

BAHAN AJAR I
PENYAKIT ALZHEIMER

Nama Mata Kuliah/Bobot SKS	: Sistem Neuropsikiatri / 8 SKS
Standar Kompetensi	: area kompetensi 5: landasan ilmiah kedokteran
Kompetensi Dasar	: menerapkan ilmu kedokteran klinik pada sistem neuropsikiatri
Indikator	: menegakkan diagnosis dan melakukan penatalaksanaan awal sebelum dirujuk sebagai kasus emergensi
Level Kompetensi	: 2
Alokasi Waktu	: 2 x 50 menit

1. Tujuan Instruksional Umum (TIU) :

Mampu mengenali dan mendiagnosis penyakit gangguan memori serta melakukan penanganan sesuai dengan tingkat kompetensi yang ditentukan, dan melakukan rujukan bila perlu.

2. Tujuan Instruksional Khusus (TIK) :

- a. Mampu menyebutkan patogenesis terjadinya penyakit alzheimer
- b. Mampu melakukan penapisan / penegakan diagnosis penyakit alzheimer
- c. Mampu melakukan promosi kesehatan dan pencegahan penyakit alzheimer

Isi Materi;

BAB I

PENDAHULUAN

Gangguan kesehatan pada golongan lansia terkait erat dengan proses degenerasi yang tidak dapat dihindari. Seluruh sistem, cepat atau lambat akan mengalami degenerasi. Dari aspek medik, demensia merupakan masalah yang tak kalah rumitnya dengan masalah yang terdapat pada penyakit kronis lainnya. Ilmu kedokteran dan kesehatan mengemban misi untuk meningkatkan kualitas hidup manusia. Seseorang yang mengalami demensia pasti akan mengalami penurunan kualitas hidup. Keberadaannya dalam lingkungan keluarga dan masyarakat menjadi beban bagi lingkungannya, tidak mandiri lagi. Demensia adalah hilangnya fungsi kognisi secara multidimensional dan terus-menerus, disebabkan oleh kerusakan organik system saraf pusat, tidak disertai oleh penurunan kesadaran akut seperti halnya yang terjadi pada delirium, Jenis-jenis demensia yaitu demensia Alzheimer, demensia vascular, demensia karena kondisi medik umum lainnya.⁽¹⁾

Demensia merupakan masalah besar dan serius yang dihadapi oleh negara-negara maju, dan telah pula menjadi masalah kesehatan yang mulai muncul di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini disebabkan oleh makin mengemukanya penyakit-penyakit degenerative serta meningkatnya usia harapan hidup hamper di seluruh dunia. Studi prevalensi menunjukkan bahwa di Amerika Serikat, pada populasi di atas umur 65 tahun presentase orang dengan penyakit Alzheimer meningkat dua kali lipat setiap pertambahan umur 5 tahun. Sebagian besar 10% dari semua orang yang berusia di atas 70 tahun mempunyai kehilangan memori yang signifikan dan lebih dari setengahnya disebabkan oleh Penyakit Alzheimer. Diestimasikan total pengeluaran untuk perawatan pasien Alzheimer adalah >\$50.000. Penyakit Alzheimer dapat terjadi pada setiap dekade dewasa, tetapi penyakit

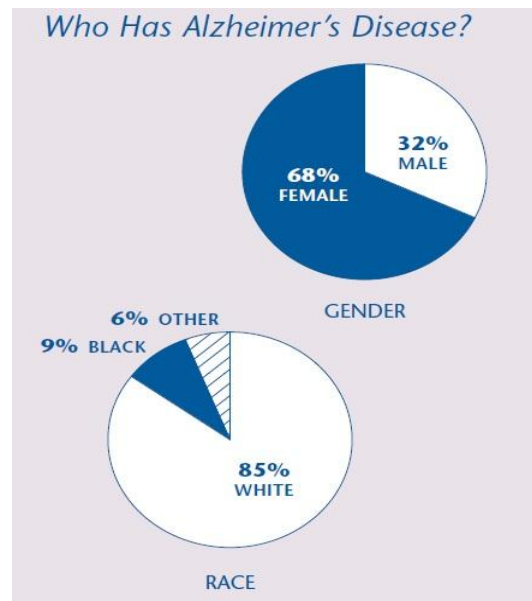
ini merupakan penyebab utama demensia pada lanjut usia. Penyakit Alzheimer lebih sering dengan gambaran hilang ingatan yang lambat diikuti oleh demensia dengan progresifitas yang lambat dalam beberapa tahun^(2,3)

