

**ASPEK NEUROBIOLOGI GEJALA PERILAKU & PSIKOLOGIS PADA DEMENSIA
(BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA / BPSD)**

Siti Khairiah*

Hendy M Margono**

ABSTRACT

An increasing the number of the elderly population have an impact too on the increase in neuropsychiatric disorders in the elderly. Until now it remains one of dementia disorders in the elderly is greatly feared. Psychiatric aspects are very important to consider in a comprehensive order management and sustainable is the presence of behavioral and psychological symptoms in dementia / BPSD. Symptoms include behavioral disinhibition, agitation, wandering, catastrophic reactions, complain, interference, and negativism, while psychological symptoms consist of mood symptoms (depression, apathy, anxiety), psychotic symptoms (delusions, hallucinations, misidentification), and personality changes.

One of the etiology of BPSD is neurobiology aspect, where there is a change in neuropathology in the brain and changes in neurotransmitters (serotonin, noradrenaline, dopamine, GABA, acetylcholine, glutamate, and neuropeptides) that can cause the appearance of symptoms of BPSD.

Keywords: Dementia, Behavioral Symptoms, Psychological Symptoms, Neurobiology

1. Pendahuluan

Peningkatan jumlah populasi lanjut usia (lansia) memberi dampak pula pada meningkatnya gangguan neuropsikiatri pada lansia. Individu yang berusia lebih dari 80 tahun akan mempunyai risiko tinggi untuk mengalami gangguan neuropsikiatri.^{1,2}

Hingga kini demensia masih merupakan salah satu gangguan pada lansia yang sangat ditakuti. Di seluruh dunia saat ini diperkirakan lebih dari 30 juta orang menderita demensia. Aspek psikiatri yang sangat penting untuk diperhatikan dalam rangka penatalaksanaan yang komprehensif dan berkesinambungan adalah adanya BPSD.¹

Meskipun etiologi BPSD masih belum jelas, ada beberapa faktor yang dapat berkontribusi, seperti faktor genetik, aspek neurobiologi, aspek psikologis, dan aspek sosial.³

2. BPSD

Asosiasi *Psychogeriatric* Internasional mendefinisikan istilah BPSD sebagai “Gejala gangguan persepsi, isi pikir, suasana hati, atau perilaku yang sering terjadi pada pasien dengan demensia”.⁴

Angka untuk BPSD yang bermakna secara klinis meningkat sampai hampir 80% untuk pasien demensia yang berada di lingkungan perawatan. Dua penelitian berbasis populasi dari Amerika Serikat (Lyketsos et al, 2000) dan dari Inggris (Burns et al, 1990), menunjukkan angka prevalensi yang sama, yaitu sekitar 20% untuk BPSD pada orang dengan penyakit Alzheimer. Berbeda dengan disfungsi kognitif pada demensia yang semakin memburuk dari waktu ke waktu, BPSD cenderung berfluktuasi, dengan agitasi psikomotor yang paling persisten.⁵

2.1 Gejala Perilaku pada Demensia

A. Disinhibisi

Pasien dengan disinhibisi berperilaku impulsif, menjadi mudah terganggu, emosi tidak stabil, memiliki wawasan yang kurang sehingga sering menghakimi, dan tidak mampu mempertahankan tingkat perilaku sosial sebelumnya. Gejala lain meliputi: menangis, euforia, agresi verbal, agresi fisik terhadap orang lain dan benda-benda, perilaku melukai diri sendiri, disinhibisi seksual, agitasi motorik, campur tangan, impulsif, dan mengembara.³

B. Agitasi

Agitasi didefinisikan sebagai aktivitas yang tidak pantas, baik secara verbal, vokal, atau motor. Subtipe dari agitasi tercantum dalam tabel berikut:

Tabel 2.1 Subtipe Agitasi:³

Perilaku fisik non agresif: • Kegelisahan umum • Mannerism berulang • Mencoba mencapai tempat yang berbeda • Menangani sesuatu secara tidak sesuai • Menyembunyikan barang • Berpakaian tidak sesuai atau tidak berpakaian • Menghukum berulang	Perilaku verbal non agresif: • Negativism • Tidak menyukai apapun • Meminta perhatian • Berkata-kata seperti bos • Mengeluh/melolong • Interupsi yang relevan • Interupsi yang irelevan
Perilaku fisik agresif: • Memukul • Mendorong • Menggaruk • Merebut barang • Kejam terhadap manusia • Menendang dan menggigit	Perilaku verbal agresif: • Menjerit • Mengutuk • Perangai meledak-ledak • Membuat suara aneh

C. Wandering

Beberapa perilaku yang termasuk *wandering*, yaitu:³

- memeriksa (berulang kali mencari keberadaan *caregiver*)
- menguntit
- berjalan tanpa tujuan
- berjalan waktu malam

- aktivitas yang berlebihan
- mengembara, tidak bisa menemukan jalan pulang
- berulang kali mencoba untuk meninggalkan rumah.

