

## Pengaruh Penggunaan Antikolinergik Terhadap Gangguan Fungsi Kognitif Pada Pasien Geriatri di Lombok Tengah, Indonesia

### *The Effect of Anticholinergic Use on Cognitive Impairment in Geriatric Patients in Central Lombok, Indonesia*

Dita Marina Lupitaningrum<sup>1</sup>, Fita Rahmawati<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Magister Ilmu Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Indonesia

#### ABSTRAK

Geriatri lebih rentan mengalami efek yang tidak diinginkan dari obat, seperti obat antikolinergik yang berpotensi menimbulkan efek gangguan kognitif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan obat antikolinergik terhadap penurunan fungsi kognitif pada pasien geriatri di Lombok Tengah. Penelitian *cross-sectional* ini dilakukan dengan penelusuran riwayat pengobatan dan wawancara menggunakan kuesioner *Six-item Cognitive Impairment Tests (6-CIT)* untuk mengukur fungsi kognitif. Jumlah sampel adalah 503 pasien geriatri dengan 213 pasien sebagai pengguna antikolinergik dan 290 pasien sebagai bukan pengguna antikolinergik. Beban antikolinergik ditentukan pada masing-masing pasien menggunakan *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *Chi-square* untuk melihat pengaruh penggunaan obat antikolinergik terhadap penurunan fungsi kognitif. Sebanyak 168 pasien (78,9%) menggunakan obat antikolinergik secara tunggal. Sebagian besar obat antikolinergik yang digunakan adalah level 1 (95,8%). Pasien yang mempunyai jumlah beban antikolinergik 1 adalah 156 orang (73,2%). Pada kelompok pengguna antikolinergik, 191 pasien (38%) mengalami penurunan fungsi kognitif. Penyakit yang paling banyak dialami pasien yang menggunakan obat antikolinergik adalah penyakit sistem peredaran darah (50,9%) dan obat yang paling banyak digunakan adalah furosemid (45,4%). Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan antikolinergik memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan fungsi kognitif geriatri (OR 2,361; CI95% 1,399–3,983; P=0.002). Penggunaan obat-obatan dengan aktivitas antikolinergik berpengaruh dalam penurunan fungsi kognitif geriatri.

**Kata kunci:** antikolinergik; kognitif; geriatri; 6-CIT, Indonesia

#### ABSTRACT

Geriatrics are more susceptible to the unwanted effects of drugs, such as potential cognitive impairment effects of anticholinergic drugs. This study aims to determine the effect of anticholinergic drug use on cognitive reduction in Central Lombok geriatric patients. This cross-sectional study was conducted by tracing a medical history and interview result using a Six-item Cognitive Impairment Tests (6-CIT) questionnaire to measure cognitive function. The sample size was 503 geriatric patients with 213 patients as users and 290 patients as non-users. Anticholinergic loads were determined in each patient using Anticholinergic Drug Scale (ADS). The data of the study were analyzed using Chi-square to see the effect of anticholinergic drug use on cognitive function reduction. A total of 168 patients (78.9%) used a single anticholinergic drug. Most of anticholinergic used were level 1 (95.8%). Patients who had a total anticholinergic load of 1 were 156 people (73.2%). In the user group, 191 patients (38%) experienced cognitive reduction. The most common disease experienced by drug user was circulatory system disease (50.9%) and the most widely used drug was furosemide (45.4%). Chi-square analysis showed that anticholinergic drug had significant effect on geriatric's impairment of cognitive function (OR 2.361; CI95% 1.399-3.983; P=0.002). The use of anticholinergic drugs had an effect on cognitive reduction in geriatric patient.

**Keywords:** anticholinergic; cognitive; geriatric; 6-CIT, Indonesia

\* corresponding author  
Email: rahmawati\_f@ugm.ac.id

#### PENDAHULUAN

Geriatri sangat rentan terhadap masalah terkait obat seperti potensi timbulnya efek samping obat maupun interaksi obat yang dapat menyebabkan peningkatan angka masuk rumah sakit, morbiditas, dan mortalitas (Roy & Varsha, 2005). Hal ini berkaitan dengan banyak

faktor seperti polifarmasi, kepatuhan dan perbedaan profil farmakokinetika maupun farmakodinamika (Roy & Varsha, 2005). Salah satu obat yang biasa diresepkan pada geriatri namun termasuk dalam *Beers criteria* adalah obat antikolinergik, antara lain antiemetik, antispasmodik, bronkodilator, antiaritmia, antihistamin, analgesik, antihipertensi, antiparkinson, kortikosteroid,

relaksan otot, obat maag dan obat psikotropika (American Geriatrics Society, 2012; Ancelin et al., 2006; Carnahan et al., 2006). Obat antikolinergik berpotensi menimbulkan efek samping seperti gangguan kognitif, kebingungan, halusinasi dan gangguan tidur (American Geriatrics Society, 2012). Obat antikolinergik tersebut cenderung memiliki efek yang lebih toksik pada otak yang mengalami penuaan karena adanya peningkatan permeabilitas darah pada sawar otak, penurunan metabolisme dan eliminasi obat, dan polifarmasi (Ancelin et al., 2006).

