

PENGARUH DURASI PENGGUNAAN OBAT ANTIKOLINERGIK TERHADAP KOGNITIF PASIEN LANJUT USIA DI RAWAT JALAN

Pradhani Dhaneswari^{1*}, I Dewa Putu Pramantara S.², Fita Rahmawati³

¹Departement of Pharmacy STIKes Jogja, Yogyakarta

²RSUP DR. Sardjito Yogyakarta

³ Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

dhanes.020192@gmail.com*, pramantara.s@ugm.ac.id, rahmawati_f@ugm.ac.id

Submitted: 26-03-21

Accepted: 29-03-21

Published: 29-03-21

ABSTRAK

Durasi penggunaan obat antikolinergik memiliki pengaruh yang cukup bervariasi terhadap masing-masing individu pasien, terutama pada pasien lanjut usia. Pasien lanjut usia memiliki karakteristik khusus terkait perubahan fisiologis yang menyebabkan mereka lebih sensitif terhadap efek kognitif antikolinergik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh lama penggunaan antikolinergik terhadap status fungsi kognitif pada pasien lanjut usia. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Pasien yang menggunakan obat antikolinergik (berdasarkan daftar *Anticholinergic Drug Scale*, ADS) dicatat durasi penggunaannya, kemudian penilaian status fungsi kognitif diukur menggunakan kuesioner *Mini Mental State Examination* (MMSE). Pengambilan data dimulai pada periode Mei – Juli 2018 di Poliklinik Rawat jalan Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Sardjito. Korelasi didapatkan dengan menggunakan analisis multivariat regresi linier. Jumlah pasien yang menggunakan obat antikolinergik sebanyak 58 pasien (dari 102 pasien), dengan 40 pasien menggunakan obat antikolinergik tunggal, dan 18 pasien menggunakan antikolinergik lebih dari satu. Multivariat regresi linier menunjukkan bahwa durasi penggunaan obat antikolinergik memberikan penurunan fungsi kognitif pasien lanjut usia secara bermakna ($p < 0,005$; $p = 0,003$), dengan nilai koefisien korelasinya (R) adalah -0,260 (95% *Confidence Interval*, CI: -1,041 - (-0,177)). Hasil analisis tersebut menunjukkan semakin lama penggunaan obat antikolinergik berpotensi menurunkan fungsi kognitif pada pasien lanjut usia.

Kata kunci: antikolinergik, fungsi kognitif, lanjut usia, MMSE

ABSTRACT

The duration use of anticholinergic drugs has a fairly variable effect on each individual patient, especially in elderly patients. Elderly patients have special characteristics regarding physiological changes that make them more sensitive to the cognitive effects of anticholinergics. The purpose of this study was to determine the effect of duration use of anticholinergics on cognitive function status in elderly patients. This study used a cross-sectional design. Patients who used anticholinergic drugs (based on the list of

Anticholinergic Drugs Scale, ADS) were recorded for the duration of use, then the assessment of cognitive function status was measured using the Mini Mental State Examination (MMSE) questionnaire. Data collection began in the period May - July 2018 at the Outpatient Polyclinic of Internal Medicine and Geriatrics, Dr. Sardjito. Correlation was got using multivariate linear regression analysis. The number of patients who used anticholinergic drugs was 58 patients (from 102 patients), with 40 patients using a single anticholinergic drug, and 18 patients using over one anticholinergic. Multivariate linear regression showed that the duration of using anticholinergic drugs significantly decreased cognitive function of elderly patients ($p < 0.005$; $p = 0.003$). The correlation coefficient (R) of this was -0.260 (95% Confidence Interval, CI: -1.041 - (-0.177)). The results show that the longer the use of anticholinergic drugs has the potential to reduce cognitive function in elderly patients.