D. Reaksi Ledakan Amarah / Katastrofik

Dalam salah satu penelitian terhadap 90 pasien dengan gangguan AD cukup ringan, ledakan marah tiba-tiba terjadi pada 38% pasien. Selain itu, didapatkan hal-hal sebagai berikut:

- ledakan amarah tiba-tiba dikaitkan dengan meningkatnya aktivitas dan perilaku agresif
- tidak ada hubungan yang ditemukan antara ledakan amarah dan penampilan sikap apati, depresi, atau kegelisahan
- perilaku agresif memberikan kontribusi paling banyak terkait gejala nonkognitif dan ledakan marah tiba-tiba
- reaksi bencana dapat dipicu oleh gejala kognitif dan non-kognitif, seperti : kesalahpahaman, halusinasi, dan delusi.³

2.2 Gejala Psikologis pada Demensia

A. Gejala Mood

1. Depresi

Adanya depresi pada pasien dengan demensia sebelumnya mungkin memperburuk defisit kognitif pasien. Gangguan depresi harus dipertimbangkan ketika ada satu atau lebih kondisi berikut ini: mood depresi yang meresap dan anhedonia, pernyataan menyalahkan diri dan menyatakan keinginan untuk mati, dan riwayat depresi pada keluarga atau pasien sebelum timbulnya demensia.^{3,6}

Kebanyakan penelitian yang telah dilakukan pada pasien dengan AD menunjukkan mood depresi terjadi paling sering (40-50% pasien) dan gangguan depresi mayor yang tidak begitu umum (10 - 20%). Riwayat premorbid depresi meningkatkan kemungkinan perkembangan depresi pada AD.³ Pasien dengan demensia vaskular dilaporkan mengalami mood depresi lebih sering daripada pasien dengan AD.⁷

2. Apati

Apati terlihat menonjol pada demensia frontotemporal, penyakit Alzheimer, dan kelumpuhan supranuclear progresif. Apati terjadi hingga 50% dari pasien pada tahap awal dan menengah AD dan demensia lainnya. Pasien yang apati menunjukkan kurangnya minat dalam kegiatan sehari-hari, perawatan pribadi dan penurunan dalam berbagai jenis interaksi sosial, ekspresi wajah, modulasi suara, respon emosional, dan inisiatif.^{2,3}

3. Kecemasan

Kecemasan dalam demensia mungkin terkait dengan manifestasi BPSD lain atau terjadi secara independen. Pasien demensia dengan kecemasan akan mengekspresikan keprihatinan

mengenai masalah keuangan, masa depan, kesehatan (termasuk memori mereka), kekhawatiran tentang acara *nonstressful* sebelumnya, dan kegiatan seperti berada jauh dari rumah.³

Karakteristik gejala kecemasan lain dari pasien demensia adalah takut ditinggalkan sendirian. Ketakutan ini dapat dianggap fobia apabila kecemasan di luar batas kewajaran. Pasien dengan AD kadang-kadang memperlihatkan fobia lainnya, seperti takut kerumunan, perjalanan, gelap, atau aktivitas seperti mandi.³

B. Gejala Psikotik

1. Waham

Manifestasi psikosis mencakup gejala positif (waham, halusinasi, gangguan komunikasi, aktivitas motorik yang abnormal) dan gejala negatif (*avolition*, kemiskinan isi pikiran, afek datar).

