

CHOLINESTERASE INHIBITORS SEBAGAI TERAPI DEMENTIA TIPE ALZHEIMER'S

Prameidya Primaniar S

Bagian/SMF Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat

Sanglah

ABSTRAK

Dementia adalah berkurangnya kemampuan intelektual seseorang yang meliputi penurunan kemampuan berfikir, mengingat, memahami, berhitung, berkonsentrasi dan menemukan suatu kata yang tepat. Penyebab dari *dementia* antara lain : *Alzheimer's*, *vascular dementia*, alkohol. *Dementia* tipe *Alzheimer's* merupakan tipe *dementia* yang saat ini paling banyak ditemukan. *Cholinesterase inhibitors* merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengatasi gejala penurunan fungsi kognitif dan mengurangi gejala gangguan neuropsikiatri pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan bagaimana efek beberapa kelas *cholinesterase inhibitors* sebagai terapi *dementia* tipe *Alzheimer's*. Dosis efektif, sediaan dan efek samping yang dapat ditimbulkan dari pemberian beberapa kelas *cholinesterase inhibitors* penting diketahui sebelumnya memutuskan untuk menggunakan salah satu kelas dari *cholinesterase inhibitors* sebagai terapi *dementia* tipe *Alzheimer's*.

Kata kunci: cholinesterase inhibitors, dementia tipe Alzheimer's

CHOLINESTERASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF DEMENTIA ALZHEIMER'S

Prameidya Primaniar S Medical

School, Udayana University

ABSTRACT

Dementia is the loss of intellectual abilities which include decreased ability to think, remember, understand, calculate, concentrate, and find the right words. The causes of dementia are Alzheimer's, vascular dementia, alcohol. Dementia Alzheimer's is a dementia type that is currently the most commonly found. Cholinesterase inhibitors are one of the therapies used to treat symptoms of cognitive decline and reduce neuropsychiatric symptoms in patient dementia Alzheimer's. Several studies have been conducted to demonstrate how the effects of several classes of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia Alzheimer's. Effective dose, dosage and side effects of cholinesterase inhibitors is important to know before deciding to use cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia Alzheimer's.

Keywords: *cholinesterase inhibitors, dementia Alzheimer's*

PENDAHULUAN

Dementia adalah berkurangnya kemampuan intelektual seseorang. Penurunan kemampuan intelektual tersebut meliputi penurunan kemampuan berfikir, mengingat, memahami, berhitung, berkonsentrasi sampai pada berkurangnya kemampuan untuk menemukan suatu kata yang dimaksud.¹ *Dementia* bukan merupakan suatu penyakit, tetapi merupakan kumpulan gejala yang menyertai suatu penyakit atau kondisi tertentu.² Selain itu *dementia* juga mempengaruhi mental

pasien.^{3,4} Biasanya pasien akan mengalami gangguan neuropsikiatri seperti halusinasi penglihatan, *paranoid delusion*, agitasi, dan berdampak pada perubahan *mood*.^{3,4}

Penyebab dari *dementia* sangat beragam.⁴ Beberapa diantaranya antara lain : *Alzheimer's*, *vascular dementia*, alkohol. *Dementia* tipe *Alzheimer's* merupakan tipe *dementia* yang saat ini paling banyak ditemukan. Dari seluruh pasien *dementia*, dilaporkan 60% mengalami *dementia* tipe *Alzheimer's*. Prevalensi *dementia* tipe *Alzheimer's* akan meningkat seiring bertambahnya umur.⁴ Prevalensi pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki, hal ini mungkin terjadi dikarenakan lebih banyaknya wanita pada usia tua dibandingkan dengan laki-laki.⁵ Pada umumnya *dementia* tipe *Alzheimer's* terjadi pada usia tua, namun pada beberapa kasus ditemukan pada umur kurang dari 60 tahun.⁵

Cholinesterase inhibitors merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengatasi gejala penurunan fungsi kognitif dan mengurangi gejala gangguan neuropsikiatri pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*. Biasanya *cholinesterase inhibitors* akan diberikan pada tahap awal terapi *dementia* tipe *Alzheimer's*.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan bagaimana efek beberapa kelas *cholinesterase inhibitors* sebagai terapi *dementia* tipe *Alzheimer's*. Dosis efektif, sediaan dan efek samping yang dapat ditimbulkan dari pemberian beberapa kelas *cholinesterase inhibitors* penting diketahui sebelumnya memutuskan untuk menggunakan salah satu kelas dari *cholinesterase inhibitors* sebagai terapi *dementia* tipe *Alzheimer's*.