Keywords: anticholinergic, cognitive function, elderly, MMSE

PENDAHULUAN

Populasi warga lanjut usia diperkirakan akan terus mengalami peningkatan, termasuk di Indonesia. Data sebaran penduduk lanjut usia di Indonesia tahun 2015 tertinggi terdapat di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta dengan persentase 13,4% (Kemenkes, 2016). Kelompok umur lanjut usia memiliki karakteristik khusus, yaitu rentan mengalami penyakit kronis, penurunan fungsi organ, penurunan status fungsional, dan penurunan status fungsi kognitif. Penyebab penurunan fungsi kognitif pada pasien lanjut usia ada banyak. Obat-obat antikolinergik merupakan salah satu golongan obat yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Antikolinergik ini banyak digunakan untuk terapi berbagai indikasi, termasuk untuk mengatasi pilek dan flu, inkontinensia urin, bronkodilator, antiemetik, untuk mengatasi vertigo, agen antiparkinson, antidepresan, antipsikotik, dan sebagai antispasmodik (Gerretsen dan Pollock, 2013). Secara umum ada 3 macam aksi antikolinergik, yaitu sebagai antagonis kompetitif pada reseptor muskarinik, antagonis kompetitif pada reseptor nikotinik, atau mengeblok kanal ion yang terhubung dengan reseptor nikotinik (Nugroho, 2013).

Asetilkolin merupakan neurotransmitter yang penting, baik untuk sistem saraf pusat (SSP) maupun saraf perifer dan bekerja pada reseptor muskarinik dan nikotinik. Pada SSP, asetilkolin terlibat secara fisiologi dengan kemampuan memori, pembelajaran, reflek atau kesadaran terhadap rangsang, serta pengaturan motorik (Nugroho, 2013). Gangguan pada sistem tersebut dapat menimbulkan gangguan daya ingat atau memori. Pada proses penuaan normal, kadar asetilkolin dan aktivitas kolin asetil transferase menurun karena adanya perubahan pada saraf kolinergik. Perubahan tersebut terkait dalam peningkatan afinitas pengambilan (*uptake*) kolin, gangguan pada pelepasan

asetilkolin, penurunan ekspresi reseptor nikotinic dan muskarinic (Terry dan Buccafusco, 2003). Selain itu, dilaporkan juga peningkatan usia berhubungan dengan peningkatan permeabilitas sawar darah otak, dilatasi pembuluh darah, serta penurunan kecepatan metabolisme dan eliminasi (Gerretsen dan Pollock, 2013; Hachisu dkk., 2015; Kersten dan Wyller, 2014). Penggunaan obat-obat golongan antikolinergik akan meningkatkan dan mempercepat proses-proses tersebut, yang kemudian mengakibatkan gangguan fungsional pada lanjut usia.

Penelitian yang dilakukan terkait terapi antikolinergik terhadap pasien lanjut usia sudah cukup banyak. Namun masih sangat terbatas penelitian yang dilakukan di Indonesia, terutama pengaruh durasi penggunaannya. Hasil yang berbeda mungkin dapat terjadi pada populasi pasien lanjut usia yang mendapatkan terapi antikolinergik di Indonesia. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek obat antikolinergik terhadap fungsi kognitif pasien lanjut usia di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada pasien lanjut usia yang menjalani rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito. Pengumpulan data penelitian dilakukan pada bulan Mei-Juli 2018, dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengevaluasi dampak obat antikolinergik yang digunakan pada pasien lanjut usia terhadap fungsi kognitif. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien lanjut usia (60 tahun atau lebih) yang menjalani rawat jalan, bersedia menjadi responden dengan menandatangani *inform consent* setelah mendapatkan penjelasan, dan data rekam medis lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien tidak dapat berkomunikasi dengan baik termasuk kesulitan dalam mendengar atau berbicara, pasien yang telah mengalami gangguan kognitif sebelum menggunakan obat antikolinergik.

Penentuan obat yang memiliki efek antikolinergik dinilai berdasarkan daftar *Anticholinergic Drugs Scale* (ADS). Durasi penggunaan obat antikolinergik adalah lamanya pasien telah mengonsumsi obat antikolinergik sampai saat ini, dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu 0 bulan (tidak menggunakan obat antikolinergik), kurang dari 3 bulan (<3 bulan), dan penggunaan 3 bulan atau lebih (≥ 3 bulan). Fungsi kognitif diwakili oleh hasil skor *Mini Mental State Examination* (MMSE).

