

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK
SAMPING DONEPEZIL PADA PASIEN
PENDERITA ALZHEIMER**



VIRGINIA CHRYSANTA MARIA R. P

2443017108

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2021**

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
DONEPEZIL PADA PASIEN PENDERITA ALZHEIMER**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

VIRGINIA CHRYSANTA MARIA R. P

2443017108

Telah disetujui pada tanggal 28 Juni 2021 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



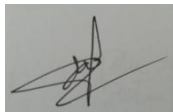
apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M. Farm. Klin.
NIK. 241.14.0831

Pembimbing II,



apt. Dra. Siti Surdijati, MS.
NIK. 241.12.0734

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Drs. Didik Hasmono, MS.
NIK. 195809111986011001

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Kajian Pustaka Efektivitas dan Efek Samping Donepezil pada Pasien Penderita Alzheimer** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Malang, 10 Juni 2021



Virginia Chrysanta Maria R. P
2443017108

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Malang, 10 Juni 2021



Virginia Chrysanta Maria R. P
2443017108

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING DONEPEZIL PADA PASIEN PENDERITA ALZHEIMER

VIRGINIA CHRYSANTA MARIA R. P
2443017108

Penyakit Alzheimer adalah sejenis penyakit otak dan penyakit degeneratif yang berarti semakin memburuk seiring berjalannya waktu. Setelah bertahun-tahun terjadi perubahan di otak, individu akan mengalami gejala seperti kehilangan ingatan dan mengalami masalah bahasa. FDA telah menyetujui lima obat untuk pengobatan Alzheimer yaitu rivastigmine, galantamine, donepezil, memantine, dan memantine yang dikombinasikan dengan donepezil. Donepezil merupakan penghambat spesifik asetilkolinesterase (AChE) dan merupakan pengobatan yang banyak diresepkan untuk penyakit Alzheimer segala tipe karena telah terbukti lebih efektif dan tidak memiliki efek samping yang serius. Dosis standar donepezil 5 mg atau 10 mg sehari dikaitkan dengan 20-40% penghambatan aktivitas kortikal AChE, dosis yang lebih tinggi akan meningkatkan penghambatan AChE. Donepezil 23 mg menghasilkan manfaat kognitif yang lebih besar secara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan efek samping dari penggunaan Donepezil pada pasien penderita Alzheimer. Penelitian ini menggunakan *database* online PUBMED. Penelusuran literature dari database diperoleh 351 artikel yang kemudian dipilih menjadi 13 artikel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Hasil dari penelitian ini adalah Donepezil dengan dosis 10 mg/hari efektif digunakan sebagai terapi untuk pasien penderita Alzheimer baik dari tipe ringan hingga berat. Semakin tinggi dosis yang digunakan (23 mg/hari) maka akan lebih efektif dalam memperbaiki fungsi kognitif pasien yang dapat dilihat dari peningkatan skor MMSE dan penurunan skor ADAS-cog pasien. Efek samping yang terjadi secara umum antara lain pusing, mual, muntah, serta diare. Semakin tinggi dosis yang digunakan maka efek samping yang terjadi menjadi lebih tinggi.

Kata kunci: Penyakit Alzheimer, donepezil, hasil pengobatan, efek samping

ABSTRACT

LITERATURE STUDY IN THE EFFECTIVENESS OF DONEPEZIL AND ITS SIDE EFFECTS ON ALZHEIMER'S PATIENT

**VIRGINIA CHRYSANTA MARIA R. P
2443017108**

Alzheimer's disease is a type of brain disease and degenerative disease which means it gets worse over time. After years of changes in the brain, individuals will experience symptoms such as memory loss and language problems. The FDA has approved five drugs for the treatment of Alzheimer's, namely rivastigmine, galantamine, donepezil, memantine, and memantine in combination with donepezil. Donepezil is a specific acetylcholinesterase (AChE) inhibitor and is a widely prescribed treatment for Alzheimer's disease of all types because it has been shown to be more effective and has no serious side effects. Standard doses of donepezil 5 mg or 10 mg daily were associated with 20-40% inhibition of AChE cortical activity, higher doses increased AChE inhibition. Donepezil 23 mg produces significantly greater cognitive benefits. This study aims to determine the effectiveness and side effects of using Donepezil in patients with Alzheimer's. This study uses the PUBMED online database. Searching the literature from the database, 351 articles were obtained which were then selected into 13 articles according to the inclusion and exclusion criteria that had been determined. The result of this study is that Donepezil at a dose of 10 mg/day is effectively used as a therapy for patients with Alzheimer's disease from mild to severe types. The higher the dose used (23 mg/day) the more effective it will be in improving the patient's cognitive function which can be seen from the increase in the MMSE score and the decrease in the patient's ADAS-cog score. Common side effects include dizziness, nausea, vomiting, and diarrhea. The higher the dose used, the higher the side effects.

Keywords: Alzheimer's disease, donepezil, treatment outcome, side effects

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Efek Samping Donepezil pada Pasien Penderita Alzheimer”** dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa skripsi dapat diselesaikan dengan adanya bimbingan, bantuan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini, khususnya kepada:

1. Tuhan Yesus yang selalu menyertai, memberkati, dan memberikan kekuatan kepada penulis dari awal hingga akhir proses studi sarjana Farmasi.
2. Kedua orang tua penulis yang senantiasa mendoakan, memotivasi, dan mendukung baik secara moril maupun material sehingga proses studi dan penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan baik.
3. apt. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi.
4. apt. Dra. Siti Surdijati, MS. Selaku dosen pembimbing kedua atas segala bimbingan, nasehat, dan dukungan, serta motivasi selama proses penulisan skripsi.
5. apt. Drs. Didik Hasmono, MS. dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku dosen penguji I dan II yang telah

memberikan kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat berjalan dengan baik.

6. apt. Drs. Y. Teguh Widodo, M. Sc. selaku dosen penasehat akademik yang selalu memberikan masukan dan dukungan serta motivasi selama proses studi strata 1 sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga segala proses studi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat berjalan dengan sangat baik.
8. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D selaku Dekan Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
9. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
10. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
11. Keluarga penulis yang senantiasa memberi dukungan dan doa selama masa studi dan proses penulisan skripsi.
12. Arief Yafie yang telah menemani, mendukung, dan memotivasi, dan mengisi hari-hari menjadi sangat menyenangkan bagi penulis selama studi dan proses penulisan skripsi.

13. Sahabat tercinta Jesica Burju, Havis Nutrianti, Fellicia Putri, Maria Adetya, Sherlilyta, Maria Paula Tina, Bella Yuliana, Evan Puryan, Maria Melisa, Viola Margaretha, dan Anna Maria yang selalu menemani, membantu, memberikan dukungan, saran dan semangat selama studi serta dalam proses penelitian dan penulisan skripsi.
14. Febryana, Galuh Winasari dan Stephanie Natalia yang telah mendukung dan memotivasi penulis selama studi.
15. Teman-teman dan sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah mendukung penulis selama proses studi.
16. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quitting, for just being me at all the times.*

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Adanya keterbatasan pengalaman, pengetahuan, maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Skripsi ini saya persembahkan kepada almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Malang, 10 Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Pengertian Alzheimer	7
2.2 Kategori Alzheimer	7
2.2.1 Mild Alzheimer’s Dementia.....	8
2.2.2 Moderate Alzheimer’s Dementia	8
2.2.3 Severe Alzheimer’s Dementia.....	8
2.3 Patogenesis Alzheimer	9
2.3.1 Hipotesis Kaskade Amiloid	9
2.3.1 Hipotesis Tau	11
2.4 Faktor Risiko Alzheimer	12
2.4.1 Usia.....	12
2.4.2 Genetik.....	13

	Halaman
2.4.3 Riwayat Keluarga	13
2.4.4 Pendidikan dan Pekerjaan	14
2.4.5 Keterlibatan Sosial dan Kognitif.....	14
2.4.6. Traumatic Brain Innjury (TBI)	14
2.5 Gejala Alzheimer	15
2.6 Langkah Pemeriksaan Alzheimer.....	17
2.7 Terapi Alzheimer	18
2.7.1 Terapi Non Farmakologi.....	18
2.7.2 Terapi Farmakologi	20
2.8 Tinjauan Donepezil	21
2.9 Kriteria Penilaian Efektivitas Terapi	23
2.10 Tinjauan <i>Evidence Based Practice</i>	26
2.11 Tinjauan <i>Evidence Based Medicine</i>	28
2.12 Tinjauan <i>Literature Review</i>	30
2.13 Tinjauan tentang PICO.....	33
2.14 Tinjauan <i>Database</i> (PubMed)	34
2.15 Tinjauan tentang Diagram Alur PRISMA.....	35
2.16 Kerangka Konseptual	36
BAB 3. METODE PENELITIAN	37
3.1 Jenis Penelitian.....	37
3.2 Pencarian Literatur	37
3.3 Kriteria Inklusi	38
3.4 Kriteria Eksklusi.....	38
3.5 Proses Pemilihan Artikel Terpilih	38
3.6 Definisi Operasional Penelitian.....	39
3.7 Ekstraksi Data	41

	Halaman
3.8 Analisis Data	41
3.9 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	41
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Gambaran Umum Pencarian Literatur	42
4.2 Karakteristik Jurnal	42
4.3 Efektivitas dan Efek Samping Donepezil pada Pasien Penderita Alzheimer	44
4.4 Pembahasan.....	51
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Searching Strategy Pencarian Literatur Terkait.....	36
Tabel 4.1 Karakteristik Jurnal yang Digunakan	42
Tabel 4.2 Efektivitas dan Efek Samping Donepezil pada Pasien Penderita Alzheimer	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Hipotesis Patofisiologi Alzheimer	10
Gambar 2.2 Patologi Tau.....	12
Gambar 2.3 Pencegahan secara Non-farmakologis	19
Gambar 2.4 Piramida Hirarki Bukti Ilmiah	30
Gambar 3.1 Diagram Alur Pemilihan Jurnal Menurut PRISMA.....	40
Gambar 4.1 Proses Kajian Literatur	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Tabel Hasil Skrining PubMed	66

DAFTAR SINGKATAN

A β	Amyloid beta
AChE	<i>Acetylcholinesterase (Asetilkolinesterase)</i>
AChEI	<i>Acetylcholinesterase inhibitors</i>
AD	<i>Alzheimer Disease</i>
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale</i>
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
APOE	Apolipoprotein E
CDC	<i>Centers for Disease Control (Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit)</i>
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CI	<i>Cholinesterase Inhibitors</i>
CIBIC-Plus	<i>The Clinicians Global Impression of Change</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBP	<i>Evidence Based Practice</i>
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GSK-3 β	Glikogen Sintase Kinase 3
MAPK	<i>Microtubule Affinity Regulating Kinase</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
mRNA	<i>messenger RNA</i>
NFT	<i>Neurofibrillary Tangles</i>
NMDA	N-metil-d-aspartat
PHF	<i>Paired Helical Filaments</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses</i>
RCT	<i>Randomized Control Trial</i>
SIB	<i>Severe Impairment Battery</i>
SF	<i>Straight Filament</i>
SP	Senile Plak
TBI	<i>Traumatic Brain Injury</i>
TEAE	<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>