Hal tersebut yang menjadi dasar penulisan makalah ini. Penulis akan membahas lebih rinci pada bab permasalahan.

PEMBAHASAN

2.1 Neuropathologi *Dementia Tipe Alzheimer's*

Alzheimer's merupakan penyakit neurodegeneratif dengan karakteristik adanya perubahan-perubahan secara histologi.⁷ Pada penderita *dementia tipe Alzheimer's* akan ditemukan beberapa perubahan-perubahan secara histologi. *Senile plaques* yang merupakan kumpulan dari *amyloid plaques* akan ditemukan pada pasien ini.⁴ Protein amyloid merupakan komponen terbanyak dari *senile plaques* yang merupakan salah satu hasil pemecahan dari *amyloid precursor protein*.⁴ *Amyloid precursor protein* merupakan 770 – amino acid protein dimana fungsi secara fisiologis belum diketahui secara jelas.³ Terbentuknya *amyloid precursor protein* juga belum diketahui secara jelas.⁴ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa hal ini berhubungan dengan gen E 4.⁴ Pada proses terbentuknya *senile plaques*, *amyloid precursor protein* akan dipecah oleh enzim , , dan secretase.³ *Amyloid precursor protein* dipecah oleh secretase menjadi P 3. P 3 merupakan bentuk amyloid yang nontoxic dan bersifat mudah larut. Sedangkan dan secretase akan memecah *amyloid precursor protein* menjadi amyloid yang akan berkumpul di otak. Mutasi pada *amyloid precursor protein*, *presenilin 1* dan *presenilin 2* akan semakin meningkatkan produksi amyloid. Selanjutnya amyloid akan berinteraksi dengan apolipoprotein E e-4, kolesterol, 2 makroglobulin dan LPR untuk meningkatkan pengumpulan sehingga terbentuklah *diffuse plaques*. Tau – positive neuritis akan berkembang disekeliling amyloid yang akhirnya menghasilkan *neuritic plaques*. Hal ini yang membuat degenerasi dari neuron.³

Selain *senile plaques*, *neurofibrillary tangels*, *neuronal loss*, *synaptic loss*, dan *granulovascular degeneration* juga akan tampak secara mikroskopis.⁴ *Neurofibrillary tangels* berhubungan erat dengan *dementia* pada usia sekitar 65 tahun sampai 75 tahun, namun kaitannya

akan lebih rendah pada pasien dengan usia 95 tahun.⁸ Hal ini disebabkan *neurofibrillary tangles* juga akan terjadi pada seseorang tanpa *dementia* seiring dengan bertambahnya usia. Jadi pada seseorang dengan umur berkisar antara 95 tahun, *neurofibrillary tangles* sulit dipakai sebagai acuan ciri-ciri dari *dementia* tipe *Alzheimer's*.

Defisit dari *cholinergic neurons* juga dilaporkan terjadi pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.⁷ Hal ini ditandai dengan berkurangnya neurons pada *basal forebrain nuclei*. Degenerasi dari *cholinergic neurons* memicu berkurangnya *choline acetyltransferase* sekitar 80%-90% di *hippocampus* dan *temporal cortex*. Sedangkan pada *parietal cortex* dan *frontal convexity* berkurang sekitar 40%-75%.⁷ *Choline acetyltransferase* merupakan suatu enzim kunci untuk mensintesis *acetylcholine*.⁴ Penurunan produksi *choline acetyltransferase* pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* menyebabkan berkurangnya produksi *acetylcholine*. *Acetylcholine* juga akan berkurang karena adanya dua *cholinesterase*.⁹ Kedua *cholinesterase* tersebut yaitu *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase*. *Acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase* juga ternyata berhubungan dengan adanya *amyloid plaques*. Pada perkembangan *dementia* tipe *Alzheimer's* terjadi peningkatan konsentrasi dari *acetylcholinesterase* di atas normal dan peningkatan aktifitas *butyrylcholinesterase* yang menyebabkan berkurangnya kemampuan intelektual atau kognitif pasien dengan cepat.⁹

Perubahan-perubahan juga akan ditemukan pada reseptor-reseptor *cholinergic*. Dimana fungsi normal dari reseptor-reseptor ini diperlukan dalam sistem *cholinergic*. Reseptor M₁ dan *presynaptic* M₂ autoreseptor akan berkurang.⁷ Reseptor *nicotinic* juga akan berkurang pada *dementia* tipe *Alzheimer's*, namun level dari M₃ reseptor akan tetap normal.⁷

Perubahan-perubahan tersebut merupakan penyebab adanya penurunan kemampuan intelektual atau kognitif dan gejala gangguan neuropsikiatri pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.