Lima tipe waham terlihat pada demensia (terutama demensia tipe Alzheimer), yaitu:

- a. Barang kepunyaannya telah dicuri.
- b. Rumah bukan kepunyaannya (misidentifikasi).
- c. Pasangan (atau pengasuh lainnya) adalah seorang penipu (Sindrom Capgras).
- d. Pengabaian / Ditinggalkan
- e. Ketidaksetiaan.³

2. Halusinasi

Perkiraan frekuensi halusinasi pada demensia berkisar dari 12%-49%. Halusinasi visual adalah yang paling umum (terjadi pada 30% pasien dengan demensia) dan ini lebih sering terjadi pada demensia yang moderat dibandingkan demensia ringan atau berat. Gambaran halusinasi secara umum berupa gambaran orang-orang atau hewan-hewan. Pada demensia Lewy Body, laporan frekuensi halusinasi visual sekitar 80%. Pasien demensia juga mungkin mengalami halusinasi auditorik (sekitar 10%), namun jarang untuk halusinasi jenis lain, seperti yang bersifat penciuman atau taktil.³

3. Misidentifikasi

Misidentifikasi dalam demensia adalah kesalahan persepsi stimuli eksternal. Misidentifikasi terdiri dari: ³

- Kehadiran orang-orang di rumah pasien sendiri (*Boarder Phantom Syndrome*)
- Kesalahan identifikasi diri pasien sendiri (tidak mengenali bayangan diri sendiri di cermin)
- Kesalahan identifikasi orang lain
- Kesalahan identifikasi peristiwa di televisi (pasien mengimajinasikan peristiwa tersebut terjadi secara nyata).

3. NEUROBIOLOGI BPSD

3.1 Perubahan Neuropatologi

A. Gejala Psikotik

Forstl et al. (1994), meneliti hubungan antara neuropatologi dan gejala psikotik pada pasien AD (23% dengan halusinasi, 16% dengan waham paranoid, dan 25% dengan waham misidentifikasi). Dibandingkan dengan kontrol, pasien AD dengan gejala psikotik memiliki jumlah neuron yang lebih rendah pada daerah otak berikut ini: girus parahippocampal, regio CA1 hippocampus, raphe dorsalis, dan lokus seruleus.^{3,8}

Gejala psikotik berhubungan dengan peningkatan yang bermakna dari kepadatan *senile plaques* dan *neurofibrillary tangles* di prosubiculum dan pertengahan korteks frontal serta jumlah neuron yang berkurang di wilayah parahippocampal. Selain itu, waham atau halusinasi berhubungan dengan peningkatan densitas kekusutan ekstraseluler di lobus parietalis serta jumlah plak neurites yang lebih tinggi di korteks oksipital.^{3,9}

Bondareff (1996) melaporkan bahwa waham kebanyakan terdapat pada gangguan ekstrapiramidal dan juga gangguan lobus temporalis, serta lebih sering terjadi pada gangguan otak hemisfer kiri dibandingkan kanan. Waham juga berhubungan dengan kalsifikasi dari ganglia basalis, disfungsi sistem limbik, dan penyakit yang paling banyak dengan manifestasi waham melibatkan lobus temporal atau struktur sistem limbik subkortikal.¹⁰

Ketika membandingkan subyek AD dengan atau tanpa gejala psikotik, penelitian dengan *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) dan *Positron Emission Tomography* (PET) menunjukkan penurunan perfusi di lobus frontal dan temporal. Kuantitatif EEG (qEEG) pasien AD dengan gejala psikotik menunjukkan disfungsi otak yang lebih parah (peningkatan delta dan penurunan daya alfa) dibandingkan yang tanpa gejala ini, terlepas dari keparahan demensia dan tanpa perbedaan topografi. Analisis visual EEG menunjukkan bahwa pasien AD dengan waham dan halusinasi secara bermakna mempunyai proporsi EEG yang abnormal secara moderat, dan analisis spektral qEEG mengkonfirmasi sejumlah peningkatan aktivitas delta dan teta, sehingga menunjukkan tingkat disfungsi serebral yang lebih besar. Penelitian dengan pencitraan telah menunjukkan hubungan antara kelainan frontotemporal dengan psikosis atau agitasi.^{9,11}

B. Gejala Depresi

Gangguan yang mempengaruhi lobus frontal, lobus temporal, dan ganglia basalis (terutama inti caudatus) sangat mungkin akan disertai oleh sindrom depresi. Keterlibatan dari lobus frontal kiri atau nukleus caudatus kiri lebih mungkin mencetuskan depresi dibanding disfungsi sisi kanan.²

Perubahan mood sering pada lesi dorsolateral prefrontal. Sekitar 60% pasien dengan lesi akut di area ini memiliki gejala depresi. Setengah dari pasien memiliki episode depresi mayor, dan setengah memiliki depresi minor atau distimia. Kecemasan sering menyertai depresi pada pasien dengan lesi

yang mempengaruhi korteks frontal. Penelitian dengan PET menunjukkan bahwa pasien dengan depresi idiopatik mengalami penurunan metabolisme di area ini dibandingkan dengan pasien yang tidak depresi.²