Korelasi variabel bebas (**variabel utama**: durasi penggunaan; **variabel pengganggu**: usia, pendidikan, komorbid, dan jumlah obat yang digunakan) dengan variabel terikat (status fungsi kognitif) diukur menggunakan analisis bivariat, ANOVA

(parametrik) atau *spearman* (non parametrik), kemudian dilanjutkan analisis multivariat menggunakan regresi linier.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Selama periode penelitian didapatkan 102 pasien yang bersedia menjadi responden dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rentang usia responden yang didapatkan pada penelitian ini adalah antara usia 60 tahun sampai 85 tahun dengan rerata usia 70,5 tahun. Sebanyak 52% pasien memiliki rentang usia 60-69 tahun dan 48% pasien memiliki rentang usia 70 tahun atau lebih. Tingkat pendidikan pasien dalam penelitian ini paling banyak adalah pasien yang telah menyelesaikan pendidikan lebih dari 9 tahun (76,5%), yaitu terdiri dari pasien yang tamat SMA (39,2%) dan tamat perguruan tinggi atau sederajat (37,3%). Sebagian besar pasien dalam penelitian ini memiliki kondisi patologis dengan komorbid (80%). Tingginya komorbiditas pada pasien lanjut usia memberi peluang terjadinya polifarmasi (mendapatkan ≥ 5 macam obat) (Ferreira dkk., 2016). Pernyataan tersebut sesuai dengan karakteristik pasien dalam penelitian ini, yaitu banyak pasien yang mendapatkan obat ≥ 5 macam dengan persentase 59,8%.

Tabel 1. Jumlah dan Persentase Pasien Berdasarkan Karakteristik

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=102)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
60-69	53	52,0
≥ 70	49	48,0
Jenis kelamin		
Laki-laki	65	63,7
Perempuan	37	36,3
Pendidikan		
≤ 9 tahun	24	23,5
> 9 tahun	78	76,5
Konsumsi kafein		
Ya	60	58,8
Tidak	42	41,2
Merokok		
Ya	78	76,5
Tidak	24	23,5
Komorbid		
Dengan komorbid	80	78,4
Tanpa komorbid	22	21,6
Jumlah obat yang digunakan		
< 5	41	40,2
≥ 5	61	59,8

Profil Penggunaan Antikolinergik

Total 56,8% pasien dilaporkan menggunakan obat dengan sifat antikolinergik, 39,2% pasien menggunakan obat antikolinergik tunggal, dan 17,6% pasien menggunakan beberapa obat antikolinergik (menggunakan 2 atau 3 obat antikolinergik).

Tabel 2. Pola Penggunaan Obat Antikolinergik pada Pasien Lanjut Usia

Regimen Antikolinergik	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Tidak menggunakan	44	43,1
1 macam obat	40	39,2
2 macam obat	13	12,7
3 macam obat	5	4,9
Total	102	100

Tabel 3 menunjukkan profil durasi penggunaan obat antikolinergik pada penelitian ini. Berdasarkan tabel tersebut, durasi penggunaan antikolinergik pada pasien yang menggunakan obat antikolinergik, paling banyak adalah pada kelompok waktu ≥ 3 bulan (3bulan atau lebih dari 3 bulan) dengan persentase 47,1% (n=48). Durasi penggunaan obat antikolinergik bervariasi pada penelitian sebelumnya. Pengukuran waktu penggunaan obat antikolinergik pada penelitian-penelitian sebelumnya antara lain penggunaan mulai dari 2 bulan sampai lebih dari 10 tahun (Ancelin dkk., 2006; Cai dkk., 2013; Carrière dkk., 2009; Fox dkk., 2011; Gray dkk., 2015). Seperti pada penelitian sebelumnya, profil penggunaan obat antikolinergik jangka panjang pada penelitian ini didominasi oleh obat-obat yang bekerja di sistem kardiovaskular (Cai dkk., 2013; Wu dkk., 2017).