2.2 Cholinesterase inhibitors

Cholinesterase inhibitors merupakan suatu kelas obat yang digunakan untuk mengatasi gejala penurunan kognitif pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* ringan hingga sedang.¹⁰ Selain itu, *cholinesterase inhibitors* juga bisa mengatasi beberapa gangguan neuropsikiatri, walaupun efeknya kecil.¹⁰

Cholinesterase inhibitors berfungsi meingkatkan level dari *acetylcholine*, dimana fungsi dari *acetylcholine* adalah sebagai *chemical messenger* yang penting dalam kaitannya dengan fungsi kognitif seseorang.¹⁰

Cholinesterase inhibitors menghambat aktifitas dari *acetylcholinesterase* yang berfungsi untuk memecah *acetylcholine*, setelah pesan sampai pada sel yang dituju.¹⁰ Dengan penurunan dari *acetylcholinesterase*, diharapkan terjadi peningkatan level dari *achetylcholine*.¹⁰

Cholinesterase inhibitors tidak menghentikan proses degenerasi yang terjadi pada sel saraf, namun hanya mengatasi gejala-gejala yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif.¹⁰

2.2.1 Pembagian Cholinesterase inhibitors

Cholinesterase inhibitors dibedakan menjadi beberapa kelas berdasarkan tipe ikatan yang dibentuk dengan *acetylcholinesterase*.⁷

Yang pertama yaitu kelas *carbamate*. Contoh dari kelas *carbamate* yaitu *physostigmine*, *rivastigmine*, dan *eptastigmine*.⁷ *Physostigmine* merupakan salah satu dari contoh kelas *carbamate* yang lebih selektif terhadap *butyrylcholinesterase* dibandingkan dengan

acetylcholinesterase dan bersifat *reversible*.⁷ *Rivastigmine* selektif terhadap *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase* dan bersifat *pseudo irreversible*.^{7,8} *Eptastigmine* juga bersifat lebih selektif terhadap *butyrylcholinesterase* daripada *acetylcholinesterase* dan bersifat *reversible*.⁷

Kelas yang kedua yaitu kelas *acridine*.⁷ Contoh dari kelas tersebut adalah *tacrine* dan *velnacrine*. Bersifat *reversible* dan lebih selektif terhadap *butyrylcholinesterase* dibandingkan dengan *acetylcholinesterase*. *Tacrine* dan *velnacrine* mempunyai afinitas yang lebih tinggi dan merupakan *noncovalent inhibitor*.⁷

Kelas ketiga yaitu kelas *piperidine*.⁷ Salah satu contoh dari *piperidine* yaitu *donepezil*. *Donepezil* juga lebih selektif terhadap *butyrylcholinesterase* dan bersifat *reversible*. *Donepezil* mempunyai komponen kompetitif dan komponen non kompetitif.⁷

Kelas keempat yaitu kelas *organophosphate*.⁷ Contoh dari kelas ini yaitu *metrifonate*. *Metrifonate* membentuk ikatan kovalen yang bersifat *irreversible* dengan substrat. Pada awalnya *metrifonate* akan bersifat kompetitif inhibitor, namun pada tahap selanjutnya akan bersifat sebagai non kompetitif inhibitor. *Metrifonate* lebih selektif terhadap *butyrylcholinesterase* daripada *acetylcholinesterase*.⁷

Kelas yang kelima yaitu kelas *phenanthrene alkaloid* dengan salah satu contoh yaitu *galantamine*.⁷ *Galantamine* merupakan salah satu contoh dari *phenanthrene alkaloid* yang bersifat *reversible* dan lebih selektif terhadap *acetylcholinesterase*. *Galantamine* merupakan salah satu kompetitif inhibitor.⁷

2.2.2 Cholinesterase inhibitors dalam Meningkatkan Fungsi Kognitif

Penurunan kemampuan intelektual atau penurunan fungsi kognitif pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* disebabkan oleh hilangnya *cholinergic neurons* yang bersifat progresif dan berkurangnya *acetylcholine* pada otak.⁹

Sepertinya telah dibahas sebelumnya, berkurangnya *acetylcholine* dikarenakan oleh adanya dua *cholinesterase*.⁹ Kedua *cholinesterase* tersebut adalah *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase*.⁹