Dikatakan bahwa depresi berat pada penderita AD berhubungan dengan peningkatan degenerasi nukleus aminergik batang otak khususnya nukleus seruleus dan raphe midbrain. Sultzer (1996) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara gejala mood dengan hipometabolisme pada korteks parietal.¹⁰

C. Gejala Apati

Disfungsi lobus frontalis terutama regio medio frontal seringkali berhubungan dengan sindrom apati (penurunan minat, afek dan psikomotor) yang menyerupai depresi.^{10,11}

Gangguan lobus frontal yang menimbulkan sindrom apati melibatkan daerah medio frontal, terutama korteks anterior cingulate. Sindrom mutisme akinetik sementara terjadi pada pasien dengan lesi frontal medial unilateral, mutisme akinetik permanen diamati pada disfungsi frontal medial bilateral. Apati juga terjadi pada pasien dengan lesi nukleus kaudatus, globus pallidus, dan thalamus, yang merupakan bagian dari struktur sirkuit frontal- medial subkortikal.²

D. Gejala Agitasi dan Agresif

Terdapat hubungan yang bermakna antara faktor skor agitasi / disinhibisi dan metabolisme kortikal di lobus frontal dan temporal. Penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan antara agitasi dengan penurunan metabolisme di daerah frontotemporal, bertambahnya *neurofibrillary tangle* terutama di daerah frontal dan defisit kolinergik. Tekin et al juga menunjukkan bahwa jumlah *neurofibrillary tangle* lebih tinggi di daerah cingulate anterior orbitofrontal pada pasien AD dengan agitasi.^{3,9}

Pada pemeriksaan SPECT, subyek dengan agresi memperlihatkan hipoperfusi yang bermakna di korteks temporal anterior kiri.⁹

Agitasi intermiten dan agresivitas yang sering berkembang pada pasien demensia mungkin berhubungan dengan lesi dari sistem limbik, terutama di daerah amigdale dan regio yang berhubungan.¹²

Perilaku agresif dilaporkan terkait dengan lesi neuropatologis di basal nucleus Meynert dan lokus seruleus, dan dengan banyaknya neuron di substansia nigra pars compacta. Lokus seruleus rostral mengalami kehilangan sel lebih besar pada pasien agresif.⁹

E. Disinhibisi

Disinhibisi merupakan perubahan perilaku yang dominan pada sindrom orbitofrontal yang sering ditemui pada demensia frontotemporal. Sindrom orbitofrontal adalah yang paling dramatis dari semua gangguan lobus frontal. Individu yang perilaku sebelumnya normal mengalami perubahan perilaku karena lesi prefrontal.²

3.2 Perubahan Neurotransmitter

A. Peran Serotonin

Beberapa gejala BPSD yang dapat terjadi karena kelainan pada sistem serotonergik adalah mood depresi, kecemasan, agitasi, gelisah, dan agresivitas.³

Neuron serotonergik berasal dari inti rafe dorsal dan median yang mempersarafi banyak struktur dalam korteks dan sistem limbik. Proyeksi ini secara luas memungkinkan sistem serotonergik untuk mengatur agresi, mood, aktivitas makan, tidur, suhu, seksual, dan motorik. Oleh karena itu, perubahan dalam fungsi sistem serotonergik pusat memiliki dampak klinis yang terlihat pada perilaku.¹³

Tabel berikut menggambarkan peranan reseptor serotonin dalam BPSD.

Tabel 3.1 Peranan Subtipe Serotonin pada BPSD

Reseptor	Gejala	Perubahan pada AD
5-HT ₁		
1A	Agresi, anxietas, depresi, perilaku seksual	↓ Frontal, temporal, hipokampus, amigdala
1D, 1E, 1F	Tidak diketahui	Tidak diketahui
5-HT ₂		
2A	Anxietas	↓ Frontal, temporal, cingulate, hipokampus, amigdala
2B	Depresi, halusinasi, gangguan tidur	Tidak diketahui
2C	Anxietas, depresi, gangguan belajar, psikosis	Tidak diketahui
5-HT ₃	Anxietas, psikosis	Amigdala, hipokampus
5-HT ₄	Anxietas, kognitif, emosi, defisit belajar, ggn tidur	Tidak diketahui
5-HT _{5,6,7}	Tidak diketahui	Tidak diketahui

