



PROFIL PENGGUNAAN OBAT DENGAN SIFAT ANTIKOLINERGIK DAN KORELASINYA TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PASIEN LANJUT USIA

Pradhani Dhaneswari

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bantul, Jl. Parangtritis No.Km. 11, Manding, Sabdodadi, Bantul, Yogyakarta
55715, Indonesia

[*dhanes.020192@gmail.com](mailto:dhanes.020192@gmail.com)

ABSTRAK

Perubahan fisiologis pada lansia dapat memengaruhi respon pengobatan, sehingga berpotensi muncul efek samping dari penggunaan obat. Dalam hal ini, obat antikolinergik diketahui berdampak pada fungsi kognitif, terutama pada pasien lansia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi tingkat beban antikolinergik terhadap status fungsi kognitif pada pasien lansia yang menjalani perawatan rawat jalan. Penelitian ini merupakan studi deskriptif non-eksperimental dengan metode cross sectional pada pasien lansia (≥ 60 tahun) yang menjalani perawatan di Poliklinik Rawat Jalan Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Sardjito Data profil pasien dan profil penggunaan obat didapatkan dari wawancara dan pengambilan data rekam medis. Penentuan tingkat beban obat antikolinergik menggunakan Anticholinergic Drugs Scale (ADS) dan penentuan status fungsi kognitif menggunakan Mini-Mental State Examination (MMSE). Korelasi antara variabel bebas (variabel utama dan variabel perancu) dengan variabel terikat (status fungsi kognitif) didapatkan dengan menggunakan analisis multivariat regresi linier. Prevalensi penggunaan antikolinergik dari 102 pasien adalah 56,9% ($n=58$). Hasil regresi linier multivariat menunjukkan bahwa tingkat beban antikolinergik memiliki hubungan signifikan terhadap status fungsi kognitif pasien ($p < 0,005$; $p = 0,013$) dengan nilai $R = -0,226$ (95% Confidence Interval, CI: -0,968 - (- 0,118)). Peningkatan beban antikolinergik memiliki korelasi yang signifikan dengan status fungsi kognitif pada pasien lansia.

Kata kunci: antikolinergik; fungsi kognitif; lanjut usia

THE USE ANTICHOLINERGIC DRUGS PROFILE AND ITS CORRELATION WITH THE COGNITIVE FUNCTION OF ELDERLY PATIENTS

ABSTRACT

Physiological changes in the elderly can affect the response to treatment, potentially causing side effects from drug use. In this case, anticholinergic drugs are known to have an impact on cognitive function, especially in elderly patients. This study was conducted to determine the correlation between the level of anticholinergic burden and the status of cognitive function in elderly patients undergoing outpatient care. This study is a non-experimental descriptive study with a cross-sectional method in elderly patients (≥ 60 years) undergoing treatment at the Internal Medicine and Geriatrics Outpatient Polyclinic of Dr. Sardjito General Hospital. Patient profile data and drug use profiles were obtained from interviews and medical record data collection. Determination of the level of anticholinergic drug burden using the Anticholinergic Drugs Scale (ADS) and determination of cognitive function status using the Mini-Mental State Examination (MMSE). The correlation between the independent variables (main variables and confounding variables) with the dependent variable (cognitive function status) was obtained using multivariate linear regression analysis. The prevalence of anticholinergic use in 102 patients was 56.9% ($n=58$). The results of multivariate linear regression showed that the level of anticholinergic load had a significant relationship with the patient's cognitive function status ($p < 0.005$; $p = 0.013$) with an R value = -0.226 (95% Confidence Interval, CI: -0.968 - (- 0.118)). Increasing anticholinergic load had a significant correlation with cognitive function status in elderly patients.