Penghambatan kolinergik di otak akibat penghambatan asetilkolin pada reseptornya, berhubungan dengan efek samping yang tidak diinginkan seperti delirium, gangguan perilaku, kemampuan pengambilan keputusan berkurang, emosi yang berubah dan berkurangnya fungsi motorik. Dalam proses penuaan normal, konsentrasi asetilkolin cenderung menurun dan terdapat perubahan struktural di tempat asetilkolin berikatan (Kersten & Wyller, 2014). Sistem saraf pusat pasien geriatri sangat sensitif terhadap efek antikolinergik karena terjadi penurunan neuron kolinergik atau reseptor yang signifikan di otak, penurunan metabolisme hati dan ekskresi ginjal obat, dan peningkatan permeabilitas sawar darah otak (Campbell et al., 2009). Sebuah penelitian di Amerika Serikat yang dilakukan untuk mengetahui penggunaan antikolinergik yang kuat secara kumulatif dan insiden demensia pada 3434 pasien usia lanjut menunjukkan adanya hubungan kumulatif respon dosis dan penggunaan antikolinergik berkaitan dengan peningkatan risiko demensia (Salahudeen et al., 2015). Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan Campbell et al. (2009), hubungan beban antikolinergik terhadap efek kognitif yang timbul menunjukkan hubungan yang negatif. Hampir semua studi yang termasuk dalam kajian ini mendukung hubungan penggunaan antikolinergik dan memburuknya kinerja kognitif baik secara akut (delirium) ataupun kronis (gangguan kognitif ringan) (Campbell et al., 2009). *Clinical review* dari 27 penelitian tentang dampak kognitif obat antikolinergik pada geriatri menunjukkan bahwa aktivitas antikolinergik obat berkorelasi secara signifikan dengan adanya gangguan kognitif pada geriatri (Campbell et al., 2009). Geriatri yang mengonsumsi obat antikolinergik memiliki penurunan fungsi kognitif yang signifikan, meskipun tergolong gangguan kognitif ringan dan tidak menunjukkan risiko terjadinya demensia (Ancelin et al., 2006). Pada penelitian jangka panjang (*longitudinal study*) yang melibatkan 13.004 pasien geriatri sebagai responden, diketahui bahwa penggunaan obat yang mempunyai aktivitas antikolinergik dapat meningkatkan risiko gangguan kognitif dan mortalitas secara kumulatif (Fox et al., 2011).

Di Indonesia, publikasi penelitian mengenai pengaruh penggunaan obat terhadap geriatri masih sangat terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Ikawati dan Rahmawati (2017) pada pasien geriatri di RSUD Surakarta menunjukkan hubungan yang signifikan antara penggunaan obat yang bersifat antikolinergik terhadap penurunan fungsi kognitif pasien geriatrik. Adanya studi yang terkait dengan penggunaan obat yang sering digunakan oleh geriatri dengan populasi yang lebih besar diperlukan untuk mengetahui gambaran tingkat keamanan penggunaan obat bagi geriatri di Indonesia serta lebih jauh diharapkan dapat mencegah efek samping pada geriatri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan obat antikolinergik terhadap gangguan fungsi kognitif pada pasien geriatri di Lombok Tengah.

## METODE

### Studi Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien geriatri ( $\geq 60$  tahun) di instalasi rawat jalan RSUD Praya, Puskesmas Praya dan RSI Yatofa Bodak, Lombok Tengah. Penentuan sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dan melibatkan dua populasi, yaitu kelompok pengguna antikolinergik dan kelompok non-pengguna antikolinergik berdasarkan level efek antikolinergik (Carnahan et al., 2006; diuraikan pada bagian Beban Antikolinergik). Kelompok pengguna antikolinergik merupakan kelompok yang menggunakan obat antikolinergik (level 1-3) minimal selama 3 bulan (Cai et al., 2013) dan kelompok bukan pengguna antikolinergik merupakan kelompok pasien yang menggunakan obat antikolinergik level 0 dan tidak menggunakan obat antikolinergik. Alasan responden yang menggunakan obat antikolinergik level 0 dimasukkan menjadi kelompok bukan pengguna antikolinergik adalah obat yang termasuk dalam level 0 merupakan obat yang tidak diketahui atau tidak mempunyai aktivitas antikolinergik (Carnahan et al., 2006; Han et al., 2001). Pasien yang tidak diikutsertakan dalam penelitian adalah pasien dengan gangguan komunikasi, seperti gangguan pendengaran dan gangguan berbicara dan pasien dengan riwayat penyakit yang dapat menimbulkan gangguan kognitif sebelum menggunakan obat antikolinergik, seperti Alzheimer, stroke, dan/atau penyakit Parkinson. Pada perhitungan sampel minimal diperoleh angka 158 pasien pada masing-masing kelompok dengan *confidence level* 95 %. Sejumlah 503 pasien terlibat dalam penelitian yang terbagi atas 213 pasien pada kelompok pengguna antikolinergik dan 290 pasien yang tidak menggunakan antikolinergik. Pada penelitian ini variabel perancu seperti jenis kelamin, umur dan status merokok telah dikendalikan, sedangkan pada tingkat pendidikan belum dikendalikan (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien geriatri di Lombok Tengah