Tabel 3. Profil Durasi Penggunaan Obat Antikolinergik

Durasi Penggunaan	Jumlah pasien (n)	Persentase (%)
0 bulan	44	43,1
<3 bulan	10	9,8
≥ 3 bulan	48	47,1
Total	102	100

Analisis Bivariat

Variabel bebas pada penelitian ini terdiri dari variabel utama dan variabel perancu. Variabel utama adalah durasi penggunaan antikolinergik, sedangkan variabel perancu meliputi usia, tingkat pendidikan, jumlah penyakit penyerta, dan jumlah obat yang digunakan. Analisis diawali dengan uji normalitas, untuk melihat sebaran data untuk setiap variabel. Hasil uji normalitas menunjukkan nilai p semua variabel kurang dari 0,05 yang berarti sebaran data variabel tidak normal, sehingga analisis bivariat yang digunakan

adalah uji korelasi nonparametrik *Spearman*. Hasil analisis bivariat dapat dilihat pada tabel 4. Durasi penggunaan antikolinergik, tingkat pendidikan, dan jumlah obat yang digunakan pasien secara signifikan ($p < 0,005$) berhubungan dengan skor MMSE (status fungsi kognitif pasien). Koefisien korelasi (R) yang negatif artinya hubungan antara variabel bebas dengan skor MMSE berlawanan, sedangkan jika koefisien korelasinya positif, maka hubungan variabel bebas dengan variabel terikatnya searah.

Tabel 4. Hubungan Variabel Bebas Terhadap Status Fungsi Kognitif

Variable	Skor MMSE	
	R ^b	Nilai p
Durasi penggunaan obat antikolinergik	-0.348 ^c	0.000 ^a
Usia	-0.194 ^c	0.051
Pendidikan	0.338	0.001 ^a
Jumlah komorbid	-0.064 ^c	0.526
Jumlah semua obat yang digunakan	-0.219 ^c	0.027 ^a

Uji korelasi nonparametrik *Spearman*; ^a $p < 0.05$; ^bkoefisien korelasi; ^cmemiliki korelasi yang berlawanan dengan skor MMSE

Analisis Multivariat

Hasil analisis multivariat regresi linier pada kedua analisis berhenti pada model 3, dengan variabel perancu yang juga ikut mempengaruhi fungsi kognitif secara bermakna, yaitu usia dan pendidikan (tabel 5). Tabel 5 menunjukkan durasi penggunaan obat antikolinergik signifikan ($p=0,006$) mempengaruhi status fungsi kognitif dengan koefisien korelasinya (R) adalah -0,260 (kekuatan hubungan lemah). Setelah mengontrol variabel perancu, prediksi setiap peningkatan lama penggunaan obat antikolinergik dari 0 (tidak menggunakan obat antikolinergik) ke penggunaan kurang dari 3 bulan atau dari penggunaan kurang dari 3 bulan ke penggunaan sampai 3 bulan atau lebih, memberikan penurunan skor MMSE sebesar 0,609. Prediksi penurunan skor MMSE pada populasi penelitian ini adalah 0,177 sampai dengan 1,041. Hasil tersebut juga membuktikan bahwa penggunaan kurang dari 3 bulan pada semua tingkatan beban antikolinergik sudah memberikan efek penurunan fungsi kognitif pada pasien lanjut usia. Durasi atau lama penggunaan hanya dihitung pada penggunaan rutin, sesuai dengan penelitian terdahulu, yaitu penggunaan obat dengan sifat antikolinergik secara berkelanjutan signifikan mempengaruhi penurunan fungsi kognitif pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien yang menggunakan obat antikolinergik namun tidak digunakan secara rutin (Carrière dkk., 2009). Variabel usia dan pendidikan juga memberikan pengaruh yang bermakna, dengan masing-masing nilai probabilitasnya adalah 0,049 dan 0,000.

