-1722
- Cummings, 2004. Alzheimer's Disease. NEngJM. 351:1911-1913
- Delagarza, 2003. Pharmacologic Treatment of Alzheimer's Disease: An Update. [Http://www. American Academy of Family Physicians.com](Http://www.AmericanAcademyofFamilyPhysicians.com). Diakses: 29 November 2009

- Dian, 2006. Konsep kesehatan dalam Islam. <http://psikolog2.tripod.com/>. Diakses: 29 November 2009
- Donaldson, 1997. The impact of the symptoms of dementia on caregivers. The British Journal of Psychiatry. 170: 62-68
- Esler, 2001. A Portrait of Alzheimer Secretases--New Features and Familiar Faces. Science. 293 (5534): 1449 - 1454
- Farlow, 2005. Efficacy of Rivastigmine in Alzheimer's Disease Patients with Rapid Disease Progression: Results of a Meta-Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 20:192-197
- Feldman, 2001. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. American Academy of Neurology. 63:644-650
- Feldman dan Woodward, 2005. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. Neurology. 65;Supp 10-17
- Flannery, 2001. Treating learned helplessness in the elderly dementia patient: Preliminary inquiry. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. 17 (6); 345-349
- Gauthier, 2002. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. CMAJ. 166 (5);102-8
- Giacobini, 1993. Therapy for Alzheimer's disease. Molecular Neurobiology. 9 (1-3); 115-118
- Helmer, 2001. Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 71(3);303-9
- Hendrie, 2001. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease in 2 Communities Yoruba Residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans Residing in Indianapolis, Indiana. JAMA. 285 (6); 1-23
- Herrmann dan Gauthier, 2008. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. CMAJ. 179: 1279-1287
- Holmes, 2004. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology. 63(2); 214 - 219
- Howard, Juaszczak, Ballard, Bentham, 2007. Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. NEngJM. 357:1382-1392
- Ito T dan Yamadera H, 2002. The efficacy of donepezil in Alzheimer's disease. J Nippon Med Sch. 69 (4);379-82
- Juhn, Phillips, Buto, 2007. Balancing Modern Medical Benefits And Risks. Health Affairs. 26 (3); 647-652

- Katzman dan Saitoh, 1991. Advances in Alzheimer's disease. The FASEB Journal. 5; 278-286
- Klafki, Staufenbiel, Kornhuber, Wiltfang, 2006. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. Brain. 129 (11):2840-55
- Knopman, 2009. Association of Prior Stroke With Cognitive Function and Cognitive Impairment. Arch Neurol. 66 (5):614-619
- Kuriyama, Hozawa, Ohmori, Shimazu, Matsui, Ebihara, 2006. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. American Journal of Clinical Nutrition. 83 (2); 355-361
- Linnebur dan Ruscin, 2005. Cholinesterase Inhibitor Use in Geriatric Outpatients with Dementia. <http://www.medscape.com>. Diakses: 28 November 2009
- Martin, 1999. Update on Dementia of the Alzheimer Type. Hosp Community Psychiatry. 40:593-604
- Mathias, 2007. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78:917-928
- McKhann, 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 34(7):939-44.
- Meguro, 2008. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Brain. 122 (8); 1519-1531
- Mihara, Masahito, Hattori, Noriaki, Abe, Kazu, 1993. Magnetic resonance spectroscopic study of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia/Pick complex. NeuroReport. 17 (4); 413-416
- Nikolaos, Luchsinger, Schupf, Brickman, 2009. Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. Journal of the American Medical Association. 302(6):627-637
- Qayyim, 2007. Hakikat Sakit dan Obat dalam pandangan Islam. <Http://www.alqiyamah.wordpress.com>. Diakses: 28 November 2009
- Qardhawi, 1993. Halal dan Haram dalam Islam. PT. Bina Ilmu. Jakarta.
- Raina, 2008. Prevalence of dementia among Kashmiri migrants. Indian Academy of Neurology. 11(2); 106-108
- Reitz, 2006. Stroke and memory performance in elderly persons without dementia. Archiv Neurology. 63: 571-576

- Robert, 2003. Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease. Arch Neurol. 60:753-759
- Rogers dan Friedhoff, 1998. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Dementia. 7 (6):293-303.
- Romli, 2008. Hukum merokok menurut Islam (Mengapa dulu Makruh, sekarang haram). <http://salimsuharis.blogspot.com>. Diakses: 28 November 2009
- Rosenberg, 2005. Translational Research on the Way to Effective Therapy for Alzheimer Disease. Arch Gen Psychiatry. 62:1186-1192
- Rutten, Nicolien, Schafer, Zandvoort, 2005. Age-Related Loss of Synaptophysin Immunoreactive Presynaptic Boutons within the Hippocampus of APP751SL, PS1M146L, and APP751SL/PS1M146L Transgenic Mice. American Journal of Pathology. 167:161-173
- Sandra, Black dan John Szalai, 2004. Recognition Memory and Verbal Fluency Differentiate Probable Alzheimer Disease From Subcortical Ischemic Vascular Dementia. Arch Neurol. 58:1654-1659.
- Scarmeas, 2006. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease, and Vascular Mediation. Arch Neurol. 63:1709-1717
- Schott, 2007. A neurological MRI menagerie. Pract Neurol. 7:186-190
- Smith, 2009. Treatment of Alzheimer's disease in the long-term-care setting. American Journal of Health-System Pharmacy. 66 (10): 899 – 907
- Sparks L, DeKosky, William R. Markesbery (1988). Aminergic-Cholinergic Alterations in Hypothalamus. Dalam: Schott, 2007. A neurological MRI menagerie. Pract Neurol. 7:186-190
- Sugimoto, 2000. Donepezil hydrochloride: A treatment drug for Alzheimers disease. The Chemical Record. 1 (1); 63 - 73
- Wanaverbecq, Semyanov, Pavlov, Walker, Kullmann 2007. Cholinergic Axons Modulate GABAergic Signaling among Hippocampal Interneurons via Postsynaptic {alpha}7 Nicotinic Receptors. Journal Neuroscience. 27: 5683-5693
- Winblad, 2009. Review: Donepezil in Severe Alzheimer's Disease. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. 24 (3); 185-192