Penyakit Alzheimer merupakan sebuah kelainan otak yang bersifat irreversible dan progresif yang terkait dengan perubahan sel-sel saraf sehingga menyebabkan kematian sel otak. Penyakit Alzheimer terjadi secara bertahap, dan bukan merupakan bagian dari proses penuaan normal dan merupakan penyebab paling umum dari demensia. Demensia merupakan kehilangan fungsi intelektual, seperti berpikir, mengingat, dan berlogika, yang cukup parah untuk mengganggu aktifitas sehari-hari. Demensia bukan merupakan sebuah penyakit, melainkan sebuah kumpulan gejala yang menyertai penyakit atau kondisi tertentu. Gejala dari demensia juga dapat termasuk perubahan kepribadian, mood, dan perilaku.⁽⁴⁾

I. EPIDEMIOLOGI

Hal yang terpenting yang merupakan faktor resiko dari penyakit Alzheimer adalah umur yang tua dan positive pada riwayat penyakit keluarga. Frekuensi dari penyakit Alzheimer akan meningkat seiring bertambahnya dekade dewasa. Mencapai sekitar 20-40% dari populasi lebih dari 85 tahun. Wanita merupakan faktor resiko gender yang lebih beresiko terutama wanita usia lanjut. Lebih dari 35 juta orang di dunia, 5,5 juta di Amerika Serikat yang mengalami penyakit Alzheimer, penurunan ingatan dan gangguan kognitif lainnya dapat mengarahkan pada kematian sekitar 3 – 9 tahun ke setelah didiagnosis. Penyakit Alzheimer merupakan jenis yang terbanyak dari demensia, dihitung berdasarkan 50 – 56 % kasus dari autopsy dan kasus klinis. Insiden dari penyakit ini dua kali lipat setiap 5 tahun setelah usia 65 tahun, dengan diagnosis baru 1275 kasus per tahun per 100.000 orang lebih tua dari 65 tahun. Kebanyakan orang-orang dengan penyakit Alzheimer merupakan wanita dan berkulit putih. Karena sangat dihubungkan dengan

usia, dan wanita mempunyai ekspektasi kehidupan yang lebih panjang dari pria, maka wanita menyumbangkan sebesar 2/3 dari total orang tua dengan penyakit ini ^(2,4,5)



Gambar 1 - Epidemiologi penderita Penyakit Alzheimer⁽⁴⁾

II. ETIOLOGI

Meskipun Penyebab Alzheimer disease belum diketahui, sejumlah faktor yang saat ini berhasil diidentifikasi yang tampaknya berperan besar dalam timbulnya penyakit ini. ⁽⁶⁾

- *Faktor genetik* berperan dalam timbulnya Alzheimer Disease pada beberapa kasus, seperti dibuktikan adanya kasus familial. Penelitian terhadap kasus familial telah memberikan pemahaman signifikan tentang patogenesis alzheimer disease familial, dan , mungkin sporadik. Mutasi di paling sedikit empat lokus genetik dilaporkan berkaitan secara eksklusif dengan AD familial. Berdasarkan keterkaitan antara trisomi 21 dan kelainan mirip AP di otak yang