Tabel 5. Hasil Uji Multivariat Regresi Linier

	Variable	Nilai p	R ^b	95% Confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Model 1	Durasi penggunaan obat antikolinergik	0,062	-0,203 ^c	-0,973	0,024
	Usia	0,024 ^a	-0,218 ^c	-0,130	-0,010
	Pendidikan	0,000 ^a	0,417	0,155	0,367
	Jumlah komorbid	0,124	0,149	-0,072	0,584
	Jumlah semua obat yang digunakan	0,155	-0,156 ^c	-0,339	0,055
Model 2	Durasi penggunaan obat antikolinergik	0,004 ^a	-0,278 ^c	-1,087	-0,211
	Usia	0,034 ^a	-0,204 ^c	-0,126	-0,005
	Pendidikan	0,000 ^a	0,401	0,145	0,356
	Jumlah komorbid	0,289	0,095	-0,140	0,465
Model 3	Durasi penggunaan obat antikolinergik	0,006 ^a	-0,260 ^c	-1,041	-0,177
	Usia	0,049 ^a	-0,186 ^c	-0,119	0,000
	Pendidikan	0,000 ^a	0,401	0,146	0,356

Uji Multivariat Regresi Linier; ^a $p < 0,05$; ^bkoefisien korelasi; ^cmemiliki korelasi yang berlawanan dengan skor MMSE

Pengaruh usia terhadap status fungsi kognitif pada pasien lanjut usia

Pada analisis data uji bivariat (tabel 4), koefisien korelasi antara usia dengan fungsi kognitif adalah negatif 0,194 dengan nilai $p = 0,051$. Tanda negatif tersebut artinya hubungan antara usia dengan fungsi kognitif berlawanan, yaitu semakin besar usia, maka semakin menurun fungsi kognitif, dan sebaliknya. Nilai $p < 0,25$ pada uji bivariat, menunjukkan bahwa usia dapat masuk ke dalam analisis multivariat. Hasil dari analisis multivariat menunjukkan hubungan usia dengan fungsi kognitif secara statistik bermakna dengan nilai probabilitasnya yaitu 0,049 ($p < 0,05$), dan nilai koefisien korelasinya adalah -0,186 (tabel 5). Selain itu, hampir semua kasus gangguan kognitif ringan terjadi pada usia 74 tahun sampai dengan usia tertinggi 85 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa pertambahan usia pada lanjut usia berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan fungsi kognitif, dengan jumlah kasus gangguan fungsi kognitif lebih banyak terjadi pada kelompok lanjut usia tua (usia 75-90 tahun) (Mongisidi dkk., 2013; Nurushaimah, 2014; Ramadian, 2013). Proses penuaan normal sering dikaitkan dengan penurunan kemampuan kognitif tertentu, seperti kesulitan dalam mengingat dan berbahasa, berkurangnya kemampuan dalam mengambil keputusan dan bertindak menjadi lebih lamban. Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa gangguan kognitif meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Yaffe dkk., 2009).

Meskipun penurunan fungsi kognitif ini belum diketahui secara pasti mekanisme penyebabnya, beberapa penelitian mengidentifikasi bahwa pada proses penuaan terjadi perubahan struktural dan fungsional otak, seperti penurunan ukuran otak karena terjadinya atrofi atau penyusutan bagian tertentu otak, meliputi penurunan volume *grey matter* (digunakan untuk menggambarkan serebral dan korteks serebellar, serta inti subkortikal, yang masing-masing dominan berisi badan sel dan dendrit) dan *white matter* (daerah otak yang didominasi oleh akson mielin yang menghubungkan struktur *grey matter*), perubahan pada *white matter*, dan penurunan jumlah neurotransmitter (termasuk asetilkolin), yang semuanya berkontribusi pada perubahan kognitif (Harada dkk., 2013; Murman, 2015).