B. Peran Norepinefrin / Noradrenergik

Peran NE pada BPSD dapat dilihat pada tabel berikut ini :⁸

Tabel 3.2 Ringkasan Hubungan Sistem Noradrenergik dengan BPSD

Komponen NA	Temuan	Perilaku
α_1 -post	--	--
α_2 -tidak spesifik pre/post	↑ cerebellum, ↔ korteks frontal, hipotalamus	Agresi
β_1 -post	↑ cerebellum	Agresi
β_2 -post	↑ cerebellum	Agresi
Kadar 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)	↑ CSF MHPG	Restlessness
Jumlah sel di LC ↑ : meningkat ↓ : menurun ↔ : tidak ada perubahan	↑ degenerasi ↑ / ↔ degenerasi ↓ / ↔ degenerasi	Agresi Depresi Psikosis

C. Peran Dopamin

Pada demensia Lewy Body, metabolit dopamin secara bermakna menurun pada pasien yang tidak berhalusinasi dalam hubungannya dengan kelainan serotonergik (yakni, penurunan ikatan reseptor serotonergik 5-HT₂ dan penurunan metabolit 5-HT).¹³

Sistem dopaminergik telah terlibat dalam depresi, perilaku agitasi, dan psikotik pada pasien yang tidak demensia, dan dengan demikian sistem ini memiliki potensi secara langsung mempengaruhi BPSD. Penelitian post mortem telah menunjukkan pada pasien AD terdapat gangguan dalam sistem dopaminergik dibandingkan dengan subyek kontrol.¹³

Pasien AD dengan BPSD berat mungkin memiliki disfungsi metabolisme dopamin striatal dibandingkan dengan mereka yang tidak BPSD. Ketika dikombinasikan dengan temuan bahwa *kolin asetiltransferase* (CHAT) menurun pada pasien berhalusinasi, hasil ini menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara transmitter monoaminergik dan kolinergik terlibat dalam halusinasi visual pada demensia Lewy Body. Perilaku gelisah dan agresif mungkin terkait dengan preservasi relatif fungsi DA pada pasien AD.^{13,14}

D. Peran GABA

GABA adalah penghambat utama neurotransmitter pada SSP, penghambat interneuron lokal untuk neurotransmitter lain yang merupakan kunci dalam mengendalikan perilaku. GABA mempengaruhi fungsi perilaku melalui interaksi dengan serotonin.¹³

Keterlibatan neurotransmitter GABA telah ditunjukkan dalam perilaku seperti agresi, dimana peningkatan GABA dikaitkan dengan penurunan agresi.⁸

E. Peran Asetilkolin

Cummings dan Back menunjukkan bahwa defisit kolinergik dapat berkontribusi pada gejala seperti psikosis, agitasi, apati, disinhibisi, dan perilaku motorik menyimpang.¹³

Defisit dalam sistem kolinergik terutama timbul pada basal otak depan dan memproyeksikan ke korteks. Terdapat penurunan penanda kolinergik *kolin asetiltransferase* (CHAT) dan asetilkolinesterase (ACHE) pada korteks, khususnya korteks temporal; kehilangan bermakna dalam nukleus basalis Meynert; dan pengurangan densitas reseptor muskarinik 2 (M2) presinaptik. Peningkatan reseptor M2 muskarinik kolinergik telah ditemukan pada korteks frontal dan temporal pada pasien AD dengan gejala psikotik.^{9,13,15}

F. Peran Glutamat dalam BPSD

Glutamat adalah neurotransmitter *excitatory* di otak yang dominan. Pasien AD memiliki kehilangan glutamat yang cukup berat. Ketidakseimbangan antara glutamat dan sistem dopaminergik dapat menyebabkan disfungsi dalam sirkuit talamik kortikal neostriatal, yang dapat menyebabkan gejala psikotik.³

G. Disfungsi Neuroendokrin

Pada pasien AD, kadar somatostatin, vasopresin, *corticotropin-releasing hormone* (CRH), substansi P, dan neuropeptida Y secara bermakna berkurang di daerah kortikal dan sub kortikal otak, sedangkan kadar dari galanin peptida meningkat. Namun, di hipotalamus, kadar somatostatin, vasopresin, dan neuropeptida Y seperti galanin meningkat secara bermakna, dapat menyebabkan agitasi, gelisah, gangguan tidur dan gejala yang terkait dengan stres.³