Keywords: anticholinergic; elderly; cognitive function

PENDAHULUAN

Populasi penduduk lanjut usia (lansia) di dunia terus meningkat seiring bertambahnya waktu, termasuk Indonesia. Data Susenas tahun 2023, menunjukkan sebanyak 11,75% penduduk Indonesia adalah lansia, dengan proporsi lansia terbesar berada di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (16,68%). Bahkan sejak tahun 2021, Indonesia telah memasuki ageing population, di mana sekitar 1 dari 10 penduduk adalah lansia (Direktorat Statistik Kesejahteraan Rakyat, 2023). Kelompok lansia memiliki karakteristik khusus, seperti rentan terhadap penyakit kronis, penurunan fungsi organ, penurunan status fungsional, dan penurunan status fungsi kognitif (Walker et al., 2023). Ada banyak faktor yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif pada lansia, salah satunya adalah penggunaan obat antikolinergik (Sultzer et al., 2022). Obat antikolinergik sering digunakan untuk berbagai indikasi, seperti flu, inkontinensia urin, bronkodilator, antiemetik, vertigo, agen antiparkinson, antidepresan, antipsikotik, dan antispasmodik. Secara umum, terdapat tiga jenis mekanisme kerja antikolinergik, yaitu sebagai antagonis kompetitif pada reseptor muskarinik, antagonis kompetitif pada reseptor nikotinik, atau menghambat saluran ion yang terhubung dengan reseptor nikotinik (López-Álvarez et al., 2019).

Asetilkolin merupakan neurotransmitter penting bagi sistem saraf pusat dan saraf tepi (di reseptor muskarinik dan nikotinik). Di sistem saraf pusat, asetilkolin berperan dalam kemampuan memori, pembelajaran, refleks atau respons terhadap rangsangan, serta pengaturan motorik. Gangguan pada sistem ini dapat menyebabkan masalah memori. Pada proses penuaan normal, terjadi penurunan kadar asetilkolin dan aktivitas enzim kolin asetiltransferase akibat perubahan pada saraf kolinergik, yang terkait dengan peningkatan penyerapan kolin, gangguan pelepasan asetilkolin, dan penurunan ekspresi reseptor nikotinik dan muskarinik. Selain itu, dilaporkan juga peningkatan permeabilitas sawar darah-otak, pelebaran pembuluh darah, serta penurunan laju metabolisme dan eliminasi pada lansia (López-Álvarez et al., 2019; Sultzer et al., 2022). Penelitian terkait terapi antikolinergik terhadap penurunan fungsi kognitif pada pasien lansia di Indonesia masih sangat terbatas. Hasil yang berbeda mungkin terjadi pada populasi lansia yang menerima terapi antikolinergik di Indonesia dengan populasi di negara lain. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi beban antikolinergik terhadap fungsi kognitif pada pasien lansia di Indonesia, terutama di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan potong lintang (cross-sectional) untuk mengevaluasi korelasi beban antikolinergik dengan fungsi kognitif pasien lansia yang menjalani perawatan rawat jalan. Pengumpulan data dilakukan dengan sampel yang diambil melalui teknik purposive sampling sebagai bagian dari non-probability sampling. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Rawat Jalan Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Sardjito, rumah sakit milik pemerintah di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta yang berfungsi sebagai rumah sakit rujukan bagi wilayah Yogyakarta dan sekitarnya. Fungsi kognitif pasien diukur menggunakan Mini-Mental State Examination (MMSE), dengan skor berkisar antara 0 hingga 30. Skor di bawah 24 menunjukkan adanya gangguan kognitif, sementara skor 24-30 menunjukkan fungsi kognitif normal. Penilaian fungsi kognitif memakan waktu sekitar 8 menit. Beban antikolinergik dari setiap obat dihitung menggunakan Anticholinergic Drug Scale (ADS), yang mengklasifikasikan potensi antikolinergik dari level 0 (tidak diketahui) hingga level 3 (pasti antikolinergik). Total skor ADS diperoleh dengan menjumlahkan nilai dari semua obat yang diterima pasien, dan perhitungan dilakukan pada obat-obatan yang digunakan secara terus-menerus. Analisis statistik bivariat menggunakan uji korelasi Pearson untuk data

berdistribusi normal dan uji korelasi Spearman untuk data tidak berdistribusi normal, sedangkan analisis multivariat menggunakan uji regresi linier, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Tabel 1.
Karakteristik Pasien