Pengaruh tingkat pendidikan terhadap status fungsi kognitif pada pasien lanjut usia

Tingkat pendidikan secara bermakna ($p=0,001$) memberikan pengaruh terhadap status fungsi kognitif pada pasien lanjut usia. Hasil uji bivariat (tabel 4) menunjukkan koefisien korelasi pendidikan terhadap skor MMSE adalah positif 0,338, yang artinya semakin tinggi tingkat pendidikan, maka semakin tinggi fungsi kognitifnya, tetapi pengaruhnya lemah. Hasil dari analisis multivariat menunjukkan hubungan tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif secara statistik bermakna dengan nilai probabilitasnya yaitu, 0,000 ($p<0,05$), serta nilai koefisien korelasi menunjukkan 0,401 (tabel 5). Seperti pada penelitian ini, beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pendidikan sangat terkait dengan tingkat fungsi kognitif. Jumlah tahun pendidikan yang tinggi berhubungan positif terhadap tingginya fungsi kognitif (Alley dkk., 2007; Godbole dkk., 2016; Wilson dkk., 2009). Kecepatan penurunan kognitif pada lanjut usia berbeda, tergantung pada tes yang dilakukan. Pada tes *delayed recall*, menunjukkan orang-orang yang berpendidikan lebih tinggi mendapatkan skor lebih tinggi pada ingatan verbal yang tertunda di semua usia, tetapi mereka juga mengalami tingkat penurunan yang lebih cepat dari pada responden yang memiliki pendidikan kurang, dengan rata-rata kehilangan secara berturut-turut adalah 2,9 kata dan 1,5 kata selama 20 tahun. Namun pada tes TICS (*telephone interview for cognitive status*), responden dengan pendidikan lebih tinggi mendapatkan skor lebih tinggi dan mengalami penurunan yang lebih lambat dibandingkan dengan responden yang berpendidikan lebih rendah (Alley dkk., 2007; Wilson dkk., 2009). Pada dasarnya, pendidikan tidak secara langsung mempengaruhi skor yang tinggi pada tes fungsi kognitif, tetapi banyaknya faktor yang melatarbelakangi, meliputi tingkat sosial ekonomi yang mendukung, gaya hidup yang lebih baik, dan

kompleksitas masalah yang dihadapi akan berbeda pada individu dengan pendidikan yang lebih rendah. Hal tersebut dijelaskan dari penelitian sebelumnya bahwa pendidikan awal (pendidikan hingga 8 tahun), dapat mendukung aspek perkembangan selama periode kanak-kanak yang melindungi terhadap penurunan kognitif di akhir kehidupan yang tidak bergantung pada pendapatan. Sebaliknya, pendidikan lanjut (pendidikan sampai di atas 9 tahun) dikaitkan dengan pendapatan yang lebih tinggi, yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif (Zahodne dkk., 2015). Namun tidak dapat dipungkiri, bahwa penurunan fungsi kognitif pasti terjadi seiring bertambahnya usia (Zahodne dkk., 2011).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, meliputi desain penelitian yang kurang dapat menyentuh prediksi secara mendalam terhadap gangguan kognitif, seperti nutrisi, aktivitas fisik, dan ras, serta keterbatasan informasi diagnosa dalam rekam medis. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dengan menyamakan beban antikolinergik pada tiap-tiap pembagian kelompok durasi penggunaan. Selain itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak, sehingga bisa didapatkan sebaran data yang lebih baik.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan rutin obat antikolinergik dalam waktu yang lama dapat menimbulkan risiko penurunan fungsi kognitif pada pasien lanjut usia secara bermakna ($p=0,006$, $R= (-0,260)$).

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alley, D., Suthers, K., dan Crimmins, E., 2007. Education and Cognitive Decline in Older Americans: Results From the AHEAD Sample. *Research on aging*, **29**: 73–94.
- Ang, M.S., Abdul Rashid, N.A., Lam, M., Rapisarda, A., Kraus, M., Keefe, R.S.E., dkk., 2017. The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance in People With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **37**: 651–656.
- Cai, X., Campbell, N., Khan, B., Callahan, C., dan Boustani, M., 2013. Chronic Anticholinergic Use and the Aging Brain. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, **9**: 377–385.
- Carrière, I., Fourrier-Reglat, A., Dartigues, J.-F., Rouaud, O., Pasquier, F., Ritchie, K., dkk., 2009. Drugs with Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and