Karakteristik Pasien	Pengguna Antikolinergik		Bukan Pengguna Antikolinergik		Total		Nilai P <sup>a</sup>
	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)	
<b>Jumlah Pasien</b>	213	(42,4)	290	(57,6)	503	(100)	
<b>Jenis Kelamin</b>							
Laki-laki	117	(43,0)	155	(57,0)	272	(54,1)	(45,9) 0,742
Perempuan	96	(41,6)	135	(58,4)	231		
<b>Umur</b>							
60 – 69	147	(43,0)	195	(57,0)	342	(68,0)	0,104
70 – 79	52	(37,7)	86	(62,3)	138	(27,4)	
> 80	14	(60,9)	9	(39,1)	23	(4,6)	
<b>Pendidikan</b>							
<b>Rendah</b>							0,000
Tidak sekolah	117	(44,0)	149	(56,0)	266	(52,9)	
SD	52	(60,5)	34	(39,5)	86	(17,1)	
<b>Tinggi</b>							
SMP	18	(50,0)	18	(50,0)	36	(7,2)	
SMA	18	(27,7)	47	(72,3)	65	(12,9)	
Sarjana	8	(16,0)	42	(84,0)	50	(9,9)	
<b>Status Merokok</b>							
Merokok	48	(49,0)	50	(51,0)	98	(19,5)	0,139
Tidak merokok	165	(59,3)	240	(40,7)	405	(80,5)	

Keterangan: <sup>a</sup>Chi-square

SD = Sekolah Dasar, SMP = Sekolah Menengah Pertama, SMA = Sekolah Menengah Atas

### Pengumpulan Data

Pengambilan data pada studi kohort ini berlangsung pada tahun 2017 selama 6 bulan pada tiga fasilitas kesehatan dengan disertai protokol penelitian yang telah disetujui oleh komisi etik RSUD Moewardi Surakarta. Data diperoleh dari rekam medik dan wawancara dengan pasien. Rekam medik digunakan untuk memperoleh data seperti riwayat pengobatan pasien (nama obat, dosis, frekuensi dan lama penggunaan obat), riwayat penyakit baik sebelum maupun ketika sedang menggunakan obat antikolinergik. Wawancara dilakukan untuk mengukur fungsi kognitif pasien akibat pengaruh pemakaian obat antikolinergik menggunakan kuesioner 6-CIT (*Six Item Cognitive Impairment Test*).

### Pengukuran Fungsi Kognitif

Alat untuk mengukur fungsi kognitif yang digunakan merupakan kuesioner 6-CIT yang diberikan kepada pasien ketika melakukan pemeriksaan di instalasi rawat jalan. Pasien dikatakan mempunyai fungsi kognitif yang normal jika nilai kuesioner 6-CIT yang diperoleh 0 – 7, sedangkan jika nilai lebih dari 7 menunjukkan penurunan fungsi kognitif. Gangguan kognitif ringan jika 6-CIT bernilai 8–9 dan gangguan kognitif berat jika nilainya 10–28 (Thomas, 2013; O’Sullivan et al., 2016).

Proses validasi dilakukan terhadap instrumen 6-CIT sebelum digunakan. Kuesioner 6-CIT versi Kingshill 2000 diterjemahkan dalam Bahasa Indonesia oleh LPDB (Lembaga Pengembangan Ilmu Dasar dan Bahasa) UMS Surakarta, kemudian dilakukan uji validitas dan reliabilitas menggunakan 30 responden. Hasil uji validitas kuesioner 6-CIT pada penelitian ini menunjukkan semua item pertanyaan dalam kuesioner 6-CIT mempunyai nilai *r* hitung lebih besar dari *r* tabel (0,361) sehingga dapat dikatakan bahwa setiap pertanyaan adalah valid. Penentuan reliabilitas dilihat pada nilai *Cronbach's Alpha* pada uji *reliability* menunjukkan nilai 0,750, hal ini berarti kuesioner 6-CIT yang akan digunakan dalam penelitian ini sudah reliabel karena lebih besar dari 0,60.

### Beban Antikolinergik

Semua obat yang dikonsumsi masing-masing pasien diklasifikasikan berdasarkan skala level efek antikolinergik menggunakan ADS (*Anticholinergic Drug Scale*), yang kemudian digunakan untuk penentuan beban antikolinergik. Skala level tersebut yaitu: Level 0 = tidak diketahui adanya aktivitas antikolinergik, Level 1 = adanya potensi antikolinergik yang dibuktikan melalui penelitian mengenai ikatan reseptor, Level 2 = efek samping antikolinergik kadang-kadang terjadi, biasanya

pada dosis yang berlebihan dan Level 3 = nyata adanya aktivitas antikolinergik (Carnahan et al., 2006). Beban antikolinergik dihitung dengan menjumlahkan level (0-3) untuk setiap obat yang dikonsumsi oleh masing-masing pasien.