Karakteristik	f	%
Usia (tahun)		
60-69	53	52,0
≥ 70	49	48,0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	65	63,7
Perempuan	37	36,3
Pendidikan (tahun)		
≤ 9	24	23,5
> 9	78	76,5
Komorbid		
Ya	80	78,4
Tidak	22	21,6
Jumlah obat		
< 5	41	40,2
≥ 5	61	59,8

Dari hasil penelitian, sebanyak 56,8% pasien menggunakan obat dengan sifat antikolinergik, dengan 39,2% pasien menggunakan satu jenis obat antikolinergik dan 17,6% pasien menggunakan lebih dari satu jenis obat antikolinergik.

Tabel 2.
Profil beban antikolinergik berdasarkan ADS (*Anticholinergic Drug scale*)

Beban antikolinergik	f	%
0	44	43.2
1	37	36.3
2	13	12.7
≥ 3	8	7.8

Hasil analisis bivariat, menunjukkan korelasi yang bermakna antara tingkat beban antikolinergik dengan fungsi kognitif pasien. Selain itu, variabel lain (variabel perancu) yang meliputi tingkat pendidikan dan jumlah obat menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap fungsi kognitif. Tabel 3 menjelaskan bahwa semakin besar tingkat beban antikolinergik obat yang digunakan pasien, memberikan efek penurunan fungsi kognitif. Hal tersebut juga searah dengan jumlah obat, yakni semakin banyak obat yang digunakan, maka semakin menurun fungsi kognitif. Sedangkan hubungan antara tingkat pendidikan dengan fungsi kognitif menunjukkan korelasi yang searah, di mana semakin tinggi tingkat pendidikan, maka semakin tinggi pula hasil pemeriksaan fungsi kognitif.

Tabel 3.
Korelasi variabel bebas dan variabel perancu dengan fungsi kognitif (variabel terikat)

Variable	Skor MMSE	
	R ^b	Nilai P
Tingkat beban antikolinergik	-0.361 ^c	0.000 ^a
Usia	-0.194 ^c	0.051
Tingkat Pendidikan	0.338	0.001 ^a
Komorbid	-0.064 ^c	0.526
Jumlah obat	-0.219 ^c	0.027 ^a

Uji korelasi nonparametrik *Spearman*; ^asignifikan $< 0,05$; ^bkoefisien korelasi; ^cmemiliki korelasi yang berlawanan dengan skor MMSE Untuk mengetahui korelasi yang paling besar, antara variabel bebas dan variabel perancu terhadap fungsi kognitif, dilakukan analisis

multivariat regresi linier. Hasil analisis regresi linier multivariat berhenti pada langkah 3, dengan variabel perancu yang secara signifikan ($p < 0,005$) mempengaruhi fungsi kognitif, yaitu usia dan tingkat pendidikan. Tabel 4 menjelaskan bahwa setelah mengendalikan variabel perancu, korelasi antara beban antikolinergik dan fungsi kognitif (skor MMSE) bersifat lemah ($R = -0,226$; $p = 0,013$). Variabel usia dan pendidikan juga memiliki pengaruh signifikan, dengan nilai probabilitas masing-masing 0,012 dan 0,000. Tabel 4 menunjukkan bahwa tingkat pendidikan memberikan pengaruh terbesar terhadap fungsi kognitif, dengan koefisien korelasi sebesar 0,413. Koefisien korelasi ini menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan, semakin baik fungsi kognitif seseorang.

Tabel 4.
Hasil multivariat regresi linier

	Variable	p value	R ^b	95% Confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Langkah 1	Tingkat beban antikolinergik	0.129	-0.155 ^c	-0.857	0.111
	Usia	0.007 ^a	-0,251 ^c	-0.138	-0.022
	Pendidikan	0.000 ^a	0.428	0.162	0.374
	Komorbid	0.152	0.141	-0.091	0.573
	Jumlah obat	0.111	-0.175 ^c	-0.357	0.037
Langkah 2	Tingkat beban antikolinergik	0.090	-0.173 ^c	-0.900	0.066
	Usia	0.015 ^a	-0.222 ^c	-0.128	-0.014
	Pendidikan	0.000 ^a	0.422	0.158	0.371
	Jumlah obat	0.278	-0.108 ^c	-0.278	0.081
Langkah 3	Tingkat beban antikolinergik	0.013 ^a	-0.226 ^c	-0,968	-0,118
	Usia	0.012 ^a	-0.229 ^c	-0,130	-0,016
	Pendidikan	0.000 ^a	0.413	0,153	0,365

Uji multivariat regresi linier; ^asignifikan $< 0,05$; ^bkoefisien korelasi; ^cmemiliki korelasi yang berlawanan dengan skor MMSE

PEMBAHASAN

Beban antikolinergik terhadap status fungsi kognitif pada pasien lansia

Setelah mengendalikan variabel perancu, beban antikolinergik yang signifikan ($p = 0,013$) mempengaruhi status fungsi kognitif dengan nilai koefisien korelasi (R) sebesar $-0,226$ (hubungan lemah). Prediksi setiap peningkatan 1 skor ADS akan menurunkan skor MMSE sebesar 0,543. Prediksi penurunan skor MMSE dalam penelitian ini berkisar antara 0,118 hingga 0,968. Pasien yang menggunakan obat antikolinergik secara terus-menerus dalam penelitian ini berisiko mengalami penurunan kognitif, sebagaimana dilaporkan oleh Kruger et al., yang menunjukkan bahwa penggunaan obat antikolinergik secara berkelanjutan meningkatkan risiko penurunan kognitif terutama pada pasien lansia dengan multimorbid (Krüger et al., 2021). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa semakin besar beban antikolinergik, semakin besar penurunan fungsi kognitif (Ang et al., 2017; Gray et al., 2015; Krüger et al., 2021). Empat dari 10 (40%) penelitian melaporkan peningkatan risiko penurunan kognitif jangka panjang yang signifikan bagi peserta dengan beban antikolinergik dibandingkan dengan peserta tanpa atau dengan beban antikolinergik minimal. Enam dari 10 penelitian (60%) menemukan peningkatan risiko mortalitas yang signifikan bagi mereka yang memiliki beban antikolinergik dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki atau dengan beban antikolinergik minimal. Analisis gabungan eksploratori dari HR mortalitas yang disesuaikan di seluruh skala beban antikolinergik juga menunjukkan peningkatan risiko kematian yang signifikan bagi mereka dengan beban antikolinergik tinggi (HR 1,102, 95% CI 1,044 hingga 1,163; 6 penelitian, 68.381 peserta) (Andre et al., 2019; Taylor-Rowan et al., 2022). Hal tersebut disebabkan dalam proses penuaan normal, kadar asetilkolin dan aktivitas kolin asetiltransferase menurun akibat

perubahan pada saraf kolinergik. Perubahan ini terkait dengan peningkatan afinitas penyerapan kolin, gangguan pelepasan asetilkolin, serta penurunan ekspresi reseptor nikotinik dan muskarinik (Haam & Yakel, 2017; Sultzer et al., 2022). Selain itu, peningkatan usia juga dilaporkan berkaitan dengan meningkatnya permeabilitas sawar darah otak, pelebaran pembuluh darah, serta penurunan laju metabolisme dan eliminasi (Hachisu et al., 2015; Kersten & Wyller, 2014; López-Álvarez et al., 2015). Penggunaan obat antikolinergik akan mempercepat proses ini, sehingga menyebabkan gangguan fungsional pada lansia.