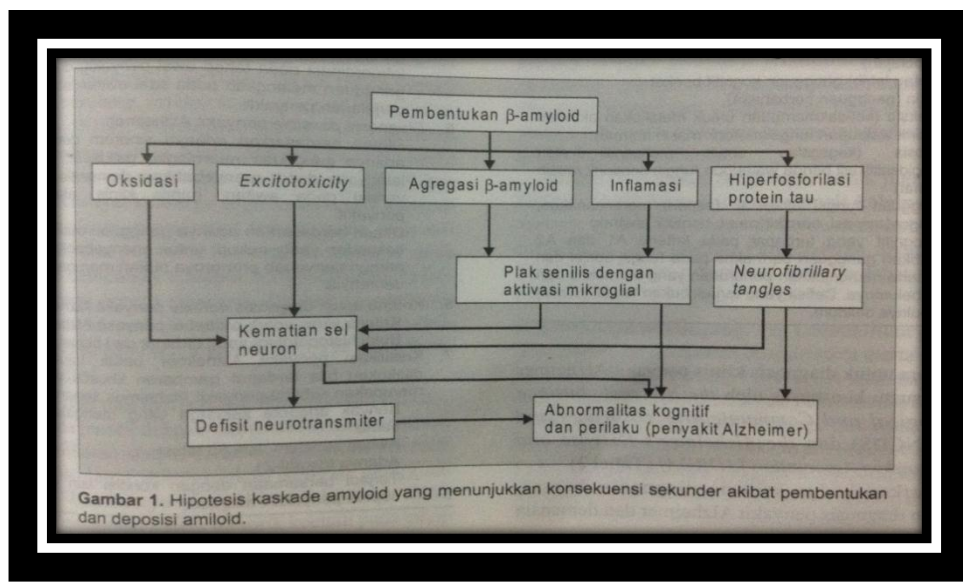
sudah lama diketahui, mungkin tidaklah mengherankan bahwa mutasi pertama yang berhasil diidentifikasi adalah suatu lokus di kromosom 21 yang sekarang diketahui mengkode sebuah protein yang dikenal sebagai protein prekursor amiloid (APP). APP merupakan sumber endapan amiloid yang ditemukan di berbagai tempat di dalam otak pasien yang menderita Alzheimer disease. Mutasi dari dua gen lain, yang disebut presenilin 1 dan presenilin 2, yang masing-masing terletak di kromosom 14 dan 1 tampaknya lebih berperan pada AD familial terutama kasus dengan onset dini

- *Pengendapan suatu bentuk amiloid*, yang berasal dari penguraian APP merupakan gambaran yang konsisten pada Alzheimer disease. Produk penguraian tersebut yang dikenal sebagai β -amiloid ($A\beta$) adalah komponen utama plak senilis yang ditemukan pada otak pasien Alzheimer disease, dan biasanya juga terdapat di dalam pembuluh darah otak.
- *Hiperfosforilasi protein tau* merupakan keping lain teka-teki Alzheimer disease. Tau adalah suatu protein intra sel yang terlibat dalam pembentukan mikrotubulus intra akson. Selain pengendapan amiloid, kelainan sitoskeleton merupakan gambaran yang selalu ditemukan pada AD. Kelainan ini berkaitan dengan penimbunan bentuk hiperfosforilasi tau, yang keberadaannya mungkin mengganggu pemeliharaan mikrotubulus normal.
- *Eksresi alel spesifik apoprotein E (ApoE)* dapat dibuktikan pada AD sporadik dan familial. Diperkirakan ApoE mungkin berperan dalam penyaluran dan pengolahan molekul APP. ApoE yang mengandung alel $\epsilon 4$ dilaporkan mengikat $A\beta$ lebih baik daripada bentuk lain ApoE, dan oleh karena itu, bentuk ini mungkin ikut meningkatkan pembentukan fibril amiloid.

III. PATOGENESIS⁽³⁾

Komponen utama patologi penyakit Alzheimer adalah plak senilis dan neuritik, neurofibrillarytangles, dan hilangnya neuron/sinaps. Plak neuritik mengandung β -amyloid ekstraseluler yang dikelilingi neuritis distrofik, sementara plak difus (atau nonneuritik) adalah istilah yang kadang digunakan untuk deposisi amyloid tanpa abnormalitas neuron. Deteksi adanya ApoE di dalam plak β -amyloid menunjukkan bukti hubungan antara amyloidogenesis dan ApoE. Plak neuritik juga mengandung protein komplemen, mikroglia yang teraktivasi, sitokin-sitokin, dan protein fase akut, sehingga komponen inflamasi juga dapat terlibat pada patogenesis penyakit Alzheimer. Gen yang mengkode ApoE terdapat di kromosom 19 dan gen yang mengkode *amyloid prekursor protein* (APP) terdapat di kromosom 21.