#### Analisis statistik

Analisis data menggunakan analisis univariat untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian seperti jenis kelamin, usia, pendidikan dan diagnosis berdasarkan ICD10 (*International Classification of Diseases*). Analisis ini menggunakan uji statistik *Chi-square* dengan tingkat kemaknaan 5% ( $\alpha = 0,05$ ) dan *Confidence Interval* 95%. Nilai RR (*Relative Risk*) digunakan untuk mengetahui seberapa besar keeratan hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung. Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan penggunaan obat antikolinergik, pendidikan, jenis kelamin, status merokok dan usia dengan fungsi kognitif menggunakan analisis regresi logistik berganda pada SPSS sehingga diketahui variabel mana yang erat hubungannya dengan fungsi kognitif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Responden

Karakteristik responden dalam penelitian ini digolongkan berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan dan status merokok. Data karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil penelitian menunjukkan persentase responden laki-laki (54,1%) lebih tinggi dibandingkan responden perempuan (45,9%). Hal ini disebabkan angka kesakitan lansia laki-laki lebih tinggi dari pada lansia perempuan, meskipun lansia perempuan yang mengalami keluhan kesehatan lebih banyak, sehingga hal tersebut menunjukkan keluhan kesehatan yang dialami lansia laki-laki lebih serius dibanding lansia perempuan dan angka kunjungan ke fasilitas kesehatan lebih tinggi (Badan Pusat Statistik, 2014). Data hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar umur pasien lansia ini merupakan lansia muda (60-69 tahun). Data ini sesuai dengan data pada Badan Statistik Indonesia yang tercatat sampai tahun 2014 proporsi lansia muda lebih tinggi dibandingkan lansia madya dan lansia tua, yaitu mencapai lebih dari 60% (Badan Pusat Statistik, 2014).

**Tabel 2. Diagnosis pasien geriatri di Lombok Tengah berdasarkan ICD10 (*International Classification of Diseases*)**

Diagnosis Pasien	Pengguna Antikolinergik		Bukan Pengguna Antikolinergik		Total Jumlah	
	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)
	N = 285		N = 363		N = 648	
Penyakit sistem peredaran darah (I00-I99)	145	(50,9)	60	(16,5)	205	(31,6)
Penyakit endokrin, nutrisi dan metabolik (E00-E89)	24	(8,4)	98	(27,0)	122	(18,8)
Penyakit mata dan adneksa (H00-H59)	9	(3,2)	102	(28,1)	111	(17,1)
Penyakit pada sistem pencernaan (K00-K95)	43	(15,1)	46	(12,7)	89	(13,7)
Penyakit sistem muskuloskeletal dan jaringan ikat (M00-M99)	26	(9,1)	21	(5,8)	47	(7,3)
Penyakit sistem pernafasan (J00-J99)	28	(9,8)	14	(3,9)	42	(6,5)
Penyakit pada sistem saraf (G00-G99)	3	(1,1)	8	(2,2)	11	(1,7)
Penyakit pada sistem genitourinari (N00-N99)	0	(0)	7	(1,9)	7	(1,1)
Penyakit organ pembentuk darah dan darah serta gangguan tertentu yang melibatkan mekanisme kekebalan tubuh (D50-D89)	0	(0)	4	(1,1)	4	(0,6)
Penyakit infeksi dan parasit tertentu (A00-B99)	2	(0,7)	1	(0,3)	3	(0,5)
Faktor-faktor yang mempengaruhi status kesehatan dan kontak dengan layanan kesehatan (Z00-Z99)	3	(1,1)	0	(0)	3	(0,5)
Penyakit pada telinga dan proses mastoid (H60-H95)	1	(0,4)	1	(0,3)	2	(0,3)
Penyakit pada kulit dan jaringan subkutan (L00-L99)	1	(0,4)	1	(0,3)	2	(0,3)

Keterangan: N = jumlah pasien

Tingkat pendidikan pasien dapat mempengaruhi skor kuesioner 6-CIT (O'Sullivan et al., 2016). Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa sebagian besar responden tidak bersekolah (52,9%). Terkait tingkat pendidikannya, data yang tercatat pada Badan Pusat Statistik sampai pada tahun 2014 juga menunjukkan lebih dari setengah dari total penduduk lansia tidak memiliki ijazah apapun. Angka rata-rata lama sekolah pada lansia menunjukkan rata-rata lansia mengalami putus sekolah di kelas 5 SD atau sederajat (Badan Pusat Statistik, 2014). Rendahnya tingkat pendidikan pada lansia menyebabkan keterbatasan kemampuan baca tulis dan pengetahuan yang dimilikinya, terlebih lagi NTB merupakan salah satu dari tiga provinsi dengan rata-rata lama sekolah lansia yang terendah (Badan Pusat Statistik, 2014).