DAFTAR PUSTAKA

1. Asosiasi Alzheimer Indonesia, 2003, *Konsensus Nasional Pengenalan dan Penatalaksanaan Demensia Alzheimer dan Demensia Lainnya*, Edisi 1, 39-47.
2. Cummings JL, Trimble MR, 2002, *Neuropsychiatry and Behavioral Neurology* Second Edition, Washington, American Psychiatric Publishing, Inc. p.19-84.
3. International Psychogeriatric Association, 2002, *BPSD Educational Pack*, Belgia, Janssen Cilag Organon, p.18-59.
4. Ferri CP, Ames D, 2004, BPSD in developing countries, *International Psychogeriatrics*, p. 441–459.
5. Lawlor B, 2002, Managing BPSD, *British Journal of Psychiatry*, 181, p.463-465.
6. Moore DP, 2008, *Textbook of Clinical Neuropsychiatry* Second edition, London, Hodder Education, p.162-169.
7. Kaplan GB, Hammer RP, 2002, *Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry Basic Science and Clinical Implications*, Washington, American Psychiatric Publishing, Inc.p.201-222.
8. Herrmann N et al, 2004, The Role of Norepinephrine in the BPSD, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, p.261–276.
9. Robert PH et al, 2005, Grouping for BPSD: clinical and biological aspects, *European Psychiatry*, 20: p.490–496
10. Sadock BJ, Sadock VA, Pedro R, (Ed.), 2009, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, p.1167-1197.
11. Cummings JL, Psiquiatr JB, 2007, *The Neuropsychiatric disturbances in demential disorders or BPSD*, 56(2): p.81-82
12. Tonkonogy JM., Puente AE., 2009, *Localization of Clinical Syndromes in Neuropsychology and Neuroscience*, New York, Springer Publishing Company, p.621-666.
13. Lancto KL et al, 2001, Role of Serotonin in the BPSD, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13, p.5-21.
14. Tanaka Y et al, 2003, Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease, *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 17, No. 7, p.567-573
15. Kaufman DM, 2007, *Clinical Neurology for Psychiatrists*, 6th Ed, Philadelphia, Elsevier Inc. p.115-140.
16. Ames D et al, 2010, *Guide to the Psychiatry of Old Age*, Cambridge UK, Cambridge University Press, p.49-55.
17. Aupperle P, 2006, Management of aggression, agitation, and psychosis in dementia: Focus on atypical antipsychotics, *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, Volume 21, Number 2, March/April 2006, p.101-106
18. Coffey, Cummings JL, 2000, *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*, USA, American Psychiatric Press, Inc, p.491-529.
19. Cohen GD, Finkel SI, 2002, *BPSD Assisting the caregiver and managing the patient Geriatrics*, Volume 57, Number 11
20. Karen HW, 2008, Clinical Management of BPSD, *Medical Bulletin*, vol. 13, No 9, p.17-21.

21. LeClair. JK, Rivard MF, September 2009, BPSD and the use of Psychotropic Medications in Introduction to BPSD, in Rivard MF, Puxty J (Ed.), *A Handbook for Family Physicians* Second Edition, p.25-122.
22. Lichtenberg PA et al, 2003, *Handbook of Dementia, Psychological, Neurological, and Psychiatric Perspectives*, Canada, John Wiley & Sons, Inc.
23. Liu CY et al, 2007, BPSD in Taiwanese patients with Alzheimer's disease, *International Psychogeriatrics* 19:3, p. 605-613.
24. Mario M, Sartorius N, 2002, *Dementia Second Edition*, England, John Wiley & Sons Ltd, p.34-139.
25. Puxty JL et al, 2009, Brain and Behaviour in Introduction to BPSD, in Rivard MF, Puxty J (Ed.), *A Handbook for Family Physicians* Second Edition, p.25-122.
26. Puxty J et al, 2009, BPSD: Behavioural Problems throughout the Course of Dementia, in Rivard MF, Puxty J (Ed.), *Introduction to BPSD: A Handbook for Family Physicians* Second Edition, p.25-122.
27. Savva GM et al, 2009, Prevalence, correlates and course of BPSD in the population, *The British Journal of Psychiatry*, 194: p.212-219
28. Tarazi FI et al, 2005, *Neurological and Psychiatric Disorders From Bench to Bedside*, New Jersey, Humana Press Inc. p.51-59.

* Dokter umum, peserta PPDS I Ilmu Psikiatri FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

** Psikiater Konsultan, Guru Besar, staf pengajar pada Departemen/SMF Psikiatri FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya