

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan defisit memori dan fungsi kognitif lainnya, penurunan progresif aktivitas kehidupan sehari-hari, gejala perilaku dan psikologis (Zang and Gordon, 2018). Penyakit Alzheimer dapat menimbulkan berbagai gangguan medis seperti kehilangan memori gangguan bicara dan menulis, kemampuan visuospasial, kepribadian, perilaku dan perawatan diri. Semua gejala berlangsung secara bertahap dan progresif sehingga penderita akan mengalami kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari dan cenderung menarik diri dari lingkungan sosial (Aguila *et al.*, 2015).

Menurut *Alzheimer's Disease Statistic*, diperkirakan ada sekitar 44 juta orang di seluruh dunia yang hidup dengan penyakit Alzheimer atau demensia terkait. Di Amerika Serikat, diperkirakan 5,5 juta orang dari segala usia menderita penyakit Alzheimer. Sekitar 5,3 juta berusia 65 tahun ke atas dan 200.000 di antaranya lebih muda dan menderita penyakit Alzheimer dini. Pada tahun 2050, jumlah orang yang berusia 65 tahun ke atas dengan Alzheimer diperkirakan mencapai 13,8 juta (*Alzheimer's Association*, 2020).

Alzheimer menjadi penyebab utama kematian bagi lansia diatas 75 tahun. Di dunia, Alzheimer menduduki peringkat keempat penyebab kematian tertinggi, sedangkan di Australia, Alzheimer merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga setelah penyakit jantung dan stroke. Begitu banyak catatan kematian, sehingga sulit untuk menentukan berapa banyak kematian yang disebabkan oleh penyakit Alzheimer setiap tahunnya. Menurut data dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC), data yang tersedia sekitar 122.019 orang meninggal karena penyakit Alzheimer pada tahun 2018.

CDC menganggap seseorang telah meninggal karena Alzheimer jika pada sertifikat kematian mencantumkan Alzheimer sebagai penyebab kematian yang mendasari (*Alzheimer's Association*, 2020).

Saat ini penyebab pasti timbulnya penyakit Alzheimer belum diketahui dengan pasti, namun pada otak penderita Alzheimer terdapat banyak *plaques* dan *tangles*. *Plaque* adalah endapan dari fragmen protein yang disebut beta-amiloid yang terbentuk di ruang antara sel saraf. *Tangles* adalah serat bengkok dari protein lain yang disebut *tau* yang terbentuk di dalam sel. Para ilmuwan tidak tahu persis apa peran *plaque* dan *tangles* dalam penyakit Alzheimer. Menurut mereka, *plaque* dan *tangles* akan menonaktifkan atau memblokir komunikasi antar sel saraf dan mengganggu proses yang dibutuhkan sel untuk bertahan hidup. Kehancuran dan kematian sel saraf dapat menyebabkan kegagalan memori, perubahan kepribadian, masalah dalam menjalankan aktivitas sehari-hari dan gejala penyakit Alzheimer lainnya (*Alzheimer's Association*, 2020).

Setiap kasus penyakit Alzheimer muncul dengan serangkaian gejala yang unik dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda. Faktor lingkungan, faktor vaskular dan faktor psikis berkontribusi pada perkembangan penyakit Alzheimer (Bhushan *et al.*, 2018). Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko penyakit Alzheimer, antara lain penyakit serebrovaskular (faktor risiko yang paling sering dilaporkan), diabetes, hipertensi, obesitas, dyslipidemia, stres, depresi dan kurang tidur, dan merokok. Sebuah studi menunjukkan bahwa individu dengan tingkat pendidikan dan prestasi yang rendah memiliki peningkatan risiko sekitar dua kali lipat untuk terkena demensia (Silva *et al.*, 2019).

Terapi non-farmakologis sering digunakan untuk penderita Alzheimer dengan tujuan mempertahankan atau meningkatkan fungsi

kognitif, kualitas hidup secara keseluruhan atau kemampuan untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari. Terapi ini juga dapat digunakan dengan tujuan untuk mengurangi gejala perilaku seperti depresi, apatis, gangguan tidur, agitasi dan agresi (*Alzheimer's Association*, 2020). Beberapa cara terapi non-farmakologis antara lain adalah dengan memperbaiki gaya hidup dan melakukan diet. Strategi gaya hidup yang dilakukan seperti aktivitas fisik, tantangan mental, mengontrol energi, dan sosialisasi. Tindakan sosialisasi penting untuk perkembangan mental dan fisik manusia, kurangnya sosialisasi dapat menyebabkan kesepian, sehingga dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti depresi, penyalahgunaan alkohol, obesitas, diabetes, hipertensi, alzheimer, dan kanker. Strategi kedua adalah dengan melakukan diet makanan yang mengandung vitamin B6, vitamin B12, asam folat, vitamin E, vitamin C, dan vitamin D (Mendiola-Precoma *et al.* 2016).