Adanya sejumlah plak senilis adalah suatu gambaran patologis utama untuk diagnosis penyakit Alzheimer. Sebenarnya jumlah plak meningkat seiring usia, dan plak ini juga muncul di jaringan otak orang usia lanjut yang tidak demensia. Dilaporkan bahwa satu dari tiga orang berusia 85 tahun yang tidak demensia mempunyai deposisi amyloid yang cukup di korteks cerebri untuk memenuhi kriteria diagnosis penyakit Alzheimer, namun apakah ini mencerminkan fase preklinik dari penyakit, masih belum diketahui.



Gambar 2. Hipotesis kaskade amyloid

Neurofibrillary tangles merupakan struktur intraneuron yang mengandung tau yang terhiperfosforilasi pada pasanagan filamen helix. Individu usia lanjut yang normal juga diketahui mempunyai neurofibrillary tangles di beberapa lapisan hippocampus dan korteks entorhinal, tapi struktur ini jarang ditemukan di neokorteks pada seseorang tanpa demensia. *Neurofibrillary tangles* ini tidak spesifik untuk penyakit Alzheimer dan juga timbul pada penyakit demensia lainnya.

IV. GEJALA KLINIS

Orang dengan alzheimer disease mengalami gangguan progresif daya ingat dan fungsi kognitif lainnya. Gangguan mula-mula mungkin samar dan mudah disalah-sangka sebagai depresi, penyakit penting lain pada usia lanjut. Gangguan kognitif berlanjut terus, biasanya dalam waktu 5 hingga 15 tahun, yang menyebabkan disorientasi total dan hilangnya fungsi bahasa dan fungsi luhur korteks lainnya. Pada sebagian kecil pasien, dapat muncul kelainan gerakan khas parkinsonisme, biasanya berkaitan dengan adanya pembentukan badan lewy.⁽⁶⁾

Tabel 1. Manifestasi Demensia Jenis Alzheimer⁽¹⁾

▪ Gangguan memori	muncul pada tahap awal, gangguan memori hal-hal yang baru lebih berat dari yang lama, memori verbal dan visual juga terganggu, memori procedural relatif masih baik
-------------------	---

▪ Gangguan perhatian	muncul pada tahap awal, sulit untuk mengubah mental set, sulit untuk mendorong perhatian dan perservasi, gangguan untuk mempertahankan gerakan yang terus menerus
▪ Gangguan fungsi visuo-spasial	muncul pada tahap awal, gangguan dalam hal menggambar dan mencari.menemukan alur
▪ Gangguan dalam pemecahan masalah	muncul pada tahap awal, gangguan hal abstraksi dan menyatakan pendapat
▪ Gangguan dalam kemampuan berhitung	muncul pada tahap awal
▪ Gangguan kepribadian	kehilangan rem, agitasi, mudah tersinggung
▪ Gangguan isi pikiran	Waham
▪ Gangguan afek	Depresi
▪ Gangguan berbahasa	sulit menemukan kata yang tepat, artikulasi dan komprehensi relative masih baik
▪ Gangguan persepsi	gangguan visual, penghiduan, dan pendengaran : halusinasi, ilusi
▪ Gangguan praxis	apraksia ideasional dan ideomotor
▪ Gangguan kesadaran dari penyakit	menolak pendapat bahwa dia sakit, mungkin diikuti waham,konfabulasi, dan indifference
▪ Gangguan kemampuan sosial	muncul dikemudian hari
▪ Defisit motoric	muncul dikemudian hari, relative ringan
▪ Inkontinensia urin dan alvi	muncul dikemudian hari
▪ Kejang/ epilepsy	muncul dikemudian hari

V. DIAGNOSIS

Telah dijelaskan bahwa penyakit Alzheimer merupakan salah satu jenis demensia yang terbanyak pada orang dewasa. Demensia sudah sering dikenal dengan menggunakan kriteria DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*). Menegakkan penyakit Alzheimer dengan menggunakan kriteria oleh *the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) dan *the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) dengan menggunakan klasifikasi *definite* (diagnosis klinis dengan gambaran histologic), *probable* (sindrom klinik tipikal tanpa gambaran histologic) dan *possible* (gambaran klinis atipikal tetapi tidak ada diagnosis alternative dan tidak ada gambaran histologi)⁽⁷⁾