Penyakit jantung adalah kondisi komorbiditas yang paling umum terjadi pada lansia (Floroff et al., 2015; Rosenthal & Kavic, 2004). Hal tersebut serupa dengan hasil penelitian ini, yaitu penyakit yang paling banyak diderita pasien geriatri adalah penyakit jantung seperti hipertensi, *congestive heart failure* (CHF) dan jantung koroner. Penyakit-penyakit tersebut dalam ICD10 termasuk dalam kelompok penyakit sistem peredaran darah (Tabel 2). Perubahan sistem organ terkait dengan peningkatan usia dapat memicu timbulnya suatu penyakit yang dapat berpengaruh pada farmakodinamika (Floroff et al., 2015). Terdapat penurunan secara progresif dalam jumlah miosit dan peningkatan kandungan kolagen seiring bertambahnya usia sehingga terjadi penurunan ventrikel secara keseluruhan. Jaringan otonom diganti dengan jaringan ikat dan lemak, sementara fibrosis menyebabkan kelainan konduksi melalui saluran intranodal dan His *bundle*. Penuaan juga dapat menyebabkan kekakuan pembuluh darah secara progresif yang mengakibatkan tekanan darah sistolik meningkat, ketahanan terhadap pengosongan ventrikel meningkat dan terjadi kompensasi hipertrofi ventrikel (Rosenthal & Kavic, 2004). Potensi kombinasi efek penuaan dan perubahan fisik pada geriatri yang sakit adalah mengakibatkan peningkatan sensitifitas efek inotropi negatif maupun vasodilator, dan meningkatkan konsentrasi obat di jantung dan otak (Floroff et al., 2015). Pada tabel 1 terlihat bahwa beberapa variabel perancu seperti jenis kelamin, umur, dan status merokok pada pasien tidak memiliki hubungan dengan penggunaan antikolinergik pada geriatri ( $p>0.05$ ). Hal ini merupakan upaya peneliti untuk melakukan *matching* pada kedua kelompok sehingga pengaruh variabel perancu dapat diminimalisir.

### Prevalensi Penggunaan Antikolinergik

Penggunaan obat yang mempunyai aktivitas antikolinergik oleh pasien geriatri sangat tinggi, hal tersebut terlihat pada penelitian ini sejumlah 213 pasien geriatri (42,4 %) menggunakan obat-obatan

yang mempunyai sifat antikolinergik (Tabel 1). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian-penelitian yang dilakukan di Amerika, Perancis, Australia dan Inggris, dimana prevalensi penggunaan obat antikolinergik pada geriatri bervariasi dari 14 sampai 47% dari total sampel penelitian (Ancelin et al., 2006; Campbell et al., 2016; Fox et al., 2011; Mate et al., 2015). Pada Tabel 3 dapat dilihat profil penggunaan obat antikolinergik yang dikategorikan sesuai klasifikasi tingkat beban antikolinergik yang mengacu pada Carnahan et al. (2006).

Pasien geriatri yang memiliki jumlah beban antikolinergik sebesar satu adalah 156 orang (73,2 %). Sebagian besar pasien yang mempunyai beban antikolinergik satu ini menggunakan satu obat antikolinergik yang termasuk level 1, sehingga dalam penelitian ini obat antikolinergik level 1 merupakan obat yang memberikan kontribusi terbesar dalam menentukan jumlah total beban antikolinergik. Bagi beberapa pasien yang memiliki jumlah beban antikolinergik lebih dari satu, disebabkan oleh efek kumulatif dari beberapa obat level 1. Hal serupa juga dikemukakan pada penelitian mengenai prevalensi penggunaan obat antikolinergik terhadap penentuan beban antikolinergik pasien geriatri dengan atau tanpa demensia, yaitu sekitar 70% dari total beban antikolinergik pada pasien tanpa demensia merupakan kontribusi dari obat antikolinergik level 1 (Mate et al., 2015). Pada penelitian lain yang bersifat *cross sectional* menyatakan pula bahwa sebagian besar beban antikolinergik adalah kontribusi dari obat-obatan yang mempunyai potensi antikolinergik yang rendah, dan sering kali efek antikolinergik tersebut tidak diketahui oleh para klinisi (Magin et al., 2016). Penentuan beban antikolinergik didasarkan asumsi efek aditif secara linear dari beberapa antikolinergik yang berbeda (Kersten & Wyller, 2014). Semakin banyak jenis obat antikolinergik dan semakin tinggi level obat antikolinergik yang digunakan maka beban antikolinergik akan semakin tinggi. Beban antikolinergik digunakan untuk memprediksi gangguan kognitif pasien, sehingga pada dasarnya dengan tingginya beban antikolinergik seseorang maka risiko terjadinya penurunan fungsi kognitif orang tersebut juga akan meningkat (Salahudeen et al., 2015).

Pada Tabel 3 obat level 1 yang digunakan pasien geriatri adalah 251 obat (95,8 %), sedangkan untuk obat antikolinergik level 2 dan 3 jauh lebih sedikit yaitu 6 obat (2,3%) dan 5 obat (1,9 %). Mate et al. (2015) juga mengemukakan dalam penelitiannya bahwa obat antikolinergik yang paling banyak digunakan adalah obat-obatan yang termasuk level 1 dibandingkan obat-obatan pada level 2 maupun 3. Pada penelitian ini sebanyak 168 pasien geriatri (78,9 %) menggunakan satu macam obat antikolinergik dan 45 pasien geriatri (21,1 %)