Usia terhadap status fungsi kognitif pada pasien lansia

Dalam analisis data uji bivariat, koefisien korelasi antara usia dan fungsi kognitif adalah negatif 0,194 dengan nilai $p = 0,051$. Tanda negatif ini menunjukkan bahwa semakin tua usia, semakin menurun fungsi kognitif, dan sebaliknya. Nilai $p < 0,25$ pada uji bivariat menunjukkan bahwa usia dapat masuk dalam analisis multivariat. Hasil analisis multivariat menunjukkan hubungan antara usia dan fungsi kognitif signifikan secara statistik, dengan nilai probabilitas 0,012 ($p < 0,05$) dan nilai koefisien korelasi sebesar -0,229 (tabel 4). Sebagian besar kasus gangguan kognitif ringan terjadi pada rentang usia 74 hingga 85 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penuaan pada lansia secara signifikan mempengaruhi penurunan fungsi kognitif, dengan lebih banyak kasus disfungsi kognitif ditemukan pada kelompok usia 75-90 tahun (Yuly Abdi Zainurridha, Nurcholisa Aulia Sakinah, 2021). Meskipun faktor genetika dapat berkontribusi terhadap sekitar 60% kemampuan kognitif kita, penuaan tetap menjadi penyebab utama penurunan kemampuan kognitif. Dari usia 20 hingga 80 tahun, individu mengalami penurunan kemampuan yang konsisten dalam menggunakan keadaan dan informasi terkini untuk memecahkan masalah dan membuat Keputusan (Varghese, 2023).

Terdapat banyak bukti perubahan struktural selama penuaan di otak, seperti hilangnya kompleksitas sinaptik dan berkurangnya volume materi putih (white matter) otak. Perubahan ini disertai dengan gangguan fungsional yang menghambat plastisitas dan fungsi otak. Pembentukan memori dan aktivitas mengingat kembali di beberapa bagian otak, juga berubah selama penuaan. Selain hipokampus dan korteks, daerah yang berhubungan dengan motorik juga terpengaruh dengan penuaan (Brito et al., 2023). Satu studi menunjukkan bahwa setelah mempelajari tugas motorik, orang dewasa yang lebih tua menunjukkan peningkatan aktivasi beberapa daerah kortikal, tetapi juga otak kecil dibandingkan dengan peserta muda (Fogel et al., 2014). Sebuah studi yang lebih baru yang mengevaluasi aktivitas otak selama navigasi spasial, juga mengamati peningkatan aktivitas otak kecil pada orang dewasa yang lebih tua (Ramanoël et al., 2020). Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa aktivitas otak berubah selama penuaan di beberapa daerah seperti korteks, hipokampus dan otak kecil meskipun perlu lebih banyak penelitian yang diperlukan untuk mengevaluasi perubahan yang spesifik (Brito et al., 2023).

Tingkat pendidikan terhadap status fungsi kognitif pada pasien lansia

Tingkat pendidikan secara signifikan ($p = 0,001$) berpengaruh terhadap status fungsi kognitif pada pasien lansia. Hasil uji bivariat menunjukkan koefisien korelasi antara tingkat pendidikan dan skor MMSE adalah positif 0,338, yang berarti semakin tinggi tingkat pendidikan, semakin baik fungsi kognitif, meskipun pengaruhnya lemah. Hasil analisis multivariat menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara tingkat pendidikan dan fungsi kognitif, dengan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan koefisien korelasi sebesar 0,413. Seperti pada penelitian ini, beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa pendidikan memiliki hubungan erat dengan tingkat fungsi kognitif. Semakin tinggi lama

pendidikan, semakin tinggi pula fungsi kognitif seseorang (Godbole et al., 2016)(Fletcher et al., 2021; Godbole et al., 2016).

Kecepatan penurunan kognitif pada lansia bervariasi tergantung pada jenis tes yang digunakan. Pada tes penundaan recall, orang dengan pendidikan lebih tinggi memperoleh skor lebih baik pada memori verbal yang tertunda di semua usia, namun mereka juga mengalami penurunan lebih cepat dibandingkan responden dengan pendidikan lebih rendah, dengan rata-rata kehilangan 2,9 kata dibandingkan 1,5 kata selama 20 tahun. Namun, pada tes TICS (telephone interview for cognitive status), responden dengan pendidikan lebih tinggi memperoleh skor lebih baik dan mengalami penurunan yang lebih lambat dibandingkan responden dengan pendidikan lebih rendah (Alley et al., 2007; Godbole et al., 2016). Pendidikan tidak secara langsung mempengaruhi skor pada tes fungsi kognitif, tetapi dipengaruhi oleh faktor lain seperti status sosial ekonomi, gaya hidup yang lebih baik, serta kompleksitas masalah yang dihadapi. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pendidikan awal (selama 8 tahun) mendukung perkembangan selama masa kanak-kanak yang melindungi dari penurunan kognitif di akhir kehidupan, terlepas dari pendapatan. Sebaliknya, pendidikan lanjutan (lebih dari 9 tahun) berkaitan dengan pendapatan yang lebih tinggi, yang juga dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Pendidikan mempengaruhi fungsi kognitif di usia tua dengan cara membentuk perbedaan kemampuan kognitif individu yang sudah terlihat sejak masa dewasa awal dan terus bertahan hingga usia lanjut. Oleh karena itu, memperbaiki kondisi pendidikan dan perkembangan di tahun-tahun awal kehidupan memiliki potensi besar untuk meningkatkan kemampuan kognitif di masa dewasa awal dan mengurangi beban kesehatan terkait penuaan kognitif dan demensia di Masyarakat (Lövdén et al., 2020). Studi lain menunjukkan hubungan positif yang signifikan antara pendidikan dengan kinerja fungsi kognitif global dan fungsi eksekutif pasien lansia. Namun, seiring dengan semakin parahnya penyakit yang dialami pasien, kekuatan hubungan tersebut menjadi menurun (Jansen et al., 2021). Selain itu, penurunan fungsi kognitif tetap tidak dapat dihindari seiring bertambahnya usia (Zahodne et al., 2011).

SIMPULAN

Peningkatan beban antikolinergik berpotensi secara signifikan menurunkan fungsi kognitif pada pasien lansia. Selain itu, tingkat pendidikan memberikan korelasi terbesar terhadap fungsi kognitif, dengan hubungan yang searah. Penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan antikolinergik sangat perlu dilakukan, terutama dengan sampel yang lebih besar dan menggunakan berbagai alat pengukur beban antikolinergik, sehingga memungkinkan untuk membandingkan, mana yang lebih sesuai untuk populasi di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Alley, D., Suthers, K., & Crimmins, E. (2007). Education and Cognitive Decline in Older Americans: Results From the AHEAD Sample. *Research on Aging*, 29(1), 73–94. <https://doi.org/10.1177/0164027506294245>
- Andre, L., Gallini, A., Montastruc, F., Coley, N., Montastruc, J.-L., Vellas, B., Andrieu, S., & Gardette, V. (2019). Anticholinergic exposure and cognitive decline in older adults: effect of anticholinergic exposure definitions in a 3-year analysis of the multidomain Alzheimer preventive trial (MAPT) study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(1), 71–99. <https://doi.org/10.1111/bcp.13734>
- Ang, M. S., Abdul Rashid, N. A., Lam, M., Rapisarda, A., Kraus, M., Keefe, R. S. E., & Lee, J. (2017). The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance

- in People With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), 651–656. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000790>
- Brito, D. V. C., Esteves, F., Rajado, A. T., Silva, N., Andrade, R., Apolónio, J., Calado, S., Faleiro, L., Matos, C., Marques, N., Marreiros, A., Nzwalo, H., Pais, S., Palmeirim, I., Roberto, V., Simão, S., Joaquim, N., Miranda, R., Pêgas, A., ... Consortium, A. score. (2023). Assessing cognitive decline in the aging brain: lessons from rodent and human studies. *Npj Aging*, 9(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00120-6>
- Direktorat Statistik Kesejahteraan Rakyat. (2023). *Statistik Lanjut Usia 2023* (D. S. K. Rakyat (ed.); 1st ed., Vol. 20, Issue 1). Badan Pusat Statistik.
- Fletcher, J., Topping, M., Zheng, F., & Lu, Q. (2021). The effects of education on cognition in older age: Evidence from genotyped Siblings. *Social Science & Medicine* (1982), 280, 114044. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114044>
- Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovici, R., King, B. R., Hoge, R., Jbabdi, S., Benali, H., Karni, A., Maquet, P., Carrier, J., & Doyon, J. (2014). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3625–3645. <https://doi.org/10.1002/hbm.22426>
- Godbole, S., Godbole, G., & 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(9 SE-Original Research Articles), 4119–4122. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162945>
- Gray, S. L., Anderson, M. L., Dublin, S., Hanlon, J. T., Hubbard, R., Walker, R., Yu, O., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2015). Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Internal Medicine*, 175(3), 401–407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>
- Haam, J., & Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of Neurochemistry*, 142 Suppl(Suppl 2), 111–121. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>
- Hachisu, M., Konishi, K., Hosoi, M., Tani, M., Tomioka, H., Kitajima, Y., Inamoto, A., Hirata, A., Koganemaru, T., Tomita, A., Akashi, N., & Hori, K. (2015). Serum Anticholinergic Activity as an Index of Anticholinergic Activity Load in Alzheimer's Disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 15(3), 134–139. <https://doi.org/10.1159/000381483>
- Jansen, M. G., Geerligs, L., Claassen, J. A. H. R., Overdorp, E. J., Brazil, I. A., Kessels, R. P. C., & Oosterman, J. M. (2021). Positive Effects of Education on Cognitive Functioning Depend on Clinical Status and Neuropathological Severity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2021.723728>
- Kersten, H., & Wyller, T. B. (2014). Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 114(2), 151–159. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12140>
- Krüger, C., Schäfer, I., van den Bussche, H., Bickel, H., Fuchs, A., Gensichen, J., König, H.-H., Maier, W., Mergenthal, K., Riedel-Heller, S. G., Schön, G., Weyerer, S., Wiese, B.,

- von Renteln-Kruse, W., Langebrake, C., & Scherer, M. (2021). Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open*, 11(3), e044230. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044230>
- López-Álvarez, J., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., & Agüera-Ortiz, L. (2019). Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Frontiers in Neuroscience*, 13(December), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01309>
- López-Álvarez, J., Zea Sevilla, M. A., Agüera Ortiz, L., Fernández Blázquez, M. Á., Valentí Soler, M., & Martínez-Martín, P. (2015). Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 8(1), 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2015.03.001>
- Lövdén, M., Fratiglioni, L., Glymour, M. M., Lindenberger, U., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychological Science in the Public Interest : A Journal of the American Psychological Society*, 21(1), 6–41. <https://doi.org/10.1177/1529100620920576>
- Ramanoël, S., Durteste, M., Bécu, M., Habas, C., & Arleo, A. (2020). Differential Brain Activity in Regions Linked to Visuospatial Processing During Landmark-Based Navigation in Young and Healthy Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 552111. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.552111>
- Sultzer, D. L., Lim, A. C., Gordon, H. L., Yarns, B. C., & Melrose, R. J. (2022). Cholinergic receptor binding in unimpaired older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00954-w>
- Taylor-Rowan, M., Kraia, O., Koliopoulou, C., Noel-Storr, A. H., Alharthi, A. A., Cross, A. J., Stewart, C., Myint, P. K., McCleery, J., & Quinn, T. J. (2022). Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD015196. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015196.pub2>
- Varghese, S. S. R. D. (2023). *Geriatric Evaluation and Treatment of Age-Related Cognitive Decline*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Walker, R., Belperio, I., Scott, J., Luszcz, M., Mazzucchelli, T., Evans, T., & Windsor, T. D. (2023). Older Adults' Views on Characteristics of Groups to Support Engagement. *Activities, Adaptation & Aging*, 1–21. <https://doi.org/10.1080/01924788.2023.2249722>
- Yuly Abdi Zainurridha, Nurcholisa Aulia Sakinah, A. A. A. (2021). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kemampuan Kognitif Lansia Yuly Abdi Zainurridha. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 12(3), 287–289.
- Zahodne, L. B., Glymour, M. M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R. A., MacDonald, S. W. S., & Manly, J. J. (2011). Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(6), 1039–1046. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001044>