Tidak ada pengobatan farmakologis yang tersedia saat ini untuk penyakit Alzheimer yang dapat memperlambat atau menghentikan kerusakan. Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) telah menyetujui lima obat untuk pengobatan Alzheimer, yaitu rivastigmine, galantamine, donepezil, memantine, dan memantine yang dikombinasikan dengan donepezil. Pengecualian untuk memantine, obat-obatan ini sementara memperbaiki gejala kognitif dengan meningkatkan jumlah neurotransmitter di otak. Donepezil, rivastigmine, dan galantamine termasuk dalam golongan *Cholinesterase Inhibitors* (CI), digunakan untuk pengobatan Alzheimer tipe ringan hingga sedang. Donepezil sendiri juga digunakan untuk pengobatan Alzheimer hingga tipe berat. Memantine bekerja dengan cara melawan aktivitas glutamate dengan memblokir reseptor NMDA (*Alzheimer's Association*, 2020). Salah satu cara untuk meningkatkan ketersediaan asetilkolin dalam sinapsis kolinergik korteks serebral dan

hipokampus adalah dengan penghambatan hidrolisisnya oleh asetilkolinesterase (AChE). Donepezil merupakan penghambat spesifik asetilkolinesterase (AChE), pengobatan yang banyak diresepkan untuk penyakit Alzheimer tipe ringan hingga sedang karena telah terbukti lebih efektif, tidak memiliki efek samping yang serius, dan nyaman digunakan (Kuhl *et al.*, 2000).

Dosis standar donepezil 5 mg atau 10 mg sehari telah dikaitkan dengan 20-40% penghambatan aktivitas kortikal AChE, menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi akan meningkatkan penghambatan AChE, mungkin menghasilkan peningkatan kemanjuran. Berdasarkan hasil dari studi 24 minggu, *randomized, double-blind* yang membandingkan kemanjuran dan keamanan donepezil 23 mg/hari dengan dosis standar yang ditetapkan yaitu 10 mg/hari, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) telah menyetujui donepezil 23 mg/hari. Donepezil 23 mg menghasilkan manfaat kognitif yang lebih besar secara statistik daripada donepezil 10 mg pada pasien Asia dengan penyakit Alzheimer tipe sedang hingga berat (Han *et al.*, 2018).

Adanya penyakit Alzheimer sebagai gangguan neurodegeneratif progresif lambat, perubahan awal dapat terjadi beberapa bulan hingga beberapa tahun. Nafsu makan atau kebiasaan pasien, perilaku dan suasana hati, kebiasaan tidur, kapasitas untuk melakukan aktivitas dasar dan instrumental kehidupan sehari-hari, tingkat aktivitas, dan gaya berjalan dan keseimbangan harus dieksplorasi. Gangguan memori adalah karakteristik yang paling khas dari penyakit Alzheimer. Skrining kognitif harus menilai perhatian, memori, bahasa, fungsi visual-perseptual-spasial, fungsi eksekutif, dan tes yang divalidasi direkomendasikan (Ulep *et al.*, 2017). Salah satu tes kognitif singkat adalah *Mini-Mental State Examination* (MMSE) dan *Disease*

*Assesment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)*. *Mini-Mental State Examination (MMSE)* merupakan instrumen skrining singkat yang paling terkenal dan paling sering digunakan untuk memberikan ukuran keseluruhan gangguan kognitif dalam pengaturan klinis, penelitian dan komunitas yang terdiri dari terdiri dari 30 pertanyaan penilaian tentang fungsi kognitif yang mengevaluasi orientasi, perhatian dan perhitungan, ingatan verbal jangka pendek, penamaan, pengulangan, perintah 3 langkah, membaca, menulis, dan visuospasial. *Disease Assesment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)* dapat mengevaluasi kemampuan kognitif hingga delusi dan kemampuan motorik.

Beberapa studi menyebutkan bahwa efek samping yang paling umum dari penggunaan Donepezil antara lain mual, muntah, diare, pusing, dan anoreksia. Selain itu, efek samping yang jarang terjadi antara lain gastrointestinal dan bradikardia. Efek samping yang terjadi secara signifikan akan lebih besar pada dosis 10 mg/hari dibandingkan dengan dosis 5 mg/hari (Adlimoghaddam *et al*, 2018). Berdasarkan latar belakang diatas, maka penulis tertarik untuk melakukan kajian pustaka mengenai efektivitas dan keamanan donepezil pada pasien penderita Alzheimer.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana efektivitas donepezil pada pasien penderita Alzheimer?
2. Bagaimana efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk melakukan kajian pustaka mengenai efektivitas donepezil pada pasien penderita Alzheimer.
2. Untuk melakukan kajian pustaka efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Melalui penelitian kajian pustaka mengenai efektivitas dan efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer, diharapkan dapat memberikan kontribusi yang berarti terhadap tenaga medis, sehingga dapat mengurangi angka kematian. Selain itu, diharapkan hasil dari penelitian ini dapat memperluas pengetahuan bagi mahasiswa dan dapat dimanfaatkan sebagai gambaran serta sumber informasi untuk dikembangkan menjadi penelitian lebih lanjut. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada penyakit Alzheimer.