**Tabel 3. Gambaran penggunaan obat antikolinergik pasien geriatri di Lombok Tengah**

Data Penelitian	User	
	Jumlah	(%)
<b>Total Pasien</b>	213	(100)
<b>Antikolinergik</b>		
Tunggal	168	(78,9)
Kombinasi	45	(21,1)
<b>Jumlah Beban Antikolinergik</b>		
Jumlah Beban Antikolinergik 1	156	(73,2)
Jumlah Beban Antikolinergik 2	41	(19,3)
Jumlah Beban Antikolinergik 3	10	(4,7)
Jumlah Beban Antikolinergik 4	5	(2,4)
Jumlah Beban Antikolinergik 5	1	(0,5)
<b>Level Obat Antikolinergik dari Total Obat (N = 261)</b>		
Level 1	250	(95,8)
Level 2	6	(2,3)
Level 3	5	(1,9)

menggunakan lebih dari satu macam obat kolinergik. Kejadian yang berhubungan dengan timbulnya efek yang tidak diinginkan sering kali merupakan akibat dari beban antikolinergik kumulatif dari beberapa resep obat dan metabolit dari senyawa tunggal (Tune, 2001). Pada suatu penelitian *systematic review* mengenai dampak kognitif antikolinergik, dikemukakan bahwa efek samping mungkin tidak muncul dari satu agen dengan efek antikolinergik yang kuat, namun akibat dari akumulasi beberapa obat dengan berbagai tingkat efek antikolinergik (Campbell et al., 2009), dan demikian pula, efek antikolinergik tampaknya tidak terkait dengan dosis masing-masing obat (Carnahan et al., 2006).

Tabel 4 menunjukkan bahwa obat dengan aktivitas antikolinergik yang paling sering digunakan adalah obat-obat kardiovaskular yang termasuk obat level 1, seperti furosemid (45,42%), kaptopril (11,07%), ISDN (isosorbid dinitrat) (6,87%), dan digoksin (1,91%). Selain itu, terdapat pula obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi gangguan saluran pernafasan (metil prednisolon, kodein, teofilin, prednison), anti ansietas (klordiazepoksid, alprazolam) dan penghilang nyeri (tramadol). Pada penelitian yang lain juga disebutkan bahwa obat antikolinergik ini sering digunakan pada beberapa penyakit seperti hipertensi dan CHF (Fox et al., 2011; Mate et al., 2015).

**Penggunaan Obat Antikolinergik dan Fungsi Kognitif**  
Obat antikolinergik berpotensi menimbulkan banyak efek samping berupa kebingungan, gangguan tidur, sulit buang air kecil, konstipasi, delirium, mulut kering, gangguan kognitif, berkurangnya fungsi motorik,

gangguan perilaku dan menurunnya kemampuan pengambilan keputusan (American Geriatrics Society, 2012; Kersten & Wyller, 2014). Pada penelitian ini, efek dari antikolinergik yang diteliti adalah fungsi kognitif. Tabel 5 menunjukkan adanya penurunan kognitif (nilai > 7) pada kelompok pengguna antikolinergik sebesar 89,7 % dan pada kelompok bukan pengguna antikolinergik sebesar 78,6 %. Kerusakan kognitif ringan adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan penurunan kognitif subklinis pada orang lanjut usia yang cenderung berkembang menuju demensia. Namun, pada studi longitudinal telah menunjukkan bahwa kebanyakan orang dengan gangguan kognitif ringan tidak mengalami demensia bahkan setelah lima sampai 10 tahun (Ancelin et al., 2006). Penurunan kognitif kronis didefinisikan sebagai gangguan kognitif ringan, demensia yang memburuk atau diagnosis demensia baru, atau penurunan kognisi global yang tidak disebabkan oleh delirium (Campbell et al., 2009).

Pada uji *Chi-square* ( $P < 0,05$ ) terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antikolinergik dengan terjadinya penurunan fungsi kognitif pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa geriatri yang menggunakan obat antikolinergik mempunyai risiko terjadinya penurunan fungsi kognitif sebesar 1,1 kali dibandingkan geriatri yang tidak menggunakan obat antikolinergik (RR 1,141 CI 95% 1,058-1,230). Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara penggunaan obat yang mempunyai aktivitas antikolinergik dan efek samping yang ditimbulkan berhubungan dengan fungsi fisik, kognitif dan kejadian jatuh pada lansia baik pada RCT (*Randomized Controlloed Trial*) maupun

**Tabel 4. Jenis obat antikolinergik yang digunakan pasien geriatri di Lombok Tengah**

Nama Obat	Kategori Terapi/ Sistem Organ	Jumlah Obat (n = 261)	Persentase (%)
<b>Level 1</b>			
Furosemid	Kardiovaskular	119	45,59
Metil Prednisolon	Kortikosteroid	34	13,03
Kaptopril	Kardiovaskular	29	11,11
Isosorbid Dinitrat	Kardiovaskular	18	6,90
Klordiazepoksida	Sistem saraf pusat	12	4,60
Codein	Sistem saraf pusat	10	3,83
Alprazolam	Sistem saraf pusat	9	3,45
Digoksin	Kardiovaskular	5	1,92
Deksametason	Kortikosteroid	5	1,92
Tramadol	Sistem saraf pusat	4	1,53
Teofilin	Respirasi	3	1,15
Prednison	Kortikosteroid	2	0,76
<b>Level 2</b>			
Ranitidin	Gastrointestinal	6	2,30
<b>Level 3</b>			
Klorfeniramin Maleat	Sistem saraf pusat dan perifer	4	1,53
Hyosin	Gastrointestinal	1	0,38