- Dementia in An Elderly General Population: The 3-City Study. *Archives of Internal Medicine*, **169**: 1317–1324.
- Gerretsen, P. dan Pollock, B.G., 2013. Cognitive Risks of Anticholinergics in The Elderly. *Aging Health*, **9**: 159–166.
- Godbole, S., Godbole, G., dan Vaidya, S., 2016. Influence of Education on Cognitive Function in The Elderly Population of Pune City, Maharashtra, India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, **4**: 4119–4122.
- Gray, S.L., Anderson, M.L., Dublin, S., Hanlon, J.T., Hubbard, R., Walker, R., dkk., 2015. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA internal medicine*, **175**: 401–407.
- Hachisu, M., Konishi, K., Hosoi, M., Tani, M., Tomioka, H., Kitajima, Y., dkk., 2015. Serum Anticholinergic Activity as an Index of Anticholinergic Activity Load in Alzheimer's Disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, **15**: 134–139.
- Harada, C.N., Natelson Love, M.C., dan Triebel, K., 2013. Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, **29**: 737–752.
- Kersten, H. dan Wyller, T.B., 2014. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain-How Well Is It Measured? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **114**: 151–159.
- Mongisidi, R., Tumewah, R., dan Kembuan, M.A.H.N., 2013. Profil Penurunan Fungsi Kognitif pada Lansia di Yayasan-Yayasan Manula di Kecamatan Kawangkoan. *e-CliniC*, **1**: 1–10.
- Murman, D.L., 2015. The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, **36**: 111–121.
- Nugroho, A.E., 2013. *Farmakologi Obat-Obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, 3rd ed. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Nurushaimah, R., 2014. 'Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Fungsi Kognitif Lansia di Dusun Kalimanjung, Ambarketawang, Gamping, Sleman, Yogyakarta', *Tesis*, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Pfistermeister, B., Tümena, T., Gaßmann, K.-G., Maas, R., dan Fromm, M.F., 2017. Anticholinergic Burden and Cognitive Function in A Large German Cohort of Hospitalized Geriatric Patients. *PLoS ONE*, **12**: 1–13.
- Ramadian, D.A., 2013. Gambaran Fungsi Kognitif pada Lansia di Tiga Yayasan Manula di Kecamatan Kawangkoan. *e-CliniC*, **1**: 1–8.
- Rudolph, J.L., Salow, M.J., Angelini, M.C., dan McGlinchey, R.E., 2008. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, **168**: 508–513.
- Terry, A.V. dan Buccafusco, J.J., 2003. The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **306**: 821–827.
- Wilson, R.S., Hebert, L.E., Scherr, P.A., Barnes, L.L., Mendes de Leon, C.F., dan Evans, D.A., 2009. Educational Attainment and Cognitive Decline in Old Age. *Neurology*, **72**: 460–465.
- Wu, Y.-H., Wang, C.-J., Hung, C.-H., Chen, L.-Y., Lin, M.-H., Wang, P.-N., dkk., 2017. Association Between Using Medications with Anticholinergic Properties and Short-Term Cognitive Decline Among Older Men: A Retrospective Cohort Study in Taiwan. *Geriatrics & Gerontology International*, **17 Suppl 1**: 57–64.
- Yaffe, K., Fiocco, A.J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E.M., Newman, A.B., dkk., 2009. Predictors of Maintaining Cognitive Function in Older Adults. *Neurology*, **72**: 2029–2035.

- Zahodne, L.B., Glymour, M.M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R.A., MacDonald, S.W.S., dkk., 2011. Education Does Not Slow Cognitive Decline with Aging: 12-Year Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **17**: 1039–1046.
- Zahodne, L.B., Stern, Y., dan Manly, J.J., 2015. Differing Effects of Education on Cognitive Decline in Diverse Elders with Low versus High Educational Attainment. *Neuropsychology*, **29**: 649–657