Tabel 2. Kriteria untuk Diagnosis Klinis Penyakit Alzheimer⁽³⁾

Kriteria diagnosis klinis untuk *probable* penyakit Alzheimer mencakup:

- Demensia yang tidtegakkan oleh pemeriksaan klinis dan tercatat dengan pemeriksaan *the mini-mental test, Blessed Dementia Scale*, atau pemeriksaan sejenis, dan dikonfirmasi oleh tes neuropsikologis
- Defisit pada dua atau lebih area kognitif
- Tidak ada gangguan kesadaran
- Awitan antara umur 40 dan 90, umumnya setelah umur 65 tahun
- Tidak adanya kelainan sistemik atau penyakit otak lain yang dapat menyebabkan defisit progresif pada memori dan kognitif

Diagnosis probable penyakit Alzheimer didukung oleh:

- Penurunan progresif fungsi kognitif spesifik seperti afasia, apraksia, dan agnosia
 - Gangguan aktivitas hidup sehari-hari dan perubahan pola perilaku
-

-
- Riwayat keluarga dengan gangguan yang sama, terutama bila sudah dikonfirmasi secara neuropatologi
 - Hasil laboratorium yang menunjukkan
 - Pungsi lumbal yang normal yang dievaluasi dengan teknik standar
Pola normal atau perubahan yang nonspesifik pada EEG, seperti peningkatan aktivitas *slow-wave*
 - Bukti adanya atrofi otak pada pemeriksaan CT yang progresif dan terdokumentasi oleh pemeriksaan serial

Gambaran klinis lain yang konsisten dengan diagnosis probable penyakit Alzheimer, setelah mengeksklusi penyebab demensia selain penyakit Alzheimer:

- Perjalanan penyakit yang progresif namun lambat (plateau)
- Gejala-gejala yang berhubungan seperti depresi, insomnia, inkontinensia, delusi, halusinasi, verbal katastrofik, emosional, gangguan seksual, dan penurunan berat badan
- Abnormalitas neurologis pada beberapa pasien, terutama pada penyakit tahap lanjut, seperti peningkatan tonus otot, mioklonus, dan gangguan melangkah
- Kejang pada penyakit yang lanjut
- Pemeriksaan CT normal untuk usianya

Gambaran yang membuat diagnosis probable penyakit Alzheimer menjadi tidak cocok adalah:

- Onset yang mendadak dan *apolectic*
 - Terdapat defisit neurologis fokal seperti hemiparesis, gangguan sensorik, defisit lapang pandang, dan inkoordinasi pada tahap awal penyakit; dan kejang atau gangguan melangkah pada saat awitan atau tahap awal perjalanan penyakit
-

Diagnosis *possible* penyakit Alzheimer:

- Dibuat berdasarkan adanya sindrom demensia, tanpa adanya gangguan neurologis psikiatrik, atau sistemik alin yang dapat menyebabkan demensia, dan adanya variasi pada awitan, gejala klinis, atau perjalanan penyakit
- Dibuat berdasarkan adanya gangguan otak atau sistemik sekunder yang cukup untuk menyebabkan demensia, namun penyebab primernya bukan merupakan penyebab demensia

Kriteria untuk diagnosis definite penyakit Alzheimer adalah:

- Kriteria klinis untuk probable penyakit Alzheimer
- Bukti histopatologi yang didapat dari biopsi atau autopsi

Klasifikasi penyakit Alzheimer untuk tujuan penelitian dilakukan bila terdapat gambaran khusus yang mungkin merupakan subtype penyakit Alzheimer, seperti:

- Banyak anggota keluarga yang mengalami hal yang sama
- Awitan sebelum usia 65 tahun
- Adanya trisomi-21
- Terjadi bersamaan dengan kondisi lain yang relevan seperti penyakit Parkinson

VI. PEMERIKSAAN PENUNJANG⁸

1. Neuropatologi

Diagnosa definitif tidak dapat ditegakkan tanpa adanya konfirmasi neuropatologi. Secara umum didapatkan atrofi yang bilateral, simetris, seringkali berat otaknya berkisar 1000 gr (850-1250gr). Beberapa penelitian

mengungkapkan atrofi 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:

a. *Neurofibrillary Tangles* (NFT)