Untuk mengatasi gejala-gejala penurunan fungsi kognitif pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*, maka dapat dilakukan penanganan dengan menghambat *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase*.⁹ Menurut beberapa penelitian, pemberian *cholinesterase inhibitors* dapat menunda penurunan fungsi kognitif sekitar 6 bulan sampai 12 bulan, dimana pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* yang tidak mendapatkan *cholinesterase inhibitors* hal itu biasa dialami.⁹

Beberapa *cholinesterase inhibitors* yang biasa digunakan pada awal terapi pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* untuk mengatasi gejala-gejala penurunan fungsi kognitif adalah *rivastigmine*, *donepezil*, dan *galantamine*. Ketiganya dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh apabila dosis dan cara pemberian sesuai dengan rekomendasi yang dianjurkan.

2.2.2.1 Rivastigmine

Beberapa penelitian menunjukkan perbaikan fungsi kognitif dari pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* ringan hingga sedang dengan pemberian *rivastigmine*.⁹ *Rivastigmine* sangat signifikan berhubungan dengan inhibisi sentral dari *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase*. *Rivastigmine* dapat menghambat *acetylcholinesterase* dan *butyrylcholinesterase*, sehingga konsentrasi dari *acetylcholine* dapat ditingkatkan.⁹

Rivastigmine dapat berupa kapsul dengan dosis 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, dan 6 mg.⁹ Selain itu tersedia juga oral solution 2 mg/ml. Pemberian dua kali pada pagi dan sore dengan terlebih dahulu makan. Pemberian awal 1,5 mg/hari, setelah 4 minggu ditingkatkan menjadi 3 mg yang

masing-masing diberikan dua kali sehari. Setelah 4 minggu berikutnya dapat ditingkatkan hingga 4,5 mg sampai 6 mg yang juga masing-masing diberikan dua kali sehari.⁹

Rivastigmine sangat cepat dan secara sempurna dapat diabsorpsi.¹¹ *Rivastigmine* dimetabolisme secara luas oleh *acetylcholinesterase*. Paruh waktunya adalah sekitar 1,5 jam dengan sebagian besar eliminasinya berupa ekskresi metabolik dari ginjal.¹¹

Pada pasien yang hipersensitif terhadap turunan *carbamate*, sebaiknya *rivastigmine* tidak diberikan.¹¹ Sedangkan pada pasien yang mempunyai riwayat asma atau *obstructive pulmonary disease*, *rivastigmine* bisa digunakan. *Rivastigmine* juga biasanya digunakan pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* yang tidak sensitif terhadap *acetylcholinesterase specific inhibitor*.¹¹

Efek samping dari pemberian *rivastigmine* antara lain adalah mual, muntah, *anorexia*, dan penurunan berat badan.⁹

2.2.2.2 Donepezil

Penelitian yang dilakukan kurang lebih 12 sampai 24 minggu menyimpulkan bahwa pemberian *donepezil* dengan dosis 5mg/hari hingga 10 mg/hari menunjukkan efek yang signifikan secara statistik untuk mengatasi gejala-gejala yang berkaitan dengan kognitif.⁹ *Donepezil* membantu memperbaiki memori dan meningkatkan kemampuan untuk mengurus diri sendiri pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.⁹

Donepezil berupa tablet tersedia dalam dosis 5 mg dan 10 mg. Pemberian dilakukan satu kali setiap malam, dapat disertai atau tanpa didahului dengan makan.⁹ Dosis awal yaitu 5 mg/hari selama kurang lebih 4 minggu sampai 6 minggu, setelah itu meningkat hingga 10 mg/hari.⁹

Efek samping dari *donepezil* antara lain adalah diare, *anorexia*, *fatigue*, insomnia, mual, muntah, penurunan berat badan dan *muscle cramps*.⁹

2.2.2.3 Galantamine

Galantamine bekerja selain untuk menghambat *acetylcholinesterase*, juga berperan sebagai *allosterically potentiating ligand* pada *nicotinic acetylcholine reseptor*.⁹ *Galantamine* dapat memperbaiki *nicotinic cholinergic neurotransmitter* yang akan berdampak baik dalam perbaikan fungsi kognitif.⁹

Sediaan dari *galantamine* berupa tablet dengan dosis 4 mg, 8 mg, dan 12 mg.⁹ Dapat juga berupa oral solution 4 mg/ml. Pemberian dilakukan 2 kali sehari pada pagi dan sore setelah makan. Dosis pemberian awal yaitu 4 mg yang masing-masing diberikan dua kali sehari. Setelah 4 minggu, dosis dapat ditingkatkan menjadi 8 mg hingga 12 mg yang juga masing-masing diberikan 2 kali sehari.⁹