*cohort study* (Rudolph et al, 2008; Salahudeen et al., 2015). Penelitian-penelitian tersebut menggunakan berbagai macam skala yang digunakan dalam menentukan beban antikolinergik untuk mengetahui efek obat antikolinergik terhadap fungsi kognitif pasien, sedangkan pada penelitian ini penentuan beban antikolinergik menggunakan ADS. Sebuah penelitian longitudinal yang melibatkan 372 lansia, penggunaan antikolinergik yang konsisten secara signifikan dapat meningkatkan terjadinya gangguan kognitif ringan pada tahun pertama (80%) dibandingkan dengan pengguna yang tidak konsisten (35%), penggunaan antikolinergik ini merupakan prediktor yang sangat signifikan terhadap gangguan kognitif ringan (Ancelin et al., 2006). Salah satu penelitian skala besar yang melibatkan 6.912 peserta berusia 65 keatas juga menemukan besarnya risiko penurunan kognitif maupun demensia akibat penggunaan antikolinergik, dan risikonya menurun jika antikolinergik dihentikan (Carrière et al., 2009). Selain itu, hasil *systematic review* menunjukkan bahwa beban antikolinergik secara konsisten berkaitan negatif dengan kinerja kognitif. Hampir semua penelitian yang termasuk dalam tinjauan ini mendukung hubungan penggunaan antikolinergik dan memburuknya kinerja kognitif baik melalui dampak akut (delirium) atau kronis (*minor cognitive impairment*) (Campbell et al., 2009). Bahkan setelah dilakukan penyesuaian pada variabel perancu, sebuah penelitian menunjukkan peserta yang

menggunakan obat antikolinergik memiliki kinerja yang jauh lebih buruk pada kecepatan psikomotor, memori visuospasial primer dan sekunder, *recall* naratif, konstruksi visuospasial (Kersten & Wyller, 2014), kecepatan pemrosesan, kinerja psikomotor, konsentrasi/perhatian, pemecahan masalah dan kemampuan bahasa (Campbell et al., 2009) dibandingkan peserta yang tidak menggunakan antikolinergik.

Secara keseluruhan, banyak hasil penelitian yang menegaskan bahwa antikolinergik mempengaruhi kemampuan kognitif secara negatif sehingga mempengaruhi penurunan aktivitas kehidupan sehari-hari (Ancelin et al., 2006; Campbell et al., 2009; Carrière et al., 2009; Fox et al., 2011; Pasina et al., 2013). Selain penurunan fungsi kognitif, penggunaan obat dengan aktivitas antikolinergik secara kumulatif dapat meningkatkan hospitalisasi dan mortalitas pada geriatri (Fox et al., 2011; Durán et al., 2013; Gnjidic et al., 2014). Namun timbulnya efek delirium atau kematian masih menunjukkan bukti yang terbatas (Fox et al., 2014). Studi longitudinal yang ada bahkan menyatakan bahwa hubungan penggunaan obat antikolinergik dengan risiko demensia maupun mortalitas tidak jelas dan tidak ada perbedaan tingkat demensia selama 8 tahun (Ancelin et al., 2006; Fox et al., 2014). Selain itu, sebuah penelitian di Finlandia juga tidak mendukung bahwa skor ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) yang lebih tinggi dikaitkan

**Tabel 5. Gambaran fungsi kognitif pada pasien geriatri menggunakan instrumen kuesioner 6-CIT pada penggunaan obat antikolinergik**

Skor 6-CIT	Pegguna Antikolinergik		Bukan Pengguna Antikolinergik		Total	
	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)	Jumlah	(%)
0 – 7	22	(4,4)	62	(12,3)	84	(16,7)
8 – 9	6	(1,2)	15	(3,0)	21	(4,2)
10 – 28	185	(36,8)	213	(42,3)	398	(79,1)
Total	213	(42,4)	290	(57,6)	503	(100)

**Tabel 6. Hubungan penggunaan obat antikolinergik terhadap fungsi kognitif pada pasien geriatri**

Kelompok	Penurunan Fungsi Kognitif	Fungsi Kognitif Normal	Total pasien	Nilai P	OR (CI 95%)
Pegguna antikolinergik	191	22	213	0,002	2,361 (1,399 - 3,983)
Bukan pengguna antikolinergik	228	62	290		
Total	419	84	503		

dengan mortalitas pada pasien dengan penggunaan antikolinergik jangka panjang (Kumpula et al, 2011).

Penelitian ini mempunyai beberapa kelebihan yaitu dilakukan secara multisenter dengan jumlah pasien yang cukup besar. Beberapa variabel perancu yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif seperti jenis kelamin, usia dan status merokok telah dikendalikan pada penelitian ini. Namun demikian, penelitian ini mempunyai keterbatasan dengan tidak adanya data yang tersedia untuk *baseline* fungsi kognitif sebelum pasien menggunakan obat antikolinergik sehingga tidak bisa menggambarkan kecepatan penurunan fungsi kognitif akibat penggunaan obat antikolinergik. Demikian juga proses validasi kuesioner 6-CIT masih belum sempurna karena belum dilakukan langkah *backward* (translasi kembali ke dalam bahasa Inggris), walaupun memberikan hasil yang valid dan reliabel.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat-obatan dengan aktivitas antikolinergik berpengaruh secara signifikan (OR 2,361; CI95% 1,399–3,983; P=0,002) dalam penurunan kognitif yang diukur dengan instrumen 6-CIT. Penelitian ini dapat memberikan tambahan informasi terkait risiko akibat penggunaan antikolinergik pada pasien geriatri di Indonesia. Bagi dokter penulis resep maupun farmasis, pengetahuan mengenai pengaruh penggunaan obat-obatan pada geriatri perlu menjadi perhatian sekaligus merupakan tantangan dalam mengurangi risiko efek samping akibat penggunaan obat.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada Direktur Rumah Sakit RSUD Praya, Kepala Puskesmas Praya dan Direktur RSI Yatofa Bodak Lombok Tengah sebagai tempat penelitian serta pasien geriatri yang terlibat dalam penelitian ini.