Merupakan sitoplasma neuronal yang terbuat dari filamen-filamen abnormal yang berisi protein neurofilamen, ubiquine, epitope. 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. Protein prekursor amiloid 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 lobus serulus, raphe nukleus, dan substansia nigra. Kematian sel neuron kolinergik terutama pada nukleus basalis dari meynert, dan sel noradrenergik terutama pada lokus serulus 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, amigdala 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 amigdala. 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 varian 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. Tes 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:

- 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.

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

1. Verbal fluency animal category
2. Modified boston naming test
3. Mini mental state
4. Word list memory
5. Constructional praxis
6. Word list recall
7. Word list recognition

Test ini memakan waktu 30-40 menit dan <20-30 menit pada

control

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 multi infark 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 multi infark, 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 atropi juga terlihat pada daerah subkortikal seperti adanya atropi hipokampus, amigdala, serta pembesaran sisterna basalis dan fissura sylvii. Seab et al, menyatakan MRI lebih sensitif untuk membedakan demensia dari penyakit *Alzheimer* dengan penyebab lain, dengan memperhatikan ukuran (atropi) dari hipokampus.

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 di daerah serebral. Uptake I. 123 sangat menurun pada regional parietal, hasil ini sangat berkorelasi dengan kelainan fungsi kognisi dan selalu sesuai dengan hasil observasi penelitian neuropatologi.

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

Aktivitas I. 123 terendah pada regio parietal penderita *Alzheimer*. Kelainan ini berkorelasi dengan tingkat kerusakan fungsional dan defisit kognitif. Kedua pemeriksaan ini (SPECT dan PET) tidak digunakan secara rutin.

VII. PENATALAKSANAAN⁽⁸⁾

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. Tidak ada pengobatan spesifik untuk penyakit *Alzheimer*. Pengobatan secara simptomatik, sosial, terapi psikiatri dan dukungan keluarga menjadi pilihan terapi yang digunakan saat ini. *Acetylcholinesterase inhibitors* atau *N-methyl-D-aspartate(NMDA) inhibitor* (Memantin) dapat meningkatkan fungsi kognitif pada penyakit *Alzheimer* stadium awal^(8,9)

1. Kolinesterase inhibitor

Beberapa tahun terakhir ini, banyak peneliti menggunakan inhibitor untuk pengobatan simptomatik penyakit *Alzheimer*, dimana pada penderita *Alzheimer* didapatkan penurunan kadar asetilkolin. *Cholinesterase inhibitor* telah diakui untuk pengobatan penyakit *Alzheimer* ringan sampai sedang yang juga dapat dijadikan standar perawatan untuk pasien dengan penyakit *Alzheimer*. Kerja farmakologis dari Donepezil, rivastigmine, dan

galantamine adalah menghambat cholinesterase, dengan menghasilkan peningkatan kadar asetilkolin di otak. Untuk mencegah penurunan kadar asetilkolin dapat digunakan anti kolinesterase. Pemberian obat ini dikatakan dapat memperbaiki memori dan apraksia selama pemberian berlangsung. 4 jenis kolinesterase inhibitor yang paling sering digunakan adalah

- a. Donepezil (merk dagang ARICEPT[®]) disetujui untuk pengobatan semua tahap *Alzheimer disease*.
- b. Galantamine (merk dagang RAZADYNE[®]) disetujui untuk tahap ringan sampai sedang.
- c. Rivastigmine (merk dagang EXELON[®]) untuk tahap ringan sampai sedang.
- d. Tacrine (COGNEX[®]) merupakan kolinesterase inhibitor pertama yang disetujui untuk digunakan sejak tahun 1993, namun sudah jarang digunakan saat ini karena faktor resiko efek sampingnya, salah satunya adalah kerusakan hati.