Efek samping dari pemberian *galantamine* adalah diare, *anorexia*, mual, muntah, dan penurunan berat badan.⁹

2.2.3 Cholinesterase inhibitors untuk Gangguan Neuropsikiatri

Selain terjadi penurunan fungsi kognitif, pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* juga akan terjadi gangguan neuropsikiatri. Biasanya pasien akan mengalami gangguan neuropsikiatri seperti *halusinasi penglihatan, paranoid delusion*, agitasi, dan berdampak pada perubahan *mood*.^{3,4}

Menurut beberapa penelitian, *cholinesterase inhibitors* dilaporkan mempunyai efek dalam mengatasi gangguan neuropsikiatri, walaupun dilaporkan efeknya kecil namun signifikan secara statistik.^{6,12}

2.2.3.1 Rivastigmine

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui efek dari *rivastigmine* dalam mengatasi gangguan neuropsikiatri. *Rivastigmine* dapat mengatasi psikosis pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.⁷ Pernyataan itu didasarkan oleh penelitian yang telah dilakukan dan penilaian menggunakan *Neuropsychiatric Inventory Score*.

Efek samping dari pemberian *rivastigmine* antara lain adalah mual, muntah, *anorexia*, dan penurunan berat badan.⁹

2.2.3.2 Physostigmine

Awalnya *physostigmine* hanya diteliti untuk diketahui efeknya terhadap fungsi kognitif.⁷ Namun seiring berjalannya waktu, beberapa peneliti juga meneliti efek *physostigmine* terhadap gangguan neuropsikiatri.⁷

Suatu penelitian menyebutkan bahwa *physostigmine* memiliki efek yang baik dalam perbaikan aspek perilaku dibandingkan dengan *placebo*.⁷ Peneliti lain juga melaporkan bahwa pemberian *intramuscular physostigmine* berpengaruh terhadap aspek perilaku secara dramatis dalam waktu 3 hari. *Physostigmine* dapat menurunkan *restlessness*, depresi, dan memperbaiki kemampuan bersosialisasi dari pasien.⁷

Efek samping dari penggunaan *physostigmine* juga dapat ditemukan dari beberapa penelitian yang dilakukan. Efek samping tersebut dapat berupa "*physostigmine syndrome*".⁷ Pasien akan merasakan *extreme fatigue*, cemas, *uncooperative*. Namun pada penelitian yang menimbulkan efek samping ini digunakan dosis yang lebih besar dibandingkan dosis yang dipakai pada penelitian yang dilakukan oleh Shwarz dan Konlstaedt.

2.2.3.3 Eptastigmine

Eptastigmine dilaporkan dapat memperbaiki aspek perilaku dari pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.⁷ Namun masih sedikit penelitian yang membahas *eptastigmine* secara lebih lengkap melalui efeknya terhadap perbaikan aspek perilaku dan gangguan neuropsikiatri.

2.2.3.4 Tacrine

Beberapa penelitian bahwa pemberian *tacrine* dapat memperbaiki keadaan *uncooperative* dan *paranoid delusion* yang dialami oleh pasien *dementia* tipe *Alzheimer's*.⁷ Hal ini didasarkan oleh

penilaian yang telah dilakukan menggunakan *Noncognitive Portion of the Alzheimer's Disease Assessment scale*.⁷

2.2.3.5 Velnacrine

Penelitian yang dilakukan selama kurang lebih 24 minggu pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* menyebutkan bahwa *velnacrine* dapat mengurangi apati, *anxiety*, dan *disinhibition*.⁷ Sedangkan apabila dibandingkan dengan *placebo*, *velnacrine* terbukti tidak menyebabkan terjadinya perubahan pada aspek perilaku. Penilaian tersebut dilakukan dengan menggunakan *Relatives Assessment of Global Symptomatology*.⁷

2.2.3.6 Donepezil

Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan *Neuropsychiatric Inventory* mendapatkan bahwa *donepezil* mampu meningkatkan total skor pada penilaian tersebut.⁷ Secara garis besar dapat disimpulkan bahwa *donepezil* dapat memperbaiki aspek perilaku dan gangguan neuropsikiatri, walaupun kurang signifikan apabila dibandingkan dengan antipsikotik dan anti depresan.^{7,13} Hal ini terbukti dengan adanya penelitian yang menyebutkan bahwa *donepezil* kurang efektif sebagai terapi agitasi pada *dementia* tipe *Alzheimer's*.¹³