## DAFTAR ACUAN

- American Geriatrics Society. (2012). *AGS updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults*. *Journal of the American Geriatrics Society (JAGS)*.
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.-M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *British Medical Journal*, 332(7539), 455–458. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>
- Badan Pusat Statistik. (2014). *Statistik penduduk lanjut usia*. Jakarta.
- Cai, X., Campbell, N., Khan, B., Callahan, C., & Boustani, M. (2013). Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimer's and Dementia*, 9(4), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.005>
- Campbell, N., Boustani, M., Limbil, T., Ott, C., Fox, C., Maidment, I., ... Gulati, R. (2009). The cognitive impact of anticholinergics: A clinical Review. *Clinical*



*Interventions in Aging*, 4, 225–233.

Campbell, N. L., Perkins, A., Bradt, P., Perk, S., Wielage, R. C., Boustani, M. A., & Ng, D. B. (2016). Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy*, 36(11), 1123–1131. <https://doi.org/10.1002/phar.1843>

Carnahan, Lund, Perry, Pollock, & Culp. (2006). The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with Serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*, 46(12). <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>

Carrière, I., Fourrier-Reglat, A., Dartigues, J.-F., Rouaud, O., Pasquier, F., Ritchie, K., & Ancelin, M.-L. (2009). Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Archives of Internal Medicine*, 169(14), 1317–1324. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.229>

Floroff, C. K., Slattum, P. W., & Brophy, G. M. (2015). Critical illness and the aging population: clinical implications and pharmacotherapy challenges. *Journal of Neurological Disorders*, 3(1), 1–8. <https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000197>

Fox, C., Richardson, K., Maidment, I. D., Savva, G. M., Matthews, F. E., Smithard, D., ... Brayne, C. (2011). Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: The medical research council cognitive function and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1477–1483. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x>

Fox, C., Smith, T., Maidment, I., Chan, W.-Y., Bua, N., Myint, P. K., ... Campbell, N. (2014). Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: A systematic review. *Age and Ageing*, 43(July), 604–615. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu096>

Gnjidic, D., Hilmer, S. N., Hartikainen, S., Tolppanen, A., Taipale, H., Koponen, M., & Bell, J. S. (2014). Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without alzheimer's disease: A national population cohort study. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083224>

Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., & Elie, M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of Internal Medicine*, 161(8), 1099–105. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.8.1099>

Ikawati, N., Rahmawati, F. (2017). Pengaruh penggunaan obat antikolinergik terhadap penurunan kognitif pada pasien geriatri di Rumah Sakit Kota Surakarta. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 7 (3), 148-156

Kersten, H., & Wyller, T. B. (2014). Anticholinergic drug burden in older people's brain - How well is it Measured?. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 114(2), 151–159. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12140>

Kumpula, E.-K., Bell, J. S., Soini, H., & Pitkälä, K. H. (2011). Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 51(2), 256–263. <https://doi.org/10.1177/0091270010368410>

Magin, P., Morgan, S., Tapley, A., McCowan, C., Parkinson, L., Henderson, K., ... van Driel, M. (2016). Anticholinergic medicines in an older primary care population: A cross-sectional analysis of medicines' levels of anticholinergic activity and clinical indications. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(5), 486–492. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12413>

Mate, K. E., Kerr, K. P., Pond, D., Williams, E. J., Marley, J., Disler, P., ... Magin, P. J. (2015). Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs Aging*, 32(October 2016), 159–167. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0230-0>

O'Sullivan, D., O'Regan, N. A., & Timmons, S. (2016). Validity and reliability of the 6-item cognitive impairment test for screening cognitive impairment: A Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42–49. <https://doi.org/10.1159/000448241>

Pasina, L., Djade, C. D., Lucca, U., Nobili, A., Tettamanti, M., Franchi, C., ... Mannucci, P. M. (2013). Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: Comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale. *Drugs & Aging*, 30(2), 103–112. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0044-x>

Rosenthal, R. A., & Kavic, S. M. (2004). Assessment and management of the geriatric patient. *Critical Care Medicine*, 32(Supplement), S92–S105. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000122069.56161.97>

Roy, V., & Varsha, R. (2005). Pharmacist in geriatrik care: A challenging service. *Health Administrator*, Vol: XIX, 76–82.

Rudolph, J., Salow, M., Angelini, M., & McGlinchey, R. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*, 168(508), 13.

Salahudeen, M. S., Dufful, S. B., & Nishtala, P. S. (2015). Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(1), 85–90. <https://doi.org/10.1111/jgs.13206>

Thomas, H. (2013). 6-CIT: Six-item cognitive impairment test. *Patient UK*, 1–2. [https://doi.org/10.1007/9781447124528\\_11](https://doi.org/10.1007/9781447124528_11)

Tune, L. E. (2001). Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry*, 62(21), 11–14.