Pemberian dosis dari ketiga *cholinesterase inhibitor* yang umum digunakan adalah sebagai berikut :⁽⁶⁾

- a. Donepezil dimulai dengan dosis 5 mg per hari, kemudian dosis ditingkatkan menjadi 10 mg per hari setelah satu bulan.
- b. Dosis rivastigmine ditingkatkan dari 1,5 mg dua kali sehari sampai 3 mg dua kali sehari, kemudian menjadi 4,5 mg dua kali sehari, dan untuk maksimal dosis 6 mg dua kali sehari.
- c. Galantamine dimulai dengan dosis 4 mg dua kali sehari. Pertama-tama, dosis ditingkatkan menjadi 8 mg dua kali sehari dan akhirnya sampai 12 mg dua kali sehari. Seperti rivastigmine, waktu yang lebih lama antara peningkatan dosis berhubungan dengan penurunan efek samping.

Pengobatan sehari-hari dengan donepezil memberikan hasil yang efektif dalam kisaran dosis 5 sampai 10 mg; Rivastigmine, dalam kisaran 6 sampai 12 mg; serta galantamine, dalam kisaran dari 16 sampai 24 mg.

2. Memantin

Memantin merupakan obat yang telah diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan penyakit Alzheimer sedang sampai berat. Dosis awal untuk penggunaan Memantin adalah 5 mg perhari, kemudian dosis ditingkatkan berdasarkan penelitian, hingga 10 mg dua kali sehari. Memantine tampaknya bekerja dengan cara memblok saluran *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang berlebihan. Memantine yang dikombinasikan dengan *cholinesterase inhibitor* maupun yang tidak, tampaknya dapat memperlambat kerusakan kognitif pada pasien dengan AD yang moderat.^(6,9)

3. 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 kognisi dibandingkan placebo selama periode yang sama.

4. 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 depressant (Amitriptyline 25-100 mg/hari)

5. Acetyl L-Carnitine (ALC)

Merupakan suatu substrat endogen yang disintesa di dalam mitokondria dengan bantuan enzim ALC transferase. Penelitian ini menunjukkan bahwa ALC dapat meningkatkan aktivitas asetilkolinesterase, 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.

6. Antioksidan

Pada pasien dengan AD sedang-berat, penggunaan antioksidan selegiline, α -tokoferol (vitamin E), atau keduanya, memperlambat proses kematian. Karena vitamin E memiliki potensi yang rendah untuk toksisitas dari selegiline, dan juga lebih murah, dosis yang digunakan dalam penelitian untuk diberikan kepada pasien AD adalah 1000 IU dua kali sehari. Namun, efek yang menguntungkan dari vitamin E tetap kontroversial, dan sebagian peneliti tidak lagi memberikan dalam dosis tinggi karena ternyata memiliki potensi dalam menimbulkan komplikasi kardiovaskular.⁽¹⁾

VIII. PROGNOSIS

Dari pemeriksaan klinis pada 42 penderita probable *Alzheimer* menunjukkan bahwa nilai prognostik tergantung pada 3 faktor yaitu: ⁽³⁾

- Derajat beratnya penyakit
- Variabilitas gambaran klinis

- 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.⁽⁸⁾

DAFTAR PUSTAKA

1. Harsono. *Kapita Selekta Neurologi Edisi kedua*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta:2009.p3-35

2. Bird TD, Miller BL. *Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 1-22.
3. Rochmah W, Harimurti K. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Interna Publishing; 2009.
4. Society NAOAA. *Alzheimer's Disease and Dementia : A Growing Challenge*2000:[1-6 pp.]
5. Henry W. Querfurth MD, Ph.D, Frank M. LaFerla PD. *Mechanisms of Disease : Alzheimer's Disease*. NEJM. 2011;362:1-16.
6. Robbins, Stanley. L et all. *Buku Ajar Patologi edis 7*.Buku Kedokteran ECG:2007
7. Jeffrey L. Cummings MD. *Drug Therapy : Alzheimer's Disease*. NEJM. 2004;351:56-67.
8. Japardi I. *Penyakit Alzheimer*. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. 2002. pp.1-11.
9. Reinhard Rohkamm MD. *Color Atlas of Neurology* Germany: Thieme; 2004

LATIHAN

1. Jelaskan cara penegakan diagnosa penyakit Alzheimer
2. Promosi kesehatan apa yang harus diberikan kepada pasien Alzheimer ?