Efek samping dari *donepezil* adalah diare, *anorexia*, *fatigue*, insomnia, mual, muntah, penurunan berat badan dan *muscle cramps*.⁹

2.2.3.7 Metrifonate

Penelitian yang didasarkan oleh penggunaan *Neuropsychiatric Inventory* menyimpulkan bahwa *metrifonate* dapat menurunkan halusinasi penglihatan, apati, depresi, *anxiety*, dan memperbaiki *aberrant motoric behavior*.⁷ Dosis yang dilaporkan aman adalah 0,20 mg/kg/hari.¹²

2.2.3.8 Galantamine

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa *galantamine* akan mempunyai efek untuk perbaikan gangguan neuropsikiatri yang cukup signifikan dibandingkan dengan *placebo*.⁶ Hal ini dimungkinkan apabila *galantamine* diberikan dengan dosis 6 mg/hari.⁶

Efek samping dari pemberian *galantamine* adalah diare, *anorexia*, mual, muntah, dan penurunan berat badan.⁹

RINGKASAN

Dementia tipe *Alzheimer's* merupakan suatu penurunan fungsi kognitif dan adanya gangguan neuropsikiatri yang disebabkan oleh *Alzheimer's*. Hal tersebut dikarenakan adanya perubahan-perubahan secara histologi pada otak dan berkurangnya konsentrasi *acetylcholine*.

Cholinesterase inhibitors merupakan salah satu obat yang digunakan pada pasien *dementia* tipe *Alzheimer's* ringan hingga sedang. Beberapa kelas *cholinesterase inhibitors* secara signifikan dapat memperbaiki gejala-gejala penurunan fungsi kognitif. *Cholinesterase inhibitors* juga mempunyai efek dalam mengatasi gangguan neuropsikiatri, walaupun dilaporkan efeknya kecil namun signifikan secara statistik.^{6,12} Dosis dan cara pemberian yang tepat harus diperhatikan dalam penggunaan *cholinesterase inhibitors* agar dapat dicapai hasil yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Alzheimer's disease: The Brain Killer [diakses 10 Januari 2010]. Diunduh dari: http://www.Searo.Who.Int/en/section1174/section1199/section1567/section1823_8057.htm.
2. National Academy On an Aging Society. Alzheimer's Disease and Dementia. Washington [diakses Januari 2010]. Diunduh dari: www.Agingsociety.Org/agingsociety/pdf/Alzheimers.pdf.
3. Caselli R, Boeve B. The Generative Dementia. Dalam: Pioli S, Anello L, penyunting. Textbook of Clinical Neurology. Edisi ke- 2. Pennsylvania: Elsevier, 2003; h. 628- 687.
4. Sadock B, Mitchell C. Delirium, Dementia, and Amnestic and other Cognitive Disorders. Dalam: Sadock BJ, Sadock VA, penyunting. Synopsis of Psychiatry. Edisi ke- 10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; h. 329-331.
5. Cochran E. Neurodegenerative disease. Dalam: Prayson R, Goldblum J, penyunting. Neuropathology. Philadelphia: Elsevier, 2005; h. 223-230.
6. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. JAMA. 2005; 293 (5): 596-608.
7. Cummings J. Cholinesterase inhibitorss: A New Class of Psychotropic Compounds. Am J Psychiatry. 2000; 157 (1): 4-15.
8. Savva G. Age, Neuropathology, and Dementia. NEJM. 2009; 360 (22): 2302-2309.
9. Ellis J. Cholinesterase inhibitorss in the Treatment of Dementia. JAOA. 2005; 105 (3): 145- 148.

10. Healthy Place. Cholinesterase inhibitorss for Treatment of Alzheimer's. (diakses Januari 2010). Diunduh dari: <http://www.healthplace.com/alzheimers/medications/cholinesterase-inhibitor>.
11. Aschenbrenner D, Venable S. Drug Treating Pyscotic Disorders and Dementia. Dalam: Surrena H, Gentzler B, Harris I, penyunting. Drug Therapy In Nursing. Edisi ke- 3. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; h. 323- 326.
12. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of Cholinesterase inhibitorss in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer's Disease. JAMA. 2003; 289 (2): 210- 216.
13. Howard R. Donepezil for Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. NEJM. 2007; 357 (14): 1382-1392.